

Thromboembolierisiko bei Antibabypillen der 4. Generation

Maria Martinez, Lukas Graf, Dimitrios A. Tsakiris

Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel

Die oralen hormonellen Kontrazeptiva haben wir zwei Frauenrechtlerinnen, Margaret Singer und Katherine McCormick, dem Biologen Gregory Pincus und dem Gynäkologen John Rock zu verdanken. Das Prinzip der Pille ist die Empfängnisverhütung durch Vortäuschung einer Schwangerschaft mit Hilfe des gestagenen Hormons Progesteron. Wie keine andere Medizin hat die Antibabypille das gesellschaftliche Leben verändert. Sie revolutionierte das Sexualleben, sie ermöglichte Frauen eine freiere Lebensplanung und sexuelle Selbstbestimmung. Die sexuelle Revolution in den 70ern war nur dank der sorgenfreien Verhütung möglich. Die zu diesem Zeitpunkt sinkende Geburtenrate wird auf die Antibabypille zurückgeführt.

Bereits kurze Zeit nach Einführung der kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) beobachtete man ein gehäuftes Auftreten von thromboembolischen Ereignissen. Mit der Weiterentwicklung der Antibabypillen durch Dosisänderung der Östrogenkomponente sowie durch Einführung neuer Gestagene liess sich das Nebenwirkungsprofil zwar teilweise optimieren, das Thromboserisiko konnte jedoch nicht reduziert werden.

Gemäss Swissmedic werden in der Schweiz seit 2009 pro Jahr ca. 40–50 Thrombosen bei Pille gemeldet. Die aktuell in der Schweiz erhältlichen KOK enthalten das Östrogen Ethinylestradiol entweder in Kombination mit Norethisteron (KOK der 1. Generation), mit Levonorgestrel (KOK der 2. Generation), mit Gestoden oder Desogestrel (KOK der 3. Generation) oder mit Drospirenon (KOK der 4. Generation). Die KOK der 4. Generation zeigen sowohl eine antiandrogene als auch eine antimineralokortikoide Wirkung.

Hormonwirkung auf die Gerinnung – Thrombogenität

Die Assoziation von KOK mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) ist bekannt [1]. Über 100 Mio. Frauen weltweit benutzen ein orales hormonales Kontrazeptivum, was dazu führt, dass die Pille bei jungen Frauen die häufigste Ursache für ein thromboembolisches Ereignis ist. Studien haben gezeigt, dass Frauen unter oraler Kontrazeption eine Veränderung in den prokoagulatorischen und fibrinolytischen Gerinnungsfaktoren aufweisen. Diese Veränderungen werden durch den östrogenen Effekt bewirkt (vor allem das synthetische Ethinylestradiol), indem östrogensensitive, hepatisch synthetisierte Proteine beeinflusst werden [2]. Dabei zeigt sich eine Erhöhung von Fibrinogen, Faktor VII, Plasminogen, Plasmin-Antiplasmin-Komplex, Pro-

tein-C-Aktivität und eine Erniedrigung von Antithrombin, Gewebsplasminogenaktivator (t-PA) und Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI).

Die Bilanz dieser Änderungen ergibt gerinnungsphysiologisch einen prokoagulatorischen Effekt, wie die parallele Erhöhung der Gerinnungsaktivierungsmarker D-Dimere und Prothrombinfragmente 1+2 zeigt. Interessant ist hier, dass die älteren Gestagene mit androgenen Eigenschaften diesen ungünstigen Effekt des Ethinylestradiols modulieren bzw. relevant aufheben können, wobei die Gestagene der 4. Generation diesen protektiven Effekt nicht zeigen [2]. Eindeutig weniger Einfluss auf die Gerinnung haben die Monogestagen-Pillen. Hingegen ginge die Depot-Applikation des Methoxyprogesterons mit erhöhtem Thromboserisiko einher [3]. Im Moment noch unklar sind die Daten für das natürliche Östrogen Estradiolvalerat in Kombination mit dem Gestagen Dienogest. Obwohl der im Labor gemessene Effekt auf die Gerinnung geringer zu sein scheint als beim Ethinylestradiol in Kombination mit Levonorgestrel, ist noch nicht sicher, ob sich dieser Vorteil auch in vivo bestätigt [2].

