

Kontrazeption: Estrogenfreie Drospirenon-Pille (EFDP)

Stellenwert und Zukunft oralen Gestagen-Monopräparate

T. Römer¹, J. Bitzer², C. Egarter³, P. Hadji⁴, M. Kiechle⁵, H. Kramer⁶, P. G. Oppelt⁷, K. Peters⁸, P. Stute⁹, K. Schaudig¹⁰,
I. Wiegratz¹¹, P. A. Regidor^{*}

Kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KHK) ist eine Kombination von Östrogen und Gestagen gemeinsam. Während das Gestagen für die kontrazeptiven Effekte verantwortlich ist, kommt dem beigefügten Östrogen die Aufgabe zu, das Blutungsmuster zu regulieren. Allerdings ist das Östrogen auch mit der Rolle des „bad guy“ assoziiert: Viele potenzielle Risiken, wie Schlaganfall oder Thrombose, gehen auf diese Komponente zurück. [1, 2] Exogen verabreichte Östrogene (besonders das in den meisten kombinierten Kontrazeptiva enthaltene Ethinylestradiol) tragen entscheidend dazu bei, dass sich – vor allem bei weiteren Begleitumständen wie Alter > 35 Jahre, Adipositas oder Rauchen – das Thromboserisiko erhöht, und zwar unabhängig von der Darreichungsform. [2, 3, 4] Ein anderes Bild zeichnen die Gestagen-Monopräparate („progestogen only pill“, POP): Gestagen-Monopräparate stellen – bis auf Depotinjektionen mit Medroxyprogesteronacetat (DMPA) – nach aktuellem Wissensstand kein zusätzliches Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE) dar. [5, 6] Aus diesem Grund können Gestagen-Monopräparate in vielen Situationen empfohlen werden, in denen KHK unter die Kategorie 3 oder 4 der sogenannten „Medical eligibility criteria for contraceptive use“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) fallen (Kategorie 3 = theoretische oder bekannte Risiken sind im Allgemeinen den Vorteilen der Anwendung der Methode überlegen. Kategorie 4 = nicht akzeptable Gesundheitsrisiken bei der Anwendung dieser Verhütungsmethode). [5] Die deutsche S3-Leitlinie zur Kontrazeption weist ebenfalls ausdrücklich darauf hin, dass Gestagen-Monopräparate nicht mit einem erhöhten VTE Risiko assoziiert sind. [6] So sind unter anderem akute VTE oder VTE in der Anamnese absolut kontraindiziert für eine KHK-Anwendung (Kategorie 4), während POP in Kategorie 2 fallen und unter Abwägung des Nutzen-Risikos generell empfohlen werden können. [5] Auch bei einer Adipositas (BMI > 30 kg/m²) in Verbindung mit Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus sollte eine POP eingesetzt werden. [7] Tabelle 1 zeigt einige WHO-Empfehlungen.

¹ Prof. Dr. med. Thomas Römer, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Evangelisches Klinikum Köln Weyertal GmbH, Weyertal 76, 50931 Köln

² Prof. Dr. med. Johannes Bitzer, Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie, Universitätskrankenhaus Basel, Schweiz

³ Prof. Dr. med. Christian Egarter, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich

⁴ Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Frankfurter Hormon und Osteoporosezentrum, Goethestraße 23, 60313 Frankfurt/Main und Philipps Universität Marburg

⁵ Prof. Dr. med. Marion Kiechle, Direktorin der Frauenklinik, Universitätsklinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM), Ismaningerstraße 22, 81675 München

⁶ Dr. med. Heike Kramer, Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e.V., Eichenweg 11, 91080 Spardorf/Erlangen

⁷ Prof. Dr. med. Patricia G. Oppelt, Universitätsfrauenklinik Erlangen, Universitätsstraße 21–23, 91054 Erlangen

⁸ Dr. med. Klaus Peters, Frauenarzt Praxis Hamburg, Berner Heerweg 157, 22159 Hamburg

