Folien zur Aufzeichnung vom 15.05.2019

arzt CME

Kontrazeption

Kann Estradiolvalerat das neue Standardestrogen werden?

Prof. Dr. med. Inka Wiegratz

VivaNeo Kinderwunschpraxis Frankfurt

VivaNeo Kinderwunschzentrum Wiesbaden

Interessenkonflikte

Honorare für

Beratertätigkeit, Vorträge, Teilnahme an oder Durchführung von klinischen Studien:

- Bayer
- Jenapharm
- Merck
- TEVA
- Ferring
- Mylan
- MSD
- Gedeon Richter
- Dr. Kade
- Rottapharm Madaus
- MEDA
- Guerbet
- Laborarztpraxis Dres. med. Jochem, Walther und Kollegen

Agenda

- Unterschied Estradiol versus Ethinylestradiol
- Studiendaten: klinische Studien Phase II/III; Praxisstudien
- Kontrazeptive Effektivität
- Zykluskontrolle
- Hypermenorrhoe (heavy menstrual bleeding, HMB)
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Zusammenfassung

Agenda

- **Unterschied Estradiol versus Ethinylestradiol**
- Studiendaten: klinische Studien Phase II/III; Praxisstudien
- Kontrazeptive Effektivität
- Zykluskontrolle
- Hypermenorrhoe (heavy menstrual bleeding, HMB)
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Zusammenfassung

Welche Hormone benötigen wir für die Pille?

1. Hemmung der Ovulation

- Störung der Gonadotropin-Freisetzung und damit der Follikelreifung (EE,G)
- Hemmung des präovulatorischen LH-Gipfels (G)
- Direkte Hemmung der Ovarialfunktion (Nortesto-G)

2. Hemmung der Spermienaszension

- Erhöhung der Viskosität des Zervixschleims (G)
- Hemmung der Kapazitation der Spermien (G)

3. Störung des phasengerechten Aufbaus des Endometriums

- Hemmung der estrogeninduzierten Proliferation (G)
- Vorzeitige sekretorische Transformation (G)

4. Störung der zyklussynchronen Tubenfunktion

- Störung des Eitransports (EE,G)
- Veränderung der Tubensekrete (EE,G)

G

Hormonale Kontrazeptionsmethoden

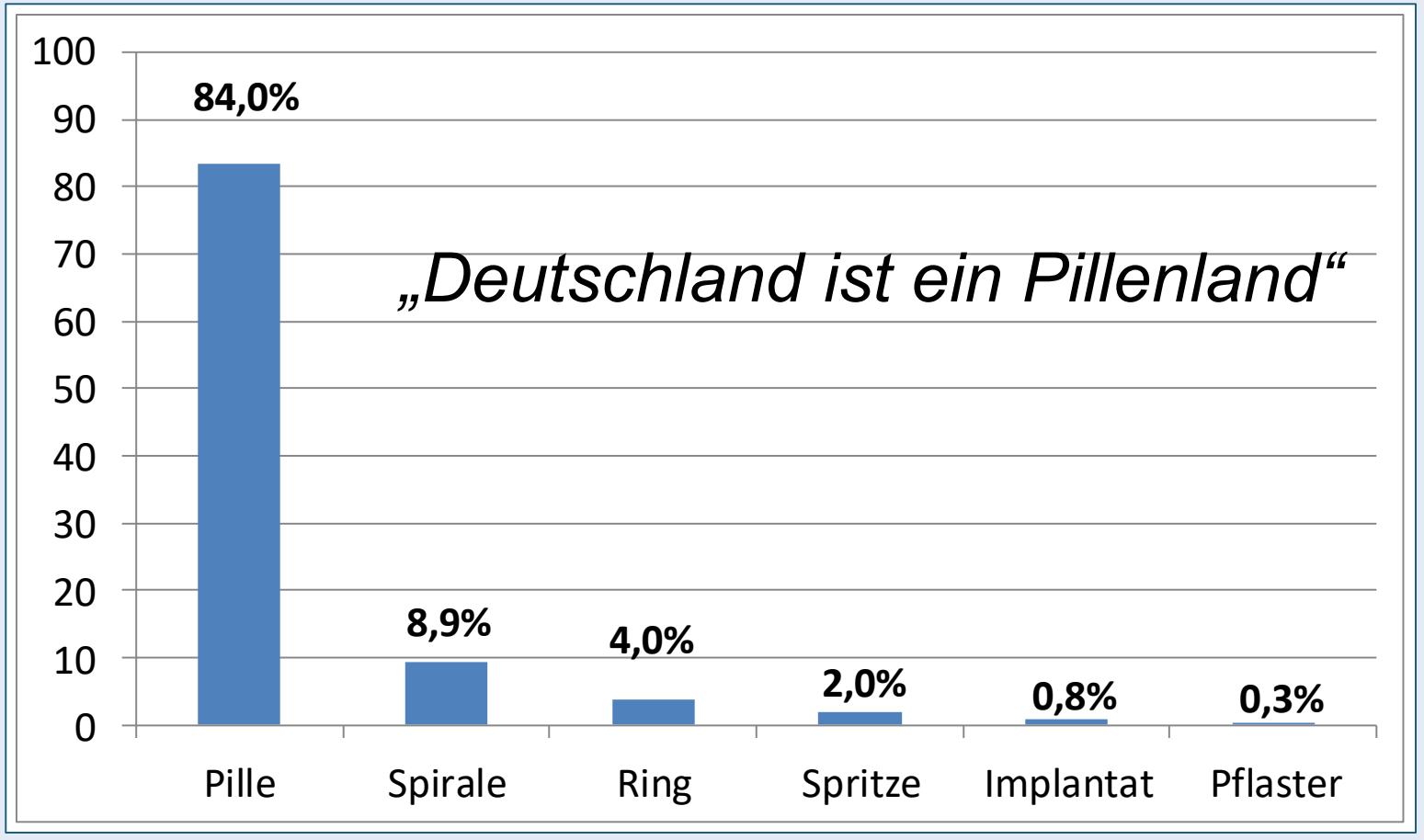
G

1. Ethinylestradiol (EE) **+ Gestagen**:	oral, td., vag.
2. Estradiol (valerat) **+ Gestagen:**	oral
3. **Gestagen**-Monotherapie:	oral, intrauterin, i.m., s.c.; Implantat

Kontrazeption in Deutschland

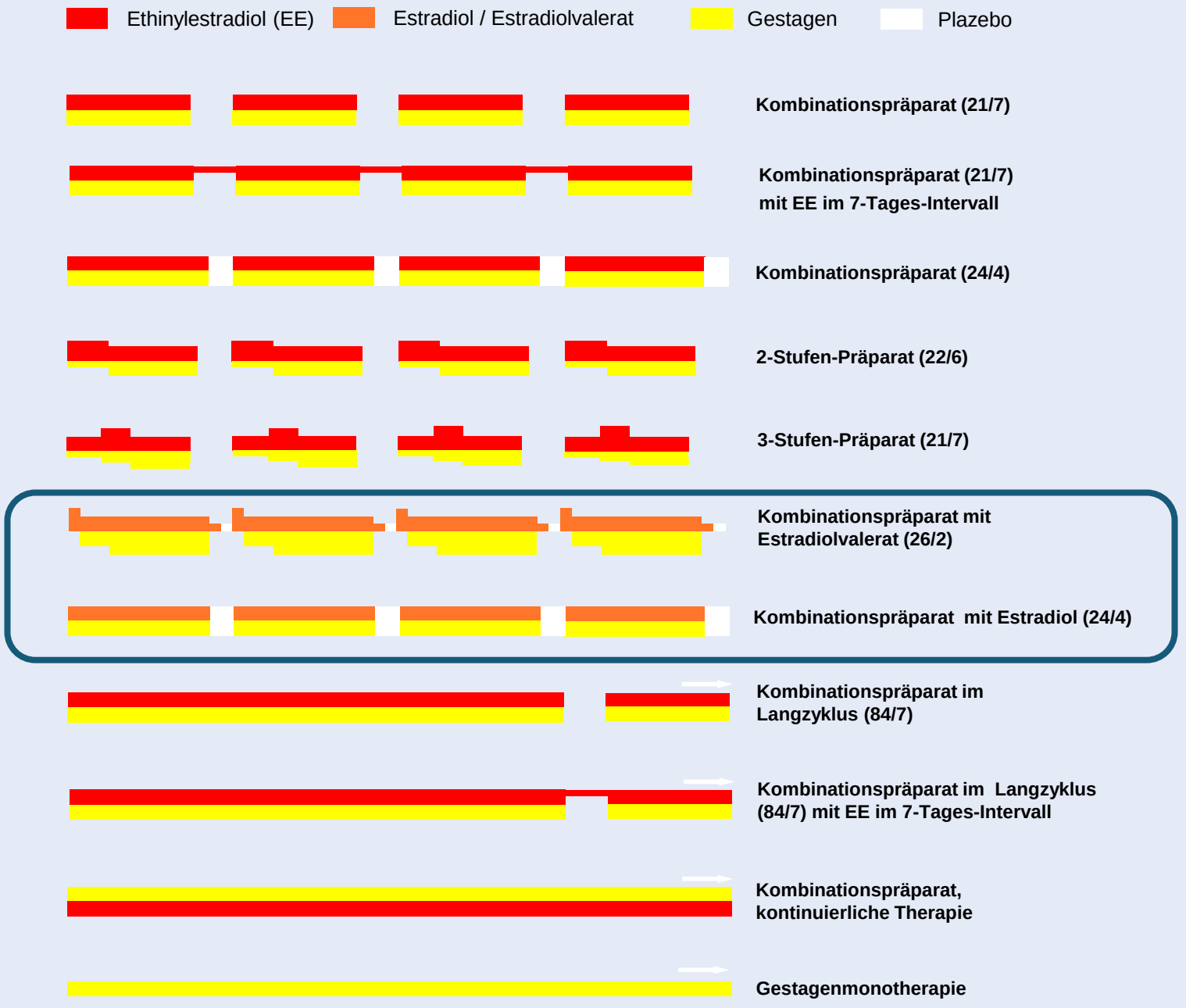
Verordnungen Juli 2016 – Juni 2017

ca. 76 Millionen Zyklen



Quelle: IMS Daten August 2017

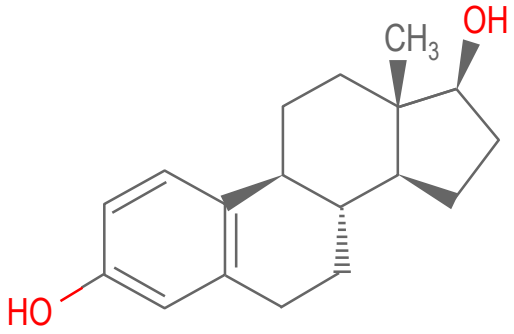
Verschiedene Präparatetypen zur hormonalen Kontrazeption



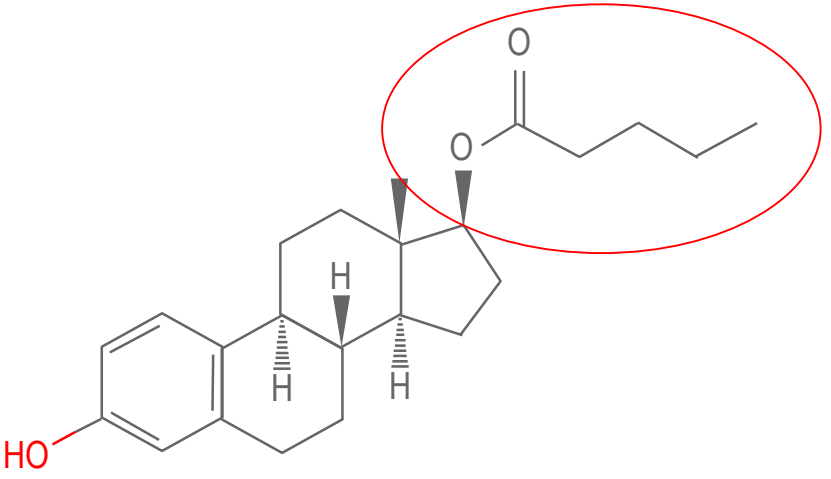
E2-Pillen

Warum E2-Pillen?

