

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

**Stellungnahme zur Pharmainformation Dezember
2002, Nr. 4, 17. Jahrgang: "Ein neues orales
Kontrazeptivum: Yasmin"**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21 (1)
(Ausgabe für Schweiz), -0*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21 (1)
(Ausgabe für Österreich)*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Stellungnahme zur Pharmainformation Dezember 2002, Nr. 4, 17. Jahrgang: „Ein neues orales Kontrazeptivum: Yasmin“

In der letzten Ausgabe der Zeitschrift Pharmainformation wurde zu unserem oralen Kontrazeptivum Yasmin® eine Kurzversion der Inhalte der beiden zitierten Artikel aus dem Medical Letter und dem Drug and Therapeutic Bulletin gedruckt und im Anschluß die Behauptung aufgestellt, daß nach Meinung des Autors in Analogie zum erhöhten Thromboseisiko der sogenannten 3. Generation der oralen Kontrazeptiva (OCs) „ein möglicherweise erhöhtes Thromboseisiko für Yasmin® dzt. nicht wegzudiskutieren ist“.

Schering Wien bedauert sehr, daß der Autor dieses Artikels sich nicht die Mühe gemacht hat, neben den beiden zitierten Publikationen (Medical Letter und dem Drug and Therapeutic Bulletin) auch andere Literatur zu diesen Themen zu bearbeiten und eine eher oberflächliche und wohl auch beabsichtigt negative Darstellung des Präparates gewählt hat.

Folgende Kommentare stehen zu den einzelnen Aussagen des Textes (kursiv gedruckt):

Yasmin enthält eine neue Progesteron-Verbindung (Drospirenon), die bezüglich der antikonzeptiven Sicherheit den anderen Antikonzeptiva entspricht, und die chemisch mit den Spironolactonen verwandt ist (1). Damit hat Yasmin antimineralokortikoide Wirkung. Der Nachteil dieses Effektes ist das Risiko einer Hyperkaliämie. Dies kann zusammen mit kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmern und nicht-steroidalen Antiphlogistika zum Problem werden. Der Vorteil soll in einer geringen Gewichtszunahme im Vergleich mit anderen Antikonzeptiva liegen. In Studien wurde im Mittelwert nur eine um 0,65 kg bis 1,5 kg geringere Gewichtszunahme als mit anderen Antikonzeptiva gefunden (6–13

Monate). Ob bei längerer Gabe ein klinisch (und auch subjektiv) signifikanter Gewichtsunterschied verbleibt, ist unklar (1).

Das in Yasmin® neben Ethinylestradiol (EE) enthaltene **Drospirenon (DRSP)** ist ein Analogon des Aldosteronantagonisten Spironolaktone, als dessen aktiver Metabolit es ursprünglich identifiziert wurde. Für DRSP wurde eine umfangreiche biologische Charakterisierung im Vergleich zu Progesteron durchgeführt, in der das Bindungsverhalten der beiden Substanzen zu Steroidhormon-Rezeptoren untersucht wurde [1–3].

DRSP zeigt in diesen Untersuchungen ein dem Progesteron ähnliches Profil hinsichtlich der progestagenen und antimineralokortikoiden Eigenschaften, beide Substanzen weisen keine östrogenen, androgenen und glukokortikoiden Eigenschaften auf. DRSP ist stärker antiandrogen wirksam als Progesteron.

Die Entscheidung, DRSP als Progestagen in der Fertilitätskontrolle und in der HRT zu entwickeln, basiert nicht auf dem Ziel, Gewichtszunahme zu verhindern oder eine Reduktion des Körpergewichtes zu bewirken, sondern in der Absicht, die antimineralokortikoide (oder aldosteronhemmende) Wirkung des Progesterons nachzuahmen, um die positiven physiologischen Effekte dieser Partialwirkung zu erreichen.

