

# Gestoden

Zu den Beiträgen in Heft 38/1991

- Die Sicherheit von Gestoden, Walter O. Spitzer, M. D. et al.
- Hirnkreislaufstörungen unter Einnahme gestodenhaltiger hormonaler oraler Kontrazeptiva – Kausalität oder Koinzidenz?  
Privatdozent Dr. med. Hermann-Josef König

## I Orale Kontrazeptiva und Thromboembolie- Risiko

In Heft 38 des Deutschen Ärzteblattes vom 19. September 1991 wurde eine Stellungnahme der Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zum Thema „Niedrig dosierte Ovulationshemmer und Thromboembolie-Risiko“ veröffentlicht. In der gleichen Ausgabe erschienen zwei Arbeiten von W. O. Spitzer beziehungsweise H. J. König, die darin übereinstimmten, daß in ihrer Einleitung wahrheitswidrig behauptet wird, der Aufruf des BGA sei durch unsere Befunde über erhöhte Ethinylestradiolspiegel während der Behandlung mit Femovan ausgelöst und die hohe Zahl der gemeldeten Schlaganfälle und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen erst durch das Stufenplanverfahren provoziert worden.

Tatsächlich lagen dem BGA bereits vor dem Aufruf im Februar 1989 zwanzig Meldungen thromboembolischer Erkrankungen unter der Einnahme gestodenhaltiger Ovulationshemmer vor, die im Vergleich zu anderen neu eingeführten Präparaten vom BGA als alarmierend beurteilt wurden. In diesem Aufruf zitierte das BGA unsere Befunde über hohe Serumkonzentrationen des Gestodens (nicht des Ethinylestradiols), und zwar wohl deshalb, weil die Firma Schering in einer aufwendigen Werbekampagne, unter anderem in der Laienpresse, ihr neues Präparat Femovan fälschlich als stoffwechselneutral und äußerst nebenwirkungsarm angepriesen und dies mit der

niedrigen Gestodendosis begründet hatte. Die niedrige Dosis des Gestodens ist aber nur möglich, weil die Substanz langsam abgebaut und ausgeschieden wird und infolgedessen in hohen Konzentrationen zirkuliert. Dies bedeutet jedoch gegenüber vergleichbaren Gestagenen (zum Beispiel Levonorgestrel, 3-Keto-desogestrel), die trotz höherer Dosis weit aus niedrigere Serumspiegel aufweisen, keine geringere, sondern eine stärkere Belastung des Organismus – von einigen pharmakologischen Besonderheiten des Gestodens ganz abgesehen.

Die Ursache liegt vor allem darin, daß Gestoden durch irreversible Blockade von Cytochrom-P-450-Enzymen seinen eigenen Abbau hemmt; dies geschieht in vitro in Konzentrationen, die man im Serum von Frauen während der Behandlung mit Femovan findet. Darüber hinaus wurde gezeigt, daß Gestoden einer der stärksten Inhibitoren dieser Enzyme überhaupt ist und auch den Abbau von Ethinylestradiol hemmt (1–3).

Der Arbeit von H. J. König kommt das Verdienst zu, endlich mit konkreten Zahlen aufzuwarten. Die Zahl von 61 Fällen zerebraler Störungen, die überwiegend bei jungen Frauen während der Behandlung mit Femovan oder Minulet aufgetreten sind, liegt etwa 12mal so hoch wie bei anderen Ovulationshemmern – auch den Präparaten mit höheren Östrogendosen –, obwohl durch die Aufrufe des BGA die Aufmerksamkeit auf alle Ovulationshemmer gelenkt wurde und die Melderate allgemein anstieg (4). Trotzdem werden diese Fälle von dem Autor mit bestehen-

den individuellen Risikofaktoren begründet und als nicht ungewöhnlich bezeichnet. Damit wird der Anschein erweckt, daß die aufgetretenen Schlaganfälle etc. der jungen Frauen mit zum Teil bleibenden Schäden schicksalhaft seien. Hier stellt sich doch die Frage, ob die betroffenen Frauen zu dem gegebenen Zeitpunkt auch ohne die Einnahme gestodenhaltiger Ovulationshemmer diesen Insult erlitten hätten oder ob dieser nicht erst zehn Jahre später oder nie eingetreten wäre. Die enorme Diskrepanz in den Spontanmeldungen zwischen den gestodenhaltigen und allen anderen, auch den hochdosierten Präparaten, läßt sich keinesfalls mit höheren Ethinylestradiolspiegeln erklären; hier muß das in hoher Konzentration zirkulierende Gestoden eine Rolle spielen.