Thromboembolierisiko und Pillen – die Studienlage

Als Faustregel muss bei der Kontrazeption mit einem KOK mindestens von einer Verdoppelung des Thromboserisikos ausgegangen werden [4]. Zudem wird auch ein erhöhtes Risiko für arterielle Thromboembolien (ATE) vermutet [5]. Für VTE hängt das Risiko nicht von der oralen Applikationsform ab, da ein ähnlicher Risikoanstieg auch für die transdermale oder vaginale Applikation berichtet wurde [3, 6].

Das individuelle Thromboserisiko bei der KOK-Einnahme wird bei zusätzlichen Risikofaktoren relevant erhöht. Diese Risikofaktoren sind insbesondere Nikotinabusus, Alter über 35 Jahre, Operationen mit prolongierter Immobilität, Übergewicht, persönliche Anamnese für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien, hereditäre Thrombophilie, Einnahme von KOK früher als 21 Tage post partum oder das Vorliegen von systemischen Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder systemischer Lupus erythematodes [7]. Gerade wegen der aktuellen Berichterstattung über fatale VTE bei Anwenderinnen von KOK der 4. Generation in der Laienpresse stellt sich die Frage, ob die verschiedenen Generationen der KOK mit unterschiedlichen VTE-Risiken assoziiert sind und ob insbesondere die neueste Generation mit einem besonders hohen VTE-Risiko behaftet ist. Bereits kurz nach der Markteinführung der

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

KOK der 4. Generation vor über zehn Jahren wurde in Sicherheitsanalysen ein erhöhtes Thromboserisiko im Vergleich zu den KOK der 2. Generation vermutet. Diese Beobachtungen wurden in einer grossen niederländischen Fall-Kontroll-Studie [8] und einer dänischen Kohortenstudie [9] reproduziert. Beide Studien fanden ein rund 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko für VTE für KOK der 3. und 4. Generation im Vergleich zu den KOK der 2. Generation. Auch zwei Fall-Kontroll-Studien aus den USA [10] und Grossbritannien [11] zeigten ein in ähnlichem Umfang erhöhtes VTE-Risiko für KOK der 4. Generation.

Es wurden jedoch im gleichen Zeitraum auch eine ganze Reihe von Studien publiziert, die kein erhöhtes Risiko

Mit der Weiterentwicklung der Antibabypillen durch Dosisänderung der Östrogenkomponente sowie durch neue Gestagene liess sich das Nebenwirkungsprofil zwar teilweise optimieren, das Thromboserisiko konnte jedoch nicht reduziert werden

erhöhtes Risiko für KOK der 4. Generation nachweisen. Auch die «European Active Surveillance Study» (EURAS), die das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Einnahme von KOK mit Drospirenon im Vergleich zu anderen KOK in einem multinationalen Ansatz bei über 59 000 Frauen verglich, konnte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf ATE und VTE zwischen den verschiedenen KOK finden [14].

In einer kürzlich publizierten, sehr grossen Kohortenstudie, die über 835 000 Frauen einschloss, wurde nun jedoch wieder ein rund zweifach erhöhtes Risiko für VTE und ATE bei KOK der 4. Generation im Vergleich zu den übrigen KOK und auch im Vergleich zum transdermalen Patch (mit Norelgestromin) und zum Vaginalring (mit Etonogestrel) gezeigt [15].

Alle aufgelisteten Studien haben allerdings gewisse methodische Schwächen. Unter anderem waren die Kohorten teilweise sehr inhomogen, die Risikofaktoren

Als Faustregel muss bei der Kontrazeption mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum mindestens von einer Verdoppelung des Thromboserisikos ausgegangen werden

der Frauen waren teilweise nicht deklariert, die Nachweismethoden für venöse Thrombosen waren nicht einheitlich, und insbesondere bei den Fall-Kontroll-Studien bestand möglicherweise ein Selection-Bias. Wenn man die Daten

vorsichtig interpretiert, lässt sich jedoch zumindest nicht ausschliessen, dass die KOK der 4. Generation mit einem etwas höheren VTE-Risiko als vor allem die KOK der 2. Generation einhergehen. Junge Frauen, die nicht hormonell verhüten, haben ein Thromboserisiko von 1–5 pro 10 000 Frauenjahre, während Frauen, die KOK einnehmen, ein leicht erhöhtes

