

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

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

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

den Einzelfall bezogen, besteht bei den Geschädigten im nachhinein eine absolute Unvertretbarkeit der Maßnahme. Entsprechende ärztliche Sorgfalt vorausgesetzt, war die Schädigung jedoch a priori nicht näher zu bestimmen, sondern verbarg sich unscharf in dem Begriff Risiko.

Der Umgang mit Arzneimittelrisiken wird stets aufs Neue eine wissenschaftliche und ethische Herausforderung darstellen. Daran ändert auch die Tatsache nichts, daß durch umfangreiche Arzneimittelprüfungen die Zahl Geschädigter im Verhältnis zur Zahl der Anwenderinnen gering ist. Wenngleich an erster Stelle die Abwendung unverletzbarer Schäden für die Anwenderinnen von Arzneimitteln stehen muß, so sollte jedoch auch vermieden werden, daß durch unbegründete Verdachtsäußerungen eine Schädigung des Ansehens der verschreibenden Ärzte und der pharmazeutischen Industrie eintritt.

Allerdings werfen die Vorgänge um gestodenhaltige Arzneimittel die Frage auf, ob die Beteiligten der wissenschaftlichen und ethischen Herausforderung gerecht wurden und ob sie ihnen künftig konsequent gerecht werden wollen oder ob die Dynamik der Ereignisse durch den Einfluß verleugneter Interessen chaotisch unbestimmbar bleiben wird.

Leider muß die Einbeziehung des Beitrages von König in dieser Form skeptisch stimmen. Letztlich wurden nur in 16 der dort aufgeführten 61 Fälle zerebrovaskulärer Störungen (26 Prozent) Grundkrankheiten diagnostiziert, die geeignet sind, eine Beteiligung von Gestoden am pathogenetischen Geschehen auszuschließen (Sinusthrombosen auf entzündlicher, neoplastischer oder hämodynamischer Basis; Embolien kardialen Ursprungs; Thrombosen bei Gefäßmalformationen). Bei der Mehrheit der Fälle war dies nicht möglich. Anstatt die Vertretbarkeit des verbleibenden Risikos anhand der Anwendungshäufigkeit gestodenhaltiger Mittel und im Vergleich mit Literaturdaten zu zerebrovaskulären Ereignissen bei oraler Kontrazeption zu diskutieren, reagierte König mit sophistischen Interpretationen und Ignoranz.

Wenn man schon geneigt ist, in diesem Zusammenhang „traurige Verdienste“ zuzuerkennen, so gebühren sie jenen (und dies sind keinesfalls nur Marketingstrategen in Pharma-Unternehmen), die – mit welchen Motiven auch immer – niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva absolute Sicherheit bescheinigt haben, ohne über verlässliche wissenschaftliche Daten zu verfügen. Durch das Gerede vom Fehlen unerwünschter Wirkungen bei den sogenannten „Kontrazeptiva der dritten Generation“ wurde das von der Arbeitsgruppe Spitzer und dem Scientific Review Board beanstandete Defizit an wissenschaftlichen Erkenntnissen vom Sicherheitsstandard der heute meist verwendeten Kontrazeptiva mit herbeigeführt. Wenngleich es richtig sein mag, daß die Kontroverse um Gestoden hätte vermieden werden können, wenn verlässliche Informationen bereits 1988 verfügbar gewesen wären, so bedurfte es zumindest in Deutschland erst dieser dramatischen Auseinandersetzungen, um das Bewußtsein eines Defizites entstehen zu lassen. Vielleicht fruchtet sogar zusätzlich zur Aufklärung der Häufigkeit thrombembolischer Erkrankungen in Assoziation mit niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva allgemein oder mit Gestodenhaltigen Präparaten im besonderen die Empfehlung des Scientific Review Boards zur Entwicklung industrieweiter internationaler Standards der Entdeckung seltener, aber schwerwiegender Nebenwirkungen vor und nach Zulassung.

So kann es dem BGA trotz einer möglichen Fehlinterpretation unterschiedlicher, präparatebezogener Meldehäufigkeiten durchaus als Verdienst und verantwortungsvolle Wahrnehmung der dem Amt obliegenden Aufgaben angerechnet werden, daß es die Diskussion um thrombembolische Komplikationen durch niedrig dosierte orale Kontrazeptiva ausgelöst und damit letztlich eine Optimierung der Arzneimittelsicherheit in diesem Bereich eingeleitet hat.

Dr. Claus Günther  
Königsberger Straße 21  
W-1000 Berlin 45

## Schlußwort I

Professor Kuhl ist offenbar der Meinung, die Warnung des BGA (ASI) von 1989 sei weniger durch seine Befunde, als vielmehr durch eine vergleichsweise hohe Zahl von Thrombosemeldungen bei gestodenhaltigen Präparaten veranlaßt worden.

Bis zum Erscheinen der ASI lagen aus Deutschland elf Meldungen über Thrombosen vor, bei denen ein Zusammenhang mit dem 1987 eingeführten gestodenhaltigen oralen Kontrazeptivum vermutet wurde. Ein Vergleich mit dem desogestrelhaltigen Präparat ist nicht möglich, da dieses bereits 1981 eingeführt wurde. Beim Vergleich von Meldefrequenzen müssen gleiche Abschnitte im Leben eines Präparates miteinander verglichen werden, üblicherweise die ersten zwei bis drei Jahre nach Einführung, wenn sich das Nebenwirkungsprofil herausstellt und die Ärzte die Beobachtungen häufiger als bei bekannten Präparaten melden. Hinzu kommt, daß eine eindeutige gesetzliche Verpflichtung zur Weitergabe spontan gemeldeter Einzelverdachtsfälle bekannter Nebenwirkungen erst seit dem 1. Februar 1987 besteht. Wie sich aus der Nebenwirkungsliste des BGA ergibt, wurden bis zu diesem Zeitpunkt vom Hersteller des zum Vergleich herangezogenen Präparates keine UAW-Spontanberichte an das BGA gemeldet. Die wenigen gemeldeten Fälle kamen von dritter Seite; erfahrungsgemäß wird der weitaus überwiegende Teil der UAW-Verdachtsfälle über den pharmazeutischen Hersteller und nur einen kleiner Teil von den Ärzten direkt an das BGA oder die Arzneimittelkommission gemeldet.

Daß die auf die BGA-Warnungen in Deutschland folgende höhere Melderate für gestodenhaltige Präparate auf die jeweils nachfolgende öffentliche Diskussion zurückzuführen ist, geht nicht nur aus dem Verlauf der deutschen Meldekurve hervor, sondern auch aus einem Vergleich mit dem Meldeverhalten in England. Wenn es sich um einen pharmakologischen Effekt handelte, müßten die gestodenhaltigen Präpa-