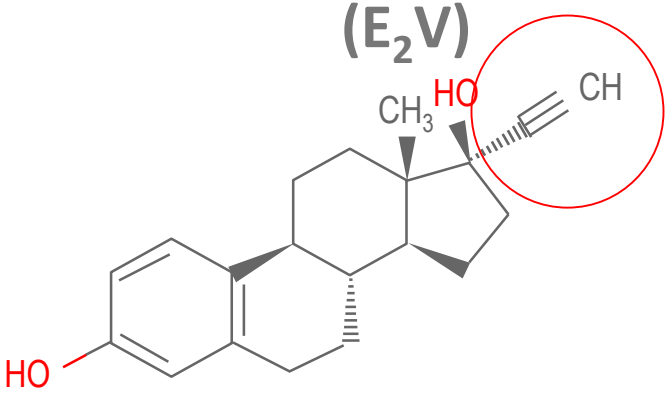
Strukturformel verschiedener Estrogene



17β-Estradiol (E_2)
= Endogenes Estradiol



Estradiolvalerat
(E_2V)



Ethinylestradiol
(EE)

Relative Potenz von E2 und EE

Effekte bei gewebsspezifischen und systemischen Parametern

		Hepatische Effekte[a]			Systemische Effekte[a]	
		SHBG[1]	Transcortin[1]	Angio-tensinogen[1]	Knochen-dichte[2]	FSH[1]
E2		1	1	1	1	1
EE		614	525	330	200	60–150
E2 1,5 mg oral	≈	**2 µg EE**	**3 µg EE**	**5 µg EE**	**8 µg EE**	**10–25 µg EE**

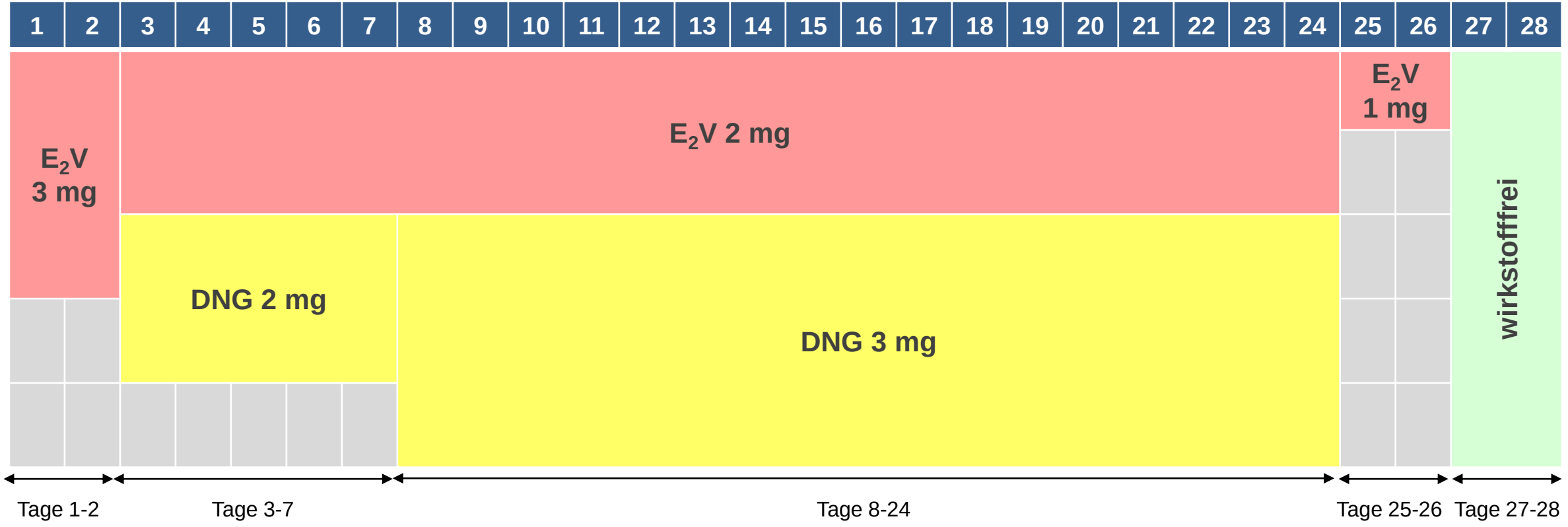
- In einigen Geweben induziert **EE 300 bis 600 mal stärkere Effekte als E2.**[1]
- Bei systemischen Parametern ist die **biologische Aktivität von EE etwa hundertmal höher.**

[a] Geschätzte relative biologische Aktivität, auf Estradiol normalisiert. **Die klinische Relevanz dieser Werte ist unbekannt.**
E2: Estradiol; EE: Ethinylestradiol; FSH: follikelstimulierendes Hormon; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin.

1 Mashchak CA et al. Am J Obstet Gynecol. 1982;144:511–518.
2 Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7. Aufl., 2005, S. 691.

E_2V/DNG in einem modernen Dosierungsschema[1]

- E_2V/DNG wird im **28-Tage-Blister ohne Einnahmepause** mit **einer Tablette täglich** angeboten, 26 Tabletten enthalten E_2V in der Kombination mit DNG bzw. E_2V allein, nur 2 Tabletten sind hormonfrei
- Durch das Absinken der DNG-Serumspiegel nach Tablette 24 kommt es in der Regel zum pünktlichen Einsetzen einer Hormonentzugsblutung



DNG – Dienogest; E_2V – Estradiolvalerat.

1. Kiley JW et al. Int J Womens Health 2011;3:281–286.

Klipping et al.: Drugs 2011; 11: 159-170

Veränderungen von Hämostasefaktoren unter E_2V/DNG

Offene randomisierte Crossover-Studie mit 32 Frauen (18-50 Jahre)

Parameter	E_2V / DNG	30 EE / 150 LNG	p
Fibrinogen	19,1%	29,5%	n.s
Faktor VII Aktivität	4,0%	7,9%	
Faktor VIII Aktivität	-0,9%	[illegible]	
Antithrombin Aktivität	0,1%	[illegible]	[illegible]
Protein C Aktivität	[illegible]	[illegible]	n.s.
Protein S Aktivität	[illegible]	0,2%	n.s.
APC-Re[illegible]	[illegible]%	-1,9%	n.s.
[illegible]	7,7%	39,3%	< 0,001
[illegible]gment 1+2	2,6%	35,7%	n.s.
[illegible]mer	37,3%	88,1%	< 0,01
Prothrombin (Faktor II)	10,7%	23,1%	n.s.

Klinisch relevant?

- E_2V/DNG oder 30 µg EE + 150 µg LNG über 3 Zyklen;
- nach 2 Washout-Zyklen wurde zum jeweils anderen Präparat (weitere Einnahme über 3 Zyklen) gewechselt.

Warum E2-Kombi-Pillen?

Ziele waren:

1) **Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen (VTE, ATE)**
2) **Gute Zykluskontrolle**
3) **Zusatznutzen**

Erfassung seltener Nebenwirkungen:

- **große Studien notwendig**
- **Anwendungsbeobachtung (nicht interventionell)**

Agenda

- Unterschied Estradiol versus Ethinylestradiol
- **Studiendaten: klinische Studien Phase II/III; Praxisstudien**
- Kontrazeptive Effektivität
- Zykluskontrolle
- Hypermenorrhoe (heavy menstrual bleeding, HMB)
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Zusammenfassung

E_2V/DNG: Umfangreiche Daten aus klinischen Studien der Phase II/III (1/3)

In klinischen Studien wurden mehr als 3.000 Frauen untersucht	
Kontrazeptive Wirksamkeit	E_2V/DNG gewährleistet eine hoch wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütung (n = 1.377)[1]
	E_2V/DNG gewährleistet auch eine hoch wirksame Empfängnisverhütung bei Frauen im Alter von 18–35 Jahren in Nordamerika (n= 490)[2]
Zykluskontrolle	E_2V/DNG zeigte ein zufriedenstellendes Blutungsprofil, das mit dem einphasiger EE-LNG-Kombinationspräparate (20 µg/100 µg) vergleichbar ist (n = 798; davon 399 unter E_2V/DNG)[3]

EE – Ethinylestradiol; N – Gesamtzahl der Studienteilnehmerinnen.

1. Palacios S et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;149:57–62; 2. Nelson A et al. J Womens Health (Larchmt) 2014;23:204–210; 3. Ahrendt HJ et al. Contraception 2009;80:436–444.

E_2V/DNG: Umfangreiche Daten aus klinischen Studien der Phase II/III (2/3)

In klinischen Studien wurden mehr als 3.000 Frauen untersucht

Starke Menstruationsblutung (HMB)	E_2V/DNG gewährleistet eine wirksame Therapie bei Frauen mit starker und/oder verlängerter Menstruationsblutung ohne organische Ursache (n = 231; davon 149 unter E_2V/DNG)[1]	HMB TRIALS
	E_2V/DNG gewährleistet eine hoch wirksame Therapie bei starker Menstruationsblutung, verlängerter Menstruationsblutung oder starker und verlängerter Menstruationsblutung ohne organische Ursache (n = 190; davon 120 unter E_2V/DNG)[2]	
Hormonentzugsbedingte Symptome	E_2V/DNG reduzierte die Häufigkeit und Intensität von hormonentzugsbedingten Kopf- und Unterleibsschmerzen in höherem Maß als EE/NGM (25 µg// 180/215/25 µg) im Regime 21/7 (n = 395; davon 191 unter E_2V/DNG)[3]	HARMONY I
	E_2V/DNG war dem 21/7-Regime mit EE/LNG (20 µg/100 µg) hinsichtlich der Verringerung der Häufigkeit und Intensität von Kopf- und Unterleibsschmerzen bis Zyklus 6 überlegen ($p < 0,0001$) (n = 441; davon 217 unter E_2V/DNG)[4]	HARMONY II
Dysmenorrhoe	E_2V/DNG sorgte – genau wie EE/LNG (20 µg/100 µg) - für eine erhebliche Besserung der Dysmenorrhoe bei Frauen mit primärer Dysmenorrhoe (n = 507; davon 234 unter E_2V/DNG)[5]	CALM

KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; EE/LNG – Ethinylestradiol/100 µg Levonorgestrel; EE/NGM - Ethinylestradiol/Norgestimat; HMB –heavy menstrual bleeding, starke Monatsblutung; 1. Fraser IS et al. Hum Reprod 2011;26:2698–2708; 2. Jensen JT et al. Obstet Gynecol 2011;117:777–787; 3. Jensen JT et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013;18:274–283; 4. Macìas G et al. J Obstet Gynaecol 2013;33:591–596; 5. Petraglia F et al. Int J Gynaecol Obstet 2014;125:270–274.

