

Zürcher Gesprächskreis Hormone

Neuer estrogenfreier Ovulationshemmer: Drospirenon 4 mg (24/4)

*M. Birkhäuser, B. Böttcher, A. Germeyer, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, J. Neulen, P. Stute, C. J. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

■ **Vor Kurzem wurde in Deutschland ein neuer estrogenfreier Ovulationshemmer zugelassen, der das nicht mikronisierte Drospirenon (DRSP) in einer täglichen Dosierung von 4 mg enthält. Neu in der Gruppe der Gestagenmonopräparate ist das zyklische Anwendungsschema, bei dem das Präparat täglich über 24 Tage kontinuierlich eingenommen wird.**

Danach folgt ein 4-tägiges hormonfreies Intervall, in dem es zur Entzugsblutung kommen soll. Dabei sollen die bei der Anwendung von Gestagenmonopräparaten häufig auftretenden ungeplanten Blutungs- und Spottingtage zugunsten eines zyklischen Blutungsmusters reduziert werden.

Drospirenon ist ein Derivat des Spirolactons und ein Spironolacton-Analogon. Neben seiner gestagenen und antiandrogenen Effekte weist es eine starke antimineralokortikoide Partialwirkung auf. Dieser Antialdosteroneffekt des DRSP wird jedoch durch einen Anstieg des Aldosterons weitgehend kompensiert (1). Dementsprechend zeigte sich in den klinischen Studien kein Einfluss auf das Körpergewicht der Probandinnen (2-4).

Kontrazeptive Effektivität

Da die Ovulationshemmdosis (OHD) des DRSP 2 mg/Tag beträgt, ist das Gestagen bei dem neu zugelassenen Präparat in doppelter OHD enthalten. Dementsprechend zeigten klinische Studien

eine ausgeprägte ovarielle Suppression. Selbst bei einer geplant um 24 Stunden verspäteten Einnahme einer Tablette an den Tagen 3, 6, 11 und 22 pro Zyklus blieb der ovulationshemmende Effekt erhalten, was an der relativ langen mittleren terminalen Halbwertszeit des Gestagens von 25–33 Stunden liegen dürfte (3, 5, 6).

Die gepoolten europäischen Studiendaten von 1.571 Frauen (14.329 Anwendungszyklen) ergaben einen Pearl-Index (PI) von 0,73 (2). Das Körpergewicht scheint keinen Einfluss auf die kontrazeptive Effektivität des Präparats zu haben, da es keinen Unterschied zwischen dem PI bei Frauen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² und denen mit Normalgewicht gab, wie Daten aus den USA zeigen (7).

Einfluss auf Hämostaseparameter

Viele Studien zeigen übereinstimmend, dass Gestagenmonopräparate – mit Ausnahme von Depot-MPA – im Gegensatz zu den Kombinationspräparaten das venöse Thromboembolierisiko (VTE) nicht steigern. Durch den Verzicht auf den Zusatz eines hoch wirksamen Estrogens sind sie auch für Frauen mit Risikofaktoren (z. B. bekannte Thrombophilie, Zustand nach Thrombose) zur hormonalen Kontrazeption geeignet (8, 9). Dies gilt nicht für Gestagene mit einer glukokortikoiden Partialwirkung wie z. B. Medroxyprogesteronacetat, die den Thrombinrezeptor in der Gefäßwand hochregulieren können (10).

Für DRSP 4 mg (24/4) gibt es hinsichtlich des Endpunkts VTE noch keine Langzeitdaten, doch traten bisher im gesamten Studienprogramm (etwa 25.000 Behandlungszyklen, d. h. etwa

2.000 Frauenjahre) weder venöse noch arterielle Thromboembolien, Schlaganfälle oder Myokardinfarkte auf, obwohl auch Frauen mit Risikofaktoren (Raucherinnen, Alter > 35 Jahre und oder BMI ≥ 30 kg/m²) in die Studien eingeschlossen waren (11).