Progesteron und ein Teil seiner Metabolite haben eine starke Bindungsaffinität an den humanen Mineralokortikoid-Rezeptor (hMR), aber nur eine schwache agonistische und daher überwiegend antagonistische Wirkung [4]. Die Rolle des Progesterons als Aldosteronantagonist auf Flüssigkeitshaushalt, Na-Bilanz und Blutdruck im normalen weiblichen Zyklus und besonders in der Schwangerschaft wird durch diese Aktivität und die Interferenz im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) verstanden [5]. Neue Befunde weisen auch darauf hin, daß genetische Veränderungen des hMR zu einer aldosteronagonistischen Wirkung des Progesterons führen können und dadurch an bestimmten Formen der juvenilen Hypertonie und der Schwangerschaftshypertonie beteiligt sein können [6–9].

Die Bindung des DRSP an den hMR mit der daraus resultierenden antimineralokortikoiden Wirkung wird in älteren Untersuchungen als 5–10fach höher als die des

Spirolaktone angegeben [10]. Dieser Effekt ist in der für die orale Kontrazeption entwickelten Dosierung in der Kombination mit EE klinisch nachweisbar [11].

In den klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß das eingangs erwähnte Ziel, mit DRSP die durch EE induzierte Wasserretention und die daraus resultierenden subjektiven und objektiven Symptome, wie Bloating, PMS und Blutdruckanstieg, zu reduzieren, erreicht wurde [12–17]

Das Thromboserisiko ist vorhanden, da 40 Fälle (einschließlich 2 tödlicher Lungenembolien) mit diesem Präparat in Verbindung gebracht werden (1). Die entscheidende Frage nach dem relativen Thromboserisiko im Vergleich mit anderen oralen Antikonzeptiva ist derzeit nicht zu beantworten. Wir haben darüber berichtet (siehe Pharmainfo XIII/1/2002), wie viele Jahre es gedauert hat, bis das höhere Thromboserisiko für die 3. Generation der Pillen (**Gracial, Marvelon, Mercilon, Gynovin, Harmonette, Meliane, Minesse, Minulet, Mirelle, Tri-Minulet, Triodena**) als gesichert angesehen werden konnte (auf hunderttausend Frauenjahre 10–20 zusätzliche Fälle von Thromboembolien). Ob **Yasmin** hier der günstigeren 2. Generation (**Microgynon, Neogynon, Neo-Stediril, Ovranelle, Perikursal, Sequilar, Steidiril D, Trigynon, Trinordiol**) zuzuordnen sein wird, wird erst in ein paar Jahren zu beantworten sein. Im Strafrecht gilt die **Unschuldsvermutung**, bei Medikamenten nicht (d.h. ein möglicherweise erhöhtes Thromboserisiko für **Yasmin** ist dzt. nicht wegzudiskutieren). Bleiben wir bei Prinzipien des Strafrechts – in Analogie ist bei Medikamenten im **Zweifelsfall für den/die Patient/Patientin** zu entscheiden. Für **Yasmin** kann nur eine Indikation gesehen werden, wenn andere Pillen nicht vertragen werden (siehe auch 2).

Ein Thromboserisiko ist durch die Verwendung des EE in allen kombinierten oralen Kontrazeptiva vorhanden und individuell von einer Reihe vorhandener Risikofaktoren abhängig. Die Abhängigkeit dieses Risikos von dem jeweils verwendeten Gestagen wird trotz der angeführten Diskussion um das Risiko der OCs der sogenannten 3. Generation auch von Experten in Epidemiologie und Thromboseforschung immer mehr bezweifelt. Auf diese Entwicklung der wissenschaftlichen Meinungsbildung wird noch später eingegangen.

Für Yasmin® werden im Rahmen der Post-Approval Commitments und Safety Updates regelmäßig Daten zur Thrombosehäufigkeit an RMS und CMS des MRP gemeldet. Im letzten Report vom Dezember 2002 lag die Reporting Rate pro 100.000 Frauenjahre bei **6,5 VTE** (Venous Thromboembolic Events). Mit diesen Post Marketing Safety Surveillance Daten liegt Yasmin® deutlich unter der VTE-Inzidenz von 30 pro 100.000 Frauenjahre aus den epidemiologischen Daten der sogenannten 2. Generation von OCs.