Risiko von 3–9 pro 10 000 Frauenjahre aufweisen. Wenn man die Daten der Studien nimmt, die ein erhöhtes Risiko für KOK der 4. Generation zeigen, kommt man für Frauen, die Präparate mit Drospirenon einnehmen, auf ein Thromboserisiko von 10 pro 10 000 Frauenjahre [1]. Obwohl es sehr tragisch ist, wenn eine junge Frau wegen der Kontrazeption eine Thrombose erleidet, sind die genannten Risiken absolut gesehen immer noch

sehr tief, auch wenn man bedenkt, dass das Thromboserisiko während der Schwangerschaft 5–20 pro 10 000 Frauenjahre und während der postpartalen Phase 40–65 pro 10 000 Frauenjahre beträgt [1].

Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva müssen über das Thromboembolierisiko umfassend aufgeklärt werden; die Thromboserisikofaktoren müssen bei der Auswahl der hormonellen Kontrazeption berücksichtigt werden

Quintessenz – die Pillen aus hämatologischer Sicht

- Die Beratung über die Kontrazeption gehört nach wie vor in die gynäkologische Konsultation. Die hämatologischen Aspekte sollen dabei immer berücksichtigt werden.
- Die heutigen Kombinationen des Ethinylestradiol mit Gestagenen der 4. Generation, die antiandrogene Eigenschaften besitzen (Drospirenon, Cyproteron), haben die Kontrazeption komfortabler gemacht, allerdings zu Lasten eines etwas höheren Risikos für thromboembolische Komplikationen.
- Ein Gestagen der früheren Generationen, insbesondere Levonorgestrel, kann die ungünstige Wirkung des Ethinylestradiol auf die Gerinnungsproteine teilweise kompensieren und das Thromboserisiko tiefer halten. Levonorgestrel bewirkt allerdings einen leichten androgenen Effekt und hat diesbezüglich ein schlechteres Nebenwirkungsprofil als die KOK der 4. Generation.
- Die Monogestagenprodukte (Pille, Spirale) gehen mit eindeutig tieferen Thromboseraten als die kombinierten Produkte einher.
- Anwenderinnen von KOK müssen über das Thromboembolierisiko umfassend aufgeklärt werden. Die Berücksichtigung der Thromboserisikofaktoren für die Auswahl der hormonellen Kontrazeption ist unumgänglich. Diese Risikofaktoren sind Rauchen, Alter >35 Jahre, Übergewicht mit BMI >30 kg/m² und gerinnungsphysiologische hereditäre Thrombophilie. Liegt mindestens einer dieser Risikofaktoren vor, besteht eine Kontraindikation für die Kombinationspille und im Besonderen auch für eine Kombinationspille der 4. Generation.
- Aus gerinnungsphysiologischer Sicht ist die hereditäre Thrombophilie eine multigenetische Konstellation, die das individuelle Thromboserisiko variabel beeinflusst. Durch die labortechnische Abklärung, wie sie heute empfohlen wird (Faktor-V- und Faktor-II-Polymorphismus, Protein-C-, Protein-S- und Anti-

thrombin-Mangel), kann ein Teil der betroffenen Frauen identifiziert werden (Gesamtprevalenz ca. 8–9% in der zentraleuropäischen Bevölkerung) und diesen eine differenzierte, individualisierte Auswahl der Kontrazeption angeboten werden. Der Entscheid über die Durchführung eines Thrombophilie-Screenings soll aufgrund der individuellen Risikokonstellation gefällt werden.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris
Leitender Arzt Hämostase
Universitätssspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[dtsakiris\[at\]juhbs.ch](mailto:dtsakiris[at]juhbs.ch)

Literatur

- ACOG Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):1239–42.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2013;27:13–24.
- Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2013;27:25–34.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d6423.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *New Engl J Med*. 2012;366(24):2257–66.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e2990.
- Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2011;60(26):878–83.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2921.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2890.
- Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d2151.
- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d2139.
- Dinger J, Assmann A, Mohner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. 2010;36(3):123–9.
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(3):587–93.
- Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344–54.
- Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2013;87(1):93–100.