⁹ Prof. Dr. med. Petra Stute, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Inselspital Bern, Schweiz

¹⁰ Dr. med. Katrin Schaudig, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, Altonaer Str. 59, 20357 Hamburg

¹¹ Prof. Dr. med. Inka Wiegratz, Kinderwunsch & Hormonzentrum Frankfurt – Am Palmengarten; Gräbstraße 47; 60487 Frankfurt und Goethe-Universität Frankfurt

* **Korrespondenzautor:** MD PhD Pedro-Antonio Regidor, Medical Director Exeltis Europe, Adalperostr. 84, 85737 Ismaning, E-Mail: pedro-antonio.regidor@exeltis.com

Vorteile der Gestagen-Monopräparate in der Kontrazeption

Gestagen-Monopräparate eignen sich sowohl zur kurzfristigen als auch zur längerfristigen hormonellen Kontrazeption. Hinzu kommt, dass neben einer Reduktion der oben erwähnten Risiken, Gestagen-Monopräparate auch für stillende Frauen empfohlen werden. Östrogenbedingte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Mastodynie und Ödem-Bildung treten deutlich seltener auf. Kontinuierlich angewendet, verbessern Gestagen-Monopräparate in vielen Fällen zyklusabhängige Beschwerden wie Dysmenorrhoeen, prämenstruelles Syndrom, Hypermenorrhoeen und menstruelle Migräne. [8] Zu den Nachteilen der Gestagen-Monopräparate zählen die von den Anwenderinnen subjektiv negativ empfundenen Blutungsstörungen. [9] Auch das zeitlich begrenzte „Fenster“ beim Vergessen der regulären Tabletteneinnahme von 3 h bei den POPs der ersten Generation mit Levonorgestrel wird als unvorteilhaft empfunden.

Ein neues Gestagen-Monopräparat mit 4 mg Drospirenon (Slinda®) ist entwickelt worden, um durch die positiven Eigenschaften dieses Moleküls, in Kombination mit einer Erhöhung der Akzeptanz bezüglich des individuellen Blutungsmusters, eine deutliche Verbesserung der Verträglichkeit der Gestagen-Monopräparate zu erreichen. [10,11] Slinda ist seit kurzem sowohl in den USA als auch in der EU zugelassen.

Ausblick auf die neue 4 mg Drospirenon-only-Pille

Bei Drospirenon handelt es sich um ein synthetisches Gestagen, dessen pharmakologisches Profil dem des „natürlichen“ Progesteron sehr ähnlich ist. Der Wirkstoff zeigt anti-gonadotrope, anti-androgene und anti-mineralokortikoide Partialwirkungen (verschiedene pharmakologische Gestagen-Profile zeigt Tabelle 2). [12] Das 24/4-Einnahmeschema führt zu einer Erhöhung der Akzeptanz des Blutungsmusters bei den Anwenderinnen. Zudem werden die E2-Plasmaspiegel auf einem mit der frühen Follikelphase des natürlichen Menstruationszyklus vergleichbaren Niveau gehalten. [13] Die Halbwertszeit von Drospirenon liegt bei 30–34 Stunden, weshalb die Ovulationshemmung auch bei

Risikofaktor		KOK	POP
VTE / Lungenembolie	Anamnese	4	2
	Akut	4	2
	Antikoagulation eingestellt	4	2
	Fam. Anamnese (1. Grad)	2	1
VTE und Operationen	Große OP; lange Immobilisation	4	2
	ohne lange Immobilisation	2	1
	Kleine OP; ohne Immobilisation	1	1
Thrombogene Mutation	z. B. Faktor V Leiden Mutation; Prothrombin Mutation usw.	4	2
Ischämische Herzkrankheit	Akut oder Anamnese	4	2 (I) / 3 (C)
Mehrere Risikofaktoren für ATE	z. B. Alter, Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck, Dyslipidämie	3/4	2

Tab. 1: Auszug aus Med Eligibility Criteria; VTE: venöse thromboembolische Ereignisse; ATE: arterielle thromboembolische Ereignisse, I: Initiation; C: Continuation

Kategorien

- 1 Es gibt keine Einschränkung der Anwendung der Verhütungsmethode.

