

Eine unerwünschte Nebenwirkung

Risiko venöser Thromboembolien unter hormonalen Kontrazeptiva

Arzt/Ärztin und Patientin müssen sich beide immer bewusst sein, dass ein CHC (kombiniertes orales Kontrazeptivum) ein Medikament und kein Lifestyle- oder Komfort-Präparat ist und immer bestimmte Risiken besitzt. Für die Verschreibung von Ovulationshemmern (OH) ist aber nicht nur das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) entscheidend, wie dies aufgrund der hohen Publizität dieser einzelnen Nebenwirkung in den letzten Jahren erscheinen mag, sondern die Summe aller günstigen und ungünstigen Nebenwirkungen. Nachdem in Laienmedien über die letzten Jahre mehrere nicht Evidenz-basierte Berichte zu den Gefahren von bestimmten CHC erschienen sind, stützt sich dieser Artikel auf die neueren epidemiologischen Studien. Hier sei speziell auf die aktualisierte Version des Expertenbriefes No 35 der SGGG vom 21.05.2012 verwiesen (1).

Médecin et patient doivent à la fois être toujours conscients qu'un CHC (contraceptif hormonal combiné) est un médicament et non pas un produit de mode ou de confort et qu'il est toujours accompagné de certains risques potentiels. Pour la prescription d'inhibiteurs d'ovulation, cependant, non seulement le risque d'événements thromboemboliques veineux est essentiel, comm cela puisse paraître en raison de la publicité de cet effet individuel défavorable dans ces dernières années, mais la somme de tous les effets secondaires favorables et défavorables. Ayant paru dans les médias laïcs au cours des dernières années plusieurs rapports sur les dangers de certains CHC, non fondés sur des preuves d'évidence, cet article s'appuie sur des études épidémiologiques récentes. Ici nous nous référons surtout sur la version actualisée de la lettre d'experts n° 35 en date du 21.05.2012 de la SGGG (1).

Heutige Datenlage

Zunächst darf festgehalten werden, dass das thromboembolische Risiko unter kombinierten OH in den letzten 30 Jahren durch die Entwicklung der Mikropillen ($\leq 35 \mu\text{g}$ Ethinylestradiol = EE pro Tag) im Vergleich zu den älteren CHC ($\geq 50 \text{ Mg EE/Tag}$) signifikant gesenkt worden ist. Neben EE beeinflussen allerdings auch die Gestagene die Hämostase, so dass neben EE auch die Gestagenkomponente beim VTE-Risiko eine Rolle spielt. Die älteren Gestagene mit stärkerer androgener Partialwirkung (sog. zweite Generation, v.a. Levonorgestrel) beeinflussen die Hämostase weniger als die neueren weniger androgenen Gestagene der sog. dritten (Gestoden, Desogestrel) und vierten Generation (Drospirenon) sowie das An-



Prof. Dr. med.
Martin Birkhäuser
Basel

ti-Androgen Cyproteron-Acetat. Diese neueren CHC führen über ihren stärkeren Einfluss auf bestimmter Gerinnungsfaktoren (leicht vermehrte Resistenz auf aktiviertes Protein C, geringer Anstieg von Prothrombin und Faktor VII sowie Abfall des Faktors V) zu einer leicht erhöhten Koagulabilität.

Somit weisen die älteren Gestagene einerseits ein etwas geringeres VTE-Risiko, andererseits ein geringfügig höheres Risiko für Androgenisierungserscheinungen wie Akne und andere Nebenwirkungen auf. Für den klinischen Entscheid zählt immer das absolute und nicht das relative Risiko (siehe Tab. 1). Das individuelle Risiko wird aber für alle erwünschten und unerwünschten Nebenwirkungen immer entscheidend durch die genetische Prädisposition und persönliche Risikofaktoren bestimmt.

Neben dem Gestagentypus sind vier weit unterschätzte zusätzliche Risikofaktoren für VTE und für arterielle Ereignisse, nämlich das Alter und das Gewicht der Patientin, der Abstand zum Beginn der CHC-Einnahme sowie ein allfälliger Nikotinkonsum am individuellen Gesamtrisiko beteiligt (Tabelle 2). Aufgrund der neueren Literatur, die bis heute bei über 2 Millionen Frauenjahre überblickt (1, 2, 5-7), kann für die neueren Gestagene (Desogestrel, Gestoden, Drospirenon) im Vergleich zum älteren Levonorgestrel schematisch ein doppelt so grosses Risiko für VTE angenommen werden (Tabelle 2), Dabei spielt die Verabreichungsform (peroral, transdermal, vaginal) keine Rolle.

Im Gegensatz dazu führen eine perorale Desogestrel-Monotherapie oder eine Hormonspirale zu keinem erhöhten VTE-Risiko (7).

