

Orale Kontrazeption mit Gestagen-Monopräparaten

Vielfältiges Anwendungsspektrum von Drospirenon

Als Spironolacton-Derivat hat Drospirenon im Vergleich zu den anderen Gestagenen ein ähnliches pharmakologisches Profil wie Progesteron und weist daher eine antimineralokortikoide sowie antiandrogene Partialwirkung auf. Welche Vorteile kann das für die Frauen bieten?

Von den mehr als 16,8 Millionen fertilen Frauen (Alter: 15–49 Jahre) in Deutschland sind fast die Hälfte (46%) 35 Jahre und älter. 43% sind übergewichtig – mit steigender Tendenz. 20% der Frauen in der fertilen Phase rauchen [1]. Alle diese Faktoren können grundsätzlich das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) erhöhen [2]. Eine Lösung für Frauen mit Risikofaktoren können oral applizierte Gestagen-Monopräparate sein [2]. Aber auch Frauen in besonderen Situationen, wie stillende Frauen, und Frauen ohne inhärente Risikofaktoren können von einer östrogenfreien Verhütung profitieren.

Das dem natürlichen Progesteron pharmakologisch ähnliche Drospirenon zeichnet sich neben einer effektiven Kontrazeption (Pearl-Index von 0,73 bei einer Dosierung von 4mg) durch ein breites

Spektrum an Partialwirkungen aus [3,4]. Seit mehr als zwei Jahren gibt es mit Drospirenon 4mg (Slinda®) ein Drospirenon-Monopräparat, das als 24/4-Regime (24 wirkstoffhaltige und 4 Placebo-Tabletten) angewendet wird – dieses ist das erste 24/4-Einnahmeschema in der Gruppe der östrogenfreien Kontrazeptiva [5–7]. Welchen Nutzen hat Drospirenon für die Praxis?

Drospirenon – das Gestagen mit einem breiten Spektrum an Partialwirkungen

Für die thromboembolische Sicherheit ist das eingesetzte Gestagen nicht relevant [2], die verschiedenen Gestagene weisen jedoch unterschiedliche Wirkungsprofile auf. Denn die Gestagene interagieren abhängig von ihrer Struktur mit verschiedenen Steroidrezeptoren: Je nach Rezeptoraktivität unterscheiden sich demzufolge die Partialwirkungen der Gestagene voneinander (**Abb. 1**) [8].

Das Gestagen Drospirenon bietet sowohl antiandrogene als auch antimineralokortikoide Wirkungen, die sich vorteilhaft auswirken können. So blockiert Drospirenon u. a. den Androgen-Rezeptor an Talgdrüsen [9], wodurch die Wirkung körpereigener Androgene wie Testosteron reduziert werden kann. Durch die aktive Bindung von Drospirenon an Mineralokortikoidrezeptoren kann zudem die Wirkung des körpereigenen Aldosterons gehemmt werden, was zu einer verminderten Wasserretention [10,11] und damit zu einer Gewichtsreduktion führen kann.

Bei Frauen mit milder Hypertonie konnte eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks beobachtet werden. Bei normotensiven Frauen zeigten sich keine Effekte auf den Blutdruck [12].

Weniger Einnahmeabbrüche aufgrund blutungsbezogener Nebenwirkungen

Gestagen-Monopräparate sind oft mit mangelnder Compliance aufgrund von Blutungsstörungen assoziiert [13]. Wie stellt sich das Blutungsprofil bei der Kontrazeption mit Drospirenon 4mg dar?

In einer klinischen doppelblinden, doppel-dummy Phase-III-Studie über neun Zyklen zeigte Drospirenon 4mg (n=858) ein vorteilhafteres Blutungsmuster im Vergleich zu Desogestrel 75µg (n=332). Die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit ungeplanten Blutungen und Spotting war in der Drospirenon-Gruppe im gesamten Zeitraum Zyklus 2 bis 9 signifikant niedriger als in der Gruppe unter Desogestrel 75µg (p=0,0003). Auch der Anteil an Frauen, die über eine verlängerte Blutungsdauer berichteten (länger als 10 Tage am Stück), erwies sich in der Drospirenon-Gruppe als signifikant niedriger gegenüber Desogestrel 75µg (p<0,05) [9]. Zudem zeigte sich unter Drospirenon 4mg ein zufriedenstellenderes Blutungsmuster bei Frauen mit spezifischen Risikofaktoren wie Alter >35 Jahre, Body-Mass-Index (BMI) >25 kg/m² und Raucherinnen im Vergleich zu Desogestrel 75µg [14].

