

ZÜRCHER GESPRÄCHSKREIS

Nutzen-Risiko-Evaluation von *Diane 35* und ihren Generika

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

Bei seinem Treffen im Frühjahr 2013 hat der Zürcher Gesprächskreis das folgende Addendum zum Thema „Diane 35 und ihre Generika“ erarbeitet.

Diane (2 mg Cyproteronacetat (CPA), ein Antiandrogen, kombiniert mit zunächst 50 µg, dann 35 µg Ethinyl-estradiol (EE)), wurde erstmals 1985 auf dem Markt eingeführt. *Diane 35* mit reduzierter Dosierung der Estrogenkomponente wurde entwickelt, als bei kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KOH) erkannt wurde, dass durch Senkung der EE-Dosis das thromboembolische Risiko signifikant vermindert werden kann. *Diane 35* und ihre Generika wurden anschließend weltweit (außer Nordamerika) und in millionenfacher Anwendung eingesetzt, ohne dass eine über das bekannte Maß hinaus auffallende

Häufung von Komplikationen registriert wurde. Dennoch haben die französischen Gesundheitsbehörden im Januar 2013 die Rücknahme von *Diane 35* vom französischen Markt angeordnet, weil vier seit 1987 gemeldete Todesfälle infolge von Thrombosen mit der Einnahme dieses Medikaments in Zusammenhang gebracht wurden (1). In einer danach durchgeführten Reevaluation kam die französische ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) zum Schluss, dass das unter *Diane 35* seit Jahren bekannte VTE-Risiko den Nutzen in der Behandlung von Akne und Hirsutismus überwiege

(2). Bei dieser Entscheidung spielte wohl eine große Rolle, dass *Diane 35* in Frankreich entgegen der Zulassung überwiegend zur Kontrazeption bei Frauen ohne Androgenisierung eingesetzt wurde. Diese Maßnahme Frankreichs führte dazu, dass die EMA eine Überprüfung der Sicherheit von *Diane 35* durch die PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EMA) veranlasste (3).

Zeitlich fiel der angeordnete Rückzug von *Diane 35* in Frankreich mit der weltweiten Diskussion zum erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) bei KOH mit Gestagenen der sogenannten dritten und vierten Generation (inklusive CPA) im Vergleich zu solchen der zweiten Generation (v. a. Levonorgestrel) zusammen.

Daten zum VTE-Risiko

Die heute verfügbaren epidemiologischen Daten erlauben zum VTE-Risiko folgende Aussagen (4): Die Inzidenz venöser thromboembolischer Erkrankungen

- ist altersabhängig und liegt ohne KOH bei Frauen im Alter von 15–35 Jahren bei 1–2 und im Alter von 35–44 Jahren bei 3–5 pro 10.000 Frauenjahre (9–12),
- ist unter KOH-Einnahme im Durchschnitt um das 2- bis 3-fache erhöht und liegt altersabhängig unter niedrigdosierten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva bei 5,5–10 pro 10.000 Frauenjahre (5, 8–10, 13–16),
- ist zum Vergleich in der Schwangerschaft bzw. im Wochenbett gegenüber gesunden nicht schwangeren Frauen ohne KOH altersabhängig um den Faktor 4–8 erhöht und liegt bei 8–30

Der Zürcher Gesprächskreis

Im April 1986 fand in Zürich (daher der Name) das erste Treffen dieses Gesprächskreises statt. Teilnehmer waren seinerzeit Prof. Paul Keller, Zürich (Gastgeber), Prof. Gerhard Bettendorf, Hamburg, Prof. Meinert Breckwoldt, Freiburg, Prof. Jürgen Hammerstein, Berlin, Prof. Herbert Kuhl, Frankfurt, Prof. Benno Runnebaum, Heidelberg.

Erstes Gesprächsthema war die hormonale Kontrazeption. Zunächst wurde das Treffen zu diesem Thema einmal jährlich organisiert. Seit Herbst 1991 wurde ein zweites Treffen einberufen mit der Aufgabe, Stellungnahmen zur Hormonersatztherapie zu formulieren.

