Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zum beabsichtigten Widerruf der Zulassung CPA-haltiger Präparate

J.		Hammerstein ^a
Th		Rabe ^b
B.		Runnebaum ^c

^aBerlin, ^bHeidelberg, ^cHeidelberg

Prof. Dr. Dr. h.c. B. Runnebaum, Universitäts-Frauenklinik, Voss-Strasse 9, D-69115 Heidelberg (Deutschland)

Aus: Speculum 1994;12

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinproduktion ist kürzlich mit der Mitteilung an die Öffentlichkeit getreten, dass es einen Stufenplan zur Abwehr von Arzneimittelrisiken eingesetzt hat, in der Absicht, die Zulassung cyproteronazetathaltiger Pharmaka zu widerrufen bzw. stark einzuschränken. Zur Begründung werden Laborergebnisse aus Untersuchungen mit Leberzellen herangezogen, die den Verdacht einer Zunahme des Leberzellkarzinomrisikos unter dem Einfluss CPA-haltiger Mittel aufkommen lassen würden.

Seit wenigen Jahren ist bekannt, dass es in Rattenleberzellkulturen unter dem Einfluss von CPA zur Bildung sogenannter DNS-Addukte kommen kann, deren chemische Natur noch nicht aufgeklärt ist. DNS-Adduktbildungen können aber auch bei entsprechenden Versuchen mit anderen synthetischen Gestagenen, z.B. Chlormadinonazetat, Megöstrolazetat, Norethisteron und sogar mit Äthinylöstradiol, dem dominierenden Östrogen in der oralen Kontrazeption, in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Bei den Versuchen mit CPA, Chlormadinonazetat und Megöstrolazetat fanden sich in den Rattenhepatozyten auch Hinweise auf eine erhöhte DNS-Reparatursynthese. DNS-Adduktbildung und erhöhte DNS-Reparatursynthese lassen sich im Sinne genotoxischer Einflüsse deuten, die letztlich auch für die Karzinogenese Bedeutung haben können. Eine Bewertung dieser Phänomene im Hinblick auf das Leberzellkarzinomrisiko ist auf dem in rascher Entwicklung befindlichen Gebiet aber nicht möglich.

In noch unveröffentlichten vorläufigen Untersuchungen haben italienische Forscher in allerjüngster Zeit ähnliche Befunde auch bei 3 von 4 menschlichen Leberzellpopulationen in Gegenwart von CPA erhoben. An menschlichen Leberzellen sind bisher noch keine weiteren Steroide untersucht worden, so dass offen bleiben muss, ob sich CPA in dieser Hinsicht überhaupt von anderen synthetischen Steroidhormonen unterscheidet. Dessen ungeachtet basiert auf diesen wenig repräsentativen Beobachtungen die Absicht des Amtes, die Zulassung CPA-haltiger Präparate sofort zu widerrufen bzw. einzuschränken, und nicht erst noch das Ergebnis von Nachuntersuchungen unter Einbeziehung weiterer synthetischer Sexualhormone abzuwarten. Ein solches Vorgehen wäre dann nachvollziehbar, wenn es klinische Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten des in unseren Breiten äußerst seltenen Leberzellkarzinoms (Inzidenz etwa 1:100000) unter der Einwirkung CPA-haltiger Präparate gäbe. Das ist nicht der Fall. Nicht einmal für die Gesamtheit der oralen Kontrazeptiva liegen zuverlässige epidemiologische Daten

in dieser Hinsicht vor. In der westlichen Welt weisen einige wenige retrospektive Fallkontrollstudien an sehr geringen Fallzahlen auf eine Erhöhung des relativen Leberzellkarzinomrisikos nach langjähriger Einnahme der Pille hin. Multinationale epidemiologische Untersuchungen, die von der WHO in Entwicklungsländern mit hoher Leberzellkarzinominzidenz durchgeführt worden sind, haben kein erhöhtes Risiko bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva ergeben. Klinische Hinweise gibt es nicht, auch nicht für CPA.

Im Gegenteil: Nach Angaben des Herstellers sind das jetzt zur Disposition gestellte niedrigdosierte Kombinationspräparat Diane®-35 und sein Vorläufer Diane®-50 (bis 1985) seit ihrer Einführung 1978 von mehr als 15 Millionen Frauen in aller Welt mit gutem Erfolg angewandt worden, ohne dass dabei das Auftreten auch nur eines einzigen Leberzellkarzinoms bekannt geworden wäre. Entsprechendes gilt auch für das bereits 1973 eingeführte hochdosierte Monopräparat Androcur®, wenn man von einem in Japan beobachteten, nur unzureichend dokumentierten Fall von Leberkarzinom bei einem heranwachsenden Mädchen mit Minderwuchs absieht, das langfristig mit Überdosen von CPA (200-300 mg/Tag oral) und obendrein auch noch mit verschiedenen anderen Medikamenten behandelt worden war.

Fazit: Bereits über zwei Jahrzehnte sich erstreckende klinische Erfahrungen mit CPA berechtigten zu der Feststellung, dass es für die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte aufgrund präliminärer Invitro-Befunde an menschlichen Hepatozyten befürchtete gentoxische Wirkung von CPA kein klinisches Äquivalent im Hinblick auf ein erhöhtes Leberzellkarzinomrisiko gibt.