2 Die Vorteile der Anwendung sind im Allgemeinen den möglichen theoretischen oder bekannten Risiken überlegen.
- 3 Theoretische oder bekannte Risiken sind im Allgemeinen den Vorteilen der Anwendung der Methode überlegen.

4 Nicht akzeptable Gesundheitsrisiken bei der Anwendung dieser Verhütungsmethode.

einmaliger vergessener Pilleneinnahme aufrechterhalten werden kann. [14]

Klinische Studien [11, 15-17] belegten die hohe kontrazeptive Wirksamkeit. Der Pearl-Index, wie er aus den europäischen Phase-3-Studien berechnet wurde, liegt bei 0,73. [15] Zudem zeigte sich in den Studien ein sehr geringes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen und ein äußerst akzeptables Profil der individuellen Blutungsmuster [11, 15–17] – insbesondere im Vergleich mit Desogestrel. [16] Es wurden im Rahmen der klinischen Phase-III-Studien 0 thromboembolische Fälle in mehr als 20.000 Zyklen bei mehr als 2.000 Frauen belegt. [18] Nur 3,3 % der Teilnehmerinnen, die im Rahmen einer prospektiven, doppel-blinden, doppel-dummy Studie Drospirenon versus Desogestrel einnahmen (27 von 858 Frauen), beendeten die Anwendung von Drospirenon 4 mg vorzeitig, während dies bei 6,6 % der Anwenderinnen von Desogestrel der Fall war. Dies zeigt die hohe Zufriedenheit und Akzeptanz von Slinda. [19]

Das neue Gestagen-Monopräparat (Minipille) mit 4 mg Drospirenon (Slinda) erweitert als östrogenfreies Kontrazeptivum das Portfolio moderner Empfängnisverhütung wegweisend. So das Fazit aus den vorliegenden Daten. Die kürzlich in den USA und der EU zugelassene 4 mg Drospirenon-Pille (24/4-Tage-Regime) wirkt zuverlässig kontrazeptiv, zeigt ein gutes Sicherheitsprofil und bietet ein zufriedenstellendes Blutungsmuster. Dank der langen Halbwertszeit (30–34 Stunden) bleibt die kontrazeptive Wirkung selbst bei einmaligem Vergessen erhalten, sodass das „missed pill window“ dem von anderen oralen Kontrazeptiva gleicht.

Hohe Wirksamkeit

Zwei europäische [20, 21] und eine amerikanische [3] Phase-III-Studien bestätigen Slinda eine zuverlässige kontrazeptive Wirkung. Die gepoolte Analyse der beiden europäischen Studien ergab einen Pearl-Index (primärer Endpunkt) von 0,73 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,3133; 1,4301)

	Progestogen	Anti-gonadotrop	Anti-östrogen	Östrogen	Androgen	Anti-androgen	Glucocorticoid	Antimineralocorticoid	Pro-Koagulatorisch
Progesteron	+	+	+	-	-	+/-	+	+	-
17 α -Hydroxy- Progesteron Derivate									
Chlormadinonacetat	+	+	+	-	-	+	+	-	-
Cyproteronacetat	+	+	+	-	-	++	+	-	-
Medroxyprogesteron- acetat	+	+	+	-	+/-	-	+	-	+
19-Nortestosteron- Derivate									
Norethisteron	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-	+
Norgestimat	+	+	+	-	-	+	-	+/-	-
Desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+	-
Dienogest	+	+	+/-	+/-	-	+	-	-	-
Spirolacton-Derivat									
Drospirenon	+	+	+	-	-	+	-	+	-

