

Eine kaum beachtete unerwünschte Wirkung

Diarrhoe bei Drospirenon-haltigen oralen Kontrazeptiva

Evangelia Liakoni^a, Judith Schneider Spence^b, Oliver Brandt^b, Manuel Haschke^a

Universitätsspital Basel; ^a Klinische Pharmakologie und Toxikologie, ^b Allergologische Poliklinik

Schlüsselwörter

Drospirenon – orale Kontrazeptiva – unerwünschte Arzneimittelwirkungen – Diarrhoe

Zusammenfassung

Drospirenon-haltige antiandrogene Kontrazeptiva können zu Diarrhoen führen. Diese unerwünschte Wirkung ist zwar gut dokumentiert; wie im folgenden Fallbericht illustriert, wird dies bei den differentialdiagnostischen Überlegungen aber oft ungenügend berücksichtigt.

Wir berichten über eine junge Frau, bei der über mehrere Jahre eine ausgedehnte Abklärung wegen chronischer Diarrhoe durchgeführt wurde und die erst nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums sistierte. Um unnötige Abklärungen zu vermeiden, sollten bei Patientinnen im gebärfähigen Alter unter anderem Drospirenon-haltige Kontrazeptiva als mögliche Differentialdiagnose bei der Abklärung einer unklaren Diarrhoe berücksichtigt werden. Da die «Pille» von den Patientinnen oft nicht als eigentliches Arzneimittel betrachtet wird, muss bei der Anamneseerhebung explizit nach deren Einnahme gefragt werden.

Fallbeschreibung

Bei der 33-jährigen Patientin bestand seit drei Jahren eine chronisch rezidivierende Diarrhoe, welche während der letzten acht Monate trotz täglicher Einnahme von Loperamid (Imodium[®]) vorwiegend nach der Nahrungsaufnahme auftrat und von massiven Bauchkrämpfen begleitet war. Aufgrund der Assoziation mit der Nahrungseinnahme und aus Angst vor akuter Diarrhoe und Stuhlinkontinenz hatte die Patientin tagsüber während der Arbeit kaum mehr Nahrung zu sich genommen und zeitweise bis zu 9 kg Gewicht verloren. Zusätzlich aufgetretene nächtliche Diarrhoe-Episoden führten teilweise zu Durchschlafstörungen bzw. nächtlichem Erwachen. Die weitere Anamnese ergab keinen Anhalt für eine bestehende Pollen-, Tierepithelien-, Insektengift- oder Medikamentenallergie. Es bestanden auch keine Hinweise auf ein Asthma bronchiale oder Hauterkrankungen, und in der Familienanamnese waren keine ähnlichen Beschwerden bekannt. Ausser der seit fünf Jahren bestehenden oralen Kontrazeption mit Drospirenon und Ethinylestradiol (Yasmin[®]) nahm die Patientin keine Medikamente regelmässig ein. Eine breite gastroenterologische Abklärung erbrachte keinen pathologischen Befund. Hinweise auf eine Nahrungsmittelallergie als Ur-

sache der Diarrhoen waren weder im Pricktest noch in den serologischen Untersuchungen nachweisbar. Nachdem die umfangreiche Diagnostik zu keinen Ergebnissen geführt hatte, welche die Beschwerden hätten erklären können, entschied sich die Patientin im Januar 2014, die Pille abzusetzen, da sie diese als möglichen Auslöser verdächtigte. Binnen weniger Tage besserten sich die Beschwerden deutlich, Diarrhoen traten in den folgenden Wochen nur noch selten auf. Bei deutlicher zeitlicher Assoziation und Verbesserung der Diarrhoe nach Absetzen von Drospirenon/Ethinylestradiol (positiver Dechallenge = eine unerwünschte Wirkung, die beim Weglassen des Medikamentes verschwindet) wurde ein Kausalzusammenhang zwischen Yasmin[®] und den Diarrhoen vermutet und der Fall durch das Pharmakovigilanz-Zentrum in anonymisierter Form der Swissmedic gemeldet. Ein oraler Provokationstest mit Yasmin[®] zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose lehnte die Patientin ab. Eine Reexposition mit Drospirenon-haltigen Kontrazeptiva (Rechallenge) hat seither nicht stattgefunden.

