

## Ethinylestradiol plus Cyproteronacetat (Diane<sup>®</sup>, Generika) in Frankreich vom Markt – was nun? blitz-at

*Ethinylestradiol/Cyproterone Acetate Drugs Withdrawn from the French Market – And Now?*

*The electronic newsletter of the German drug bulletin "arzneitelegamm" reports about dangerous thromboembolic side-effects of contraceptive pills combining ethinylestradiol with gestagens gestoden, desogestrel and drospirenone.*

Seit Jahren und Jahrzehnten stehen vor allem Kontrazeptiva der dritten bzw. der sogenannten vierten Generation mit Ethinylestradiol und den Gestagenen Gestoden (in Femovan, Minulet, Generika; z.B. a-t 2001; 32: 104), Desogestrel (in Marvelon, Generika; z.B. a-t 2001; 32: 84) bzw. Drospirenon (Yasminelle, Generika; z.B. a-t 2002; 33: 54, a-t 2011; 42: 209) in der Kritik. Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien kommen unter diesen häufiger vor als unter Kontrazeptiva der zweiten Generation mit dem Gestagen Levonorgestrel (in Miranova, Generika). In Frankreich werden jetzt aber nicht Kontrazeptiva der dritten bzw. vierten Generation, sondern das ausschließlich für dermatologische Indikationen angebotene Präparat Diane sowie entsprechende Nachfolgepräparate\* mit Ethinylestradiol und dem Antiandrogen Cyproteronacetat aus dem Handel gezogen, der Grund: ungünstige Nutzen-Schaden-Bilanz [1].

Bis zum 10. Januar 2013 sind der französischen Arzneimittelbehörde ANSM 113 Berichte über venöse Thromboembolien unter Diane und Generika zugegangen:

- 65 Lungenembolien mit oder ohne tiefe Venenthrombose,
- 38 tiefe Venenthrombosen und
- 10 oberflächliche Thrombosen (Phlebitiden).
- 4 Frauen sind an den Folgen gestorben.

\* Cyproteronacetat-haltige Kombination mit Ethinylestradiol in Deutschland (in der Reihenfolge der Verordnungshäufigkeit, 2011): Bella Hexal<sup>®</sup>, Juliette<sup>®</sup>, Diane<sup>®</sup>, Cyproderm<sup>®</sup>, Morea Sanol<sup>®</sup>, Jennifer<sup>®</sup>, Attempa-ratiopharm<sup>®</sup>, Ergalea<sup>®</sup>

Entsprechende Daten aus Deutschland haben wir bis Redaktionsschluss (Januar 2013) vom deutschen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nicht erhalten.

Die im Vergleich zu Zweitgenerationspillen mit Levonorgestrel deutlich höhere Thrombogenität von Cyproteronacetat-Präparaten ist schon lange in verschiedenen Fallkontrollstudien beschrieben (a-t 2001; 32: 112) und wurde beispielsweise 2011 erneut bestätigt [2].

Die Cyproteronacetat-haltige Kombination ist in Frankreich nicht zur Empfängnisverhütung zugelassen. In

Antibiotikatherapie oder anderen Aknetherapeutika. In Deutschland darf das Mittel auch bei Hirsutismus und androgenetischer Alopezie verwendet werden.

Die französische ANSM bemängelt, dass der Nutzen zur Aknetherapie allenfalls mäßig ist. Alternative Behandlungen stehen zur Verfügung.

Die Behörde nimmt Bezug auf ein aktuelles Cochrane Review [3] zur Therapie der Akne mit kombinierten oralen Kontrazeptiva, zu denen hier auch die Cyproteronacetat-haltige Kombination gerechnet wird. Nach Einschätzung der Autoren sind die Nachweise für eine überlegende Wirksamkeit der Cyproteronacetat-Kombination gegenüber „Pillen“ mit anderen Gestagenabkömmlingen dürftig. Aussagekräftige Vergleiche von oralen Kontrazeptiva mit alternativen Aknetherapien fehlen zudem [3].

Diane und Generika sollen jetzt in Frankreich innerhalb von drei Monaten aus dem Handel gezogen werden. Die Zeitspanne soll genügend Gelegenheit geben, bestehende Therapien umzustellen. Keinesfalls ist eine Therapie abrupt zu beenden.

Ärzte dürfen in Frankreich jetzt weder eine Therapie mit der Hormonkombination neu beginnen noch Folgeverordnungen ausstellen.

Nationale Arzneimittelbehörden der EU können die Marktzulassung von Arzneimitteln unilateral aussetzen. Die EU-Gesetzgebung erfordert in diesem Fall aber eine Koordinierung für den europäischen Raum. Frankreich hat eine EU-weite Überprüfung von Hormonkombinationen bei der EMA beantragt. Am 9. Februar hat das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) bei der EMA begonnen, alle Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat 2 mg und Ethinylestradiol 35 mcg zu überprüfen. Eingeschlossen sind Cyproteronacetat-haltige Präparate zur Aknetherapie als auch Kontra-