Wie dem Autor sicher bekannt ist, wurde im März 2001 eine große Europäische Kohortenstudie gestartet, in die insgesamt 50.000 Frauen, denen OCs verschrieben werden, inkludiert werden sollen. Mit dieser Studie wird neben der bisher üblichen Post Marketing Surveillance ein prospektiver epidemiologischer Vergleich des Risikos des neuen OCs mit DRSP mit anderen OCs ermöglicht. Das Protokoll der Studie und ein „Work in Progress Report“ sind im Internet-Journal „Life and Social Sciences Online“ (www.lamsso.com) publiziert. In einem Bericht vom Dezember 2002 wurde bei einem Rekrutierungsstand von mehr als 28.000 Frauen kein erhöhtes Risiko bei Yasmin® im Vergleich zu anderen OCs gesehen, obwohl die neue Pille deutlich mehr Frauen mit Risikofaktoren (BMI > 30, Rauchen) verschrieben wurde.

Im Text wird unter dem Begriff „**3. Generation**“ eine Reihe von Handelsnamen von OCs angeführt, die in den Studien, die seit 1995 zu der jahrelangen Kontroverse geführt haben, nicht untersucht wurden, weil sie damals nicht im Handel waren.

Wenn man heute in Medline (www.pubmed.com) einen Search mit den Begriffen „oral contraceptives“ und „third generation“ durchführt, erhält man 295 Publikationen zu diesem Themenkreis, von denen der überwiegende Teil auch Aussagen zum Thema enthält. Die erste Publikation erfolgte im Dezember 1995 und die Korrekturen und Beiträge zu dieser und den folgenden Studien setzen sich bis heute fort.

Die Studie der WHO [18], die als Auslöser der „3. Generations-Krise“ zu betrachten ist, war ursprünglich nicht als Vergleich verschiedener Gestagene geplant und Epidemiologen bezweifeln heute noch, daß diese Studie genügend Evidenz für ein Risiko aufweist, die eine Warnung mit den ent-

sprechenden Konsequenzen rechtfertigt [19]. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß sich die Studienverantwortlichen immer geweigert haben, an deren Organisationen die Rohdaten dieser Studie zur Verfügung zu stellen.

Die von **Jick et al.** publizierte Analyse von Daten aus der **GPRD** Database [20], in der ebenfalls ein erhöhtes Risiko für OCs der 3. Generation errechnet wurde, konnte von anderen Autoren mit derselben GPRD Database nicht reproduziert werden [21].

Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß, obwohl die Anwendung von OCs der 3. Generation in UK von 1995 bis 1998 um mehr als zwei Drittel reduziert wurde, die Häufigkeit von VTEs sich nicht änderte, was mit dem postulierten doppelten Risiko für 3. Generations-OCs nicht vereinbar ist [22, 23].

Die erste Publikation von Ergebnissen der **Transnational-Study** [24] erfolgte bei noch laufender Studie und ergab ein RR von 1,5 für OCs der 3. Generation. In nachfolgenden Auswertungen der gesamten Studienpopulation mußte dieser Wert schließlich auf 0,8 korrigiert werden [25]. Die Autoren der Studie haben ihre Methoden inzwischen revidiert [26].

Als stellvertretende Beispiele für die zahlreichen Studien und Meinungsäußerungen zu hämostasiologischen Parametern sind hier zwei Publikationen zu erwähnen: Im selben Heft des *Lancet*, in dem die WHO-Studie und die erste GPRD-Studie von Jick et al. publiziert wurden, erschien auch die erste Studie zum Thema Faktor V Leiden und OCs der 3. Generation [27]. Es wurde auf der Basis von 37 Cases und 15 Controls mit Desogestrel eifrig eine biologisch plausible Erklärung für die epidemiologischen Daten angeboten: „We found that new low-dose OC with a third generation progestogen has a higher risk of DVT (Deep Venous Thrombosis) than OCs with previous generations of Progestogens. This effect is enhanced by factor V Leiden mutation and by a family history of venous thrombosis.“ In einer kürzlich publizierten Studie zum „Effect of second- and third generation oral contraceptives on fibrinolysis in the absence and presence of the factor V Leiden mutation“ liest sich die Conclusio wie folgt: „In conclusion, the effect of oral contraceptives on fibrinolytic parameters is largely independent of the

type of progestagen. The increased fibrinolytic activity during OC use appears to be induced by the estrogen component and may be counteracted by increased TAFI activation. This may result in an enhanced downregulation of fibrinolysis.“ [28]

Schering Wien hofft, daß diese Ausführungen dem Autor des angesprochenen Artikels Grund genug sind, die Behauptung „ein möglicherweise erhöhtes Thromboserisiko für Yasmin® dzt. nicht wegzudiskutieren“ in der nächsten Ausgabe der Zeitschrift *Pharmainformation* richtig zu stellen.