E_2V/DNG: Umfangreiche Daten aus klinischen Studien der Phase II/III (3/3)

In klinischen Studien wurden mehr als 3.000 Frauen untersucht	
KOK-bedingte sexuelle Funktionsstörung	Nach der Umstellung auf E_2V/DNG bzw. EE/LNG (30 µg/150µg) besserten sich bei Frauen mit KOK-bedingter sexueller Funktionsstörung die Symptome in Bezug auf sexuelle Lust und Erregung mit E_2V/DNG in gleicher Weise wie mit dem KOK mit androgenem Gestagen (n = 213; davon 106 unter E_2V/DNG)[1]
Metabolische und hämostatische Parameter	E_2V/DNG hatte minimalen Einfluss auf metabolische und hämostatische Parameter und einen günstigeren Effekt auf Lipidmarker als EE/LNG (30/40/30 µg//50/75/125 µg) (n = 58; davon 30 unter E_2V/DNG)[2]
	E_2V/DNG hatte den gleichen oder einen weniger ausgeprägten Effekt auf hämostatische Parameter als EE/LNG (30 µg/150 µg) (n = 32, davon 16 unter E_2V/DNG)[3]

KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; EE/LNG – Ethinylestradiol/Levonorgestrel,

1. Davis SR et al. J Sex Med 2013;10:3069–3079; 2. Junge W et al. Clin Drug Investig 2011;31:573–584; 3. Klipping C et al. Drugs R D

E_2V/DNG: Umfangreiche Daten aus Praxisstudien

In Praxisstudien haben >12.000 Frauen E_2V/DNG erhalten

Kardiovaskuläre Sicherheit	Im Vergleich zu LNG enthaltenden KOK oder anderen KOK wurde bei E_2V/DNG ein gleiches oder sogar geringeres Risiko gesicherter VTE festgestellt*[2] (n = 50.203; davon 10.191 unter E_2V/DNG)	INAS SCORE
Kontrazeptive Effektivität**	Die kontrazeptive Versagerrate unter E_2V/DNG war geringer als unter anderen KOK und KOK mit LNG. Die längere Estrogenphase und die kürzere hormonfreie Zeit können die kontrazeptive Effektivität im Vergleich zu anderen KOK verbessern[1]	
Fortsetzungsrate und Zufriedenheit**	Die Zeit bis zum Absetzen aufgrund von Blutungen war in der mit E_2V/DNG behandelten Gruppe signifikant länger als in der POP-Gruppe; Umstellung auf E_2V/DNG führte in der Praxis zu hohen Fortsetzungsraten und hoher Anwenderzufriedenheit – somit ist E_2V/DNG eine Alternative für Frauen, die mit ihrer aktuellen Pille nicht zufrieden sind (n = 3.150; davon 2.558 unter E_2V/DNG)[3]	CONTENT
Zykluskontrolle**	E_2V/DNG war mit einer besseren Akzeptanz des Blutungsprofils als POP verbunden. E_2V/DNG war im Vergleich zu POP auch mit kürzeren, leichteren und weniger schmerzhaften Blutungen verbunden (n = 3.150; davon 2.558 unter E_2V/DNG)[3]	

*Die europäischen Aufsichtsbehörden verlangten, dass zusätzliche Analysen durchgeführt werden, die ausschließlich auf der Europa-Kohorte basierten (Primäranalyse), da die Anwendung von E_2V/DNG in den USA gering war. Zum Ausgleich wurde die Nachbeobachtung in Europa erweitert. Nachbeobachtungsdaten sind noch nicht veröffentlicht.

**Sekundäre Endpunkte

KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; LNG – Levonorgestrel; POP – Progesteron-Only Pill (Gestagenpille); VTE – venöse Thromboembolie.

1. Barnett C et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:17–23; 2. Dinger J et al. Contraception 2016;94:328–339; 3. Briggs P et al. Int J Womens Health 2016;8:477–487.

Fazit Studiendaten:

Mehr als 15.000 Frauen wurden im Rahmen von Studien mit E_2V/DNG behandelt

Agenda

- Unterschied Estradiol versus Ethinylestradiol
- Studiendaten: klinische Studien Phase II/III; Praxisstudien
- **Kontrazeptive Effektivität**
- Zykluskontrolle
- Hypermenorrhoe (heavy menstrual bleeding, HMB)
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Zusammenfassung

Kontrazeptive Wirksamkeit und Effektivität: Zusammenfassung klinischer und praktischer Evidenzdaten

Studie	Anzahl Frauen unter E_2V/DNG	Wichtigste Erkenntnis	Pearl-Index für E_2V/DNG
Palacios et al.[1]	n = 1.377	E_2V/DNG sorgt für hoch wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütung bei Frauen im Alter von bis zu 50 Jahren (EU)	0,73 (unbereinigt) 0,34 (bereinigt)
Nelson et al.[2]	n = 490	E_2V/DNG sorgt für hoch wirksame Empfängnisverhütung bei Frauen im Alter von18–35 Jahren in Nordamerika	1,64 (unbereinigt)
Nelson et al.[3] (Gepoolte Analyse auf der Grundlage von Daten aus drei klinischen Studien[1,2,4])	n = 2.266	E_2V/DNG sorgt für zuverlässige und wirksame Empfängnisverhütung bei Frauen im Alter von 18–50 Jahren	0,79 (unbereinigt) 0,42 (bereinigt)
Barnett et al.[5] RWD INAS SCORE	n = 10.191 (n = 50.203 insgesamt)	Die kontrazeptive Versagerrate unter E_2V/DNG war geringer als unter anderen KOK und KOK mit LNG. Die längere Estrogenphase und die kürzere hormonfreie Zeit können die kontrazeptive Effektivität im Vergleich zu anderen KOK verbessern[1]	0,26*

*Kontrazeptive Fehlerraten in % insgesamt in der EU-Population.

KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum.

1. Palacios S et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;149:57–62; 2. Nelson A et al. J Womens Health (Larchmt) 2014;23:204–210; 3. Nelson A et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013;18:264-273; 4. Ahrendt HJ et al. Contraception 2009;80:436-444; 5. Barnett C et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:17–23.

Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien spiegeln nicht immer die routinemäßige klinische Praxis wider[1]

Wirksamkeit vs. Effektivität – eine Analogie:

Randomised clinical trial

14 Sekunden auf 100 Meter

- Ausgelegt auf die Messung des Nutzens einer Intervention unter **kontrollierten Bedingungen** = **Wirksamkeit**
- Unterliegt **strikten Aus- und Einschlusskriterien** wie Alter, keine Erkrankungen oder Begleitmedikation

Real-world study

>14 Sekunden auf 100 Meter

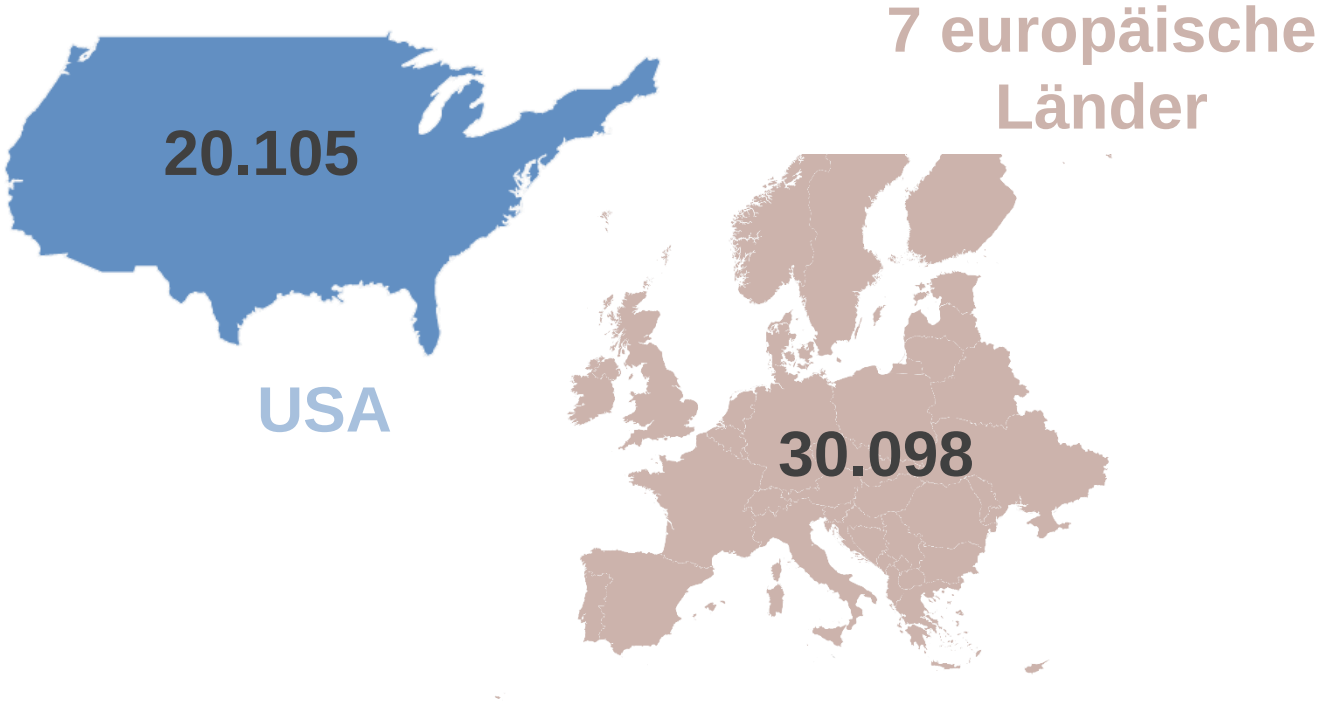
- Liefert Informationen über den Nutzen einer Intervention unter **Praxisbedingungen[1] = Effektivität**

1. Mahajan R. Int J Appl Basic Med Res 2015;82.

Eine aussagekräftige Studie an > 50.000 Frauen
mit neu verordnetem KOK[1,2]

INAS SCORE

Transatlantische, prospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie



Maximales individuelles Follow-up: 2–5,5 Jahre[1]

Kohorten

Europa

E_2V/DNG 9.791

Andere KOK 20.307

Davon LNG-KOK 3.736

USA

E_2V/DNG 400

Andere KOK 19.705

Davon LNG-KOK 2.060

> 100.000 Frauenjahre Beobachtung

KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; LNG – Levonorgestrel.

1. Dinger J et al. Contraception 2016;94:328-339; 2. Barnett C et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:17–23.

