



Lyzbet[®], die Drospirenon Only Pille als Lösung auch für Risikogruppen?

Pedro Antonio Regidor
Medical Director Exeltis Europe



Risikogruppen Gewicht, Rauchen und Alter ???

Land	Deutschland	
Population	83.122.889	
Frauen	42.105.391	50,7%
Fertiles Alter (~15-49)	16.762.624	39,8%
Adoleszente (15-18)	1.235.091	7,4%
Mittleres Alter (19-34)	7.738.035	46,2%
Ältere (35-49)	7.789.497	46,5%
Übergewicht (BMI 25-30)	4.760.585	28,4%
Fettleibigkeit 30+	2.464.106	14,7%
Raucher	3.352.525	20,0%

Statistisches Bundesamt
Deutschland 2020



Übergewicht/Adipositas

Übergewicht/Fettleibigkeit und tiefe Beinvenenthrombose



Die Fettleibigkeit bei Frauen erhöht das Risiko für das Auftreten einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose um etwa das 2-fache



Übergewichtige Frauen unter 40 Jahren haben ein fast fünfmal höheres Risiko als diejenigen, die nicht fettleibig sind



Das Risiko, eine Lungenembolie zu entwickeln, ist bei Frauen mit einem BMI > 35 kg/m² um etwa das 6-fache erhöht.

Fettleibigkeit und tiefe Venenthrombose



Die Kombination von hormonellen Kontrazeptiva und Fettleibigkeit erhöht das Risiko einer tiefen Venenthrombose um das 5,2 bis 7,8-fache

im Vergleich zu übergewichtigen Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva einnehmen

und um das 3,1-fache im Vergleich zu nicht fettleibigen Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen.

Kombinierte Wirkung von OC und BMI auf das VTE-Risiko

BMI (kg/m ²)	OC use	Patients	Control subjects	OR*	95% CI
<25	No	51	167	1	
≥25 & <30	No	27	34	2.52	1.38–4.57
≥30	No	28	30	3.04	1.66–5.57
<25	Yes	260	233	4.15	2.85–6.03
≥25 & <30	Yes	178	55	11.63	7.46–18.14
≥30	Yes	132	19	23.78	13.35–42.34

Pomp ER BJHaem 2007; 139: 289-296

Kombinierte Wirkung von OC und BMI auf das VTE-Risiko



MEGA-Studie 3834 Patienten mit VTE und 4683 Kontrollen

Bezogen auf Patienten mit normalem BMI

Faktor V Leiden Mutation und Fettleibigkeit erhöhen das VTE- Risiko um **das 7,9-fache**

Prothrombin A und Fettleibigkeit führen zu einem **6,6-fach höheren Risiko**

Risiko einer rezidivierenden Venenthrombose und BMI

Body Weight Category	Patients/ Events, No.	Relative Risk (95% CI)	
		Unadjusted	Adjusted ^a
Normal weight	416/44	1 [Reference]	1 [Reference]
Overweight	420/74	1.7 (1.2-2.5)	1.3 (0.9-1.9)
Obese	271/50	1.9 (1.2-2.8)	1.6 (1.0-2.4)

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aAdjusted for age, sex, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, high factor VIII level, and type of initial venous thromboembolic event.



Rauchen

Orale Kontrazeptiva, Rauchen und Herzinfarkt

	RR	CI
 Lidegaard		
50 mcg	2.9	1.6-5.4
30-40 mcg	1.8	1.1-2.9
 WHO		
Hypertensives	3.0	1.7-5.6
Cigarette smoking	10.7	3.6-14.5
	7.2	2.8-11.7
 Henderson		
Cigarette smoking	1.1	0.5-2.6
	3.6	1.0-13.9

Synergistische Wirkung von Rauchen und COC auf das Risiko einer Venenthrombose

TABLE II. Relative Risk of Venous Thrombosis by Smoking Status in Different Subgroups

	Patients	Control subjects	OR ^a (CI95)
DVT			
Never	802	1,976	1
Former	642	1,357	1.18 (1.02–1.36)
Current	861	1,567	1.50 (1.31–1.71)
PE			
Never	391	1,976	1
Former	349	1,357	1.38 (1.15–1.64)
Current	428	1,567	1.53 (1.29–1.80)

Synergistische Wirkung von Rauchen und COC auf das Risiko einer Venenthrombose

TABLE III. Relative Risk of Venous Thrombosis by Number of Cigarettes Smoked Per Day and Smoking Period

Smoking amount (cigarettes/day)	Patients	Control subjects	OR ^a (CI95)
Current			
Never	1,391	1,696	1
1–9	242	277	1.23 (1.00–1.50)
10–19	524	528	1.41 (1.21–1.64)
≥20	676	589	1.64 (1.41–1.90)
Former			
Never	1,391	1,781	1
1–9	286	321	1.20 (1.00–1.45)
10–19	372	400	1.22 (1.03–1.45)
≥20	444	474	1.08 (0.92–1.28)
Smoking period (years)			
Current			
Never	1,391	1,689	1
1–9	162	166	1.54 (1.19–2.01)
10–19	279	324	1.37 (1.13–1.67)
≥20	935	834	1.46 (1.27–1.67)
Former			
Never	1,391	1,748	1
1–9	226	243	1.33 (1.08–1.64)
10–19	325	382	1.09 (0.91–1.31)
≥20	425	420	1.11 (0.93–1.32)

Pomp ER et al Am J Haematol 2008

Synergistische Wirkung von Rauchen und COC auf das Risiko einer Venenthrombose

TABLE V. Combined Effect of Smoking Status With Oral Contraceptive (OC) Use on the Risk of Venous Thrombosis in Women Aged 18–39

Smoking status	OC use	Patients	Control subjects	OR ^a (CI95)
Never	no	105	168	1
Former	no	54	52	1.63 (1.00–2.67)
Current	no	87	93	2.03 (1.33–3.11)
Never	yes	257	189	3.90 (2.63–5.79)
Former	yes	82	40	4.83 (2.89–8.08)
Current	yes	271	94	8.79 (5.73–13.49)



Alter und VTE-Risiko

VTE-Risiko und Alter

Die Inzidenzrate der VTE steigt mit zunehmendem Alter.
Bei Frauen:

- ✦ 51 pro 100.000 pro Jahr für 25-jährige Frauen
- ✦ Doppel so hoch bei Frauen mit einem Alter von 50 Jahren
- ✦ 207 Fälle bis zu 60 Jahre
- ✦ 351 Fälle bis zu 70 Jahre
- ✦ 703 Fälle bis zu 80 Jahre

Ein sehr ähnliches Muster wurde bei Männern beobachtet, und in beiden Gruppen gibt es einen starken Gradienten, der durch das Alter gegeben ist.