*Dr. Siegfried Mayerhofer
Geschäftsführer*

LITERATUR:

1. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzsche KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: Biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996; 54: 243–51.
2. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29–38.
3. Norman P, Castaner J. Drospirenone. *Drugs of the Future* 2000; 25: 1247–56.
4. Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, Grossmann C, Gruber U, Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 789–99.
5. Oelkers W. The renin-aldosterone system and drospirenone. *Gynecol Ecrinol* 2002; 16: 83–7.
6. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, Meinke G, Tsai FT, Sigler PB, Lifton RP. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 289: 119–23.
7. Ferrari P, Bianchetti M, Frey FJ. Juvenile hypertension, the role of genetically altered steroid metabolism. *Horm Res* 2001; 55: 213–23.
8. Piwien-Pilipuk G, Kanelakis KC, Ghini AA, Lantos CP, Litwack G, Burton G, Galigniana MD. Modification of an essential amino group in the mineralocorticoid receptor evidences a differential conformational change of the receptor protein upon binding of antagonists, natural agonists and the synthetic agonist 11,19-oxidoprogestosterone. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1589: 31–48.
9. Ferrari P. Genetics of the mineralocorticoid system in primary hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 18–24.
10. Pollow K, Juchem M, Elger W, Jacobi N, Hoffmann G, Mobus V. Drospirenone (ZK30595): a novel synthetic progestogen-characterisation of binding to different receptor proteins. *Contraception* 1992; 46: 561–74.
11. Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Weithacker R. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 204–13.

12. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N. Effects of a new oral contraceptive containing an antiminerocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosteronesystem, body weight, blood pressure, glucose tolerance and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1816-21.
13. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 124-34.
14. Huber J, Foidart JM, Wuttke W, Merki-Feld GS, The HS, Gerlinger C, Schellschmidt I, Heithecker R. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 25-34.
15. Parsey KS, Pong A. An open label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low dose combination oral contraceptive containing drospirenone a new progestogen. *Contraception* 2000; 61: 105-11.
16. Boschitsch E, Skarabis H, Wuttke W, Heithecker R. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; Suppl 3: 34-40.
17. Apter D, Boros A, Baumgartner W, Melis GB, Vexiau-Robert D, Colligs-Hakert A, Palmer M, Kelly S. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. Submitted for publication.
18. World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-8.
19. Kaufmann DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug induced disease. *Lancet* 2000; 356: 1339-43.
20. Jick H, Jick S, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
21. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae K. Oral Contraceptives and venous thromboembolic disease. Analyses of the UK General Practice Research Database and the UK Medplus database. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 688-706.
22. De Jong-van den Berg L, Tobi H, Bijker B, van den Berg P. Influence of the third generation pill controversy on prescriptions for oral contraceptives among first time users: population based study. *BMJ* 2003; 326: 254.
23. Farmer RD, Williams TJ, Simpson EL, Nightingale AL. Effect of the pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of general practitioner research database. *BMJ* 2000; 321: 477-9.
24. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thoroughgood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996; 12: 83-8.
25. Spitzer WO. The aftermath of a pill scare: regression to reassurance. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 736-45.
26. Heinemann LA, Lewis MA, Assmann A, Thiel C. Case Control studies on venous thromboembolism: bias due to design? A methodological study on venous thromboembolism and steroid hormone use. *Contraception* 2002; 65: 207-14.
27. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbrouke JP. Enhancement by factor Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-6.
28. Kemmeren JM, Algra A, Meijers M, Bouma BN, Grobbee DE. Effect of second-and third generation oral contraceptives on fibrinolysis in the absence and presence of the factor V Leiden mutation. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2002; 13: 373-81.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)