Eine aussagekräftige Studie an > 50.000 Frauen
mit neu verordnetem KOK*[1,2]

INAS SCORE

Primäres Studienziel

Vergleich des Auftretens **kardiovaskulärer Ereignisse** in zwei Kohorten: E_2V/DNG und andere KOK – plus eine Subgruppe aus LNG enthaltenden KOK

Venöse Thromboembolie (VTE)

Arterielle Thromboembolie (ATE)

Sekundäres Studienziel

Schwangerschaftsbezogene Parameter, einschließlich:

Kontrazeptive Effektivität von E_2V/DNG im Vergleich zu anderen KOK unter Praxisbedingungen

Rückkehr der Fertilität nach Absetzen von E_2V/DNG verglichen mit anderen KOK

* Erstanwenderinnen, Switcherinnen von einem anderen KOK, Neueinnahme nach einer Pause von 4 Wochen oder länger

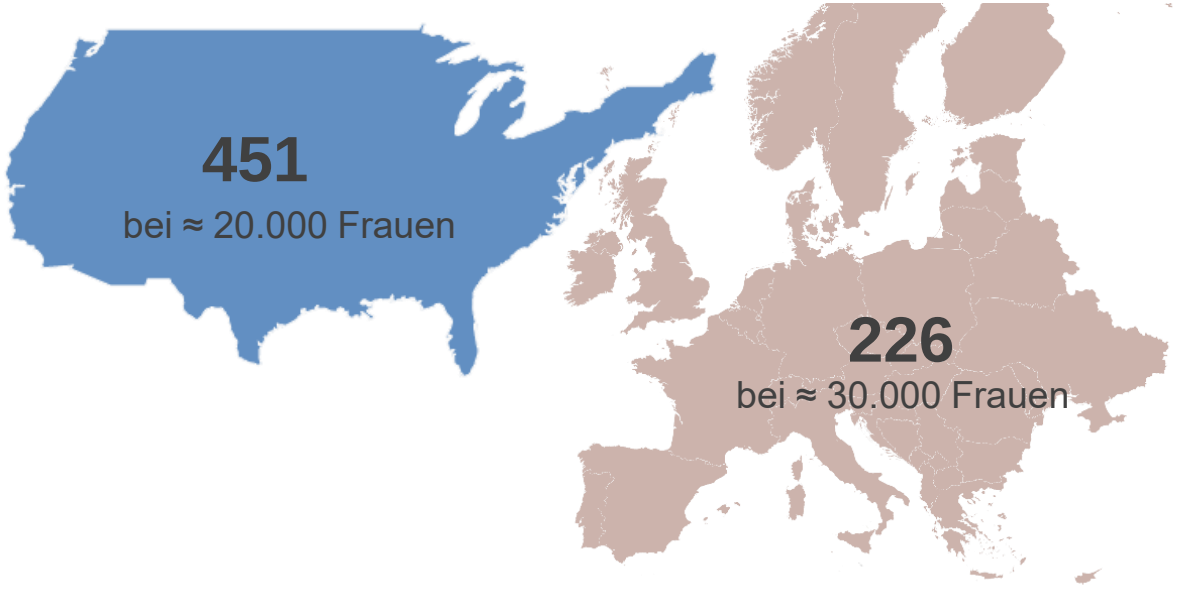
ATE – arterielle Thromboembolie; KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; LNG – Levonorgestrel; VTE – venöse Thromboembolie.

1. Dinger J et al. Contraception 2016;94:328-339; 2. Barnett C et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:17–23.

Kontrazeptive Versagerraten waren niedrig und unterschieden sich zwischen den USA und Europa[1]

INAS SCORE

Insgesamt wurden **677 ungeplante Schwangerschaften** gemeldet



50.203 Frauen
105.761 Frauenjahre

Die meisten ungeplanten Schwangerschaften ließen sich auf eine „nicht perfekte“ Anwendung zurückführen

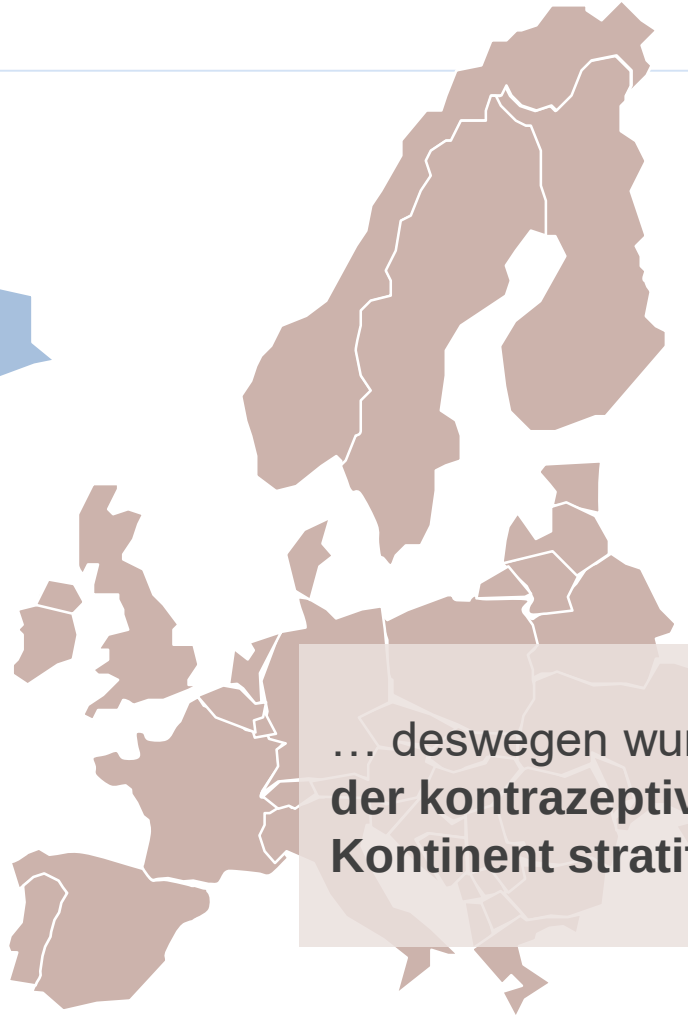
Diese Daten geben den Pearl-Index wieder.
OK – orales Kontrazeptivum; FJ – Frauenjahre.

1. Barnett C et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:17–23.

Kontrazeptive Versagerraten waren niedrig und unterschieden sich zwischen den USA und Europa[1]

INAS SCORE

Der **deutliche Unterschied** zwischen den Kontinenten macht eine **kombinierte Analyse praktisch sinnlos** …



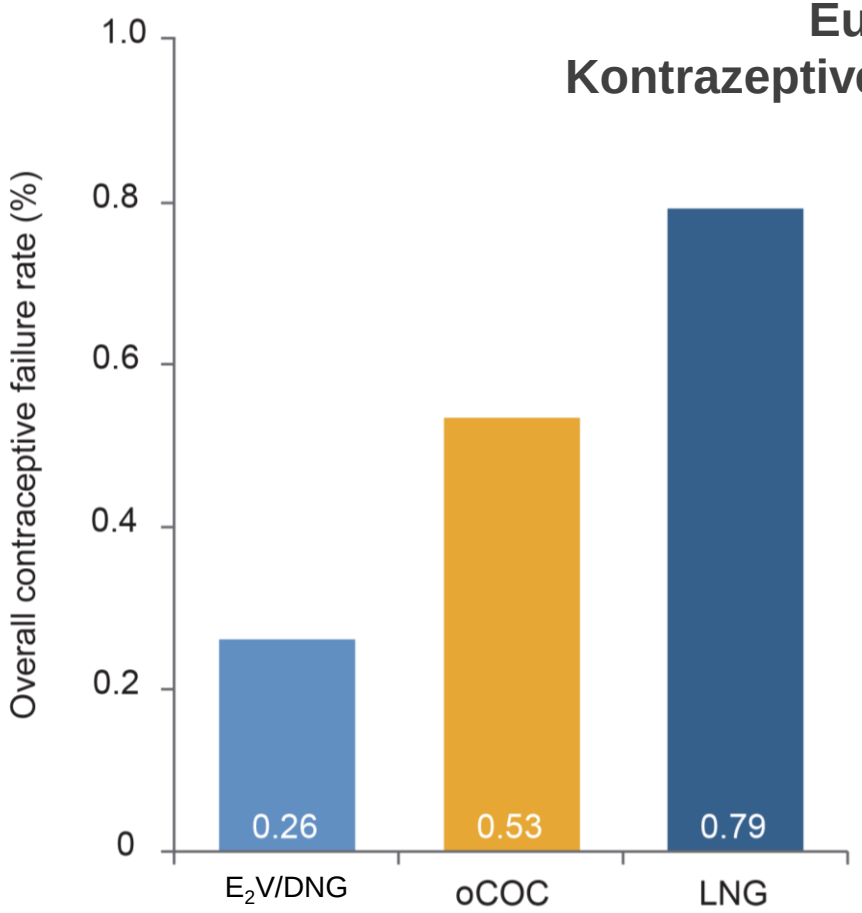
… deswegen wurden die **Analysen der kontrazeptiven Fehlerraten nach Kontinent stratifiziert**

1. Barnett C et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:17–23.

E_2V/DNG war im Vergleich zu anderen KOK und KOK mit LNG bei typischer Anwendung mit einer niedrigeren kontrazeptiven Versagerrate assoziiert[1]

INAS SCORE

Europäische Studienpopulation: Kontrazeptive Fehlerraten insgesamt für jede Kohorte



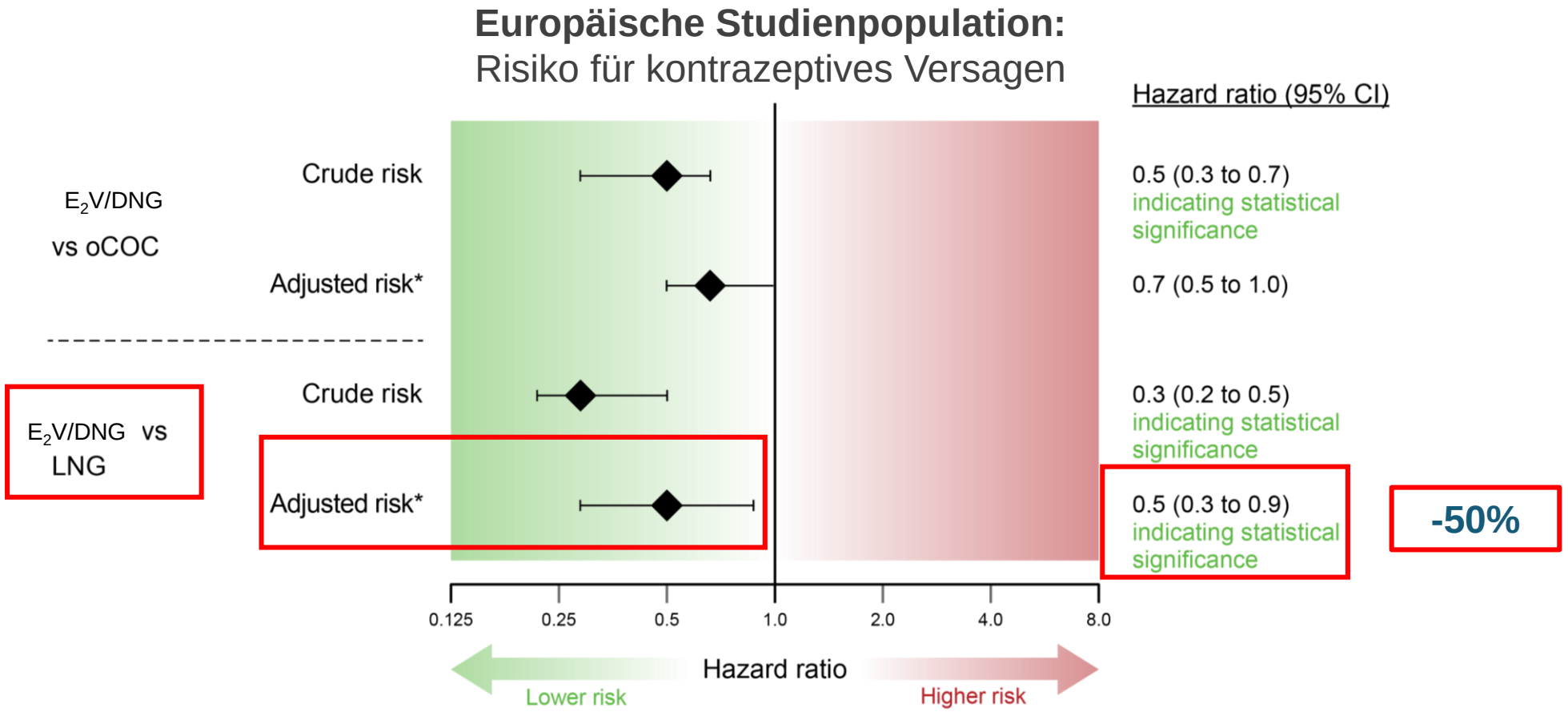
- Die längere Estrogenphase und der kürzere hormonfreie Zeitraum bei E_2V/DNG könnten eine bessere kontrazeptive Effektivität bieten als bei anderen KOK[1]
- Außerdem ist bekannt, dass Einnahmefehler bei 47 % der Frauen, die ein KOK im Schema 21/7 einnehmen, in der ersten Woche nach der Pause gemacht werden[2]

*Die europäischen Aufsichtsbehörden verlangten, dass zusätzliche Analysen durchgeführt werden, die ausschließlich auf der Europa-Kohorte basierten (Primäranalyse), da die Aufnahme von E2V/DNG in den USA niedrig war.
Zum Ausgleich wurde die Nachbeobachtung in Europa erweitert; endgültige Daten werden bald vorliegen.

KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; LNG – Levonorgestrel; aKOK – anderes kombiniertes orales Kontrazeptivum.

1. Barnett C et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:17–23. 2. Aubeny E et al., Europ Journal Contracep & Reprod Health Care, 9:4, 267-277

E_2V/DNG war mit dem gleichen oder sogar niedrigerem Risiko für kontrazeptives Versagen verbunden wie andere KOK sowie LNG enthaltende KOK[1]



*Bereinigt um vorab definierte prognostische Faktoren: Alter, Parität, Anwenderstatus (Beginn, Wechsel, Neubeginn) und Rauchen.

KI – Konfidenzintervall; KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; LNG – Levonorgestrel; aKOK – anderes kombiniertes orales Kontrazeptivum.

1. Barnett C et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:17–23.

Agenda

- Unterschied Estradiol versus Ethinylestradiol
- Studiendaten: klinische Studien Phase II/III; Praxisstudien
- Kontrazeptive Effektivität
- **Zykluskontrolle**
- Hypermenorrhoe (heavy menstrual bleeding, HMB)
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Zusammenfassung

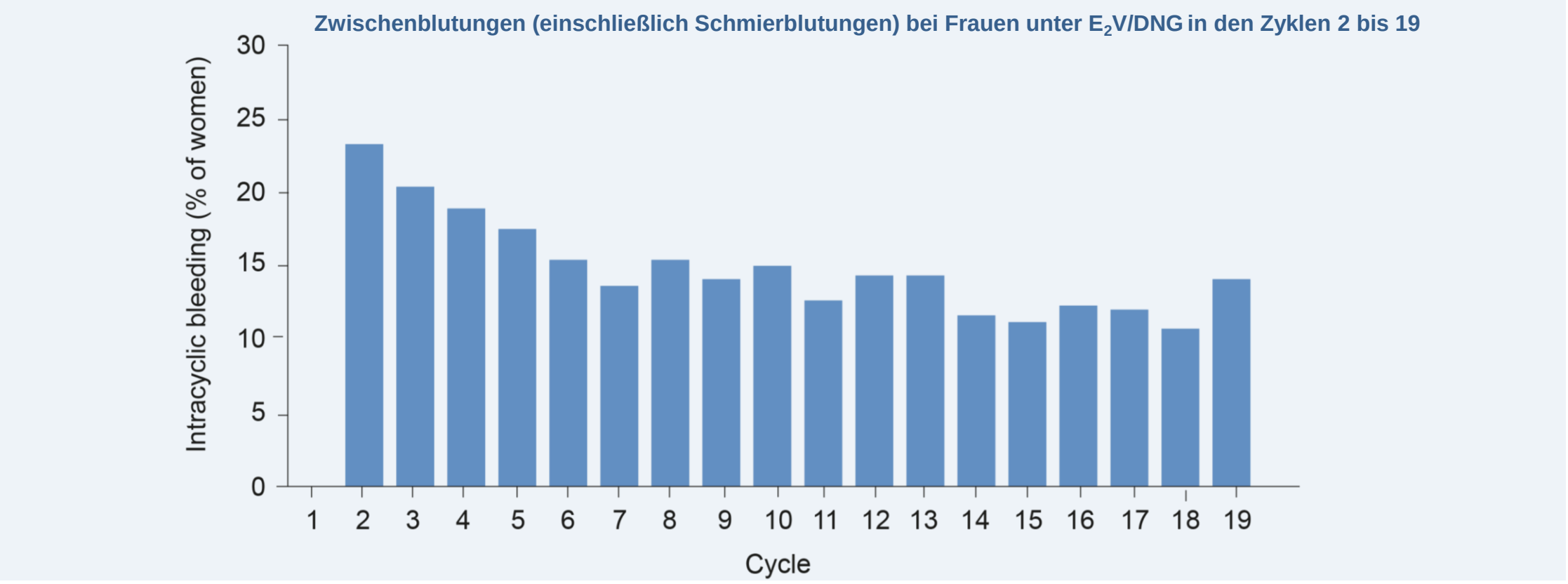
Zykluskontrolle: Zusammenfassung klinischer und praktischer Evidenzdaten

Studie	Anzahl Frauen unter E_2V/DNG	Wichtigste Erkenntnis
Ahrendt et al.[1]	n = 399 (n = 798 insgesamt)	E_2V/DNG zeigte in Bezug auf Blutungsmuster und Zykluskontrolle ein zufriedenstellendes Blutungsprofil, das mit dem von EE 20 µg/LNG 100 µg enthaltenden oralen Kontrazeptiva vergleichbar war
Nelson et al.[2] (Gepoolte Analyse auf der Grundlage von Daten aus drei klinischen Studien[1,3,4])	n = 2.266	Zwischenblutungen waren in den ersten Behandlungszyklen am häufigsten und nahmen im Zeitverlauf ab
Briggs et al.[5] CONTENT RWD	n = 2.558 (n = 3.150 insgesamt)	E_2V/DNG war unter Praxisbedingungen mit einer höheren Akzeptanz des Blutungsprofils verbunden als POP. E_2V/DNG war im Vergleich zu POP auch mit kürzeren, leichteren und weniger schmerzhaften Blutungen verbunden

EE – Ethinylestradiol; LNG – Levonorgestrel POP – Progestogen-Only Pill (Gestagenpille).

1. Ahrendt HJ et al. Contraception 2009;80:436-444; 2. Nelson A et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013;18:264-273; 3. Palacios S et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;149:57–62; 4. Nelson A et al. J Womens Health (Larchmt) 2014;23:204–210; 5. Briggs P et al. Int J Womens Health 2016;8:477-487.

Zwischenblutungen waren generell in den ersten Behandlungszyklen am häufigsten und nahmen im Zeitverlauf ab[1]



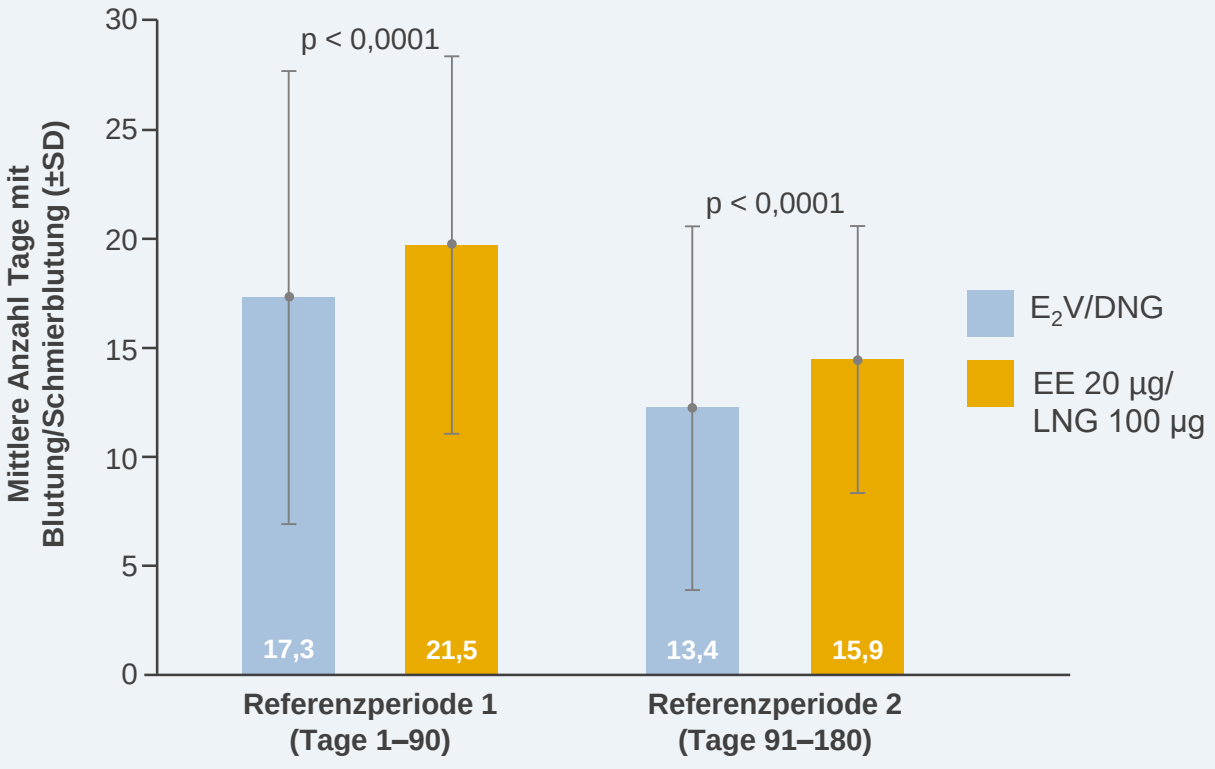
- Der Anteil der Frauen mit Zwischenblutungen in den Zyklen 2 bis 13 der Behandlung lag zwischen 13 und 23 %
- Zwischenblutungen waren generell in den ersten Behandlungszyklen am häufigsten und nahmen im Zeitverlauf ab

Da die Behandlung bei neuen Anwenderinnen am ersten Tag der Monatsblutung bzw. bei umstellenden Frauen am ersten Tag der Entzugsblutung begann, konnten Zwischenblutungen im ersten Behandlungszyklus nicht adäquat beurteilt werden.