VTW-Risiko in der weiblichen Bevölkerung und Altersgruppen

Age groups (years)	Women	
	DVT alone IR (95% CI)	PE ± DVT IR (95% CI)
20–24	21 (7–66)	14 (4–57)
25–29	8 (2–32)	16 (6–43)
30–34	25 (11–56)	21 (9–50)
35–39	39 (20–74)	13 (4–40)
40–44	17 (6–44)	21 (9–50)
45–49	82 (53–127)	0 (—)
50–54	72 (44–115)	46 (26–84)
55–59	91 (56–146)	37 (18–78)
60–64	93 (55–157)	40 (18–89)
65–69	113 (70–182)	100 (60–166)
70–74	145 (96–218)	69 (38–125)
75–79	294 (219–395)	167 (113–247)
80–84	384 (287–514)	205 (137–305)
≥85	473 (354–631)	267 (182–393)
Total	103 (91–116)	55 (47–65)

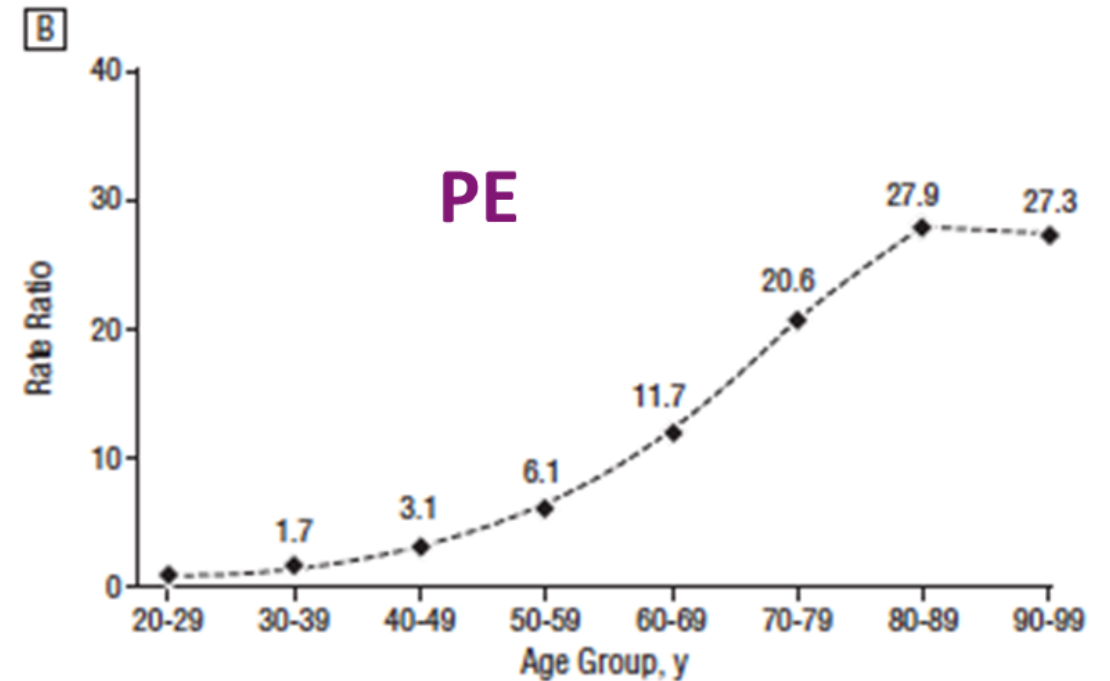
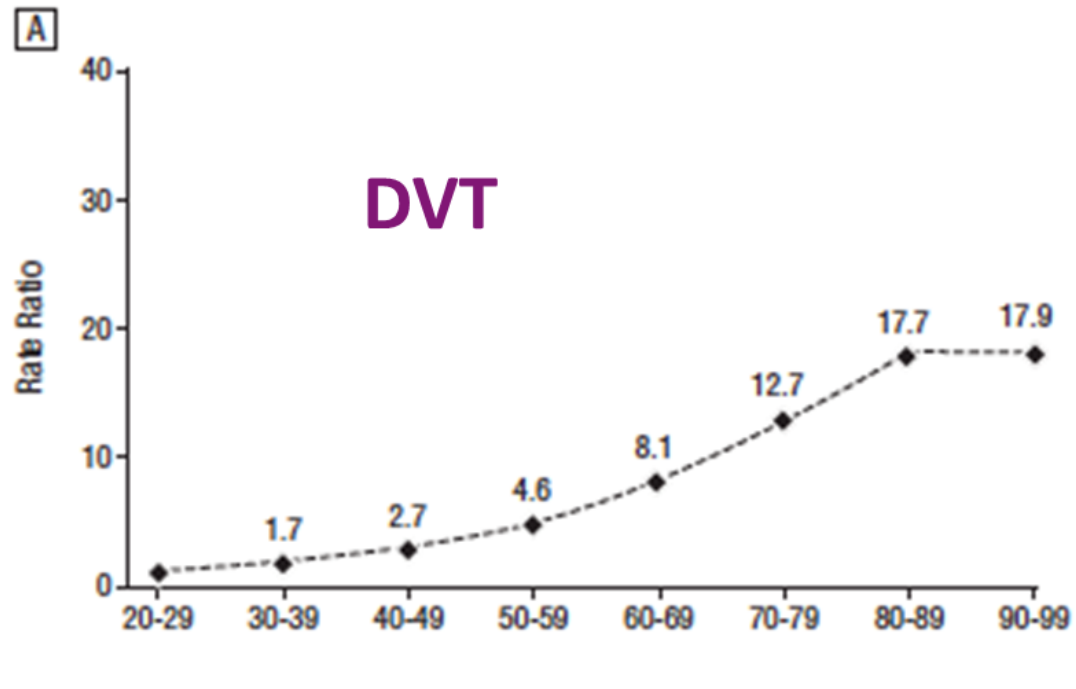


Inzidenzrate pro 100.000 Menschen/Jahr mit 95% KI für die erste Episode von VT und PE mit oder ohne VT in Nord-Trøndelag County (n = 93.857) von 1995 bis 2001