Ein Vergleich der Abbruchraten aufgrund von allgemeinen unerwünschten Ereignissen ergab eine insgesamt um 32% niedrigere Abbruchrate in der Drospirenon-Gruppe versus Desogestrel 75µg. Die Abbruchraten aufgrund von blutungsbezogenen Nebenwirkungen zeigten insgesamt 50% weniger Abbrüche in der Drospirenon-Gruppe über den gesamten Verlauf der Studie [15]. 3,3% der Drospirenon-Anwenderinnen und 6,6% aus der Desogestrel-Gruppe brachen die Studie wegen blutungsbezogener Nebenwirkungen ab (**Abb. 2**) [9, 10].

24-h-Sicherheitsfenster bei vergessener Pilleneinnahme

Ein Aspekt, der von der Compliance der Patientin abhängig ist, ist die korrekte und pünktliche Anwendung des Kontrazeptivums. Im Gegensatz zur Desogestrel-

	Progesteron	Androgen	Antiandrogen	Antimineralokortikoid	Glukokortikoid	prokoagulatorisch
Progesteron	+	-	(+)	+	-	-
Drospirenon	+	-	+	+	-	-
Desogestrel	+	+	-	-	-	-
Dienogest	+	-	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	-	-	-	-

+ = Wirkung vorhanden; (+) = schwache Wirkung;
- = Wirkung nicht vorhanden

Abb. 1: Gestagene – pharmakologisches Profil (modifiziert nach [8])

Monopille mit einem zwölfstündigen Sicherheitsfenster bei vergessener Pilleneinnahme bietet die Drospirenon-Monopille ein 24-Stunden-Sicherheitsfenster [16, 17]. Die kontrazeptive Sicherheit wird bei der Drospirenon-Pille bei verspäteter Pilleneinnahmen in diesem Zeitfenster gewährleistet, da die Ovulationshemmung aufrechterhalten wird. So zeigte sich in einer randomisierten, kontrollierten Studie, in der 127 junge, gesunde Frauen an festgelegten Zyklustagen die Einnahme um 24 Stunden verzögerten, dass die Ovulationsrate von 0,8 % mit Drospirenon 4 mg eher niedrig war [18], vergleichbar oder sogar etwas niedriger als unter kombinierten oralen Kontrazeptiva (1,1–2 %) und geringer als unter Desogestrel 75 µg nach drei geplanten zwölfstündigen Einnahmeverzögerungen (1 %) [19–23]. Drospirenon 4 mg bietet bisher als einziges oral appliziertes Gestagen-Monopräparat ein 24-Stunden-Sicherheitsfenster für die Frauen, die die Pilleneinnahme vergessen haben [24].

Fazit für die Praxis

Die oral applizierte östrogenfreie Verhütung gewinnt insbesondere durch die wachsende Gruppe der Frauen mit VTE-Risikofaktoren an Bedeutung. Drospirenon 4 mg zeigt einige Vorteile auf, die für die individuelle Kontrazeptionsberatung von Bedeutung sein können. Im Vergleich zur Desogestrel-Monopille bietet die Drospirenon-Monopille ein zufriedensstellenderes Blutungsmuster und ein 24-Stunden-Sicherheitsfenster bei vergessener Pilleneinnahme. Zusätzlich könnten die antiandrogene bzw. antimineralokortikoide Partialwirkung des Drospirenon für einige Patientinnen von Vorteil sein.

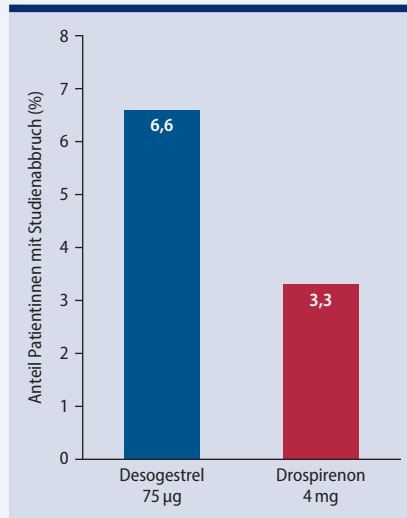


Abb. 2: Studienabbrüche aufgrund von blutungsbedingten Nebenwirkungen (modifiziert nach [9, 10])