In einer Studie mit 39 Frauen, die über 9 Zyklen mit DRSP 4 mg (24/4) behandelt worden waren, wurden unmittelbar vor Beginn der Therapie sowie im Zeitraum 3–7 Tage nach Einnahme der letzten Tablette verschiedene Hämostaseparameter untersucht (Tab. 1, auf S. 560). Hierbei zeigten sich nur geringe Auswirkungen auf die Gerinnung und Fibrinolyse, denn der leichten Zunahme des Gerinnungsfaktors VIII standen eine Zunahme der aktivierten Protein C-Resistenz-Ratio (APC-Resistenz-Ratio), ein geringfügiger Anstieg der Antithrombin III (AT III)-Aktivität und ein leichter Abfall des Gerinnungsfaktors VII gegenüber. Die nahezu unveränderte Protein C-Aktivität deutet auf eine geringe Thrombinbildung hin, während die D-Dimere, die beim Fibrinabbau entstehen, um etwa 20 % abnahmen. Allerdings ist zu beachten, dass der Zeitraum zwischen der letzten Tabletteneinnahme und der Blutentnahme mit bis zu einer Woche sehr lang gewählt worden war, sodass aus den vorliegenden Daten keine validen Rückschlüsse hinsichtlich des Einflusses von DRSP 4 mg auf die Hämostaseparameter während der Einnahmephase abgeleitet werden können (12).

Zykluskontrolle

Durch das zyklische Einnahmeschema von DRSP (24/4) soll eine regelmäßige Gestagenentzugsblutung (zyklisches

*Die Autoren bilden das Gremium des Zürcher Gesprächskreises Hormone

Einfluss von Drospirenon auf Hämostaseparameter

	APC-Resistenz (Ratio)	AT III-Aktivität (%)	F VII (%)	F VIII (%)	Protein C-Aktivität (%)	D-Dimer (ng/mL)
Normalbereich	2–5	75–125	57–147	64–210	70–150	0–500
Baseline (Mittelwerte)	2,711	94,6	112,3	93,9	114,0	265
Nach 9 Monaten Behandlung* (Mittelwerte)	2,998	99,0	106,6	101,2	110,8	215
Änderung zu Baseline (%)	+10,6	+4,7	-5,1	+7,8	-2,8	-18,9

*Die Blutentnahme erfolgte im Zeitraum 3–7 Tage nach Einnahme der letzten Tablette

Tab. 1: Einfluss einer Behandlung mit Drospirenon 4 mg (24/4) über 9 Monate auf verschiedene Hämostaseparameter (mod. nach 12, 15)

Blutungsmuster) im hormonfreien Intervall induziert und die Anzahl von Zwischenblutungen bzw. Spottings vermindert werden. In einer randomisierten Studie wurde die Zykluskontrolle während der Einnahme von DRSP 4 mg (24/4) (858 Frauen) bzw. Desogestrel (DG) 75 µg (28/0) untersucht (13, 14). Unter den beiden untersuchten Präparaten nahm der Anteil der Frauen mit Blutungen und Spottings (jeweils geplante und ungeplante Blutungen) im Laufe der Behandlung von initial etwa 70 % auf 56 % (DRSP) bzw. 45 % (DG) ab (Tab. 2 oben). Die etwas höhere Rate an Frauen mit Gesamt-Blutungs-/Spottingtagen in der DRSP-Gruppe erklärt sich durch die induzierte Gestagenentzugsblutung aufgrund des 4-tägigen hormonfreien Intervalls.

Nach 9 Monaten Behandlung lag die Amenorrhoe-Rate unter DG (28/0) bei 55 %. Auch während der Behandlung mit DRSP 4 mg (24/4) kam es bis zum Ende der Studie bei knapp der Hälfte der Frauen zu einer Amenorrhoe (45 %), was bei diesem Präparat aufgrund des zyklischen Einnahmeschemas als „silent menstruation“ (absence of withdrawal bleeding) interpretiert werden kann.

Betrachtet man lediglich den Anteil der Frauen mit ungeplanten Blutungen bzw. Spottings, so waren unter DRSP (24/4) in den ersten 6 Behandlungszyklen signifikant weniger Frauen betroffen, während sich danach keine Gruppenunterschiede mehr zeigten (Tab. 2 unten). Zum Ende der Studie lag

der Anteil der Frauen mit ungeplanten Blutungen/Spottings in beiden Gruppen bei etwa 45 %.