Naess et al., 2007

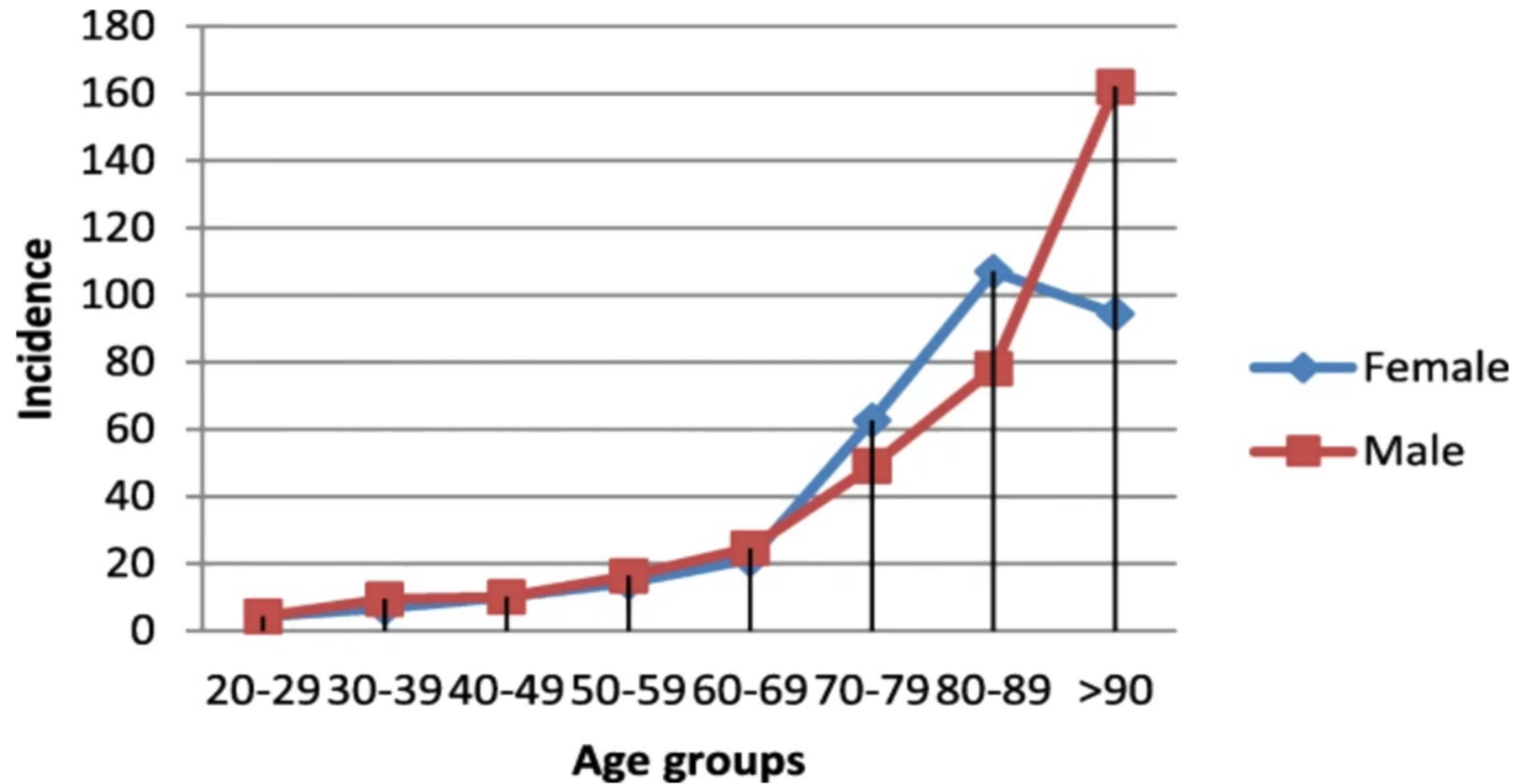
Thromboembolie und Alter

- ✦ Relation zwischen einer tiefen Venenthrombose und einer Lungenembolie (>21 years)



Stein P et al. Arch Intern Med. 2004;164:2260-2265

Inzidenz von Lungenembolie und Alter



Raptis DG et al Thrombosis J 2020

Kombinierte Verhütungsmittel, Alter und VTE

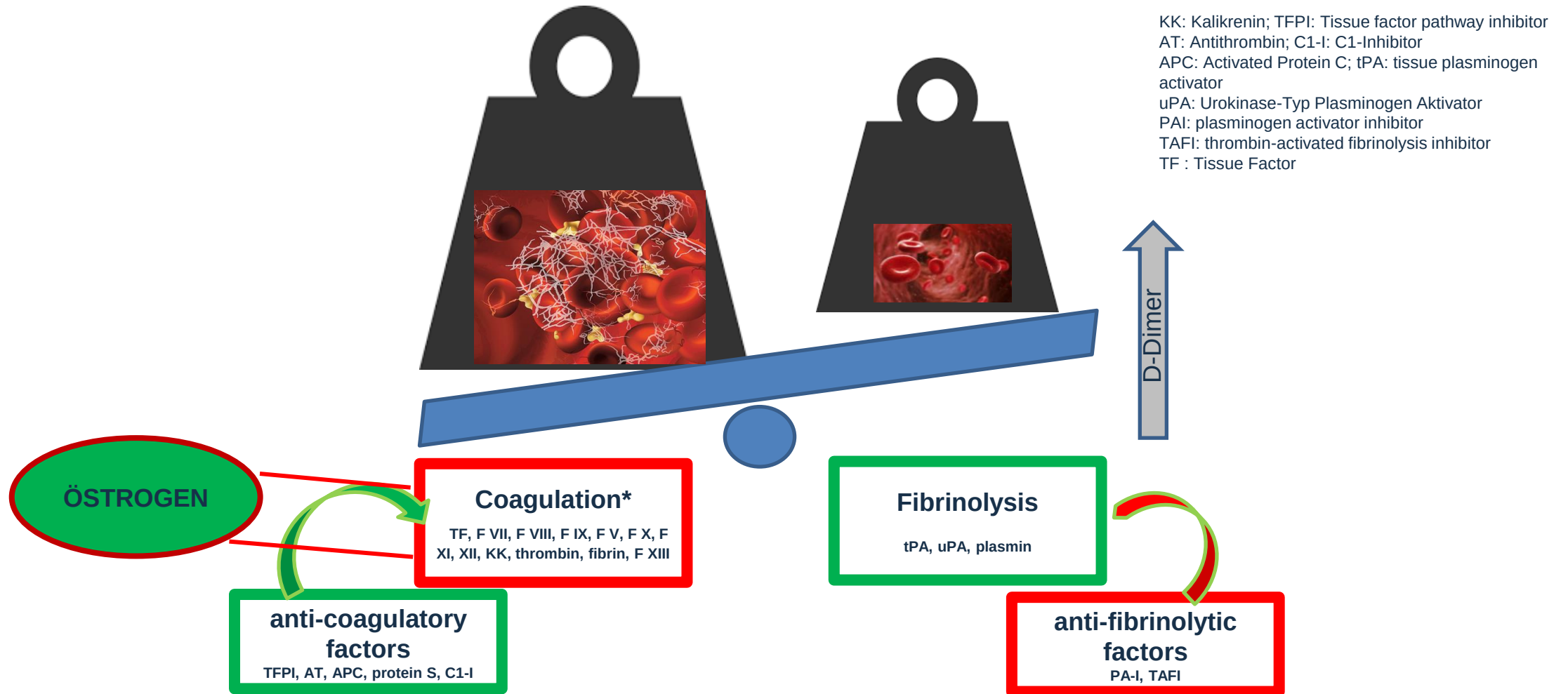
✦ Inzidenzrate von VTE bei weiblichen Anwendern von DRSP/EE und LNG/EE

Exposure	Cases (n=186)	Person years	Incidence rate (95% CI) per 100 000 person years
Drospirenone/ethinylestradiol			
Age <30	63	253 895	24.8 (19.1 to 31.7)
Age 30-39	42	107 701	39.0 (28.1 to 52.7)
Age 40-44	16	31 248	51.2 (29.3 to 83.2)
Levonorgestrel/ethinylestradiol 20 µg or 30 µg			
Age <30	14	259 522	5.39 (2.94 to 9.05)
Age 30-39	35	187 017	18.7 (13.0 to 26.0)
Age 40-44	16	75 284	21.3 (12.1 to 34.5)
Crude incidence rate ratio=2.5 (95% CI 1.8 to 3.3).			
Incidence rate ratio adjusted for age=2.8 (95% CI 2.1 to 3.8).			