1. Nelson A et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013;18:264–273.

E_2V/DNG war mit einem zufriedenstellenden Blutungsprofil verbunden, das mit jenem eines EE 20 µg/LNG 100 µg enthaltenden KOK vergleichbar war[1]

Auftreten von Tagen mit Blutung/Schmierblutung während der Behandlung mit E_2V/DNG und EE 20 µg/LNG 100 µg

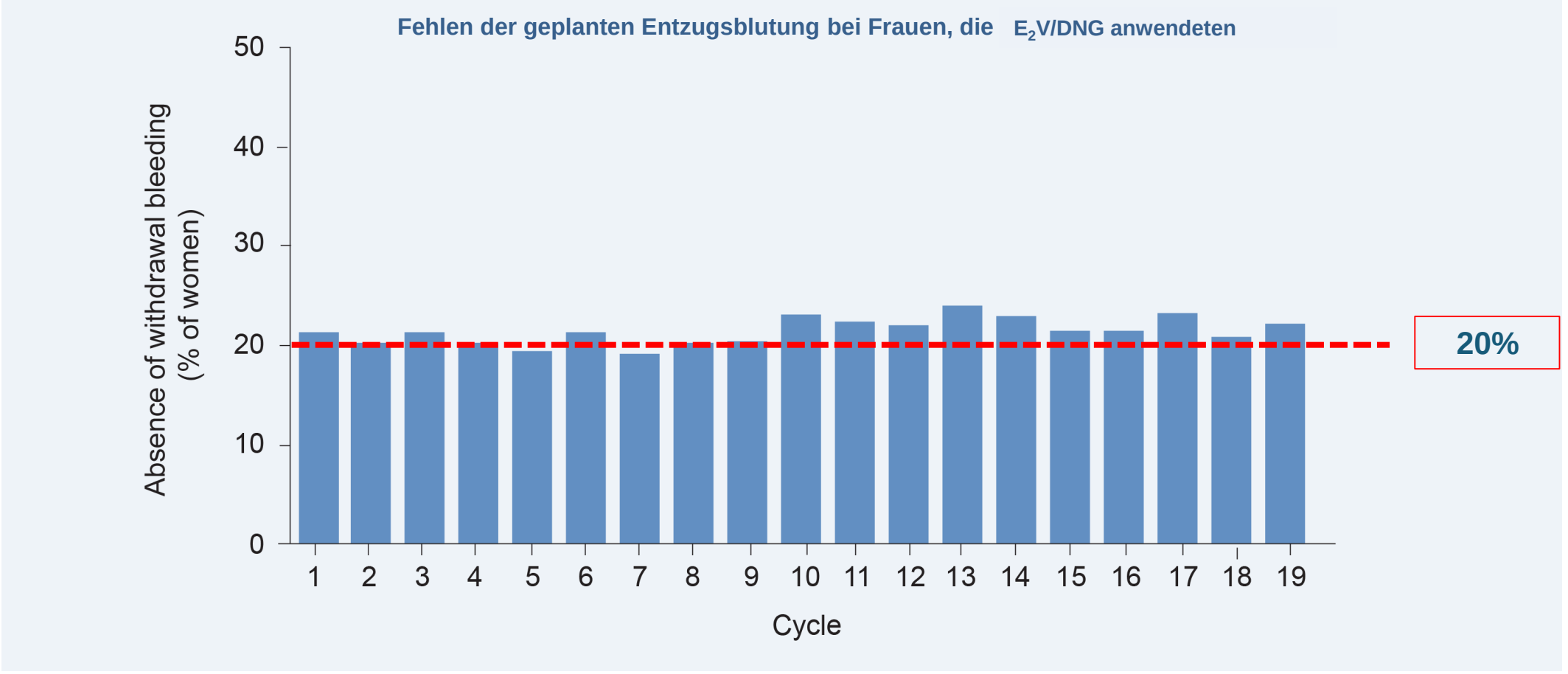


- Bei Frauen unter E_2V/DNG traten pro Referenzperiode signifikant weniger Tage mit Blutung/Schmierblutung auf als bei Frauen unter EE 20 µg/LNG 100 µg

KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; EE/LNG – Ethinylestradiol/Levonorgestrel; SD – Standardabweichung.

1. Ahrendt HJ et al. Contraception 2009;80:436–444.

Ausbleiben der Entzugsblutung: Silent menstruations[1]



- Zwischen 19 und 24 % der Frauen gaben an, dass die geplante Entzugsblutung ausblieb[1]

Da die Behandlung bei neuen Anwenderinnen am ersten Tag der Monatsblutung bzw. bei umstellenden Frauen am ersten Tag der Entzugsblutung begann, konnten Zwischenblutungen im ersten Behandlungszyklus nicht adäquat beurteilt werden.

1. Nelson A et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013;18:264–273.

Fazit

- **Zwischenblutung etwa vergleichbar mit 20 µg EE-KOKs[1]**
- **Rate an „Silent Menstruations“: etwa 20%**

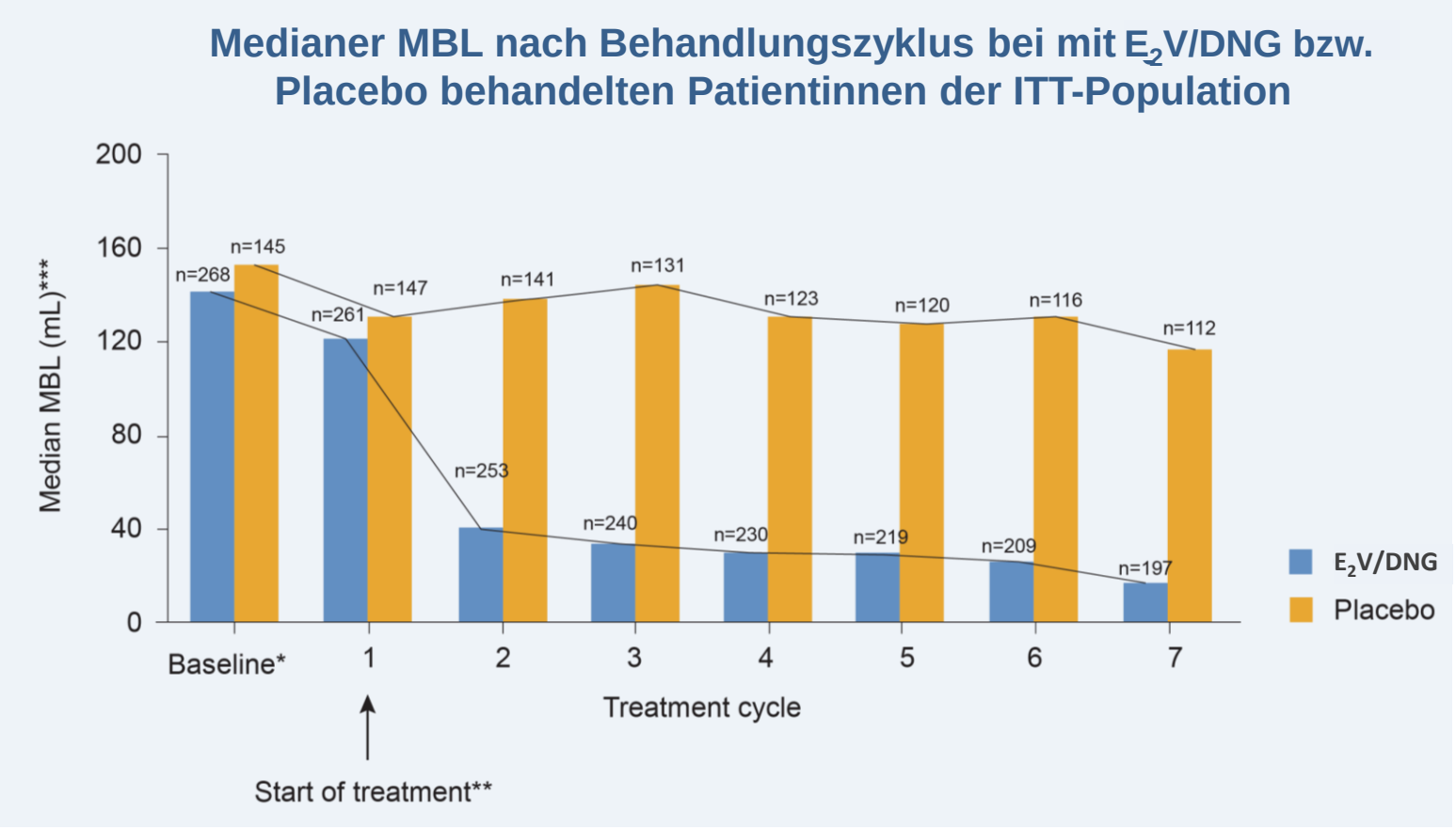
➡ Patientinnen müssen hierzu beraten werden (Compliance)

1. KOK: Kombinierte orale Kombinationspräparate

Agenda

- Unterschied Estradiol versus Ethinylestradiol
- Studiendaten: klinische Studien Phase II/III; Praxisstudien
- Kontrazeptive Effektivität
- Zykluskontrolle
- **Hypermenorrhoe (heavy menstrual bleeding, HMB)**
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Zusammenfassung

E_2V/DNG reduzierte rasch den Blutverlust während der Menstruation bei Frauen mit starker und/oder verlängerter Blutung[1]



Die Reduktion des MBL unter E_2V/DNG erfolgte rasch, bereits bei der ersten Entzugsblutung nach Therapiebeginn, und wurde über die gesamte Behandlungsdauer aufrecht erhalten.

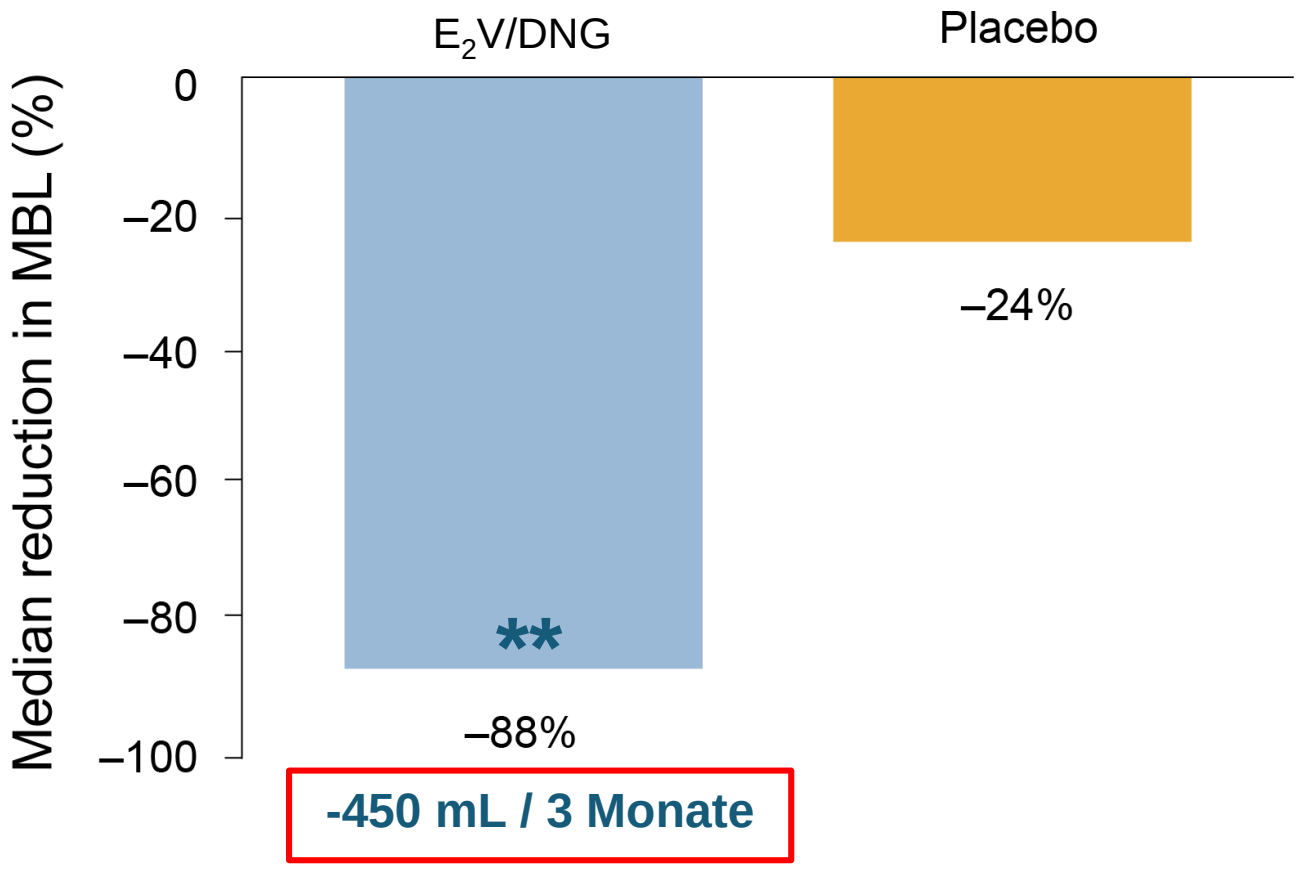
*Für Vergleichszwecke wurde der Ausgangswert errechnet als (MBL-Menge während der 90-tägigen Einleitungsphase/90) × 28; **Der während Behandlungszyklus 1 festgestellte MBL stellt die physiologische Menstruationsblutung (die den Beginn der Behandlung auslöst) plus eine möglicherweise auftretende Zwischenblutung dar; ***Gesamter Blutverlust in den 28-tägigen Behandlungszyklen.