Zwischenzeitlich wurden weitere Teilnehmer rekrutiert: Prof. Wilhelm Braendle, Hamburg, Prof. Ludwig Kiesel, Münster. Zurzeit nehmen acht Personen regelmäßig an den Treffen teil: Prof. Martin Birkhaeuser, Basel, Prof. Peyman Hadji, Marburg, Prof. Bruno Imthurn, Zürich, Prof. Alfred Mueck, Tübingen, Prof. Joseph Neulen, Aachen, Prof. Christian Thaler, München, Prof. Inka Wiegratz, Wiesbaden, Prof. Ludwig Wildt, Innsbruck.

Der Gesprächskreis trifft sich zweimal jährlich in Frankfurt unter der Schirmherrschaft der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V., um zu aktuellen Themen der hormonalen Kontrazeption und Hormonersatztherapie Stellungnahmen zu formulieren und diese im FRAUENARZT zu veröffentlichen.

- pro 10.000 Schwangerschaften (17),
- wird entscheidend durch die genetische Prädisposition und die individuellen Risikofaktoren wie z. B. Alter, Adipositas, Rauchen usw. der einzelnen Frau mitbestimmt,
 - wird nach den meisten Autoren unter KOH mit Desogestrel, Gestoden und Drospirenon sowie unter der Kombination von Cyproteronacetat mit EE im Vergleich zu KOH mit Levonorgestrel um den Faktor 1,5–2 erhöht (6–8, 16, 22).

Die Bedeutung der Prädisposition wird dadurch unterstrichen, dass das Risiko für eine VTE vor allem bei Erst-anwenderinnen und im ersten Anwendungsjahr (speziell in den ersten drei Monaten) ansteigt.

Bis zu 20% der von einem VTE betroffenen Frauen entwickeln ein schweres postthrombotisches Syndrom und etwa 10% erleiden eine Lungenembolie. Die Letalität wird bei VTE auf 1–2% geschätzt (18). Auch die neueren Studien bestätigten, dass Alter, Rauchen und BMI bei Beginn der Pilleneinnahme eine mindestens so große Risikozunahme für VTE mit sich bringen, wie dies dem Einsatz von neueren Gestagenen oder CPA zugeschrieben wird:

- Das Thromboserisiko nimmt unter KOH mit dem Alter zu und ist gegenüber Frauen unter 20 Jahren bei Frauen im Alter von 30–34 Jahren (6–10/10.000 Frauenjahre) verdoppelt. Bei Frauen über 40 Jahre vervierfacht sich das Risiko (6, 8, 16, 22).
- Übergewicht (BMI > 30 kg/m²) führt zu einer Verdoppelung des VTE-Risikos (8).
- Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren potenziert sich das VTE-Risiko.

Aktuelle Datenlage zu CPA

Nach der aktuellen Datenlage scheint das Antiandrogen CPA wie die neueren Gestagene eine Zunahme des

VTE-Risikos um den Faktor 1,5–2 zu bewirken, die aber immer auch im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren gesehen werden muss. Da allerdings einige der Studien methodische Probleme aufwiesen (4, 9, 19–21) und da zwei Kohortenstudien diese relative Risikozunahme gegenüber levonorgestrelhaltigen KOH nicht bestätigen konnten (20, 21), ist für die IPPF die Evidenz für ein erhöhtes VTE-Risiko unter Pillen der

sogenannten dritten und vierten Generation und unter CPA nicht ausreichend gesichert (23).