Ein Vorteil des zyklischen Anwendungsschemas scheint die Unterbrechung langer Zwischenblutungsepisoden zu sein, da in der DRSP-Gruppe in allen untersuchten Behandlungsintervallen der Anteil an Frauen mit einer Blutungsdauer von > 10 Tagen signifikant vermindert war (9 % versus 17 % in Zyklen 7–9) (Tab. 3, s. S. 561).

Fazit

Der neue estrogenfreie Ovulationshemmer DRSP 4 mg (24/4) erweitert die Auswahl an kontrazeptiven Gestagenmonopräparaten, die insbesondere bei der Behandlung von Frauen mit Risikofaktoren von Bedeutung sind. In großen Studien wurde eine zuverlässige kontrazeptive Effektivität auch für Frauen mit Übergewicht und Adipositas sowie bei bis zu 4 verspätet eingenommenen Tabletten pro Zyklus gezeigt.

Blutungen und Spotting während der zyklischen Einnahme von Drospirenon versus Desogestrel

Geplante* und ungeplante Blutungen und Spotting				
Behandlungszyklen	DRSP % (n/m)	DG % (n/m)	Differenz (95%KI)	p
Zyklus 2	69,7 (482/692)	74,0 (211/285)	-4,38 (-10,5;1,75)	0,17
Zyklus 3	67,3 (429/637)	63,7 (160/251)	3,60 (-3,37;10,58)	0,31
Zyklus 6	57,5 (305/530)	55,3 (110/199)	2,27 (-5,82;10,36)	0,58
Zyklus 9	56,3 (249/442)	45,3 (73/161)	10,99 (2,02;19,97)	0,02
Ausschließlich ungeplante Blutungen und Spotting				
Behandlungszyklen	DRSP % (n/m)	DG % (n/m)	Differenz (95%KI)	p
Zyklus 2	51,4 (356/692)	74,0 (211/285)	-22,59 (-28,90; -16,28)	< 0,0001
Zyklus 3	50,1 (319/637)	63,7 (160/251)	-13,67 (-20,77; -6,56)	0,0002
Zyklus 6	45,3 (240/530)	55,3 (110/199)	-9,99 (-18,10; -1,89)	0,0161
Zyklus 9	43,9 (194/442)	45,3 (73/161)	-1,45 (-10,42; 7,52)	0,7511

n = Anzahl der Frauen mit Blutungen/Spotting, m = Anzahl der Frauen im jeweiligen Behandlungszyklus, KI = Konfidenzintervall

* Definition „Geplante“ Blutungen und Spotting: Blutungen bzw. Spotting, die im Zeitraum Zyklustag 25–28 ± 1 auftraten, wobei bis zu 8 aufeinanderfolgende Blutungs-/Spottingtage Tage als „geplant“ eingeschlossen wurden.

Tab. 2: Anteil der Frauen (%) mit Blutungen oder Spotting während der zyklischen Einnahme von Drospirenon (DRSP) 4 mg (24/4) versus der kontinuierlichen Applikation von Desogestrel (DG) 75 µg (28/0) über 9 Zyklen (nach 13, 14)

Verlängerte Blutungsepisode

Behandlungsintervall	DRSP % (n/m)	DG % (n/m)	p
Zyklen 2–4	18,1 (96/530)	26,1 (58/222)	0,013
Zyklen 5–7	11,6 (49/423)	20,0 (31/155)	0,009
Zyklen 7–9	9,1 (34/375)	16,7 (23/138)	0,015

n = Anzahl der Frauen mit verlängerter Blutungsepisode, m = Anzahl der Frauen im jeweiligen Behandlungsintervall

Tab. 3: Anteil der Frauen (%) mit verlängerter Blutungsepisode > 10 Tage pro Behandlungsintervall von jeweils 3 Behandlungszyklen (nach 13, 14)