Tab. 2: Pharmakologische Profile von Drospirenon und anderen Gestagenen (nach Regidor PA: The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. Oncotarget. 2018 9(77):34628-34638. doi: 10.18632/oncotarget.26015)

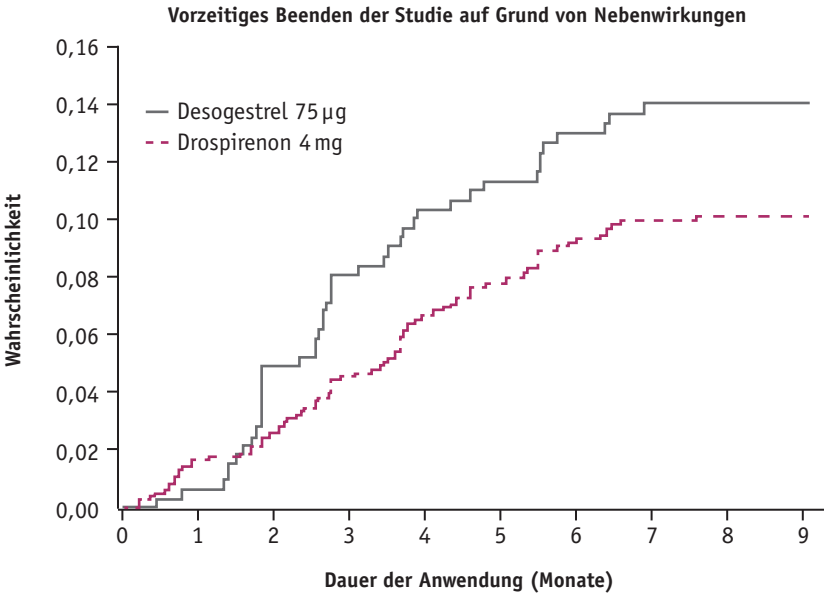


Abb. 1: Wahrscheinlichkeit für Studienabbruch auf Grund von Nebenwirkungen. Ergebnisse der prospektiven, doppel-blind, randomisierten vergleichenden Studie mit Slinda® und Desogestrel 75 µg (siehe Text). Grau: Desogestrel 75 µg; violett: Slinda® (Kaplan Mayer Plots)

(14.329 Zyklen mit 4 mg Drospirenon) und einen korrigierten (unter Einbeziehung der sexuellen Aktivität und Verwendung anderer kontrazeptiver Methoden) Pearl-Index von 0,79 (95 % CI 0,3410; 1,5562). [21] Ein vergleichbares Bild zeigt die gepoolte Analyse einer Subgruppe von 1.251 Frauen ≤ 35 Jahren: Der Gesamt-Pearl-Index (basierend auf 11.145 Zyklen) liegt bei 0,9332 (95 % CI 0,4029; 1,8387), der korrigierte Pearl-Index (basierend auf 10.173 Zyklen) bei 1,0223 (95 % CI 0,4414; 2,0144). (21) In der US-amerikanischen Studie (915 nicht stillende Frauen ≤ 35 Jahre) betrug der Pearl Index der bestätigten Schwangerschaften 2,9. [22]

Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen in den europäischen Studien betrugen 13,3 % in der Desogestrel-Gruppe und 9,6 % in der Drospirenon-Gruppe (Abbildung 1). Vorzeitiges Beenden der Studienteilnahme infolge von Blutungsstörungen betrug 7,3 % in der Desogestrel-Gruppe. Dies ist ein Unterschied von 55,7 %

zugunsten von Drospirenon ($p < 0,005$) (Abbildung 2). [23]