EMA DATA 2018

Progestogen in CHC (combined with ethinylestradiol, unless stated)	Relative risk vs Levonorgestrel	Estimated incidence (per 10,000 women per year of use)
Non-pregnant non-user	-	2
Levonorgestrel	Ref	5-7
Norgestimate / Norethisterone	1.0	5-7
Dienogest	1.6	8-11
Gestodene / Desogestrel / Drospirenone	1.5-2.0	9-12
Etonorgestrel / Norelgestromin	1.0-2.0	6-12
Chlormadinone / Nomegestrel acetate (E2)	TBC	TBC

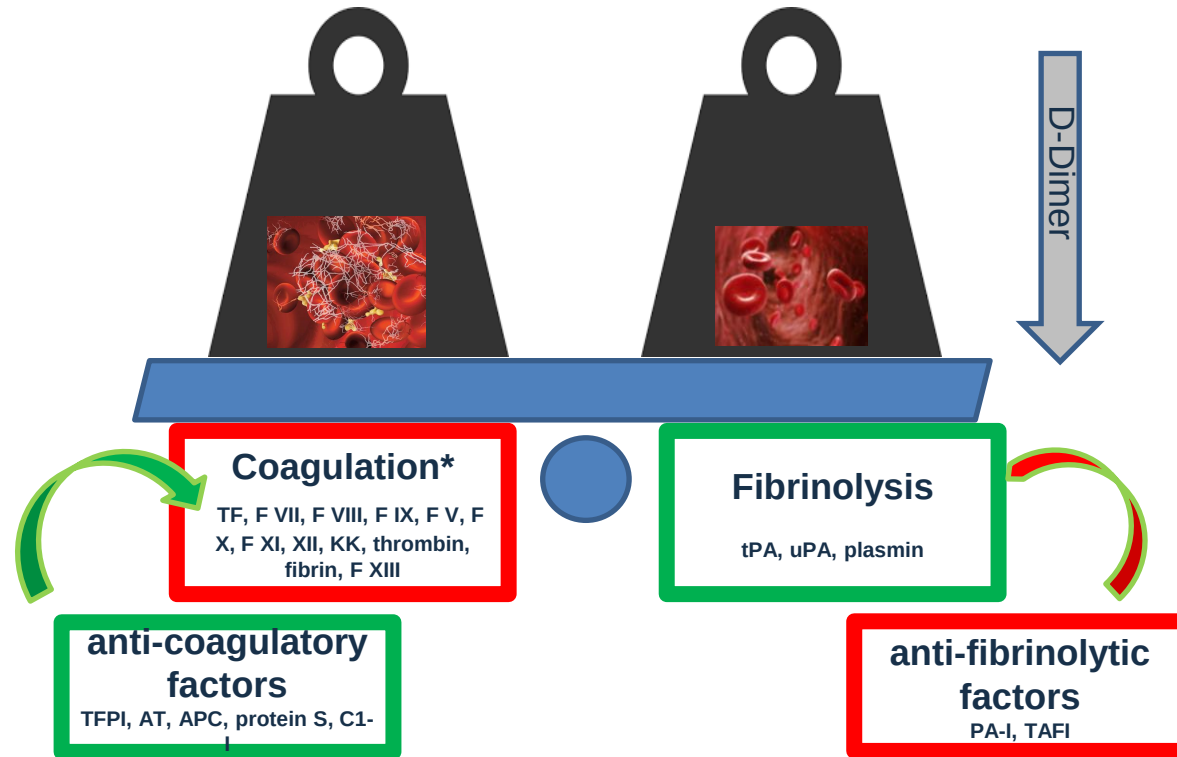
Östrogene und Hämostase



*Negative Auswirkungen / Stärke der Auswirkungen auf die Gerinnung hängen von der Art des Östrogens sowie des gestagenenassoziierten Gestagens ab

Slinda® und die Hämostase

- Slinda® - 4mg drospirenone – no estrogen – progestogen only



ORIGINAL ARTICLE

Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day

Pedro Antonio Regidor^{1,2}, Enrico Colli³, and Adolf E. Schindler⁴

¹Outdoor Department of Gynecology and Obstetrics, Frauenklinik München West, München, Germany, ²Exeltis Germany, Ismaning, Germany, ³Chemo Spain, Madrid, Spain, and ⁴Institut für Medizinische Forschung und Fortbildung, Essen, Germany

Schlussfolgerung

Slinda® hat keinen Einfluss auf die Hämostase und kann als sicher in Bezug auf mögliche Veränderungen der Blutgerinnung angesehen werden



Slinda®

Drospirenon 4 mg

Kardiovaskuläre Risiken

Slinda® und das kardiovaskuläre Risiko



KARDIOVASKULÄRE RISIKEN
in vier klinischen Studien

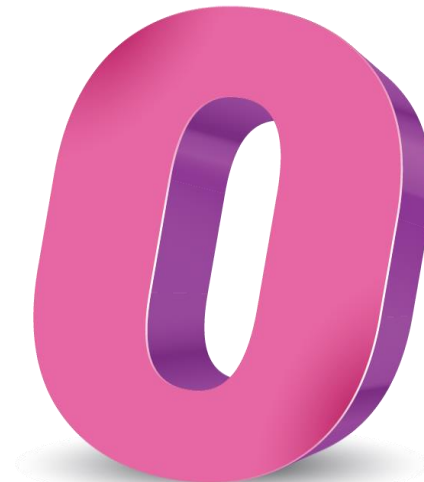
+ 20.000 Zyklen

Mit 103 Jugendlichen

Anzahl

• **VENÖS ODER ARTERIAL**

THROMBOEMBOLISCHE FÄLLE?



Archer D, et al. Contraception 2015;92(5):439-444. ,
Palacios et. Al, Kimble et al. 2020