Foto: fotolia/Brigitte Meckle

Deutschland wurde diese Indikation 1995 wegen leberschädigenden Potenzials gestrichen (a-t 1995; Nr. 4: 33). Soweit die Indikation bei den französischen Frauen mit venösen Thromboembolien bekannt ist, scheint jedoch die Off-label-Anwendung zur Kontrazeption zu dominieren (bei 24 von 40 Frauen, entsprechend 60 %). Aber auch die relativ hohen Verordnungszahlen – in Frankreich und Deutschland für jeweils mehr als 300.000 Frauen und Jahr – sprechen dafür, dass die Hormonkombination nicht ausschließlich in der zugelassenen Indikation verordnet wird, also gegen ausgeprägte Formen von Akne mit Entzündungen oder Knotenbildung oder Gefahr der Narbenbildung als Alternative zur systemischen

zeptiva mit Doppelindikationen (zusätzlich gegen Akne) wie das Chlormadinonhaltige Zweiphasenpräparat Neo-Eunomin oder das Dienogest-haltige Einphasenpräparat Valette, deren Thrombogenität unzureichend bekannt sind, sowie die Kontrazeptiva der neueren Generationen einschließlich der Drospirenonhaltigen Kombinationen. In den USA sind Cyproteronacetat-haltige Kombinationen vom Typ Diane unseres Wissens nie in den Handel gekommen.

Entscheidungen des BfArM für den deutschen Raum sind nach unserer Einschätzung nicht zu erwarten, bevor die Bewertungen durch die EMA abgeschlossen sind.

Von neueren Kontrazeptiva mit Desogestrel, Gestoden bzw. Drospirenon raten wir wegen des erhöhten Thromboembolierisikos schon seit langem ab. Kontrazeptiva der ersten Wahl sind Levonorgestrel-haltige Kombinationen der zweiten Generation. Als Kon-

sequenz aus der erneuten Überprüfung erwarten wir von EMA und BfArM, dass nicht nur die erhöhten Risiken der neuen „Pillen“ – wie inzwischen seit längerem geschehen – in den Fachinformationen deklariert werden, sondern dass die Indikation zumindest eindeutig als Mittel der Reserve eingeschränkt wird, wenn Kontrazeptiva der zweiten Generation nicht verwendet werden können [s. auch a-t 2012; 43: 15–6]. Sollten sich solche Einschränkungen nicht durchsetzen lassen, sollte aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes auch die Marktrücknahme der riskanteren Kombinationspillen in Betracht kommen.

Diane und entsprechende Generika sollten auf keinen Fall off label zur Empfängnisverhütung verordnet werden. Auch die Anwendung als Mittel gegen Akne, Hirsutismus und androgenetische Alopezie ist auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

## Literatur

1. ANSM: Pour la sécurité des patientes, l'ANSM engage une procédure de suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques – Communiqué, 30. Jan. 2013.  
[www.anism.sante.fr/S-informer/Actualite/Pour-la-securite-des-patientes-l-ANSM-engage-une-procedure-de-suspension-de-l-AMM-de-Diane-35-et-de-ses-generiques-Communique](http://www.anism.sante.fr/S-informer/Actualite/Pour-la-securite-des-patientes-l-ANSM-engage-une-procedure-de-suspension-de-l-AMM-de-Diane-35-et-de-ses-generiques-Communique)
2. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343: d6423
3. Arowojolu AO, Gallo ME, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Stand Jan. 2013; Zugriff Jan. 2012

Redaktion *arznei-telegramm*, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH [www.arznei-telegramm.de](http://www.arznei-telegramm.de)

## Helfen Tampons gegen Nasenbluten?

### *Sanitary Tampons for Epistaxis?*

*A family physician describes in a letter to the editor his positive experience with sanitary tampons as effective treatment for epistaxis.*

Ein hausärztlicher Kollege aus Interlaken, der auch noch humorvolle Bücher verfasst ([dreifuss.ch](http://dreifuss.ch)), schreibt in einem Leserbrief an das Schweizer Medizinische Forum, dass „die meisten Laien und auch viele Ärzte starkem Nasenbluten ziemlich hilflos gegenüber stehen“. Ich habe zwar nicht nachgesehen, ob diese Aussage wissenschaftlich belegt ist, finde aber seine Hinweise lesenswert. Wörtlich heißt es in seinem Brief: „... der gynäkologische Tampon ist besonders gut geeignet, weil er steril, sehr saugfähig, leicht schneidbar, billig und leicht erhältlich ist, sogar im Altersheim bei Pflegerinnen. Der Tampon wird längs geschnitten und

quer verkürzt, je nach Größe der Nasenlöcher. Wichtig: Entsprechend den anatomischen Verhältnissen Stoßrichtung nach hinten und nicht nach oben. Tam-



Foto: fotolia/britta60

pons müssen in beide Nasenlöcher eingeführt werden, um eine Kompression des elastischen Septums zu erreichen. Leichte Fixation durch Heftpflaster unter der Nase. Ein junger Mann, dem ich wegen Epistaxis Tampons seiner Schwester empfohlen hatte, saß dann im Wartezimmer mit heraushängenden Schnürchen, da er sie nicht abgeschnitten hatte ... Es hat sich bewährt, einen bis zwei Tampons immer im Handschuhfach des Autos, in der Reiseapotheke und sogar im Handgepäck mitzuführen ...“  
Sollten Sie diese „Nasenblutungstampon-Therapie“ einmal ausprobieren – schreiben Sie der ZFA einen Bericht über Ihre Erfahrungen.

Dreifuss H. Gynäkologische Tampons gegen Nasenbluten. *Schweiz Forum Med* 2012; 12: 863