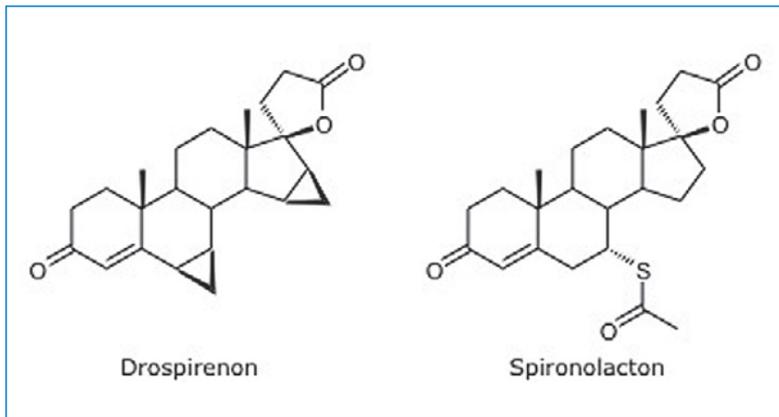
Diskussion

Diarrhoe wird in der Schweizer Fachinformation als gelegentliche (0,1 bis 1%) unerwünschte Wirkung von Drospirenon-haltigen Kontrazeptiva beschrieben. Drospirenon, ein Strukturanalogon des Aldosteron-Antagonisten Spironolacton, ist ein synthetisches Gestagen mit Progesteron-ähnlichen antimineralokortikoiden und antiandrogenen Eigenschaften (Abb. 1 .

Nach oraler Einnahme wird es rasch und vollständig absorbiert, maximale Plasmakonzentrationen werden 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit bei jungen gesunden Frauen beträgt ca. 76%. Nach Einnahme wird Drospirenon extensiv metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Drospirenon verläuft biphasisch: In der Distributionsphase beträgt die Halbwertszeit ca. 2 Stunden, in der terminalen Eliminationsphase werden Werte von 25 bis 33 Stunden gemessen, die Elimination ist nach ca. zehn Tagen vollständig [1].

Drospirenon nimmt unter den Gestagenen eine Sonderstellung ein, da es als Steroid mit antimineralokortikoiden und antiandrogenen Eigenschaften entwickelt wurde. Die antiandrogene Wirkung von Drospirenon (und anderer neuer Gestagene) führt zu einer Reduktion unerwünschter Wirkungen wie Akne und Hirsutismus. Als Spironolacton-Analogon hat Drospirenon eine circa fünfmal höhere Affinität zum Mineralokortikoid-Rezeptor als das natürlich vorkommende Mineralokortikoid

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Abbildung 1**

Chemische Struktur von Drospirenon und Spironolacton.

Aldosteron. Die antimineralokortikoide Potenz von Drospirenon ist circa achtmal höher als diejenige von Spironolacton [2]; eine Gabe von 3 mg Drospirenon hat damit etwa eine ähnliche Wirkung wie 25 mg Spironolacton [3]. Die antimineralokortikoiden Eigenschaften führen zu einer Verminderung der Salz- und Wasserretention und des Blutdrucks, sie können aber auch zu Irritationen des Gastrointestinaltraktes führen. Abdominale Krämpfe, Schmerzen und Diarrhoe sind wiederholt beschriebene, unerwünschte Wirkungen von Spironolacton [4]. Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit von Drospirenon und Spironolacton sind ähnliche unerwünschte Wirkungen im Gastrointestinaltrakt somit nicht überraschend. In einer retrospektiven Studie [5] mit 939 281 Frauen unter Kontrazeptiva wurde in 3050 Fällen ein neu unter der Therapie aufgetretenes Reizdarmsyndrom diagnostiziert, 1083 davon (36%) waren unter Drospirenon. Dabei waren Drospirenon-haltige Kontrazeptiva deutlich häufiger mit einem Reizdarmsyndrom assoziiert als Levonorgestrel-haltige. Für alle anderen in der Studie untersuchten Kombinationspräparate (Ethinylestradiol in Kombination mit einem der folgenden Gestagene: Desogestrel, Ethynodioldiacetat, Norethindron, Norethindronacetat, Norgestimat und Norgestrel) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Assoziationen. Über Diarrhoen unter Einnahme von oralen Kontrazeptiva (vorwiegend, jedoch nicht ausschliesslich Drospirenon-haltige) wird interessanterweise auch auf verschiedenen Internetplattformen von betroffenen Frauen berichtet. Dies illustriert, dass diese wenig bekannte unerwünschte Wirkung Drospirenon-haltiger «Pillen» für viele Betroffene ein relevantes Problem darstellt.