Clinical Trial 302

A Pivotal, Multicenter,

Double-Blind,

Double-Dummy,

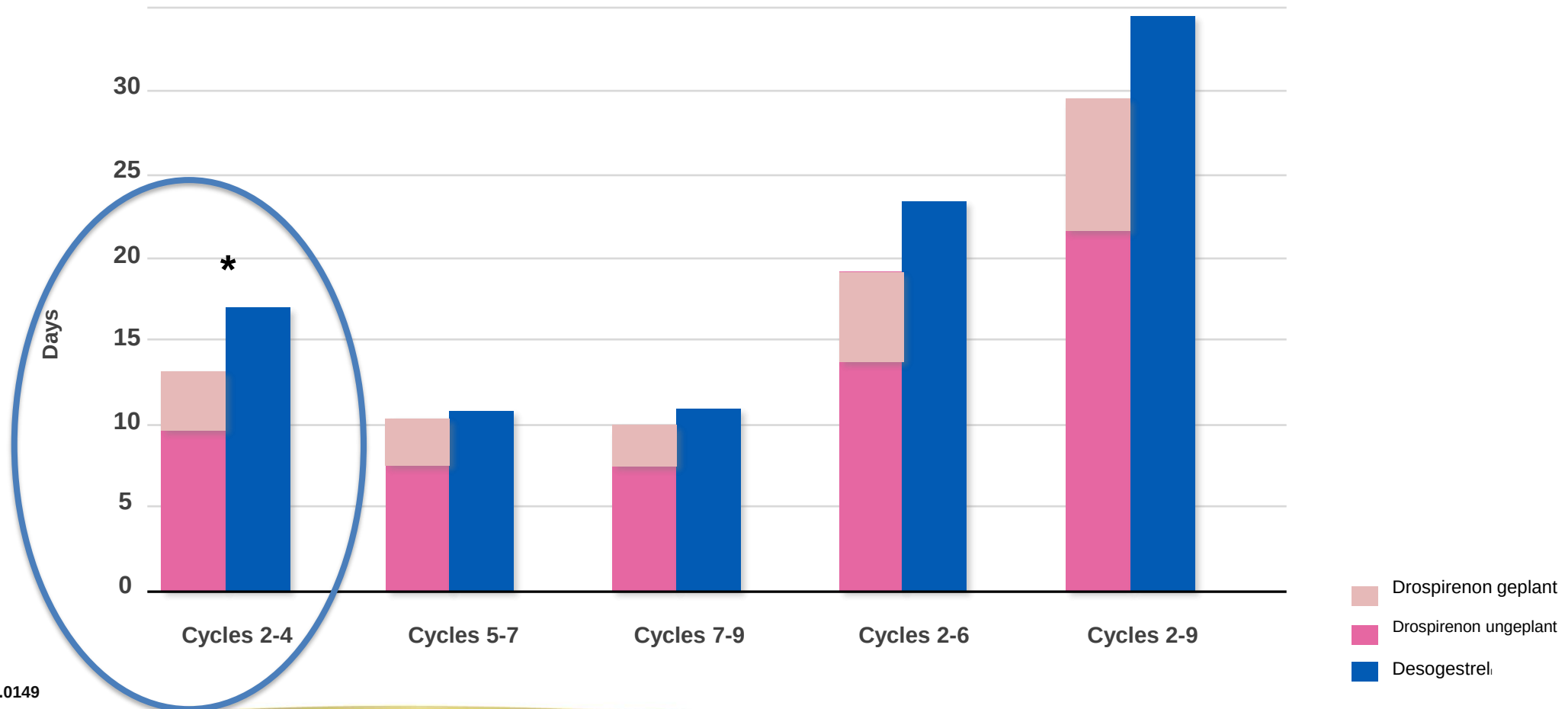
Randomised Trial on the
Contraceptive Efficacy,
Tolerability and Safety of

Drospirenone 4 mg over 9 Cycles in
Comparison with
Desogestrel 0.075 mg



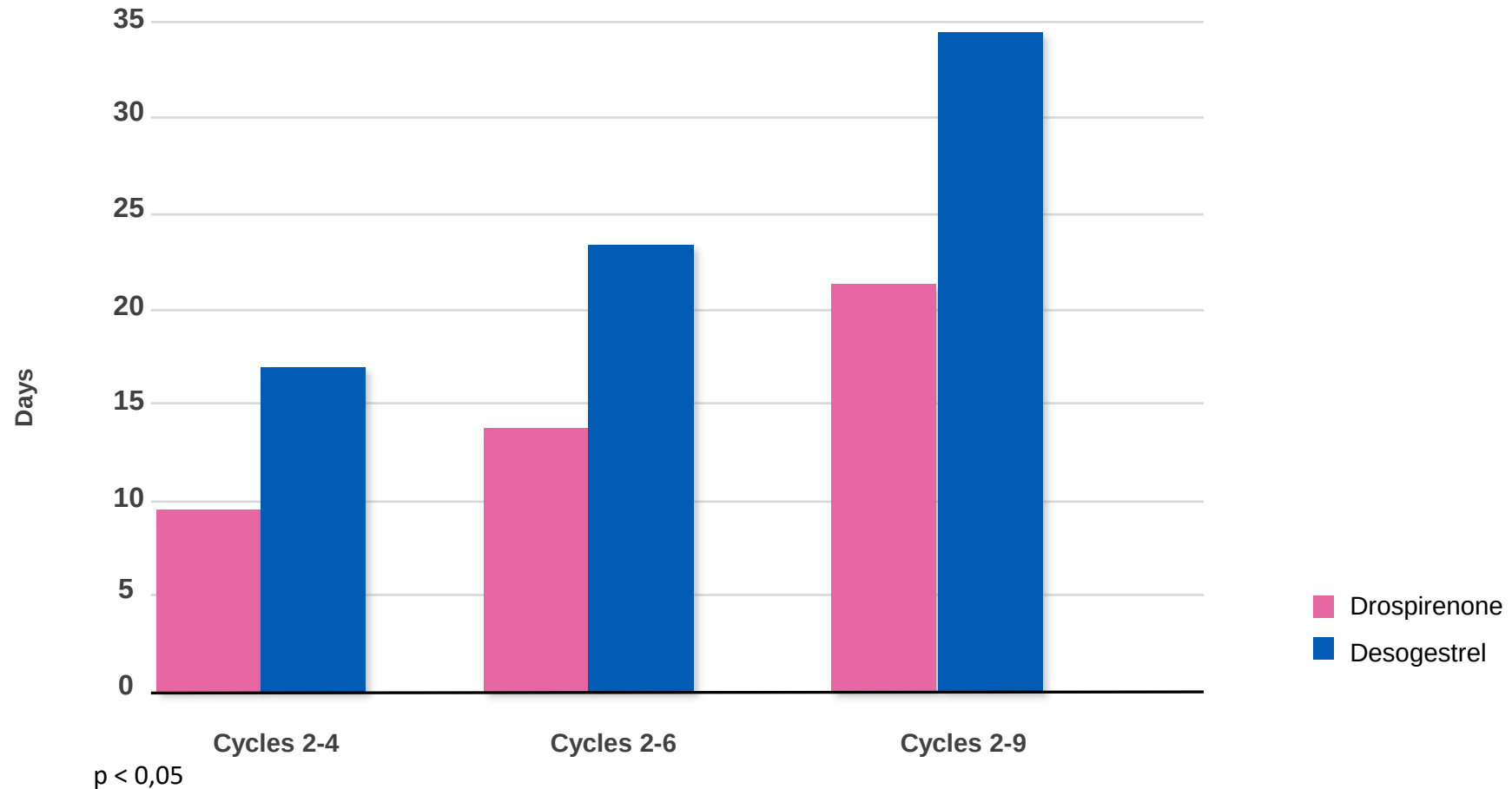
Slinda®: Weniger Gesamtblutungs- /Schmierblutungstage im Vergleich zu Desogestrel