Für das VTE-Risiko unter den neuen CHC mit Estradiol/Estradiolvalerat anstelle von Ethinyl-Estradiol liegen bis jetzt keine epidemiologischen Daten vor, so dass heute noch keine Aussage möglich ist. Somit gelten auch hier bis auf weiteres die gleichen Vorsichtsmassnahmen wie für die konventionellen CHC mit Ethinyl-Estradiol.

Herzinfarkte und CVI sind bei gesunden jungen Nichtraucherinnen so selten, dass die verfügbaren Studien aufgrund der geringen statistischen Signifikanz keine definitiven Schlussfolgerungen hinsichtlich eines eventuellen Unterschiedes zwischen den

verschiedenen Gestagenen auf das arterielle Risiko erlauben. Bei Nichtraucherinnen scheint das Risiko nicht erhöht zu sein.

Konsequenzen für die Praxis

Für die Verschreibung von CHC sind nicht nur die venösen thromboembolischen und die arteriellen Ereignisse massgebend, sondern die Summe aller erwünschten und unerwünschten Nebenwirkungen auf den Metabolismus und auf verschiedene Organe wie Knochen, kardiovaskuläres System inkl. Blutdruck, Ovar (Karzinom-Risiko), Endometrium (Blutungsstärke, Karzinom-Risiko), Haut und allfällige Endometriose oder prämenstruelles Syndrom. Bei Adolescentinnen und jungen Frauen mit ungenügender endogener Östrogenproduktion muss die Entwicklung der maximalen Knochenmasse (Peak Bone Mass) beachtet werden. Allerdings ist noch offen, bis zu welcher minimalen EE-Dosis noch eine optimale Peak Bone Mass garantiert ist. Für venöse thromboembolische Ereignisse gilt:

1. Venöse Thromboembolien sind Teil der unerwünschten, jedoch seltenen Nebenwirkungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva.
2. Das äusserst geringe Risiko für arterielle Thromboembolien, Herzinfarkte und CVI fällt bei jungen gesunden Nichtraucherinnen nicht ins Gewicht. Hingegen ist ein Zigarettenkonsum von ≥ 15 Zig./Tag bei Frauen > 35 Jahren eine absolute Kontraindikation für CHC (3).
3. CHC mit Levonorgestrel (LNG) besitzen ein geringeres thromboembolisches Risiko als solche mit Desogestrel, Gestoden, Drospirenon und Cyproteronacetat (CPA). Die Patientin muss über diesen Umstand informiert werden (4). Bei Erstverschreibungen ist abzuwägen, ob nicht-kontrazeptive Benefits die Verschreibung eines Präparates mit einem um den Faktor 2 höheren Thromboserisiko rechtfertigen. Unter dieser Voraussetzung können diese Präparate weiterhin an Erstanwenderinnen verschrieben werden.
4. Das Risiko einer Thrombose ist im ersten Anwendungsjahr und insbesondere in den ersten drei Monaten am höchsten.
5. Es gibt daher 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.
6. Veranlagung, Alter, Gewicht, und Nikotinkonsum bestimmen das individuelle Gesamtrisiko für venöse und arterielle Ereignisse mit. Diese Faktoren haben u.U. einen grösseren Einfluss auf das individuelle Gesamtrisiko als der Typus der Gestagenkomponente (siehe Tab. 2).

7. Es ist daher vor jeder Verschreibung von CHC essentiell, die persönliche und die Familienanamnese für alle bekannten Risikofaktoren, wie z.B. Thromboembolien, kardio- oder cerebrovaskuläre Ereignisse, arterielle Hypertonie, Migräne (v.a. mit Aura), Nikotinabusus, Diabetes mellitus (v.a. mit Angiopathien), Hyperlipidämie oder östrogenabhängige Tumore zu erheben. Diese Risikofaktoren müssen regelmässig re-evaluiert werden.

TAB. 1 Risiko für venöse thrombo-embolische und arterielle Ereignisse bei Frauen im fertilen Alter	
A) Risiko venöser thrombo-embolischer Ereignisse bei fertilen Frauen (absolutes Risiko)	
1. Bei Frauen unter 35 Jahren	
gesunde junge Frauen ohne Hormoneinnahme	1–2 Ereignisse / 10'000 Frauenjahre
gesunde junge Schwangere am Termin	8–12 Ereignisse / 10'000 Schwangerschaften
gesunde junge Frauen unmittelbar postpartal	200–400 Ereignisse / 10'000 Schwangerschaften
gesunde junge Frauen unter OH* - 20-24 Jahre - 25-34 Jahre	ca. 3,5 Ereignisse pro 10'000 Frauenjahre ca. 7,2 Ereignisse pro 10'000 Frauenjahre
2. Bei Frauen von 35 bis 44 Jahre	
gesunde Frauen ohne Hormoneinnahme	3-5 Ereignisse / 10'000 Frauenjahre
gesunde Schwangere am Termin	8-40 Ereignisse / 10'000 Schwangerschaften
gesunde Frauen unmittelbar postpartal	bis >400 Ereignisse / 10'000 Schwangerschaften
gesunde unter OH*	ca, 15,7 Ereignisse / 10'000 Frauenjahre
3. Risiko von Lungenembolien und Mortalitätsrisiko bei Frauen im fertilen Alter	
- etwa 10% der Frauen mit tiefer Venenthrombose erleiden eine Lungenembolie	
- Die Mortalität wird bei VTE auf 1 – 2% geschätzt	
- absolutes Risiko bei Frauen ohne Hormoneinnahme: ca. 5 Todesfälle auf eine Million Frauen	
- absolutes Risiko bei OH*-Anwenderinnen: 15 - 20 pro Todesfälle auf eine Million Frauen	
* niedrigdosierte kombinierte hormonale Kontrazeptiva (<35mg EE)	
B) Risiko arterieller Ereignisse bei Frauen bis zum Alter von 45 Jahren (Nichtraucherinnen, absolutes Risiko)	
1. Risiko von Herzinfarkten	
gesunde Frauen ohne OH	ca. 0.1 Ereignis / 10'000 Frauenjahre
gesunde Schwangere	ca. 0.62 Ereignisse / 10'000 Schwangerschaften
gesunde Frauen unter OH	ca. 0.2 Ereignisse / 10'000 Frauenjahre
2. Risiko von cerebrovaskulären Insulten	
gesunde Frauen ohne OH	ca. 1 Ereignis / 10'000 Frauenjahre
gesunde Schwangere	3–4 Ereignisse / 10'000 Schwangerschaften
gesunde Frauen unter OH	ca. 1 Ereignis / 10'000 Frauenjahre
Weiterführende Literatur mit Quellenangaben: siehe Referenzen 1 und 2	

8. Frauen im Alter von Alter > 35 Jahren, welche CHC einnehmen, sollten auf das erhöhte Thromboembolie-Risiko hingewiesen und über Alternativen zur Verhütung informiert werden.
9. Das VTE-Risiko ist unter nicht-oralen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (Pflaster, Vaginalringe) nicht geringer als unter einer kombinierten oralen hormonalen Kontrazeption. Auch bei für Präparate mit Estradiol/Estradiolvalerat gelten zur Zeit die gleichen Vorsichtsmassnahmen wie für die konventionellen Präparate mit Ethinyl-Estradiol.
10. Für Frauen mit erhöhten Risiken stehen als sichere Alternativen zu CHC reine Gestagenpräparate oder IUP zur Verfügung. Bei Verdacht auf eine Thrombophilie ist ein Thrombophiliescreening und allenfalls eine Gerinnungsabklärung durch den Spezialisten einzuleiten.

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

Prof. emeritus für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universität Bern
 Gartenstrasse 67, 4052 Basel
 martin.birkhäuser@balcab.ch

Literatur:

1. Expertenbrief zum Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption. G.S. Merki-Feld, J. Bitzer, J. Seydoux, M. Birkhäuser http://sggg.ch/files/fckupload/file/Expertenbriefe/deutsch/35_Thromboembolierisiko_Aktualisiert_21_05.pdf
2. Birkhäuser M. Hormonale Kontrazeptiva der zweiten, dritten und vierten Generation. Risiko venöser und arterieller Thromboembolie Gynäkologische Endokrinologie 2010; 8: 253-2670.
3. Candadian Consensus Guideline on Continuous and Extended Hormonal Contraception (Guilbert E and Richard Boroditsky R, editors), JOGC, 2007; 29, Supplement 2/supplément 2, S1-32
4. Merkblatt zum Risiko von Gerinnselbildungen http://sggg.ch/files/fckupload/file/Expertenbriefe/deutsch/Merkblatt_zum_Risiko_von_Gerinnselbildung_unter_hormonalen_Verhuetungsmitteln_v2011.pdf
5. Lidgaard O, Nielsen LH, Wessel Skovlund C and Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ 2012;344:e2990 doi: 10.1136/bmj.e2990
6. Martinez F, Isabel Ramirez I, Ezequiel Pérez-Campos E. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, February 2012; 17: 7-29
7. Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A et al. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. Thrombosis Research, 2012 (article in press)