Gutes Sicherheitsprofil

Über das gesamte klinische Entwicklungsprogramm hinweg (> 20.000 Zyklen) trat keine einzige venöse Thromboembolie (VTE) auf. [24] Dabei hatten in der US-amerikanischen Studie 36,5 % der Frauen mindestens einen VTE-Risikofaktor [22] – wie z. B. thromboembolische Ereignisse in der Familienanamnese oder eine Prädisposition für eine vaskuläre Erkrankung. In den europäischen Studien betraf dies 14,6 % bzw. 16,2 % der Studienteilnehmerinnen. [20, 21]

Gute E2-Spiegel und Knochengesundheit

Laut einer Studie mit 64 Freiwilligen bleiben unter einer 24-tägigen Behandlung mit 4 mg Drospirenon die Estradiol-(E2-) Spiegel in einem Bereich, der der frühen Follikelphase entspricht. Die ermittelten E2-Spiegel mit 4 mg Drospirenon in dem 24/4-Einnahmeschema lagen immer in Bereichen über 50 pg/ml, so dass auch hier keine negativen Effekte auf den Knochen zu erwarten sind. [25]

Zufriedenstellendes Blutungsmuster

Während Gestagen-Monopräparate oft mit mangelnder Compliance aufgrund von Blutungsstörungen assoziiert sind [26], zeigt 4 mg Drospirenon gegenüber 75 µg Desogestrel ein für die Anwenderinnen akzeptableres individuelles Blutungsmuster. Dies belegt eine klinische Phase-III-Studie (prospektiv, doppel-blind, doppel-dummy randomisiert; 858 Anwenderinnen von 4 mg Drospirenon im Vergleich zu 332 Anwenderinnen mit 75 µg Desogestrel) über 9 Einnahmezyklen. [23] In der 4-mg-Drospirenon-Gruppe gab es in den Einnahmezyklen 2–4 signifikant weniger Tage mit Blutungen und Spotting als in der Desogestrel-Gruppe ($p = 0,0149$). Die Gesamtzahl an Tagen mit ungeplanten Blutungen und Spotting war in der Drospirenon-Gruppe im gesamten Zeitraum signifikant niedriger als in der Gruppe der Desogestrel-Anwenderinnen. Auch der Anteil an Frauen, die über eine verlängerte Blutungsdauer berichteten (länger als 10 Tage am Stück) war in der Drospirenon-Gruppe signifikant

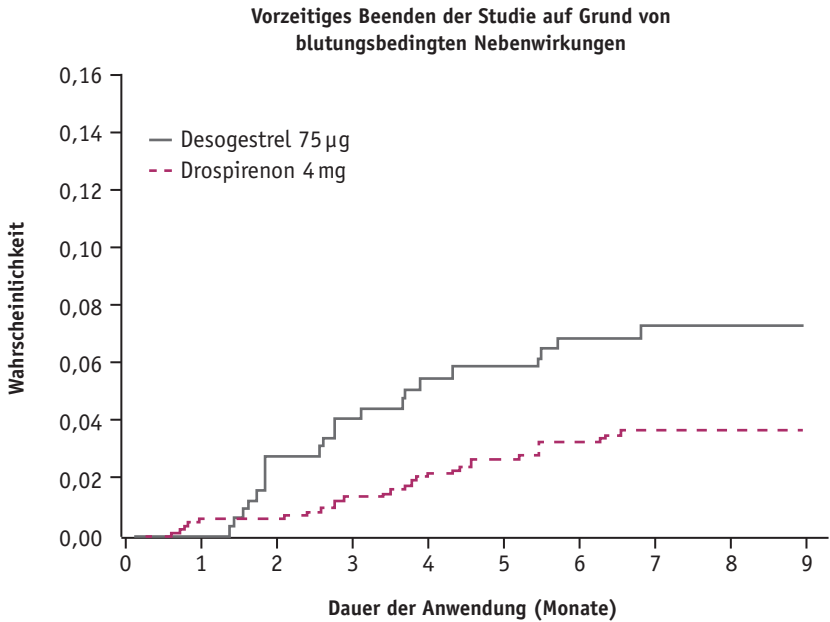


Abb. 2: Wahrscheinlichkeit für Studienabbruch auf Grund von blutungsbedingten Nebenwirkungen. Ergebnisse der prospektiven, doppel-blind, randomisierten vergleichenden Studie mit Slinda® und Desogestrel 75 µg (siehe Text). Grau: Desogestrel 75 µg; violett: Slinda® (Kaplan Mayer Plots)

