

# Pharmakologischer Vergleich von Dienogest und Nomegestrolacetat

M. Birkhäuser, P. Hadji, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

***Dienogest (DNG) als Monosubstanz wird seit Kurzem zur medikamentösen Therapie der Endometriose verwendet und ist seit Jahren in Kombination mit Ethinylestradiol (EE) für die Kontrazeption sowie in Kombination mit Estradiolvalerat (E2V) für die HRT eingeführt. Nomegestrolacetat (NOMAC) war bislang in Deutschland nicht verfügbar. Die beiden Substanzen werden im Folgenden hinsichtlich ihrer chemischen Struktur, ihrer Pharmakokinetik und ihrer Effekte im Körper verglichen.***

DNG und NOMAC sind die Gestagene der ersten auf Estradiol (E2) basierenden kontrazeptiven Kombinationspillen, in den Dosierungen von etwa 2 mg für DNG bei Kombination mit 2 mg E2V in einem vierphasigen bzw. 2,5 mg für NOMAC mit 1,5 mg unverestertem E2 in einem monophasischen Schema. Diese neuen Kontrazeptiva dürften sich vor allem durch die Unterschiede zwischen EE und E2 von den herkömmlichen Pillen unterscheiden, wobei klinische Endpunktstudien noch fehlen. Die spezielle Pharmakologie der beiden Gestagene war eine Voraussetzung für die Entwicklung dieser Pillen und ist für deren Nutzen-Risiko-Profil maßgebend mit entscheidend. Ausführliche Übersichten dazu finden sich z. B. in der weiterführenden Literatur (1–3).

## Chemische Struktur

Hinsichtlich der chemischen Struktur ist DNG ein 19-Nortestosteron-Derivat, hat jedoch im Gegensatz zu allen anderen Gestagenen dieser Gruppe keine 17 $\alpha$ -Ethinyl-, sondern eine 17-Cyanomethyl(CNCH<sub>3</sub>)-Gruppe. Dies lässt eine geringere hepatische Aktivität erwarten, z. B. hinsichtlich negativer metabolischer Effekte (Lipid- und Glukosestoffwechsel) oder unerwünschter Reaktionen mit dem Cytochrom-P450-Enzymsystem. Schwache Interaktionen sind jedoch

nicht auszuschließen, weshalb derzeit noch die üblichen Einschränkungen hinsichtlich Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln gelten. Studien dazu sind jedoch im Gange.

NOMAC ist das erste in Deutschland verfügbare 19-Norprogesteron-Derivat. D. h. die anguläre Methylgruppe fehlt zwischen den Steroidringen A und B. Diese Gestagene gelten als stärkste progestagene Substanzen. Sie haben eine starke Bindung und hohe Aktivität am Progesteronrezeptor. In Frankreich wird NOMAC bereits als Monosubstanz (Implantat) in der Kontrazeption oder zur Behandlung von Mastopathien und in Kombination mit (zumeist transdermalem) Estradiol zur HRT eingesetzt, Letzteres bevorzugt auch bei Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, da aufgrund der engen Strukturverwandtschaft zu Progesteron eine weitgehende metabolische Neutralität erwartet wird.

## Pharmakokinetik

Die beiden Gestagene unterscheiden sich stark in der Pharmakokinetik, vor allem hinsichtlich der Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ), die für DNG bei 10 h, für NOMAC bei 50 h liegt. Eine Kumulation ist somit für DNG nicht zu erwarten, ist aber auch für

NOMAC, das vorwiegend biliär eliminiert wird, nur bei stark eingeschränkter Leberfunktion zu beachten. Die Unterschiede in der Eliminationshalbwertszeit sind mit ein Grund dafür, dass in Kombination mit E2 bei Frauen in der reproduktiven Lebensphase eine schnelle und dann andauernde endometriale Stabilität auf niedrigerem Proliferationsniveau und damit eine akzeptable Zyklusstabilität erreicht wird. Für DNG gelingt dies nur mit einer vierphasigen Pille.