TAB. 2	VTE-Risiko
Bedeutung von Alter, Gewicht, Typus des Gestagens, Nikotinkonsum und Abstand zum Beginn der CHC-Einnahme für das Risiko, eine VTE zu erleiden.	
1. venöse Risiken	
<ul style="list-style-type: none"> • Das VTE-Risiko ist im ersten Anwendungsjahr und v.a. in den ersten 3 Einnahmemonaten eines CHC am höchsten. • Das VTE-Risiko nimmt mit dem Alter zu und ist für Frauen von 30-34 Jahren mit 6-10/10'000 Frauenjahren doppelt so hoch wie bei Frauen unter 20 Jahren • Das VTE-Risiko ist im Alter von >40 Jahren um das vierfache erhöht • Das VTE-Risiko ist unter CHC mit Desogestrel, Gestoden, Cyproteronacetat und Drospirenone im Vergleich zu Levonorgestrel um das zweifache erhöht • Übergewicht (BMI>30kg/m2) führt zu einer Verdoppelung des Thromboembolierisikos • Die transdermale oder vaginale kombinierte (EE+Gestagen) hormonale Kontrazeption besitzt die gleichen VTE-Risiken wie die orale Form • Mehrere Risikofaktoren haben einen kumulativen Effekt auf das VTE-Risiko 	
2. arterielle Risiken	
<ul style="list-style-type: none"> • für das Risiko für arterielle Ereignisse (Herzinfarkt, cerebrovaskulärer Insult) besteht kein Unterschied zwischen allen heute in älteren und neueren CHC eingesetzten Gestagenen. • das Risiko für arterielle Ereignisse betrifft vor allem Neustarterinnen im Alter von > 35 Jahre, aber auch Langzeitanwenderinnen in dieser Altersgruppe • Rauchen potenziert die arteriellen Risiken. Bei Frauen ≥ 35 Jahren stellt ein Zigarettenkonsum von ≥ 15 Cig./Tag eine absolute Kontraindikation gegen CHC dar. • die transdermale oder vaginale kombinierte (EE+Gestagen) hormonale Kontrazeption besitzt auch für das arterielle Risiko die gleichen VTE-Risiken wie die orale Form 	
Weiterführende Literatur mit Quellenangaben: siehe Referenzen 1 und 2	

Take-Home Message

- ◆ Venöse Thromboembolien (VTE) sind Teil der unerwünschten, jedoch seltenen Nebenwirkungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (CHC). Das Risiko einer Thrombose ist im ersten Anwendungsjahr und insbesondere in den ersten drei Monaten am höchsten
- ◆ Entscheidend für das VTE-Risiko ist die Prädisposition, das Alter, das Gewicht, der Abstand vom Beginn der Einnahme sowie persönliche Risikofaktoren
- ◆ Das ältere Gestagen Levonorgestrel besitzt ein etwas geringeres absolutes VTE-Risiko als die neueren Gestagene Desogestrel, Gestoden und Drospirenone sowie als Cyproteron-Acetat. Bei einer Erstverschreibung sind die nicht-kontrazeptiven Benefits der neueren Gestagene gegen das zweifache relative VTE-Risiko abzuwägen, wobei die absoluten und nicht die relativen Risiken massgebend sind. Die Patientin muss über die Nutzen-Risikoabwägung informiert werden
- ◆ Das VTE-Risiko ist unter nicht-oralen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (Pflaster, Vaginalringe) dasselbe wie unter CHC
- ◆ Bei Vorliegen von Risikofaktoren und bei Verdacht auf eine Thrombophilie sind reine Gestagenpräparate vorzuziehen.

Message à retenir

- ◆ La thromboembolie veineuse fait partie des effets secondaires indésirables, mais rares des contraceptifs hormonaux combinés (CHC). Le risque de thrombose est le plus grand dans la première année et particulièrement dans les trois premiers mois.
- ◆ Critique pour le risque de TEV sont la prédisposition, l'âge, le poids, la distance du début du traitement ainsi que les facteurs de risque personnels
- ◆ Le progestatif lévonorgestrel montre un risque absolu de TEV légèrement plus faible que les progestatifs les plus récents, le désogestrel, le gestodène et le drospirénone ainsi que l'acétate de cyprotérone. Dans une première prescription les bénéfices non contraceptifs des progestatifs les plus récents doivent être pesés contre le risque relatif d'événements thromboemboliques deux fois plus haut. Les risques absolus et non les risques relatifs sont essentiels. Le patient doit être informé du rapport bénéfice-risque
- ◆ Le risque de TEV avec les contraceptifs non oraux combinés (pavages, des anneaux vaginaux) est le même qu'avec le CHC
- ◆ En présence de facteurs de risque et chez les personnes soupçonnées d'une thrombophilie des préparations purement progestatifs sont préférables