Entgegen den Darstellungen von H. J. König und W. O. Spitzer gibt es nämlich eine pathophysiologische Erklärung. Vor einigen Jahren haben englische Untersuchungen den Einfluß der Gestagenkomponente bei der Entstehung arterieller Erkrankungen unter der Pille aufgedeckt (5). Entgegen der Ansicht, daß dabei atherosklerotische Veränderungen beteiligt seien, deuten die Ergebnisse von Tierexperimenten (6) sowie klinische Befunde (7) darauf hin, daß der vasokonstriktorische Effekt der Gestagene – insbesondere bei vorhandenen Endothelschäden – über Vasospasmen eine Thrombose und damit eine ischämische Erkrankung auslöst, wobei eine von der Ethinylestradiol-Dosis abhängige erhöhte Gerinnungsbereitschaft beteiligt ist.

Die Stellungnahme von W. O. Spitzer wendet sich gegen die Einbeziehung von Spontanmeldungen bei der Bewertung des Nebenwirkungsrisikos von Medikamenten, obwohl dies die einzige Möglichkeit einer kurzfristigen Kontrolle neuer Präparate darstellt und obwohl die gesamte Entwicklung der Pille einschließlich der unbestreitbar positiven Reduzierung der Östrogendosis von solchen Spontanmeldungen geprägt ist. Gleichzeitig wird behauptet, es gäbe in Großbritannien keine entsprechenden Meldezahlen. Aus den Unterlagen des öffentlichen Gerichts-

verfahrens Schering gegen ZDF geht hervor, daß auch in Großbritannien – ohne öffentliche Diskussionen über Gestoden – die Zahl der Meldungen zerebrovaskulärer Erkrankungen bei den gestodenhaltigen Ovulationshemmern um ein Mehrfaches über denen anderer Präparate liegt.

Professor Spitzer hat von Schering den Auftrag erhalten, in Saskatchewan und anderswo epidemiologische Untersuchungen über die Nebenwirkungen der Pille durchzuführen. Darüber hinaus stellte er eine von Schering gesponsorte Arbeitsgruppe zusammen, die unsere pharmakokinetischen und metabolischen (von Schering finanzierten) Untersuchungen und Ergebnisse attackierte. Von den beteiligten Wissenschaftlern hatte nur J. W. Goldzieher, der im übrigen schon vor einigen Jahren alle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Pille und kardiovaskulären Erkrankungen in Frage gestellt hatte, die für eine solche Bewertung notwendigen Erfahrungen. Anlaß der äußerst einseitigen und überzogenen Kritik an unserer als Fettstoffwechselstudie konzipierten Arbeit, mit der wir gleichzeitig die Möglichkeit eines Drug-Monitoring für die Pille prüfen wollten, waren die von uns beobachteten erhöhten Ethinylestradiolspiegel unter Femovan, die in anderen von Schering beziehungsweise im Auftrag von Schering durchgeführten Untersuchungen nicht gefunden wurden. Allerdings bestätigen die von uns gleichzeitig beobachteten höheren Transcortin-, Cortisol- und Triglyceridspiegel die Ethinylestradiol-Werte. Bei der Kritik an unserer Arbeit unterliefen den Autoren jedoch in ihrem Eifer eine Reihe grober Fehler<sup>1)</sup>, wie zum Beispiel die von uns gemessenen hohen Gestodenspiegel seien falsch (gleiches hatte Schering in einem Rundschreiben an die Ärzte behauptet), obwohl Schering selbst in einem Kongreß-Abstract (8) identische Werte publiziert hatte. Bei dem „Scientific Reference Board“, dem der McGill-Report zur Begutachtung in London vorgelegt

wurde, handelt es sich ausschließlich um Wissenschaftler, die keine Erfahrungen mit der Pharmakokinetik der Pille haben. Die bei unseren Untersuchungen zutage getretenen Erkenntnisse, daß zum Beispiel die hohe orale Wirksamkeit des Ethinylestradiols und der modernen Gestagene (und damit deren niedrige Dosierung) auf der Hemmung inaktivierender Enzyme durch die Ethinylgruppe beruht, haben immerhin Bewegung in die Forschung gebracht.

