

Expertenbrief zum Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption

Gabriele S. Merki-Feld, Johannes Bitzer, Jacques Seydoux, Martin Birkhäuser
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

gynécologie suisse Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Grundlagen

Das thromboembolische Risiko unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (CHC) wurde in den letzten 30 Jahren durch die Entwicklung der Mikropillen ($\leq 35 \mu\text{g}$ Ethinylestradiol = EE) gesenkt. Einige Studien lassen vermuten, dass möglicherweise neben EE auch die Gestagene die Hämostase mit beeinflussen und daher beim Thromboserisiko eine Rolle spielen könnten [1–3]. Gestagene der dritten Generation (Gestoden, Desogestrel) sind im Vergleich zu solchen der zweiten Generation (z.B. Levonorgestrel) mit einem geringfügig höheren Thromboserisiko assoziiert. Eine etwas vermehrte Resistenz auf aktiviertes Protein C, ein Anstieg von Prothrombin und Faktor VII und ein Abfall des Faktors V könnten unter Einnahme von Drittgenerationspillen zu einer höheren Koagulabilität führen [3, 4]. Spätere Ana-



Gabriele S. Merki-Feld

Gabriele Merki-Feld: In den letzten 2 Jahren war G.M. Mitglied von Advisory Boards oder Vortragende an Symposien von Bayer Schering, Amgen und MSD. **Johannes Bitzer:** In den letzten 2 Jahren war J.B. Mitglied von Advisory Boards oder Vortragender an Symposien von Abbott, Bayer Schering, MSD, Pfizer, TEVA, Vifor, Janssen, Gedeon Richter. **Martin Birkhäuser:** In den letzten 2 Jahren war M.B. Mitglied von Advisory Boards oder Vortragender an Symposien von Abbott, Amgen, Bayer Schering, Bionorica, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Solvay, TEVA, Vifor-Galenica. **Jacques Seydoux** hat keine Interessenkonflikte.

lysen derselben Daten sowie neuere Untersuchungen weisen dagegen darauf hin, dass es sich bei den geringen Risikounterschieden auch um einen Bias durch eine unterschiedliche Verschreibungspraxis handeln könnte [3, 5]. Neuere Studien ab 2011 geben hier mehr Klarheit. CHC mit dem Gestagen Drospirenon kamen erst etwa zehn Jahre später auf den Markt. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass auch deren Anwendung im Vergleich zu Präparaten mit Levonorgestrel mit einem höheren Risiko für eine tiefe Venenthrombose (TVT) oder eine Lungenembolie verbunden ist [6–8].

Epidemiologische Daten

Die Inzidenz venöser thromboembolischer Erkrankungen (VTE)

- ist altersabhängig und liegt ohne CHC bei Frauen im Alter von 15–35 bei 1–2 und von 35–44 Jahren bei 3–5 pro 10000 Frauenjahre [9–12];
- ist zwei- bis dreifach erhöht im Durchschnitt unter CHC-Einnahme und liegt altersabhängig unter niedrigdosierten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva bei 5,5–10 pro 10000 Frauenjahre [3, 8–10, 13–16];
- ist zum Vergleich in der Schwangerschaft resp. im Wochenbett gegenüber gesunden nicht schwangeren Frauen ohne CHC altersabhängig um den Faktor 4–8 erhöht und liegt bei 8–30 per 10000 Schwangerschaften [17];
- wird entscheidend durch die genetische Prädisposition und Risikofaktoren der einzelnen Frau bestimmt.

Das Risiko für eine VTE ist vor allem bei Erstanwenderinnen und im ersten Anwendungsjahr (speziell in den ersten 3 Monaten) erhöht, was die Bedeutung der Prädisposition zeigt. Etwa 20% der betroffenen Frauen entwickeln ein invalidisierendes postthrombotisches Syndrom, und etwa 10% erleiden eine Lungenembolie. Die Letalität wird bei VTE auf 1–2% geschätzt [18]. Die nichtorale Verabreichung (Vaginalringe, Pflaster) einer Kombination von EE mit einem Gestagen senkt das Risiko nicht [16].

Risiko für venöse Thromboembolien unter Kombinationspräparaten mit unterschiedlichen Gestagenen

Die Resultate der in den Jahren 2007–2009 erschienenen Studien zum Thromboserisiko unter CHC, die auch Daten zu Präparaten mit Drospirenon enthalten, wur-

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib).
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III).
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und/oder auf der klinischen Erfahrung von an erkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV).
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	<input checked="" type="checkbox"/> Good-Practice-Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/ Guideline herausgibt.
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

den angezweifelt wegen verschiedener Probleme in der Studienmethodik [9, 19–21]. Ihre Ergebnisse lassen eine Erhöhung des Thromboserisikos (relative Risikoerhöhung 1,5–2) unter CHC mit Gestagenen der dritten Generation (Gestoden, Desogestrel) und solchen mit Drospirenon oder Cyproteronacetat gegenüber Pillen mit Gestagenen der zweiten Generation (Levonorgestrel) vermuten. Typische Probleme, die in einigen der Studien nicht ausreichend berücksichtigt wurden, waren:

- Da im ersten Anwendungsjahr die Thrombosegefahr am höchsten ist, müssen Neustarter und Anwendungsdauer bei der Analyse berücksichtigt werden.
- Die Thrombose muss mit modernen Methoden gesichert sein, oder in der Krankengeschichte muss eine Therapie mit Antikoagulantien dokumentiert sein.
- Das Verschreibungsjahr ist wichtig, da sich die Diagnostik verbessert hat. Heute werden mehr Thrombosen diagnostiziert als früher.
- Die Familienanamnese muss berücksichtigt werden (wurde in keiner dieser Studien umgesetzt).
- Frauen mit Status nach Thrombose oder Malignom müssen ausgeschlossen werden. Alter und Gewicht müssen als wichtige Risikofaktoren gewichtet werden und Fälle resp. Kontrollen diesbezüglich angepasst werden.

Neue Studien (ab 2011)

Im Jahr 2011 wurden fünf weitere Studien publiziert, die einige der genannten methodischen Probleme in Bezug auf venöse Thromboembolien eliminieren konnten und Auswertungen über fast zwei Millionen Frauenjahre zur Verfügung stellen: zwei Fall-Kontroll- und drei Kohortenstudien [6–8, 16, 22]. Die Stärken dieser Studien liegen einerseits darin, dass nur neuere Daten (ab 2001) berücksichtigt und nur Fälle mit gesicherten Thromboembolien (meist aufgrund der dokumentierten Antikoagulantientherapie) eingeschlossen wurden.

Ausserdem wurde versucht, bei der Auswertung die Neustarter separat zu analysieren [6–8, 16, 22]. Aber eine Schwäche auch dieser neuen Studien liegt darin, dass die erhobenen Daten aus Datenbanken stammen, welche die Dauer der Anwendung nur indirekt erfassen und keine standardisierte, alle Frauen betreffende Diagnostik als Grundlage der Erfassung von Thromboembolien haben. Ausserdem konnte die Familienanamnese in nur einer dieser Studien berücksichtigt werden [19]. Die Studien kamen zu folgenden Resultaten:

- Die Thromboserate ist am höchsten im ersten Anwendungsjahr von CHC.
- Das Thromboserisiko unter CHC nimmt mit dem Alter zu und ist für Frauen im Alter von 30–34 Jahren (6–10/10 000 Frauenjahre) verdoppelt gegenüber Frauen unter 20 Jahren (beim Alter >40 Jahre beträgt der Multiplikator 4!) [6, 8, 16, 22].
- CHC mit Desogestrel, Gestoden, Cyproteronacetat und Drospirenon sind assoziiert mit einem um den Faktor 2 höheren relativen Risiko für eine venöse Thromboembolie im Vergleich zu CHC mit Levonorgestrel [6–8, 16, 22]. Dies gilt auch für die transdermale und vaginale Applikationsweise der Hormone.

- Übergewicht (BMI >30 kg/m²) führt zu einer Verdoppelung des Thromboembolierisikos [8].
- Mehrere Risikofaktoren haben einen kumulativen Effekt auf das VTE-Risiko.
- Desogestrel allein oder Hormonspiralen führen zu keinem erhöhten Risiko für VTE.

Arterielle Risiken

Neben dem erhöhten VTE-Risiko darf nicht vergessen werden, dass CHC auch das Risiko für ein arterielles Ereignis erhöhen [13, 16, 23, 24]. Dieses Risiko steigt mit dem Alter und ist in älteren Studien tendenziell niedriger für Gestagene der 3. Generation als das für solche der zweiten Generation [13, 23, 25]. Die neueren Daten zeigen keinen Unterschied für arterielle Ereignisse zwischen den CHC mit verschiedenen Gestagenen. Die Datenlage für Drospirenon ist inkonsistent und lässt momentan keine Schlüsse zu [16]. Gefährdet für ein Ereignis sind vor allem Frauen im Alter >35 Jahre, Neustarterinnen, Raucherinnen und Frauen mit weiteren arteriellen Risikofaktoren [16, 24].

Klinische Bedeutung der Resultate

Die Verschreibung von CHC erhöht das Risiko nicht nur für die venösen thromboembolischen, sondern auch die arteriellen Ereignisse. Risikofaktoren wie Alter >35 Jahre, starkes Übergewicht, Rauchen und eine positive Familienanamnese müssen erkannt werden und in die Kontrazeptionsberatung mit einbezogen werden. CHC haben aber nicht nur Risiken, sondern für viele Frauen günstige Wirkungen auf Organe wie Knochen, Ovar, Endometrium oder das allgemeine Wohlbefinden. Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen (EL = Evidenzlevel):

