

## Expertenbrief No 35 (Aktualisierte Version vom 21.05.2012)

Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

### Expertenbrief zum Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption

**Autoren:** G.S. Merki-Feld, J. Bitzer, J. Seydoux, M. Birkhäuser

#### 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 Gestagene die Hämostase mit beeinflussen und daher beim Thromboserisiko eine Rolle spielen könnten<sup>1-3</sup>. Demnach könnten Pillen mit einem Gestagen der sog. dritten Generation (Gestoden, Desogestrel) im Vergleich zu solchen der zweiten Generation mit einem geringfügig höheren Thromboserisiko assoziiert sein<sup>2</sup>. Unter der Einnahme von Drittgenerationspillen könnten verschiedenen Faktoren (eine etwas vermehrte Resistenz auf aktiviertes Protein C, ein Anstieg von Prothrombin und Faktor VII sowie ein Abfall des Faktors V) zu einer höheren Koagulabilität führen<sup>4,5</sup>. Spätere Analysen 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<sup>6,7</sup>. CHC mit dem Gestagen Drospirenon kamen erst etwa 10 Jahre später auf den Markt (siehe unten).

#### Epidemiologische Daten

Die Inzidenz venöser thromboembolischer Erkrankungen (VTE)

- ist altersabhängig und liegt ohne CHC bei Frauen im Alter von 15-35 Jahren bei 1-2 und von 35-44 Jahren bei 3-8 pro 10'000 Frauenjahre<sup>8,9,29-32</sup>
- verdoppelt sich im Durchschnitt unter CHC-Einnahme und liegt altersabhängig unter niedrig dosierten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva bei 5.5-10 pro 10'000 Frauenjahre (20-24 Jahre 3.5/10000; 30-34 Jahre 7.2/10000; 40-44 Jahre 15.7/10000)<sup>4,5,8-14</sup>
- 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 10'000 Schwangerschaften
- wird entscheidend durch die genetische (?) Prädisposition und Risikofaktoren der einzelnen Frau bestimmt. Das 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 Mortalität wird bei VTE auf 1-2% geschätzt<sup>15</sup>. Die nicht orale Verabreichung (Vaginalringe, Pflaster) einer Kombination von EE mit einem Gestagen senkt das Risiko nicht<sup>16</sup>.

#### Risiko für venöse Thromboembolien (TVT) unter Kombinationspräparaten mit unterschiedlichen Gestagenen

Die Resultate der in den Jahren 2007-2009 erschienen Studien zum Thromboserisiko unter COC, welche auch Daten zu Präparaten mit Drospirenon enthalten, wurden wegen verschiedener Probleme in der Studienmethodik<sup>8,17-19</sup> angezweifelt. Ihre Ergebnisse lassen eine Erhöhung des Thromboserisikos (relatives Risiko 1.5-2) unter KHK mit Gestagenen der dritten Generation (Gestoden, Desogestrel) und solchen mit Drospirenon oder Cyproteronacetat gegenüber Pillen der 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 (macht keine dieser Studien, auch keine der neueren).
- Frauen mit Zustand nach Thrombose oder Krebs müssen ausgeschlossen, sowie Alter und Gewicht als wichtige Risikofaktoren berücksichtigt werden. Fälle / Kontrollen müssen diesbezüglich angepasst werden.

## Neue Studien

Im Jahr 2011 wurden 5 weitere Studien publiziert, die viele der genannten methodischen Probleme eliminieren konnten und Auswertungen über fast 2 Millionen Frauenjahre zur Verfügung stellen: 2 Fall-Kontroll- und 3 Kohortenstudien<sup>14,16,20-22</sup>. In diesen Studien wurden nur neuere Daten (ab 2001) berücksichtigt und es wurden nur Fälle mit gesicherten Thromboembolien (meist aufgrund der folgenden Antikoagulantientherapie) eingeschlossen. Die Auswertung erfolgte meist für alle Fälle und für Neustarter separat, da für letztere meist ein höheres Risiko erwartet wird<sup>14,16,20-22</sup>. Die Familienanamnese konnte in keiner dieser Studien berücksichtigt werden.

Folgendes ergibt sich aus den Resultaten dieser Studien

- Die Thromboserate ist im ersten Anwendungsjahr eines CHC am höchsten.
- Das Thromboserisiko nimmt mit dem Alter zu und ist für Frauen im Alter von 30-34 Jahren doppelt so hoch wie bei Frauen unter 20 Jahren (6-10/10000 FJ) (Alter >40 Jahre Multiplikator 4!)<sup>14,16,20,22</sup>
- KHK mit Desogestrel, Gestoden, Cyproteronacetat und Drospirenon sind mit einem um den Faktor 2 höheren relativen Risiko für eine venöse Thromboembolie im Vergleich zu CHC mit Levonorgestrel<sup>14,16,20-22</sup> assoziiert. Dies gilt auch für die transdermale und vaginale Applikationsweise der Hormone.
- Übergewicht (BMI>30kg/m<sup>2</sup>) führt zu einer Verdoppelung des Thromboembolierisikos<sup>14</sup>
- Mehrere Risikofaktoren haben einen kumulativen Effekt auf das TVT-Risiko
- Desogestrel-Monotherapie oder Hormonspiralen führen nicht zu einem erhöhten Risiko für TVT.

## Arterielle Risiken

Das arterielle Risiko ist tendenziell für CHC mit Gestagenen der dritten Generation in älteren Studien niedriger als das für solche der zweiten Generation<sup>23-25</sup>. Die neueren Daten beziehen auch Drospirenon ein und zeigen keinen Unterschied für arterielle Ereignisse zwischen den CHC mit verschiedenen Gestagenen. Gefährdet für ein Ereignis sind vor allem Neustarter mit Alter > 35 Jahre, Raucherinnen, aber auch Langzeitanwenderinnen in dieser Altersgruppe<sup>16,26</sup>.