Variable	Archer et al. ¹¹ Drospirenon 4 mg (n = 713)	Palacios et al. ¹⁶	
		Drospirenon 4 mg (n = 858)	Desogestrel 75 µg (n = 332)
Blutungs- und Spotting-Tage insgesamt			
Zyklen 2–4	11	10*	12
Zyklen 5–7	8	6	7
Zyklen 8–10/7–9 ^a	6	6	7
Zyklen 11–13	5		
Ungeplante Blutungs- und Spotting-Tage			
Zyklen 2–4	6	5***	12
Zyklen 5–7	5	4*	7
Zyklen 8–10/7–9 ^a	3	4*	7
Zyklen 11–13	3		
Vorzeitiger Studienabbruch wegen Blutungsstörungen (%)	30 (4,2)	28 (3, 3)	22 (6,6)

Tab. 3: Ergebnisse der Untersuchungen zum Blutungsmuster
Daten sind dargestellt als n (%); ^a 8–10 für Studie 301; 7–9 für Studie 302; * $p < 0,05$ Drospirenon vs. Desogestrel; *** $p < 0,001$ Drospirenon vs. Desogestrel

niedriger als bei den Desogestrel-Anwenderinnen. Zudem beendeten signifikant weniger Frauen der Drospirenon-Gruppe die Studie aufgrund von abnormen uterinen Blutungen (AUB) vorzeitig im Vergleich zu den Desogestrel-Anwenderinnen (3,3 % vs. 6,6 %). [23] Ergebnisse zu den Blutungsmustern siehe Tabelle 3.

Verringerung der Dysmenorrhoeen bei Adolescenten

In einer prospektiven Studie [27] zur Sicherheit und Verträglichkeit von 4 mg Drospirenon mit 111 Adolescenten (12 bis 17 Jahre) reduzierte sich das Auftreten von Dysmenorrhoeen (n=47 (46,1%) vor dem Screening, n=8 (17%) nach Einnahmezyklus) [13]. Parallel dazu nahmen weniger Probandinnen Analgetika. Zum Endpunkt der Studie bewerteten 82,4% der Teilnehmerinnen die Verträglichkeit als exzellent oder gut. [27]