Die östrogenfreie Pille Drospirenon 4 mg kann für Frauen, die 35 Jahre und älter sind, Raucherinnen und Ex-Raucherinnen, Frauen mit einem BMI ≥25 kg/m² und stillende Frauen eine geeignete Verhütungsoption darstellen [25]. Darüber hinaus bietet die östrogenfreie Verhütung mit der Drospirenon-Monopille auch Anwendungspotenzial bei Adolescentinnen und ist zugelassen ab der Menarche: Eine prospektive Studie belegte, dass Drospirenon 4 mg auch bei Jugendlichen wirksam und verträglich ist [26].

Literatur

1. Bevölkerungsstand: Bevölkerung Deutschland nach Altersgruppen (15–49 Jahre) und Geschlecht (weiblich), Stichtag 31.12.2020. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2023. <https://www-genesis.destatis.de> (letzter Zugriff: 23.08.2023)

2. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). 2020; S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung. AMWF-Registernummer 015/015, Version 1.2.; Evidenzbasiertes Statement 1.S1, S. 40 (Evidenzgrad 2++), https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-015_S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetung_2020-09.pdf (letzter Zugriff: 15.08.2023)
3. Schindler AE et al., Maturitas 2008, 61:171–180
4. Palacios S, Colli E, BMC Womens Health 2020, 20:218
5. Duijkers IJM et al., Contraception 2016, 93:303–309
6. Hadji P et al., Osteoporos Int 2019, 30:2391–2400
7. Fachinformation Slinda®, Stand: Juni 2023
8. Regidor PA, Schindler AE, Oncotarget 2017, 8:8334–83342
9. Palacios S et al., Arch Gynecol Obstet 2019, 300:1805–1812
10. Krattenmacher R, Contraception 2000, 62:29–38
11. Archer D et al., Contraception 2015, 92:439–444
12. Kimble T et al., Contracept X 2020, 30, 2:100020
13. Smith OP, Critchley HO, Angiogenesis 2005, 8:117–126
14. Regidor PA et al., Gynecol Endocrinol 2022, 38:333–338
15. Regidor PA et al., Gynecol Endocrinol 2021, 37:1121–1127
16. Fachinformation Desogestrel Aristo®, Stand: August 2020
17. Fachinformation Slinda®, Stand: Juni 2023
18. Duijkers IJM et al., Contraception 2016, 93:303–309
19. McCann MF, Potter LS, Contraception 1994, 50 (Suppl 1):S9–195
20. Landgren B-M, Diczfalusy E, Contraception 1980, 21:87–113
21. Rice CF et al., Hum Reprod 1999, 14:982–985
22. Korver T et al., Contraception 2005, 71:8–13
23. Milsom I, Korver T, J Fam Plann Reprod Health Care 2008, 34:237–246
24. Fachinformation Slinda®, Stand: Januar 2023
25. World Health Organization, Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, Fifth edition, 2015
26. Apter D et al., Contraception 2020, 101:412–419

Slinda 4 mg Filmtabletten. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** 1 weiße, wirkstoffh. Filmtabl. Enth.: 4 mg Drospirenon. 1 grüne Placebo Filmtabl. enth. keinen Wirkst. Sonst. Bestandt.: wirkstoffh. Tbl.: mikrokr. Cellulose, Lactose, hochdisp. Siliziumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.], Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum. Placebo: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K 30, hochdisp. Siliziumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.], Hypromellose, Triacetin, Polysorbat 80, 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. Erk., 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., Hyperkalämie, 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. selten: Kontaktlinsenunverträglichk., 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:** Mai 2021

Impressum Literararbeit „Orale Kontrazeption mit Gestagen-Monopräparaten – Vielfältiges Anwendungsspektrum von Drospirenon“ • Medizin Report aktuell Nr. 530056 in: gynäkologie + geburtshilfe 6/2023 • Bericht: Martha-Luise Storre, München • Redaktion: Dr. Friederike Holthausen • Leitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (verantwortlich) • Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin • Geschäftsführung: Fabian Kaufmann, Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge • Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature • Druck: Druckpress GmbH, Leimen • © Springer Medizin Verlag GmbH

Mit freundlicher Unterstützung der Exeltis Germany GmbH, Ismaning

Die Herausgeberinnen und Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.