Aufgrund des zyklischen Anwendungsschemas ist insbesondere in den ersten 6 Behandlungszyklen der Anteil an Frauen mit ungeplanten Blutungen/Spottingen signifikant geringer als während der kontinuierlichen Einnahme von 75 µg DG. Ferner kommt es unter DRSP 4 mg (24/4) seltener zu langen Blutungsepisoden von > 10 Tagen. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass die geplante Hormontzugsblutung bei etwa 45 % ausbleiben kann („silent menstruation“). Im gesamten Studienprogramm gab es bisher weder venöse noch arterielle Ereignisse. Allerdings sind Langzeitergebnisse für diese klinischen Endpunkte erst einige Jahre nach der Zulassung zu erwarten.

Literatur

- Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Heithecker R: Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-adosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000;14(3):204–13
- Palacios S, Colli E, Regidor P-A: Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:1549–1557
- Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Skouby S: A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20:419–27
- Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D: Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception* 2015;92:439–44
- Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Colli E, Skouby S: Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delay in pill intake. *Contraception* 2016;93:303–09
- Krattenmacher R: Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestin. *Contraception* 2000;62:29–38
- 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. *Contraception* X. 2020 Jan 30;2:100020
- WHO Medical criteria for contraceptive use. Fifth edition 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158> (Zugriff vom 6.5.2021)
- S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung. Stand 1.8.2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/LL/015-015.html> (Zugriff vom 6.5.2021)
- Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schinikerth VB: Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001;104(23):2826–31
- Palacios S, Regidor P-A, Colli E, Skouby SO, Apter D, Roemer T, Egarter C, Nappi RE, Skrivaneck A, Jakimiuk AJ, Weyers S, Acs N, Elia D, Gemzell Daniëlsson K, Bitzer J: Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: new data and a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020;25:221–7
- Regidor PA, Colli E, Schindler AE: Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(9):749–51 Epub 2016 March 30
- Palacios S, Colli E, Regidor P-A: Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *PLoS One* 2020 Jun 29;15(6):e0231856
- Palacios S, Colli E, Regidor P-A: 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):1805–12

- Palacios S, Colli E, Regidor P-A: Efficacy and safety of the new estrogen free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone alone in a 24/4 regime. *BMC Womens Health* 2020; 20(1):218

Interessenkonflikte:

M.B., A.G., B.I., A.O.M., J.N., L.W. haben keine Interessenkonflikte bezügl. dieses Manuskripts. B.B. erhielt Vortragshonore von Jenapharm und Novartis. P.H. erhielt Forschungsunterstützung und Honorare für Referenten- und/oder Beratertätigkeit von Amgen, Eli Lilly, Dr. Kade/Besins, Exeltis, Gedeon Richter, Hexal, Mylan, MSD, Novartis, Pfizer, Stada und UCB. P.S. erhielt Honorare für Referententätigkeit und Teilnahme am Advisory Board von Exeltis. C.J.T. erhielt Unterstützung für Kongresse sowie Honorare für Berater- und Vortragstätigkeit von Aristo Pharma, Bayer Healthcare, Exeltis, Ferring, Gedeon Richter, Global Life Sciences, Dr. Kade/Besins, Marcryl Pharma, Merck Serono, MSD, Novo Nordisk, Siemens Healthineers, Theramex. I.W. erhielt Honorare für Referenten- und/oder Beratertätigkeit von Bayer, Jenapharm, Exeltis, Gedeon Richter, Theramex, TEVA, MEDA und Mylan.

Der Zürcher Gesprächskreis (ZGK; www.zuercher-kreis-hormone.eu) wurde vor 35 Jahren gegründet und setzt sich aus deutschsprachigen Klinikern und Wissenschaftlern der Gynäkologischen Endokrinologie zusammen. Um jegliche Interessenkonflikte zu vermeiden, wird bei allen Aktivitäten des ZGK strikt auf eine Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Inka Wiegratz
Kinderwunsch & Hormonzentrum
Frankfurt – Am Palmengarten
Gräffstraße 97
60487 Frankfurt
inka.wiegratz@web.de



Prof. Dr. med.
Inka Wiegratz