Literatur

- Khialani D, Rosendaal F, van Hylckama Vlieg A: Hormonal Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Nov;46(8):865–871. Doi: 10.1055/s-0040-1715793
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E: Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses. *BMJ* 2011;343:d6423. Doi: 10.1136/bmj.d6423
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E: Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: Follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012;344:e2990. Doi: 10.1136/bmj.e2990
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Rote-Hand-Brief zu den kombinierten hormonalen Kontrazeptiva. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.html; Letzter Zugriff 13. Dezember 2020
- World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158> (letzter Zugriff: 8.3.2021)
- AWMF Online. Leitlinienprogramm Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). 2020 Version 1.2; S. 43
- Römer T, Göretzlehner G: Kontrazeption mit OC in 238 Problemsituationen. 3rd edition, Berlin: De Gruyter 2017; 3–320
- Ahrendt HJ, Bühlung KJ: Estrogen Free Contraception: progestin-only systems. *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 2010; 7 (Sonderheft 1): 97–105
- Smith OP, Critchley HO: Progestogen only contraception and endometrial break through bleeding. *Angiogenesis.* 2005;8(2):117–126. Doi: 10.1007/s10456-005-9003-z
- Palacios S, Colli E, Regidor PA: Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(12):1549–1557. Doi: 10.1016/j.contraception.2015.07.014
- Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D: Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception.* 2015. Nov; 92(5):439–44. Doi: 0.1016/j.contraception.2015.07.014. Epub 2015 Jul 29
- Regidor PA, Schindler AE: Antiandrogenic and antimineralecorticoid health benefits of COC containing newer progestins: dienogest and drospirenone. *Oncotarget.* 2017 Aug 3;8(47):83334–83342. Doi: 10.18632/oncotarget.19833. PMID: 29137347; PMCID: PMC5669973
- Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D et al.: A randomized study comparing the effect on ovarian activity of a progesterone-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regime. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015; 20(6): 419–427. Doi: 10.3109/13625187.2015.1044082
- Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D et al.: Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception.* 2016;93(4):303–309. Doi: 10.1016/j.contraception.2015.12.007
- Palacios S, Colli E, Regidor PA: Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Dec; 98(12):1549–1557. Doi:10.111/aogs.13688. Epub 2019 Aug 6
- Palacios S, Colli E, Regidor PA: A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dec; 300(6):1805–1812. Doi:10.1007/s00404-019-05340-4. Epub 2019 Nov14
- Kimble T, Burke AE, Barnhart KT, Archer DF, Colli E, Westhoff CL: A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen. *Contracept X.* 2020 Jan 30;2:100020. Doi: 10.1016/j.conx.2020.100020. PMID: 32550535; PMCID: PMC7286157
- Palacios S, Colli E, Regidor PA: Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone alone in a 24/4 regime. *BMC Womens Health.* 2020 Oct 2;20(1):218. Doi: 10.1186/s12905-020-01080-9. PMID: 33008401; PMCID: PMC7530969
- Fachinformation Slinda®
- Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D: Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception.* 2015. Nov; 92(5):439–44. Doi: 10.1016/j.contraception.2015.07.014. Epub 2015 Jul 29
- Palacios S, Colli E, Regidor PA: Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Dec; 98(12):1549–1557. Doi:10.111/aogs.13688. Epub 2019 Aug 6
- Kimble T, Burke AE, Barnhart KT, Archer DF, Colli E, Westhoff CL: A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen. *Contracept X.* 2020 Jan 30(2):100020. Doi: 10.1016/j.conx.2020.100020. PMID: 32550535; PMCID: PMC7286157
- Palacios S, Colli E, Regidor PA: A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dec; 300(6):1805–1812. Doi:10.1007/s00404-019-05340-4. Epub 2019 Nov14
- Palacios S, Colli E, Regidor PA: Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone alone in a 24/4 regime. *BMC Womens Health.* 2020 Oct 2;20(1):218. Doi: 10.1186/s12905-020-01080-9
- Hadji P, Colli E, Regidor PA: Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int.* 2019; 30(12):2391–2400. Doi: 10.1007/s00198-019-05103-6
- Smith OP, Critchley HO: Progestogen only contraception and endometrial break through bleeding. *Angiogenesis.* 2005(8):117–126. Doi: 10.1007/s10456-005-9003-z
- Apter D, Colli E, Gemzell-Danielsson K et al.: Multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of drospirenone 4.0mg over 6 cycles in female adolescents, with a 7-cycle extension phase. *Contraception.* 2020; 101(6):412–419. Doi: 10.1016/j.contraception.2020.02.004

Take home message

4 mg Drospirenon zeigte in klinischen Studien eine hohe Wirksamkeit (Pearl-Index = 0,73).

Im Rahmen der klinischen Studien wurden keine relevanten Sicherheitsbedenken berichtet (0 thromboembolische Fälle in mehr als 20.000 Zyklen bei mehr als 2.000 Frauen).

Lediglich 3,3% der Probandinnen brachen die Studie wegen nicht akzeptabler Blutungsstörungen ab.