Das Präparat Diane-35, dessen Zulassung jetzt widerrufen werden soll, hat sich millionenfach in aller Welt bewährt. Hinsichtlich seines Nebenwirkungs- und Risikopotentials sind Unterschiede zu anderen niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva nicht erkennbar. Der Widerruf seiner Zulassung würde – ohne zwingende Not – eine empfindliche therapeutische Lücke hinterlassen, die durch keines der anderen in der Kontrazeption bewährten Präparate geschlossen werden könnte. Auch gegen Chlormadinonazetat als Gestagensersatz müssten dann Bedenken angemeldet werden, da bei diesem, dem CPA in struktureller und endokrinologischer Hinsicht sehr nahe verwandten Stoff im Tierexperiment ebenfalls DNS-Adduktbildungen und eine gesteigerte DNS-Reparatursynthese beobachtet worden

sind. Ausserdem ist Chlormadinonazetat nur in relativ hochdosierter Kombination mit 50 µg Äthinylöstradiol im Handel.

Auch unter gentoxischen Aspekten macht es wenig Sinn, ausgerechnet das niedrigdosierte Diane-35 vom Markt zu nehmen und das hochdosierte Androcur, wenn auch eingeschränkt, weiter im Handel zu lassen.

Bevor nicht verbindliche Resultate aus weiteren Untersuchungen vorliegen, sollte man sich auf die in zwei Jahrzehnten gesammelten umfangreichen klinischen Erfahrungen verlassen und alles vermeiden, was zur Verunsicherung der grossen Zahl von Patientinnen führt, die therapeutischen Nutzen aus der Anwendung von CPA ziehen und dies hoffentlich auch in Zukunft weiter werden tun können.

^mZwTkZT Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zum Thema Cyproteronazetat

In den Medien ist unlängst eine Gefährdung von Patientinnen und Patienten diskutiert worden, welche cyproteronazetathaltige Medikamente einnehmen. Diese Diskussion beruht auf der erst vor kurzem bekanntgewordenen Absicht des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, die Zulassung cyproteronazetathaltiger Pharmaka zu widerrufen bzw. stark einzuschränken. Basis für die Einleitung des Stufenplanverfahrens sind Ergebnisse noch unver-

öffentlicher Untersuchungen italienischer Forscher, die den Verdacht einer Zunahme des Leberzellkarzinomrisikos unter dem Einfluss CPA-haltiger Mittel aufkommen lassen konnten. Cyproteronazetat ist Bestandteil von Medikamenten, die die Wirkung der männlichen Sexualhormone antagonisieren. Es wird als Therapeutikum bei Frauen verwendet, die unter Akne, verstärkter Kinn-, Brust- oder Beinbehaarung (Hirsutismus) oder vermehrtem Kopfhaarausfall leiden. Das Präparat Diane®35 hat gleichzeitig einen kontrazeptiven Effekt. Weiterhin werden cyproteronazetathaltige Pharmaka zur Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt.

Nach den In-vitro Untersuchungen der italienischen Forschergruppe aus Genua kommt es bei menschlichen Leberzellen unter Cyproteronazetat zu einer Adduktbildung (Bindung von CPA an die DNS). Anhand von Rattenleberzellkulturen konnte jedoch gezeigt werden, dass DNS-Adduktbildungen auch durch andere synthetische Gestagene, z.B. Chlormadinonazetat, Megöstrolazetat und sogar mit Östron und Äthinylöstradiol in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können. Gleichzeitig liess sich bei Versuchen mit Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat und Megöstrolazetat in Rat-tenhepatozyten eine erhöhte Reparatursynthese der DNS nachweisen. DNS-Adduktbildung und eine erhöhte Reparaturrate können erste Hinweise auf eine mutagene Wirkung sein und lassen sich im Sinne von gentoxischen Einflüssen deuten, die möglicherweise auch für die Karzinogenese Bedeutung haben könnten.

Untersuchungen an menschlichen Leberzellen mit Steroiden sind bisher ausschliesslich mit Cyproteronacetat durchgeführt worden, so dass bisher völlig unbekannt ist, inwieweit sich CPA in dieser Hinsicht von anderen synthetischen Steroidhormonen unterscheidet. Zudem hat sich Cyproteronazetat in alien Mutagenitätsuntersuchungen als negativ erwiesen. Die Absicht des Amtes, die Zulassung CPA-haltiger Präparate zu widerrufen bzw. einzuschränken, basiert also ausschliesslich auf den in Genua durchgeführten vorläufigen Untersuchungen. Eine Bewertung dieser Phänomene ist auch im Hinblick auf das Leberzellkarzinomrisiko auf dem in rascher Entwicklung befindlichen Gebiet zur Zeit nicht möglich.

Das Vorgehen des Amtes wäre nachvollziehbar, wenn es klinische Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten des in unseren Breiten äusserst seltenen Leberkarzinoms unter der Einwirkung CPA-haltiger Präparate gäbe. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die klinische Erfahrung im Umgang nicht nur mit cyproteronazetathaltigen Medikamenten, sondern auch mit anderen hormonalen Kontrazeptiva haben im Verlauf von mehreren Jahrzehnten keinerlei Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Leberkarzinoms ergeben.

Fazit: Es bestehen seit über zwei Jahrzehnten klinische Erfahrungen mit cyproteronazetathaltigen Präparaten, aus denen sich keinerlei Hinweis auf ein erhöhtes Leberzellkrebsrisiko ableiten lässt. Andererseits hat sich das Präparat Diane-35, dessen Zulassung jetzt widerrufen werden soll, als Therapeutikum für Akne und Hirsutismus vielfach bewährt. Das Nebenwirkungs- und Risikopotential ist dem anderer niedrigdosierter oraler Kontrazeptiva vergleichbar. Durch den Widerruf der Zulassung würde eine empfindliche therapeutische Lücke entstehen, für die es zur Zeit keine adäquate Alternative gibt. Da die in zwei Jahrzehnten gesammelten klinischen Erfahrungen keinen Zusammenhang mit einem erhöhten Leberzellkrebsrisiko erkennen lassen, sollte es unter alien Umständen vermieden werden, eine grosse Anzahl von Patientinnen weiterhin ohne Not zu verunsichern.