Andererseits besitzen KOH mit CPA einen eindeutigen Nutzen bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen (meist Akne oder Hirsutismus), die gleichzeitig eine Kontrazeption benötigen, wogegen Levonorgestrel diesen Effekt nicht oder nur sehr eingeschränkt aufweist und eine Akne

sogar noch verstärken kann. Da bereits heute aus anderen Gründen *Diane 35* und ihre Generika (CPA 2 mg, EE 35 µg) zur alleinigen Kontrazeption bei Frauen ohne Androgenisierung nicht indiziert sind, muss dieser therapeutische Nutzen in der Reevaluation des Präparats mit einbezogen werden. Auch nach Meinung der PRAC überwiegt bei Frauen mit auf andere Weise nicht oder nur ungenügend therapierbaren Androgenisierungsercheinungen (24, 25) der Nutzen von *Diane 35* über die Risiken, sofern die von den KOH bekannten Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von venösen und arteriellen thrombotischen Ereignissen (4, 26) konsequent berücksichtigt werden. Gemäß der PRAC ist das absolute Risiko von VTE auch bei einem relativ gesehen 1,5- bis 2-fach höheren Risiko als unter levonorgestrelhaltigen KOH niedrig und gut bekannt, sodass die heutigen Warnungen in der Fach- und Patienteninformation zur Risikosenkung ausreichen (24, 25).

Fazit

Zusammenfassend gilt, dass *Diane 35* und ihre Generika nicht zur Kontrazeption bei Frauen ohne Akne oder Hirsutismus eingesetzt werden sollten, sondern dass sie Frauen im reproduktiven Alter mit mittelschweren bis schweren Androgenisierungsercheinungen als Folge einer erhöhten Androgensensitivität vorbehalten bleiben, die auf andere Behandlungen wie zum Beispiel Lokalthherapie oder Antibiotika nicht ansprechen. Bei korrekter Indikation behalten *Diane 35* und ihre Generika somit ihren Platz bei der Behandlung von Androgenisierungsercheinungen. Dies entspricht auch der Stellungnahme der PRAC (24, 25), welche die Anordnung der französischen Gesundheitsbehörden zur Rücknahme von *Diane 35* für die EU nicht bestätigt.

Literatur

1. Quelles sont les mesures prises par l'ANSM. <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Diane-35-et-ses-gene->

riques/Quelles-sont-les-mesures-prises-par-l-ANSM/(offset)/6.

2. ANSM. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de DIANE 35. 26 février 2013. www.ansm.sante.fr.
3. European Medicines Agency update on Diane 35 and generics used in the treatment of acne. 31 January 2013 EMA/65929/2013-corr.
4. Merki-Feld GS, Bitzer J, Seydoux J, Birkhäuser M: Expertenbrief zum Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption. Expertenbrief Nr. 35 (aktualisierte Version vom Juni 2013). http://sggg.ch/files/fckupload/file/2_Fachpersonen/Expertenbriefe/deutsch/35_Expertenbrief_2013.pdf
5. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW et al.: Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 344 (2001) 1527–1535.
6. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW et al.: Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 343 (2011) d6423.
7. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK et al.: Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 342 (2011) d2139.
8. Gronich N, Lavi I, Rennert G: Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 183 (2011) E1319–1325.
9. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL et al.: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 339 (2009) b2890.
10. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA et al.: 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* 312 (1996) 83–88.
11. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al.: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 158 (1998) 585–593.
12. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW: The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust* 189 (2008) 144–147.
13. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM et al.: Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 345 (2001) 1787–1793.
14. The European Consensus Development Conference 2002: Sex steroids and cardiovascular diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas* 44 (2003) (1) 69–82.
15. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ: Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 57 (1998) 211–230.
16. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final report 111022v2. 2011.
17. James AH: Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med* 38 (2010) (2 Suppl) S57–63.
18. Rosendaal FR: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 353 (1999) 1167–1173.
19. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP et al.: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 339 (2009) b2921.
20. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D: The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 75 (2007) 344–354.
21. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM et al.: Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 110 (2007) 587–593.
22. Jick SS, Hernandez RK: Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 342 (2011) d2151.
23. IMAP Short Statement on the Safety of Third and Fourth Generation Oral Contraceptives. IPPF Medical Bulletin, February 2013.
24. PRAC recommendations on Diane 35 (16 May 2013). EMA/280182/2013.
25. European Medicines Agency: Benefits of Diane 35 and generics outweigh risks in specific patient group. EMA/PRAC/284754/2013. Press release (17 May 2013).
26. Bitzer J, Amy J-J, Beerthuizen R, Birkhäuser M et al.: Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care* 39 (2013) 156–159.



Für die Autoren

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