## Klinische Bedeutung der Resultate

Die Verschreibung von CHC erhöht das Risiko nicht nur für die venösen thromboembolischen Ereignisse, 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. KHK haben aber nicht nur Risiken, sondern für viele Frauen auch günstige Nebenwirkungen auf Organe wie Knochen, Ovar, Endometrium oder das allgemeine Wohlbefinden. Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen:

1. Venöse Thromboembolien sind Teil der unerwünschten, jedoch seltenen Nebenwirkungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. COC mit Levonorgestrel (LNG) sind mit einem geringeren thromboembolischen Risiko assoziiert als solche mit Desogestrel, Gestoden, Drospirenon und Cyproteronacetat (CPA). Die Patientin muss über diesen Umstand informiert werden<sup>27</sup>. Bei Erstverschreibungen ist abzuwägen, ob andere Benefits die Verschreibung eines Präparates mit einem höheren Thromboserisiko rechtfertigen. Unter dieser Voraussetzung können diese Präparate an Erstanwenderinnen verschrieben werden.
2. Es ist vor jeder Verschreibung von COC essentiell, die Familien- und Eigenanamnese für alle bekannten Risikofaktoren, wie z.B. Thromboembolien, kardio- oder cerebrovaskuläre Ereignisse, arterielle Hypertonie, Migräne, Nikotinabusus, Hyperlipidämie oder östrogenabhängige Tumore zu erheben (siehe Check-Liste SGGG). Diese Risikofaktoren sollten regelmässig re-evaluiert werden. Alter ist ein wichtiger Risikofaktor (s. Abschnitt Neue Studien). Für Frauen mit erhöhten Risiken stehen als sichere Alternativen zu COC reine Gestagenpräparate oder IUP zur Verfügung.
3. Frauen mit Alter > 35 Jahre, welche COC einnehmen, sollten auf das erhöhte Thromboembolie-Risiko hingewiesen und über Alternativen zur Verhütung informiert werden<sup>14,16</sup>.
4. Beim Vorliegen einer medizinischen Indikation zur Verschreibung von COC sind die Risiken gegen den Nutzen abzuwägen.
5. Es gibt keinen Grund bei Frauen ohne Risiken, die bereits eine Drittgenerationspille oder eine Pille mit Drospirenon resp. Cyproteronacetat verwenden und sich damit wohl fühlen, auf ein anderes Präparat zu wechseln<sup>27</sup>.
6. Die Östrogendosis einer Pille ist innerhalb des Spektrums der Mikropillen hinsichtlich des TVT-Risikos für die Ersteinstellung bei gesunden jungen Frauen weniger relevant. Insbesondere bei Adolescentinnen und jungen Frauen mit ungenügender endogener Östrogenproduktion bleibt zudem offen, welche Dosis eine optimale Entwicklung der Peak Bone Mass garantiert.
7. Das VTE-Risiko ist unter nicht oralen COC (Pflaster, Vaginalring) dasselbe wie unter einer kombinierten oralen Kontrazeption<sup>16,28</sup>.
8. Für Präparate mit Estradiol/Estradiolvalerat liegen keine epidemiologischen Daten vor. Deshalb gelten zur Zeit die gleichen Vorsichtsmassnahmen wie für die konventionellen Präparate mit Ethinyl-Estradiol.
9. Bei Vorliegen von Risikofaktoren und bei Verdacht auf eine Thrombophilie sind reine Gestagenpräparate oder IUP vorzuziehen.

## Literatur

1. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-6.
2. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
3. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Rosendaal FR. Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: from epidemiologic controversy to new insight in coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:887-91.
4. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel-and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000;84:15-21.
5. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.
6. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-8.
7. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:580-90.
8. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
9. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996;312:83-8.
10. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas* 2003;44:69-82.
11. Lidegaard O. [The National Patient Registry--again]. *Ugeskr Laeger* 2009;171:397.
12. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998;57:211-30.
13. Romero A, Alonso C, Rincon M, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:8-17.
14. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:E1319-25.
15. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
16. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final report 111022v2. 2011.
17. 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* 2009;339:b2921.
18. 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;75:344-54.
19. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110:587-93.
20. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
21. 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* 2011;342:d2139.
22. 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* 2011;342:d2151.
23. Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R. Lowered risk of dying of heart attack with third generation pill may offset risk of dying of thromboembolism. *BMJ* 1997;315:679-80.
24. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787-93.
25. Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception* 1997;56:129-40.
26. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1582-8.
27. Neue Studien zum Risiko von Venenthrombosen und lungenembolien unter hormonalen Verhütungsmitteln -Empfehlungen *Swiss-med* 5.12.2011. 2011.
28. Elliott TC, Montoya CC, Williams R. Clinical inquiries: how does VTE risk for the patch and vaginal ring compare with oral contraceptives? *J Fam Pract* 2008;57:680, 3, 5.
29. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A 25-Year Population-Based Study *Arch Intern Med*. 1998;158:585-593
30. Heit JA, O'Fallon M, Petterson TM et al. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. A Population-Based Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1245-1248
31. Ho WK, Hankey GJ and Eikelboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *MJA* 2008; 189: 144-147
32. Leibovitz A, Blumenfeld O, Segal R et al. Gender-Associated Findings in Postmortem Examinations of Elderly Patients: an Increased Rate of Pulmonary Embolism in Women. *IMAJ* 2003;5:340±342

Datum: 21.05.2012