

Expertenbrief No 35 (aktualisierte Version vom Juni 2013)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Expertenbrief zum Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption

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

Dieser Expertenbrief wurde mit Swissmedic diskutiert und dem Institut anschliessend zur Kenntnis gebracht.

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 könnte unter Einnahme von Drittgenerationspillen zu einer höheren Koagulabilität führen^{3,4}. 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^{3,5}. Neuere Studien ab 2011 geben hier mehr Klarheit. CHC mit dem Gestagen Drospirenon kamen erst etwa 10 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 Lungenembolie⁶⁻⁸ verbunden ist.

Evidenz-
level

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 10'000 Frauenjahren⁹⁻¹².
- Ist um das 2-3fache erhöht im Durchschnitt unter CHC-Einnahme und liegt altersabhängig unter niedrigdosierten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva bei 5.5-10 pro 10'000 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 pro 10'000 Schwangerschaften¹⁷
- 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% geschätzt¹⁸. Die nicht orale Verabreichung (Vaginalringe, Pflaster) einer Kombination von EE mit einem Gestagen senkt das Risiko nicht¹⁶.

Risiko für venöse Thromboembolien unter Kombinationspräparaten mit unterschiedlichen Gestagenen

Die Resultate der in den Jahren 2007-2009 erschienen Studien zum Thromboserisiko unter CHC, welche auch Daten zu Präparaten mit Drospirenon enthalten wurden angezweifelt wegen verschiedener Probleme in der Studienmethodik^{9,19,20,21}. 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 als wichtige Risikofaktoren gewichtet werden und Fälle / Kontrollen diesbezüglich angepasst werden.

Neue Studien (ab 2011)

Im Jahr 2011 wurden 5 weitere Studien publiziert, die einige der genannten methodischen Probleme in Bezug auf

venöse Thromboembolien eliminieren konnten und Auswertungen über fast 2 Millionen Frauenjahre zur Verfügung stellen: 2 Fall-Kontroll und 3 Kohortenstudien [6-8,16,22](#). Die Stärken dieser Studien liegen einerseits darin, dass nur neuere Daten (ab 2001) berücksichtigt wurden 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](#).

Diese Studien kamen zu folgenden Resultaten:

- Die Thromboserate ist am höchsten im ersten Anwendungsjahr eines CHC.
- Das Thromboserisiko unter CHC nimmt mit dem Alter zu und ist für Frauen im Alter von 30-34 Jahren (6-10/10000FJ) verdoppelt gegenüber Frauen unter 20 Jahren. (Alter >40 Jahre 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 KHK mit Levonorgestrel [6-8,16,22](#). Dies gilt auch für die transdermale und vaginale Applikationsweise der Hormone.
- Übergewicht (BMI >30kg/m²) führt zu einer Verdoppelung des Thromboembolierisikos [8](#)
- Mehrere Risikofaktoren haben einen kumulativen Effekt auf das VTE-Risiko
- Desogestrel-allein oder Hormonspiralen führen nicht zu einem 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 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. 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:

1. Venöse Thromboembolien sind Teil der unerwünschten, jedoch seltenen Nebenwirkungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. CHC mit Levonorgestrel (LNG) sind gemäss der Mehrzahl der Fall Kontrollstudien 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 ist abzuwägen, ob andere Benefits die Verschreibung eines Präparates mit einem möglicherweise höheren Thromboserisiko rechtfertigen. **EL IIa**
2. Eine ausführliche Information der Erstanwenderin ist dringend erforderlich. Sie sollte neben verständlichen Informationen zum Thromboserisiko mit dem Präparat, welches 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 (s. Patientinneninformation). **EL IV**
3. Es ist vor jeder Verschreibung von CHC essentiell, die Familien- und Eigenanamnese für alle bekannten Risikofaktoren, wie z.B. Status nach Thromboembolien oder kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen, arterielle Hypertonie, Migräne, Nikotinabusus, Hyperlipidämie oder östrogenabhängige Tumoren zu erheben (siehe Check-Liste). Diese Risikofaktoren müssen regelmässig reevaluiert werden. Für Frauen mit erhöhten Risiken, mehreren relativen oder einer absoluten Kontraindikationen stehen als sichere Alternativen zu CHC reine Gestagenpräparate, IUP oder nach abgeschlossener Familienplanung operative Methoden zur Verfügung. **EL IIa**
4. Frauen mit Alter > 35 Jahre sollten aufgrund der neuen Datenlage auf das mit dem Alter für beide sowohl Neustarter, als auch Langzeitanwenderinnen ansteigende Risiko für eine Thrombose oder einen arteriellen Verschluss hingewiesen und 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 Drittgenerationsspielle 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 Adolescentinnen 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 nicht oralen 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 Chlormadinacetat 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 nicht um einen '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®, welches aufgrund einer noch ungenügenden Datenlage zugelassen ist für Frauen ab Alter 18 Jahre. **Vorschrift Swissmedic**
11. Kombinationspräparate mit EE/Cyproteronazetat sind nur zugelassen für die Behandlung von Frauen mit Androgenisierungserscheinungen bei gleichzeitigem Kontrazeptionsbedarf. **Vorschrift Swissmedic**

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*. Dec 16 1995;346(8990):1593-1596.
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*. Dec 16 1995;346(8990):1589-1593.
3. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. May 17 2001;344(20):1527-1535.
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*. Jul 2000;84(1):15-21.
5. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet*. Jan 11 1997;349(9045):83-88.
6. 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.
7. 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.
8. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. Dec 13 2011;183(18):E1319-1325.
9. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890.
10. 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*. Jan 13 1996;312(7023):83-88.
11. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. Mar 23 1998;158(6):585-593.
12. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust*. Aug 4 2008;189(3):144-147.
13. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. Dec 20 2001;345(25):1787-1793.
14. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas*. Jan 30 2003;44(1):69-82.
15. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception*. Mar 1998;57(3):211-230.
16. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final report 111022v2. 2011.
17. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med*. Feb 2010;38(2 Suppl):S57-63.
18. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. Apr 3 1999;353(9159):1167-1173.
19. 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.
20. 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*. May 2007;75(5):344-354.
21. 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*. Sep 2007;110(3):587-593.
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*. Sep 13 1997;315(7109):679-680.
24. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. Jun 14 2012;366(24):2257-2266.
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*. Sep 1997;56(3):129-140.
26. Neue Studien zum Risiko von Venenthrombosen und Lungenembolien unter hormonalen Verhütungsmitteln - Empfehlungen Swissmedic 5.12.2011. 2011.
27. 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*. Oct 2008;57(10):680, 683, 685.

Datum: im Juni 2013

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse 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 randomisierte klinische 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 anerkannten 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	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Deklaration von Interessenkonflikten

Gabriele Merki-Feld

In den letzten 2 Jahren war G.M. Mitglied von Advisory Boards oder Vortragender 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 Interessenskonflikte.