Gesamtblutungs- und Schmierblutungstage (Mittelwert) Slinda SmPC



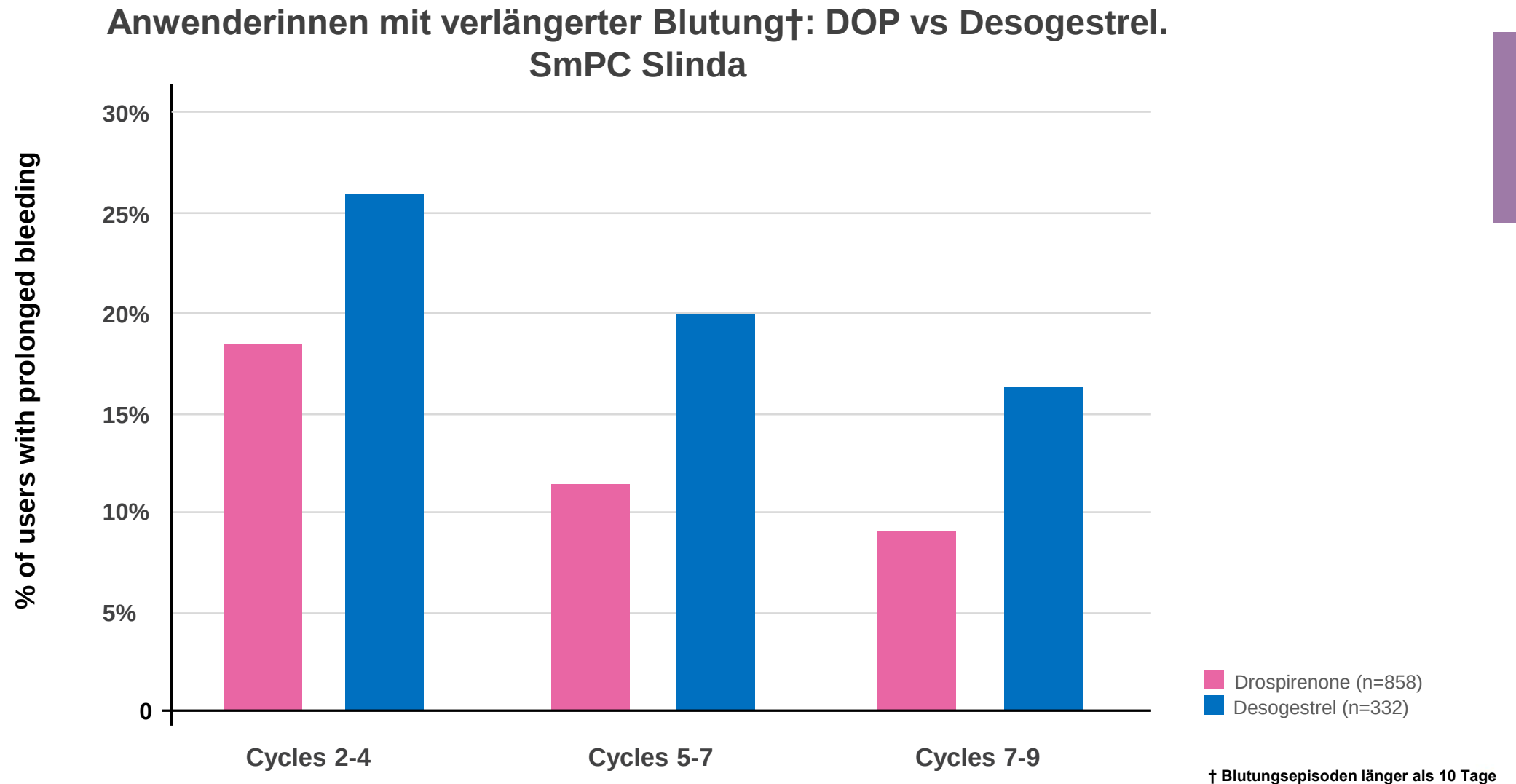
Mit Slinda® wird die Anzahl der Tage mit ungeplanten Blutungen/Schmierblutungen im Vergleich zu Desogestrel reduziert

Gesamtzahl der ungeplanten Blutungs-/Schmierblutungstage (Mittelwert)



Palacios P, et al. AOGS 2019 in press.
<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05340-4>

Slinda®: Reduktion überlanger Blutungen vs. Desogestrel



Blutungsmuster, Alter, BMI und Raucherstatus

Anzahl der ungeplanten Tage mit Spotting und/oder Blutungen von Probanden im Alter von >40 Jahren nach Zyklus

Zyklen		Desogestrel (N=23)	Drospirenone (N=67)	Total (N=90)	Wilcoxon- rank-sum-test p value
Zyklus 2 to 4	n	16	47	63	
	Mittelwert (SD)	21.4 (22.57)	8.6 (10.89)	11.9 (15.57)	0.0352
	Median	8.5	3.0	7.0	
	Min/ Max	0/72	0/48	0/72	
Zyklus 2 bis Zyklus 9	n	7	30	37	
	Mittelwert (SD)	29.0 (39.67)	21.2 (24.18)	22.6 (27.26)	0.7990
	Median	11.0	11.0	11.0	
	Min/ Max	0/92	0/74	0/92	

Exeltis Study 302

Blutungsmuster, Alter, BMI und Raucherstatus

Anzahl der ungeplanten Tage mit Spotting und/oder Blutung von
Probanden im Alter von >35 Jahren nach Zyklus

Zyklen		Desogestrel (N=73)	Drospirenone (N=176)	Total (N=249)	Wilcoxon- rank-sum-test p value
Zyklus 2 to 4	n	52	125	177	
	Mittelwert (SD)	20.1 (19.41)	8.1 (10.53)	11.6 (14.75)	<.0001
	Median	13.0	3.0	6.0	
	Min/ Max	0/72	0/49	0/72	
Zyklus 2 bis Zyklus 9	n	28	83	111	
	Mittelwert (SD)	40.8 (38.36)	20.9 (24.05)	25.9 (29.45)	0.0089
	Median	27.0	10.0	13.0	
	Min/ Max	0/129	0/93	0/129	

Exeltis Study 302

Blutungsmuster, Alter, BMI und Raucherstatus

Anzahl der ungeplanten Tage mit Spotting und/oder Blutung von
Probanden mit BMI >30 kg/m² nach Zyklus

Zyklen		Desogestrel (N=16)	Drospirenone (N=30)	Total (N=46)	Wilcoxon- rank-sum-test p value
Zyklus 2 bis 4	n	13	16	29	
	Mittelwert (SD)	21.8 (23.71)	3.0 (5.81)	11.4 (18.69)	0.0215
	Median	12.0	0.0	2.0	
	Min/ Max	0/67	0/22	0/67	
Zyklus 2 bis Zyklus 9	n	7	14	21	
	Mittelwert (SD)	33.9 (34.08)	5.4 (8.64)	14.9 (24.20)	0.0078
	Median	30.0	0.5	5.0	
	Min/ Max	4/92	0/29	0/92	

Exeltis Study 302

Blutungsmuster, Alter, BMI und Raucherstatus

Anzahl der ungeplanten Tage mit Spotting und/oder Blutung von
Probanden mit BMI >25 kg/m² nach Zyklus