## Rezeptoraktivitäten

Beide Gestagene haben ähnliche Rezeptoraktivitäten, nämlich keine relevanten Wirkungen auf Glukokortikoid- und Aldosteronrezeptor bei gleichzeitig Androgenrezeptor-inhibierender Wirkung – Letztere deutlich stärker für DNG. Klinisch am wichtigsten ist die ausgesprochen starke progestagene Wirkung, d. h. starke endometriale Wirksamkeit sowohl von DNG als auch von NOMAC. Dies ist die vermutlich wichtigste Voraussetzung für die Anwendbarkeit in den E2-Pillen, da eine schnelle sekretorische Transformation mit Weiterentwicklung zum atrophischen Endometrium erreicht werden kann, wie in experimentellen und klinischen Studien gezeigt werden konnte.

## Ovarielle Effekte

Hinsichtlich der ovariellen Effekte wurde auf Basis von Progesteron- und Follikelmessungen die Ovulationshemmdosis für DNG mit 2 mg/die und für NOMAC für 1,25 mg/die bestimmt. Dabei wird für DNG ein geringerer FSH-inhibierender Effekt beobachtet, mit der Konsequenz, dass bei Anwendung in Monotherapie zur Endometriose-

behandlung noch Estradiolspiegel zwischen 30 und 60 pg/ml gemessen werden können. So werden im Gegensatz zur Behandlung mit GnRH-Analoga Estrogenmangelwirkungen wie etwa Hitzewallungen oder Knochenverlust vermieden. Für die Kontrazeption sind vermutlich auch direkte ovarielle Effekte von Bedeutung.

## Effekte in der Brust

Offene Fragen verbleiben zur Wirkung in der Brust. Nachdem bei Kombination mit Estrogen zumindest für die HRT immer deutlicher wird, dass ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, wenn auch in absoluten Zahlen gering, vorrangig durch die Gestagenkomponente hervorgerufen wird, ist es bisher unklar, inwieweit sich die Gestagene tatsächlich unterscheiden. Aufgrund der Anwendung von DNG und NOMAC nun auch in E2-basierten Pillen erhält diese Frage für die Kontrazeption größere Bedeutung.

## Metabolische und vaskuläre Effekte

Metabolische Effekte hinsichtlich der Wirkung auf Gerinnungsparameter werden für die beiden E2-basierten Pillen in der Dezember-Ausgabe des FRAUENARZT beschrieben. Auch bei Anwendung der beiden Gestagene als Monosubstanz sind die Effekte ausgesprochen gering und bleiben in den Normbereichen der entsprechenden Surrogatparameter. Speziell für DNG wurden dabei sehr hohe Dosierungen untersucht – bis 20 mg zeigten sich bei sechsmonatiger Anwendung keine relevanten Effekte.

Auch experimentelle Untersuchungen zu direkt arteriell-vaskulären Effekten (wie indirekte Messung der NO-Produktion oder Gefäßreaktivität im Acetylcholintest) zeigen Neutralität, d. h. bei Kombination mit Estradiol sollten dessen bekannte kardiovaskulär-protektive Effekte erhalten bleiben.

Man sollte somit in den groß angelegten Studien, die für beide neuen

Pillen derzeit anlaufen, den Nachweis einer guten (arteriell-)kardiovaskulären Verträglichkeit erwarten, nicht nur aufgrund der natürlichen Estrogenkomponente, sondern auch was den Einfluss der beiden Gestagene betrifft. Schwieriger gestaltet sich die Beurteilung des venösen Thromboembolierisikos, wie in der Dezember-Ausgabe beschrieben wird.

## Literatur

1. Mueck AO, Sitruk-Ware R: Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids* 76 (2011) 531–539.
2. Ruan X, Seeger H, Mueck AO: The pharmacology of nomegestrol acetate. *Maturitas* 71 (2012) 345–353.
3. Ruan X, Seeger H, Mueck AO: The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 71 (2012) 337–344.
4. Stanczyk FZ: Can the increase in breast cancer observed in the estrogen plus progestin arm of the Women's Health Initiative trial be explained by progesterone receptor membrane component 1? *Menopause* 18 (2011) 833–834.

## Autoren

- Prof. Martin Birkhäuser (Basel)
- Prof. Peyman Hadji (Marburg)
- Prof. Alfred O. Mueck (Tübingen)
- Prof. Joseph Neulen (Aachen)
- Prof. Christian Thaler (München)
- Prof. Inka Wiegatz (Frankfurt)
- Prof. Ludwig Wildt (Innsbruck)

## Für die Autoren



**Prof. Dr. med. Joseph Neulen**  
Klinik für Gynäkologische  
Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin  
Universitätsklinikum Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen  
jneulen@ukaachen.de