ITT – Intention to Treat; MBL – Menstrual Blood Loss (Blutverlust während der Menstruation).

1. Fraser IS et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011;16:258–269.

E_2V/DNG war nach 6 Behandlungsmonaten bei der Reduktion des medianen Blutverlusts während der Menstruation unabhängig vom Ausgangszustand wirksamer als Placebo[1]

Mediane MBL-Reduktion nach 6 Monaten Behandlung mit E_2V/DNG oder Placebo



- Die mittlere Reduktion des MBL pro 90 Tage von Baseline bis zur 90-tägigen Wirksamkeitsphase betrug 414 ±373 ml bei E_2V/DNG und 109 ±300 ml bei Placebo ($p < 0{,}0001$)
- Entsprechende Daten in der Subgruppe von Frauen mit übermäßiger HMB waren 454 ±375 ml bei E_2V/DNG und 118 ±302 ml bei Placebo ($p < 0{,}0001$)

HMB – starke Menstruationsblutung; MBL – Menstrual Blood Loss (Blutverlust während der Menstruation).

1. Fraser IS et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011;16:258-269.

** p<0,0001

Indikationen von E_2V/DNG

1. Orale Kontrazeption
2. Behandlung starker Menstruationsblutungen ohne organische Ursache bei Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen

Agenda

- Unterschied Estradiol versus Ethinylestradiol
- Studiendaten: klinische Studien Phase II/III; Praxisstudien
- Kontrazeptive Effektivität
- Zykluskontrolle
- Hypermenorrhoe (heavy menstrual bleeding, HMB)
- **Kardiovaskuläre Ereignisse**
- Zusammenfassung

Eine aussagekräftige Studie an > 50.000 Frauen mit neu verordnetem KOK[1,2]

INAS SCORE RWD

Maximales individuelles Follow-up: 2–5,5 Jahre[1]

USA

7 europäische Länder

Kohorten

Europa

E_2V/DNG 9.791

Andere KOK 20.307

Davon LNG-KOK 3.736

USA

E_2V/DNG 400

Andere KOK 19.705

Davon LNG-KOK 2.060

> 100.000 Frauenjahre Beobachtung

KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; LNG – Levonorgestrel.

1. Dinger J et al. Contraception 2016;94:328-339; 2. Barnett C et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:17–23.

Beurteilung des kardiovaskulären Risikos bei der Anwendung von E_2V/DNG im Vergleich zu anderen KOK in der klinischen Routinepraxis[1]

INAS SCORE

Primäres Studienziel

Beurteilung **kardiovaskulärer Risiken** bei Kurz- und Langzeitanwendung von **E_2V/DNG** und **anderen KOK** an einer Studienpopulation, die die **tatsächlichen Anwenderinnen** der jeweiligen Präparate **repräsentiert**

Venöse Thromboembolie, z. B.
- **Tiefe Venenthrombose**
- **Lungenembolie**

Arterielle Thromboembolie, z. B.
- **Akuter Myokardinfarkt**
- **Zerebrovaskuläre Ereignisse**

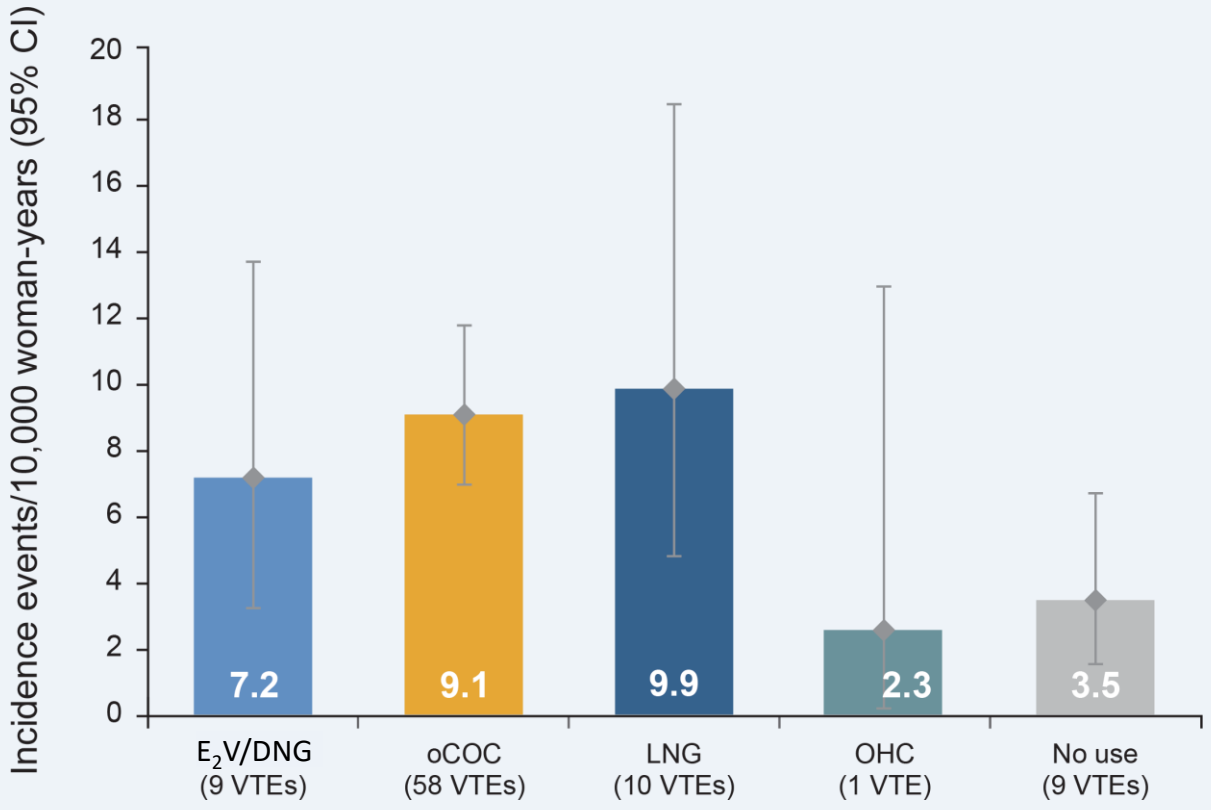
Auch alle anderen **schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse** wurden analysiert

KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum.

1. Dinger J et al. Contraception 2016;94:328-339.

Die Inzidenzrate gesicherter VTE war bei E_2V/DNG niedriger als bei anderen KOK, einschließlich LNG enthaltender KOK[1]

Kombinierte europäische und US-amerikanische Studienpopulationen



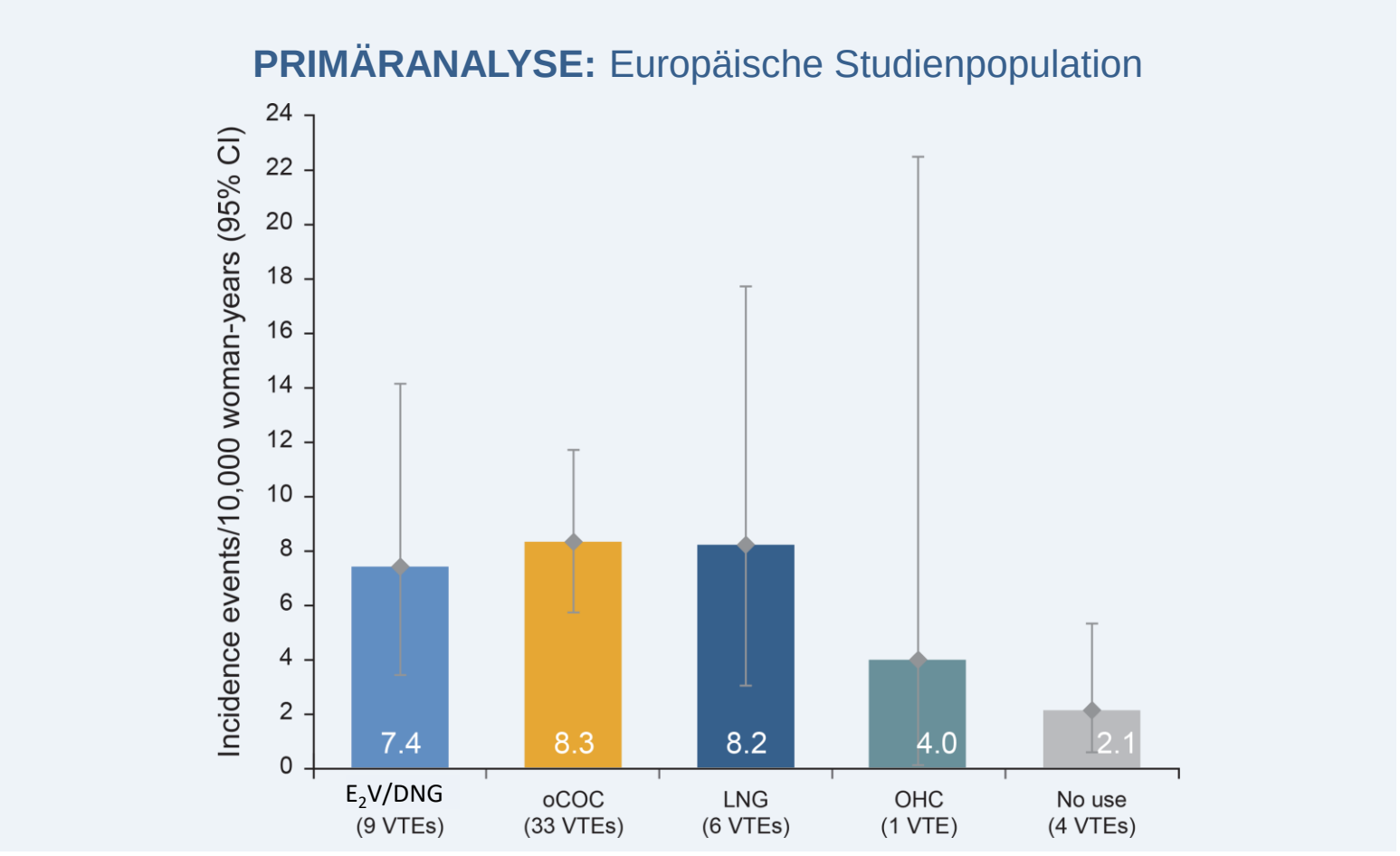
Insgesamt wurden 77 VTE festgestellt

- Bei 26 der 77 gesicherten VTE-Fälle (34 %) wurde eine Lungenembolie festgestellt

CI – Konfidenzintervall; COC – kombiniertes orales Kontrazeptivum; LNG – Levonorgestrel; oCOC – anderes kombiniertes orales Kontrazeptivum; OHC – andere hormonelle Kontrazeptiva; VTE – venöse Thromboembolie.