Zyklen		Desogestrel (N=70)	Drospirenone (N=189)	Total (N=259)	Wilcoxon- rank-sum-test p value
Zyklus 2 bis 4	n	52	120	172	
	Mittelwert (SD)	17.7 (19.39)	7.8 (12.18)	10.8 (15.37)	0.0001
	Median	11.5	2.0	4.0	
	Min/ Max	0/72	0/66	0/72	
Zyklus 2 bis Zyklus 9	n	28	81	109	
	Mittelwert (SD)	25.1 (29.80)	15.0 (21.23)	17.6 (23.99)	0.0694
	Median	13.5	7.0	8.0	
	Min/ Max	0/101	0/83	0/101	

Exeltis Study 302

Blutungsmuster, Alter, BMI und Raucherstatus

Anzahl der ungeplanten Tage mit Spotting und/oder Blutung von Rauchern nach Zyklus

Zyklen		Desogestrel (N=103)	Drospirenone (N=237)	Total (N=340)	Wilcoxon- rank-sum-test p value
Zyklus 2 bis 4	n	65	134	199	
	Mittelwert (SD)	17.4 (17.47)	9.6 (11.69)	12.2 (14.28)	0.0016
	Median	12.0	4.5	7.0	
	Min/ Max	0/59	0/57	0/59	
Zyklus 2 bis Zyklus 9	n	29	71	100	
	Mittelwert (SD)	31.6 (30.85)	17.9 (20.25)	21.9 (24.46)	0.0730
	Median	30.0	11.0	13.5	
	Min/ Max	0/101	0/75	0/101	

Exeltis Study 302

Inzidenz der Unerwünschter Nebenwirkungen

Inzidenz >2,0% in jeder Gruppe

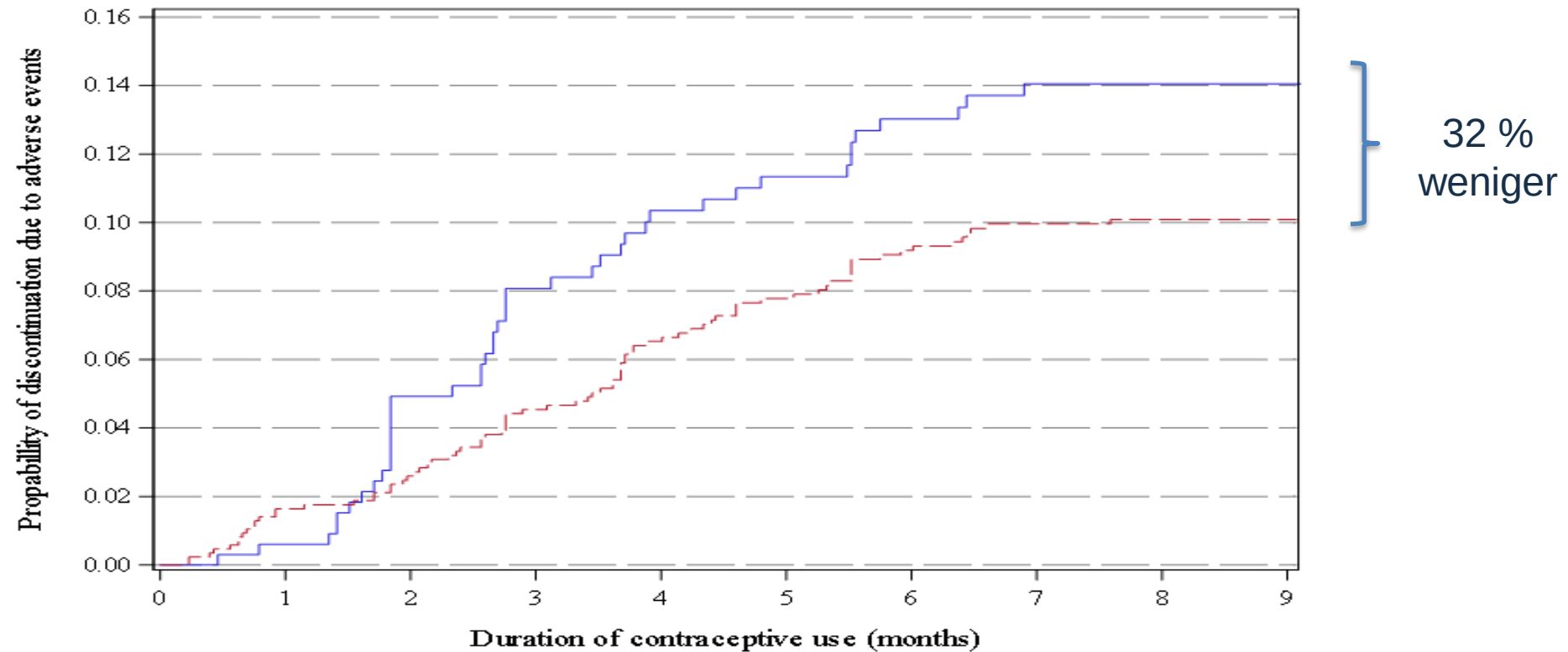
	Drospirenone (n=858)	Desogestrel (n=332)
TEAEs	n (%)	n (%)
Blutungsstörungen	32 (3.7)	24 (7.2)
Kopfschmerzen	38 (4.4)	17 (5.1)
Akne	27 (3.1)	19 (5.7)
Nasopharyngitis	29 (3.4)	13 (3.9)
Cervicale Dysplasie	26 (3.0)	11 (3.3)
Gewichtszunahme	21 (2.4)	6 (1.8)
Influenza	6 (0.7)	7 (2.1)

Regidor et al. Gynecological Endocrinology 2022, accepted for publication

*TEAEs were coded according to Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 15.1.

Exeltis Data on file. CF111/302. Clinical Study Report. 2014.

Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Vergleich zwischen Slinda und Desogestrel