Das im Zusammenhang mit den Auseinandersetzungen über Femovan und Minulet gelegentlich geäußerte Argument, hier werden ein wissenschaftlicher Streit „auf dem Rücken der Frauen“ ausgetragen, führt weit an der Sache vorbei. Letzten Endes geht es um die Gesundheit von Frauen, die sich für die hormonale Kontrazeption – bei Abwägung aller Vor- und Nachteile noch immer die beste reversible Methode – entschieden haben. Es geht auch um die Frage, ob der Einsatz immer potenterer Gestagene in der Pille, die mit der Verringerung der Dosis ein geringeres Risiko suggerieren, der Weisheit letzter Schluß ist. Und es geht um die Frage, ob die Art und Weise, mit der neue Präparate auf den Markt gebracht werden, indem durch Werbekampagnen über die Anwenderinnen Druck auf den verordnenden Arzt ausgeübt wird, weiterhin toleriert werden kann. Die von Professor Forth beklagte Verunsicherung der Frauen hat ihre Ursache eben in der Ausnutzung der Medien bei der Vermarktung, was sich dann – wenn die gleichen Medien unangenehme Themen aufgreifen – als Bumerang erweist.

Wissenschaftliche Auseinandersetzungen, die besonders dann an Härte gewinnen, wenn kommerzielle Interessen berührt werden, lassen sich nicht vermeiden. Ebenso ist es unmöglich, per Abstimmung umstrittene wissenschaftliche Probleme zu lösen; wenn neue Erkenntnisse auf den Tisch kommen, kann der schönste Konsensus zur Makulatur werden.

#### Literatur

1. Guengerich, F. P.: Inhibition of oral contraceptive steroid-metabolizing enzymes by steroids and drugs. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163 (1990) 2159–2163

2. Böcker, R. and Lepper, H.: Mechanism based inhibition of human liver cytochrome P-450 by several synthetic steroids. 32nd Meeting of the German Society of Pharmacology and Toxicology (1991) Abstract no. 52
3. Berthou, F.; Kerlan, V.; Dreano, Y.; Bercovici, J. P.; Beaune, P. H. and Floch, H. H.: Nature of cytochrome(s) P-450 involved in the 2/4-hydroxylations of estradiol in human liver microsomes. Meeting of the European Society of Biochemical Pharmacology „Application of Cellular Systems in Drug Metabolism and Toxicity Studies“ (1991)
4. Arznei-telegramm 9/91: Hintergrund: Mikropillen – Femovan/Minulet und kein Ende
5. Méade, T. W.: Risks and mechanism of cardiovascular events in users of oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158 (1988) 1646–1652
6. Anderson, S. G.; Hackshaw, B. T.; Still, J. G. and Greiss, F. C.: Uterine blood flow and its distribution after chronic estrogen and progesterone administration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127 (1977) 138–142
7. Sarrel, P. M.: Sexuality and menopause. *Obstet. Gynecol.* 75 (1990) 26S–30S
8. Düsterberg, B.; Hassan, S. H. and Matthes, H.: Plasma concentrations of gestoden and endogenous sexual hormones in a 21-day treatment cycle with the new oral contraceptive and in two further treatment cycles with defined 2-day breaks in treatment in 6 young women. *Archives of Gynecol.* 237 (1985) Suppl. Abstract no. 04.03.01

Prof. Dr. phil. nat. Herbert Kuhl  
Abteilung für Gynäkologische  
Endokrinologie der Johann  
Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
W-6000 Frankfurt/Main 70

## 2 Arzneimittelsicherheit und Gestoden

Arzneimittelsicherheit ist ein facettenreicher Begriff. Im diskutierten Zusammenhang mit Gestoden kann berechtigterweise an erster Stelle formuliert werden, daß die orale Kontrazeption die sicherste Form der reversiblen Empfängnisverhütung darstellt. Sehr effektive Wirksamkeit läßt bekanntermaßen Nebenwirkungen vermuten. Wirkungen und Nebenwirkungen medizinischer Maßnahmen werden durch Nutzen-Risiko-Bilanzierungen gegeneinander abgewogen. *Absolute* Arzneimittelsicherheit im Sinne des Fehlens von Nebenwirkungsrisiken ist vielleicht unerreichbar, Risikoakzeptanz in der Regel notwendig. Diese Akzeptanz wird immer wieder in Frage gestellt werden, wenn Schadensfälle tatsächlich eintreten. Auf

<sup>1)</sup> Meine ausführliche Stellungnahme zum Report der McGill Pharmacoepidemiology Collaborative Programme ist auf Anfrage erhältlich.