Anzumerken ist, dass jede Filmtablette Yasmin® als Hilfsstoff 46 mg Laktose enthält. Ob diese Menge ausreicht, um die für die Laktoseintoleranz typischen Symptome zu induzieren, ist von der Ausprägung des Laktasemangels abhängig. Da unsere Patientin laktosehaltige Milchprodukte zeitweise problemlos verträgt, ist eine

Laktoseintoleranz als Ursache für die bei ihr aufgetretenen Diarrhoen unwahrscheinlich. Eine Unverträglichkeit auf einen der anderen Hilfsstoffe (Maisstärke, Povidon, Magnesiumstearat, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 6000, gereinigter Talk, Titandioxid und Eisenhydroxid) wäre differentialdiagnostisch ebenfalls möglich. In unserem Fall ist die Latenz vom Beginn der Einnahme der Pille bis zur Diarrhoe-Entwicklung deutlich länger (zwei Jahre) im Vergleich zu den in der Fachliteratur beschriebenen Fällen (Follow-up <1 Jahr in der Reizdarmsyndrom-Studie, bei Patienten mit Spironolacton-assoziiierter Diarrhoe meist während der ersten Wochen der Therapie), was einen Zusammenhang aber nicht ausschliesst. Die rasche Linderung der Beschwerden nach Absetzen des Medikaments passt nicht ganz zur relativ langen terminalen Halbwertszeit von Drospirenon und deutet darauf hin, dass die gastrointestinales Beschwerden möglicherweise mit den hohen Plasmakonzentrationen kurz nach der Einnahme assoziiert sind.

Fazit

Dieser Fallbericht illustriert die Wichtigkeit einer sorgfältigen Anamneseerhebung, um mögliche Differentialdiagnosen nicht zu verpassen. Wenn nach Ausschluss von häufigen Durchfallursachen rechtzeitig daran gedacht wird, kann durch einen Auslassversuch eine mögliche Assoziation der Beschwerden mit der Einnahme des Kontrazeptivums erhärtet und eine weitere aufwendige Diagnostik vermieden werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte deswegen bei Diarrhoe explizit nach der Einnahme von oralen Kontrazeptiva gefragt und insbesondere Drospirenon-haltige Präparate als mögliche Durchfallursache differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Evangelia Liakoni
Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital Basel
Hebelstrasse 2
CH-4031 Basel
[Evangelia.Liakoni\[at\]usb.ch](mailto:Evangelia.Liakoni[at]usb.ch)

Literatur

- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000 Jul;62(1):29–38.
- Muhn P, Fuhrmann U, Fritzemeier KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 Jun 12;761:311–35.
- Heinemann LA, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Saf*. 2004;27(13):1001–18.
- Berry C, McMurray JJ. Serious adverse events experienced by patients with chronic heart failure taking spironolactone. *Heart*. 2001 Apr;85(4):E8.
- Bird ST, Liu W, Brophy JM, Bressler B, Delaney JA, Etmann M. Irritable bowel syndrome and drospirenone-containing oral contraceptives; a comparative-safety study. *Curr Drug Saf*. 2012 Feb;7(1):8–15.