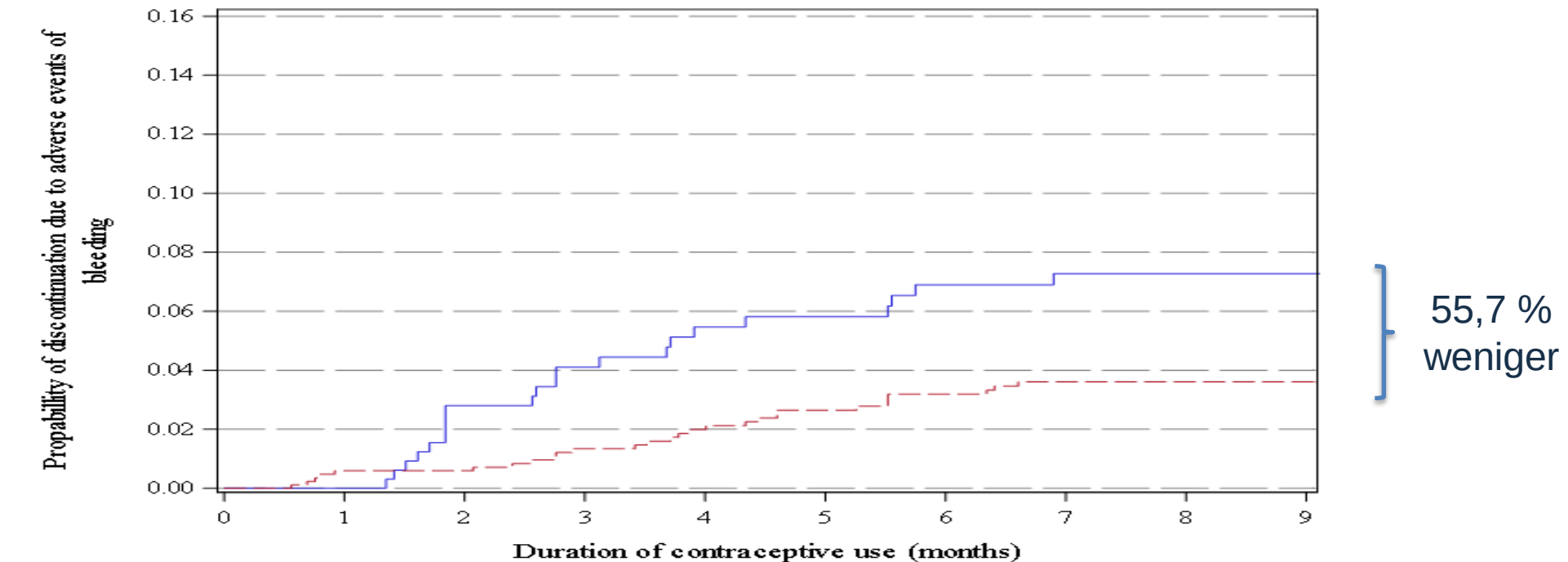


Desogestrel —

Drospirenone| —

Arm	Behandlungsdauer (Monate)	AUC
DSG	9	0.8566588
DRSP	9	0.583116

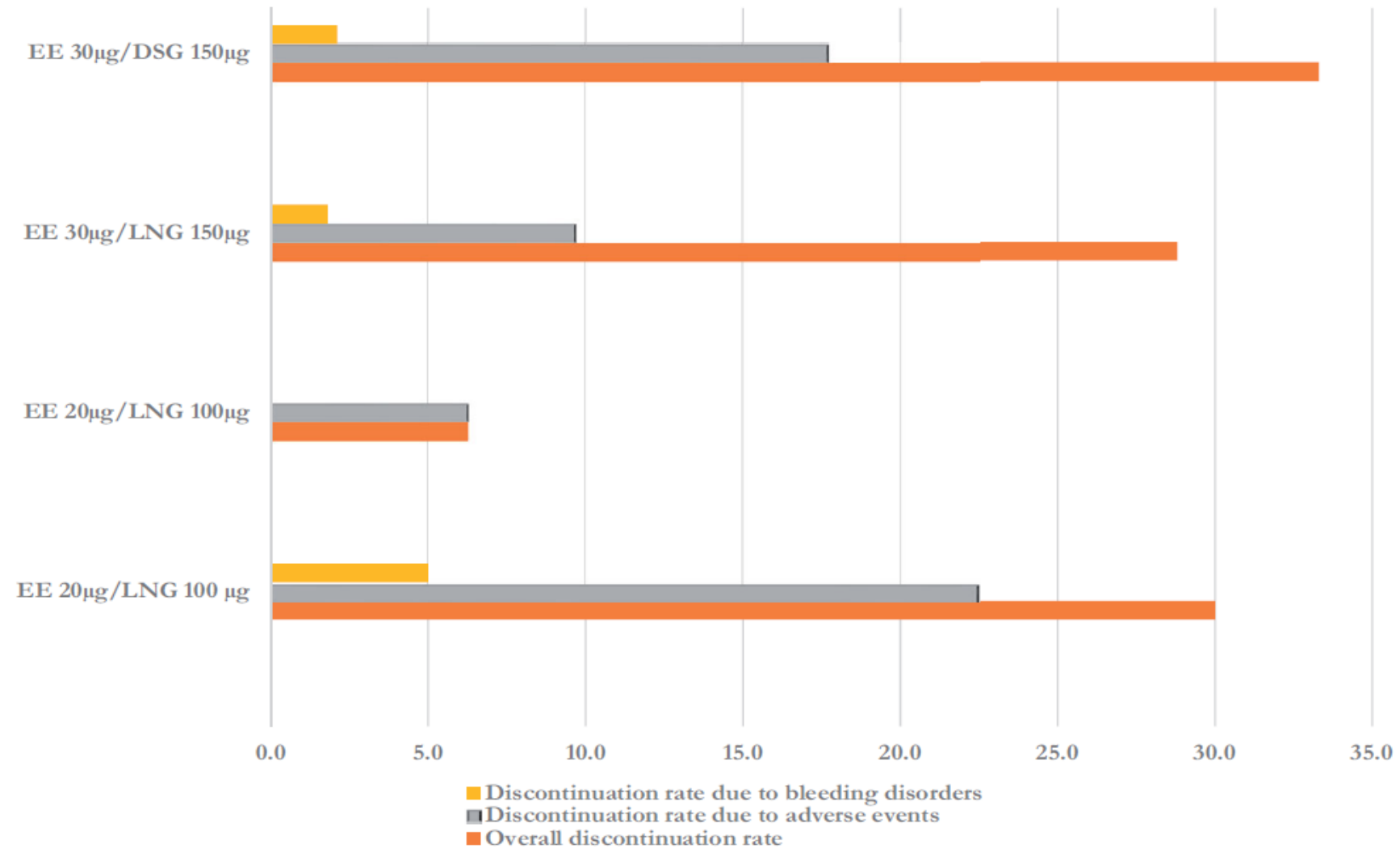
Abbruchraten aufgrund von Blutungsstörungen Drospirenon versus Desogestrel



Desogestrel ————
Drospirenone - - - - -

Arm	Behandlungsdauer (Monate)	AUC
DSG	9	0.4494019
DRSP	9	0.1990612

Abbruchraten unterschiedlicher COC



Die Abbruchrate von Slinda® aufgrund von Blutungsbezogenen Nebenwirkungen ist der anderen Formulierungen überlegen

Vergleich der Abbruchrate von Slinda® mit
Lo Loestrin Fe® (Norethindronacetat 1 mg/Ethinylestradiol 0,01 mg
Quartett® (Levonorgestrel (LNG)/Ethinylestradiol (EE)
0,15 mg/0,020 mg; 0,15 mg/0,025 mg; 0,15 mg / 0,03 mg; 0,01 mg
Seasonique® (Levonorgestrel 0,15 mg / Ethinylestradiol 0,03 mg)



Abbruchrate Slinda® : 3,5 %*

Abbruchrate Lo Loestrin Fe® : 4,0 %**

Abbruchrate Quartett® : 4,6 %***

Abbruchrate Seasonique® : 5,9%****

*91 von 2.593 Frauen während der Studien 301, 302, 303 und 304

** 66 von 1.660 Frauen

167 von 3.597 Frauen

59 von 1.006 Frauen

The background is a dense, abstract composition of various geometric shapes, primarily triangles and polygons, in shades of purple, pink, and magenta. The shapes vary in size and orientation, creating a dynamic and textured effect. A thick, yellow, wavy ribbon-like shape runs horizontally across the lower portion of the image, adding a contrasting color and a sense of movement.

Danke für die
Aufmerksamkeit