LEBENSUMSTÄNDE, DIE FÜR EINE ESTROGENFREIE VERHÜTUNG SPRECHEN



35+



Übergewicht



Tabakkonsum



Stillen



Slinda®

NEU:



- **Keine venösen oder arteriellen Thrombosen** als Nebenwirkungen in den **4 klinischen Studien** registriert¹⁻⁴
- Weltweit wurden **bereits über 2,9 Mio. Zyklen** in 28 Ländern verkauft⁵
- Gestagenmonopräparate sind laut S3-Leitlinie nicht mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert (Ausnahme DMPA).⁶



1) Palacios S, Colli E, Regidor PA. Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone alone in a 24/4 regime. BMC Women's Health, 2020; 20: 218. doi.org/10.1186/s12905-020-01080-9; 2) Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019; 98(12): 1549–1557. doi.org/10.1111/aogs.13688; 3) Apter D, Colli E, Gemzell-Danielsson K et al. Multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of drospirenone 4.0mg over 6 cycles in female adolescents, with a 7-cycle extension phase. Contraception, 2020; 101(6): 412–419. doi.org/10.1016/j.contraception.2020.02.004; 4) Kimble T, Burke AE, Barnhart KT et al. A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen. Contracept X, 2020; 30(2): 100020. doi.org/10.1016/j.conx.2020.100020; 5) Exeltis, data on file, Stand Juni 2021; 6) AWMF Online. Leitlinienprogramm Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). 2020; 1.2: 43 (Evidenzgrad 2-).

slinda.de



Slinda 4 mg Filmtabletten. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** 1 weiße, wirkstoffh. Filmtabl. Enth.: 4 mg Drospirenon. 1 grüne Placebo Filmtabl. enth. keinen Wirkst. **Sonst. Bestandt.:** mikrok. Cellulose, Lactose, hochdisp. Siliziumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.], Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E 553b). **Placebo:** Lactose, Maisstärke, Povidon K 30, hochdisp. Siliziumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.], Hypromellose (E 464), Triacetin, Polysorbat 80 (E 433), Titandioxid (E 171), Indigokarmin-Aluminiumsalz (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Anwend.:** Kontrazeption. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt., aktive ven. thromboemb. Erkr., früh. od. akt. best. schw. Lebererkr. bis zur Normalis. d. Leberfunktionswerte, schw. Niereninsuff. od. akut. Nierenversagen, best. od. vermut. Geschlechtshormonabh. Malignome, nicht abgekl. vagin. Blutungen **Nebenw.:** Häufig: verm. Libido, Stimmungsschwank., Kopfschm., Übelkeit, Bauchschm., Akne, Brustbeschw., Metrorrhagie, vag. Blut., Dysmenorrhoe, unregelm. Blut., Gewichtszun. **Gelegentl.:** Vagin. Infekt., Uterine Leiomyome, Anämie, Überempfindlichkeitsreakt., Appetitzun., Hyperkaliämie, Angstzust., Depression, depress. Stimmung, Schwindel, Hitzewallung, Hypertens., Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Haarausfall, extrem. Schwitzen, Hautausschlag, Seborrhoe, Pruritus, Dermatitis, Amenorrhoe, Menstruationsstör., Unterleibschm., Ovarialzyste, Vulvovagin. Trockenheit, vagin. Ausfluss, Müdigk., periph. Ödeme, erh. Lebertransaminasen-Werte, erh. Bilirubin-Wert, erh. Kreatin-Phosphokinase-Wert, erh. Gamma-Glutamyltransferase-Wert, erh. Triglycerid-Wert, selt. Kontaktlinsenuverträglichk., Polyurie, Zyste in d. Brust, zervikale Dysplasie, Galaktorrhoe, Vulvovagin. Pruritus, Gewichtsabnahme. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Zul.-Inhaber:** Exeltis Germany GmbH, Adalperstraße 84, 85737 Ismaning, Deutschland, Tel.: +49 89 4520529-0. **Stand d. Information:** Februar 2021