1. Dinger J et al. Contraception 2016;94:328-339.

Die Inzidenzrate gesicherter VTE war bei E_2V/DNG niedriger als bei anderen KOK, einschließlich LNG enthaltender KOK[1]



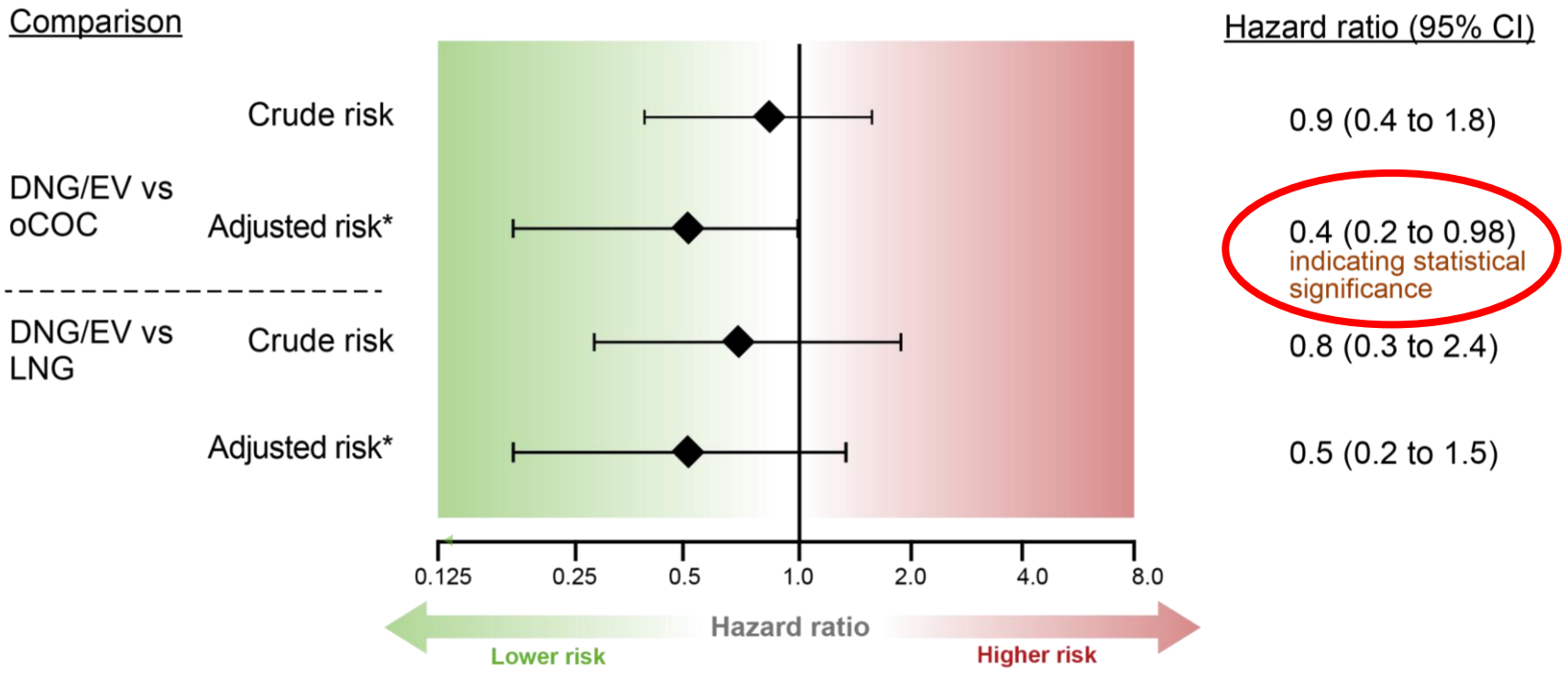
47 gesicherte VTE

CI – Konfidenzintervall; COC – kombiniertes orales Kontrazeptivum; LNG – Levonorgestrel; oCOC – anderes kombiniertes orales Kontrazeptivum; OHC – andere hormonelle Kontrazeptiva; VTE – venöse Thromboembolie.

1. Dinger J et al. Contraception 2016;94:328-339.

Im Vergleich zu LNG enthaltenden KOK oder anderen KOK wurde bei E_2V/DNG ein gleiches oder sogar geringeres Risiko gesicherter VTE festgestellt[1]

PRIMÄRANALYSE: Europäische Studienpopulation



*Bereinigt um Alter, BMI, Dauer der gegenwärtigen Anwendung und familiäre Vorgeschichte für VTE.

KI – Konfidenzintervall; KOK – kombiniertes orales Kontrazeptivum; EV – Estradiolvalerat; LNG – Levonorgestrel; aKOK – anderes kombiniertes orales Kontrazeptivum; VTE – venöse Thromboembolie.

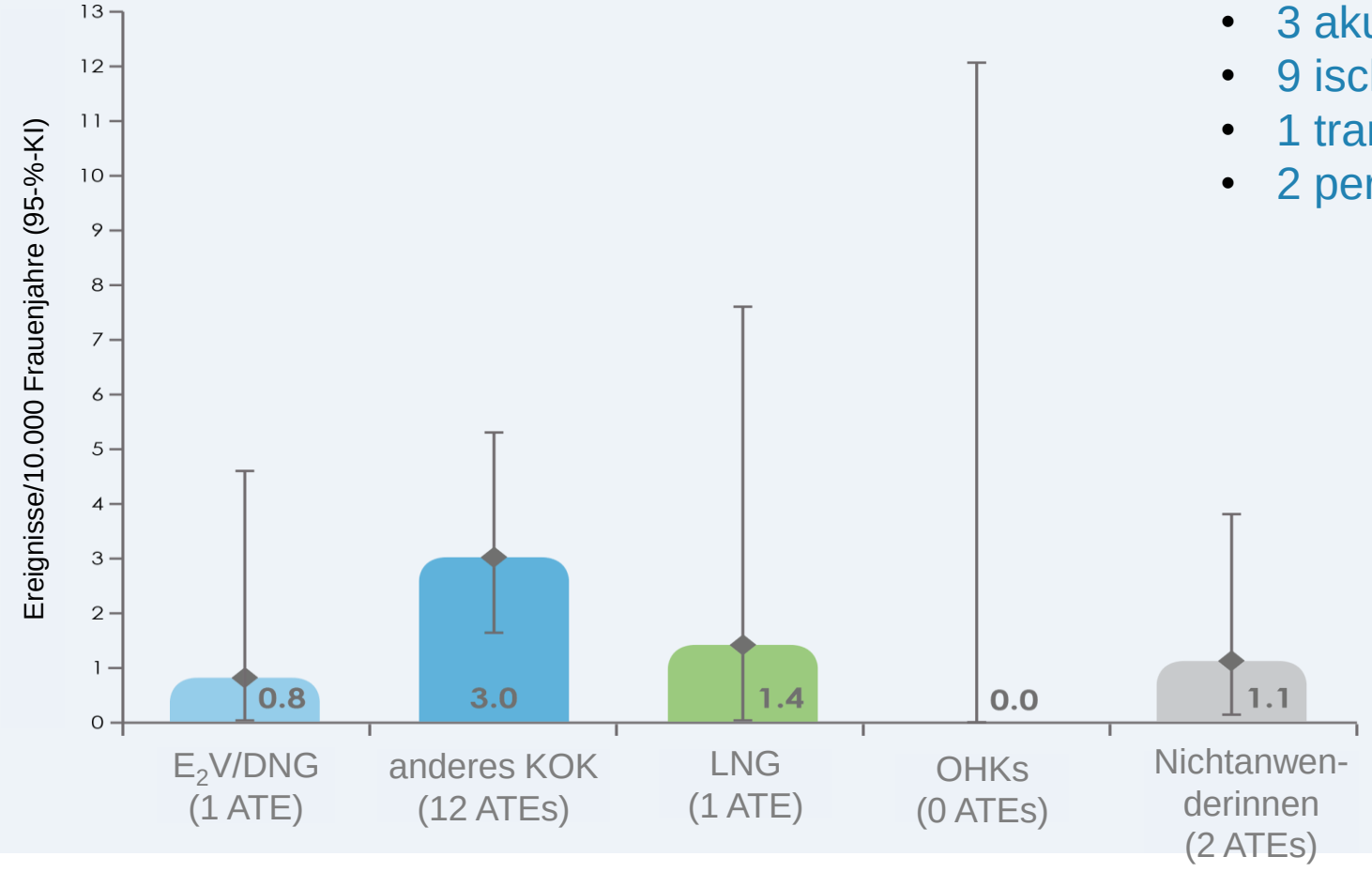
1. Dinger J et al. Contraception 2016;94:328-339.

VTE-Risiko kombinierter hormonaler Kontrazeptiva

Gestagen im KHK (Ethinylestradiol-haltiges Kombinationspräparat, sofern nicht anders angegeben)	**Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel**	**Geschätzte Inzidenz (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)**
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen	-	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat / Norethisteron	1,0	5–7
Dienogest	**1,6**	**8-11**
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinon / Nomegestrolacetat (E2)	Noch zu bestätigen[1]	Noch zu bestätigen[1]

Die Inzidenzrate* gesicherter ATE war bei E_2V/DNG niedriger als bei anderen KOK, einschließlich LNG enthaltender KOK[1]

PRIMÄRANALYSE: Europäische Studienpopulation



15 ATE wurden beobachtet:

- 3 akute Myokardinfarkte
- 9 ischämische Insulte
- 1 transitorische ischämische Attacke
- 2 periphere ATE

*Inzidenzraten: pro 10.000 Frauenjahre

1. Dinger J et al. Contraception 2016;94:328-339.

Agenda

- Unterschied Estradiol versus Ehinylestradiol
- Studiendaten: klinische Studien Phase II/III; Praxisstudien
- Kontrazeptive Effektivität
- Zykluskontrolle
- Hypermenorrhoe (heavy menstrual bleeding, HMB)
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- **Zusammenfassung**

Zusammenfassung

- **Effektive Kontrazeption:** PI 0,42 (perfekte Anwendung)
  PI 0,79 (übliche Anwendung)
  INAS Score: 0,26% Versagerrate (EU)

- **Zykluskontrolle:** Zwischenblutungen:15-20% ➡ 10-12%
  Silent menstruations: 20%

Zusammenfassung

- **Hypermenorrhoe:** **Schnelle und signifikante Reduktion des MBL um etwa 450 mL / 3 Monate**

➡ **Zusatzindikation:**
Behandlung starker Menstruationsblutungen ohne organische Ursache bei Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen.

- **Kardiovaskuläre Ereignisse:** **VTE 7,2 / 10.000 Frauen jährlich (EU+USA)**
  VTE 7,4 / 10.000 Frauen jährlich (EU only)

Die wichtigste Strategie zur Risikoreduktion

Wer ein Risiko hat, bekommt
ÜBERHAUPT KEINE
Kombi-Pille!

Folie von Dr. K. Schaudig