1. Venöse Thromboembolien sind Teil der unerwünschten, jedoch seltenen Nebenwirkungen CHC. CHC mit Levonorgestrel (LNG) sind gemäss der Mehrzahl der Fall-Kontroll-Studien mit einem geringeren thromboembolischen Risiko assoziiert als solche mit Desogestrel, Gestoden, Drospirenon und Cyproteronacetat (CPA). Auch wenn zwei Kohortenstudien dies nicht bestätigen konnten [20, 21], muss die Patientin vor Verschreibung über diese Ergebnisse informiert werden [26]. Bei Erstverschreibung oder Wechsel eines CHC ist immer abzuwägen, ob andere Benefits die Verschreibung eines Präparats mit einem möglicherweise höheren Thromboserisiko rechtfertigen. *EL IIa.*
2. Eine ausführliche Information der Erstanwenderin ist dringend erforderlich. Diese Erklärung sollte neben verständlichen Informationen zum Thromboserisiko mit dem Präparat, das verschrieben wird, auch verständlich machen, warum ein bestimmtes Gestagen gewählt wurde. Daneben ist es wichtig, über Frühsymptome einer Thrombose oder Lungenembolie zu informieren, um eine schnell einsetzende Therapie zu gewährleisten (siehe Patientinneninformation online). *EL IV.*
3. Es ist vor jeder Verschreibung von CHC essentiell, die Familien- und Eigenanamnese für alle bekann-

- ten Risikofaktoren zu erheben, zum Beispiel Status nach Thromboembolien sowie kardio- oder zerebrovaskulären Ereignissen, arterielle Hypertonie, Migräne, Nikotinabusus, Hyperlipidämie oder östrogenabhängige Tumoren. Diese Risikofaktoren müssen regelmässig reevaluiert werden. Für Frauen mit erhöhten Risiken, mehreren relativen oder einer absoluten Kontraindikation stehen als sichere Alternativen zu CHC reine Gestagenpräparate, IUP oder nach abgeschlossener Familienplanung operative Methoden zur Verfügung. *EL IIa.*
4. Frauen >35 Jahre sollten aufgrund der neuen Datenlage darauf hingewiesen werden, dass mit dem Alter sowohl für Neustarter als auch Langzeitanwenderinnen das Risiko für eine Thrombose oder einen arteriellen Verschluss ansteigt; die Frauen sollten über Alternativen zur Verhütung informiert werden [8, 16, 26]. Beim Vorliegen einer medizinischen Indikation zur Verschreibung von CHC sind die Risiken gegen den Nutzen abzuwägen. *EL IIa.*
 5. Wenn keine neuen medizinischen Risikofaktoren aufgetreten sind, gibt es keinen Grund, bei Frauen, die bereits eine Drittgenerationspille oder eine Pille mit Drospirenon resp. Cyproteronacetat verwenden und sich damit wohl fühlen, auf ein anderes Präparat zu wechseln [26]. *EL III/EL IV.*
 6. Die Östrogendosis einer Pille ist innerhalb des Spektrums der Mikropillen hinsichtlich des VTE-Risikos für die Ersteinstellung bei gesunden jungen Frauen nach heutigem Wissen weniger relevant. Bei Adolescenten und jungen Frauen mit ungenügender endogener Östrogenproduktion bleibt zudem offen, welche Dosis noch eine optimale Entwicklung der Peak Bone Mass garantiert. *EL IIa.*
 7. Das VTE-Risiko ist unter nichtoralen CHC (Pflaster, Vaginalringe) dasselbe wie unter einer kombinierten oralen Kontrazeption [16, 27]. *EL IIa.*
 8. Für Präparate mit Estradiol/Estradiolvalerat sowie Kombinationspräparate mit EE und den Gestagenen Dienogest und Chlormadinoacetat liegen keine epidemiologischen Daten vor. Deshalb gelten bis auf Weiteres die gleichen Vorsichtsmassnahmen. *EL IV.*
 9. Bei Vorliegen von absoluten Kontraindikationen oder mehreren relativen Kontraindikationen und bei Verdacht auf eine Thrombophilie sind reine Gestagenpräparate oder IUP vorzuziehen. *EL IIa.*
 10. Bei der Verschreibung eines CHC an Frauen <18 Jahren für die Indikation Kontrazeption handelt es sich laut Information von Swissmedic um keinen «offlabel use». Gerade bei diesen jungen Frauen ist neben der üblichen Aufklärung über Risiken eine besonders sorgfältige Risikoevaluation erforderlich. Ausgenommen von der Verschreibung an Jugendliche ist das Präparat ZOELY®, das aufgrund einer noch ungenügenden Datenlage zugelassen ist für Frauen ab 18 Jahren. *Vorschrift Swissmedic.*
 11. Kombinationspräparate mit EE/Cyproteronacetat sind nur zugelassen für die Behandlung von Frauen mit Androgenisierungserscheinungen bei gleichzeitigem Kontrazeptionsbedarf. *Vorschrift Swissmedic.*

Korrespondenz:

PD Dr. med. Gabriele Merki
 UniversitätsSpital Zürich
 CH-8091 Zürich
[gabriele.merki\[at\]usz.ch](mailto:gabriele.merki[at]usz.ch)

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Als Download stehen unter www.medicalforum.ch zur Verfügung:
 – Handout für Ärzte zur Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva
 – Checkliste für die Erst- oder Neuverschreibung
 – Infoblatt für die Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva