

Venöse thromboembolische Erkrankungen unter Einnahme eines kombinierten oralen Ovulationshemmers (OH) / 29.09.09

In diesem Jahr sind zwei schwere thrombo-embolische Ereignisse bei jungen Frauen unter Einnahme einer Pille bekannt geworden. Die SGGG möchte daher die untenstehenden Grundlagen zum Auftreten von thrombo-embolischen Ereignissen unter OH in Erinnerung rufen.

Allgemein gilt, dass thromboembolische, kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse altersabhängig und bei gesunden junge Frauen äusserst selten sind (1, 18). Nach dem Esbjerg Consensus von 2002 (European Consensus Development Conference, Ref. 18) beträgt das absolute Basisrisiko einer thrombo-embolischen Erkrankung bei gesunden nicht schwangeren Europäerinnen, die keinen Ovulationshemmer (OH) einnehmen, mit 20 Jahren 5 Ereignisse auf 100'000 Frauenjahre, mit 30 Jahren 7 Ereignisse auf 100'000 Frauenjahre und mit 40 Jahren 10 Ereignisse auf 100'000 Frauenjahre.

Tab. 1. Inzidenz und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr in der allgemeinen Bevölkerung ohne Medikamenteneinnahme (1).

Alter (Jahre)	Venöse Thrombosen	
	Inzidenz	Mortalität
	<i>pro 100'000 Frauenjahre</i>	
0 – 14	0,6	0
15 – 24	20,2	0,3
25 – 39	39,3	0,4
40 – 54	74,2	1,1

1. kombinierte Ovulationshemmer und venöse thromboembolische Erkrankungen

Im Gegensatz zu reinen Gestagen-Präparaten erhöhen OH das Risiko venöser Thrombosen, wobei der genetischen Prädisposition (familiär erhöhtes Thrombophilie-risiko) oder einem erworbenen Risikofaktor die entscheidende Rolle zukommen. Die

vorliegenden epidemiologischen Daten lassen den Schluss zu, dass OH - dazu zählen auch alle kontrazeptiven transdermalen und vaginalen Systeme - das relative Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen auf das 3- bis 5-fache erhöhen (4, 11, 12, 17). In absoluten Zahlen heisst dies, dass im Alter von 20 Jahren innerhalb eines Einnahmejahres 15-25 Frauen auf 100'000 Frauen unter der Pille an einer Thrombose erkranken, mit 30 Jahren 21-35 Frauen pro Jahr auf 100'000 Frauen und im Alter von 40 Jahren 30-50 Frauen auf 100'000 Frauen pro Einnahmejahr. Im Vergleich dazu wird die Inzidenz venöser Thromboembolien auf 76 bis 172 Ereignisse auf 100'000 Schwangerschaften geschätzt (19). Obschon dies selten ist, kann eine thrombo-embolische Erkrankung auch bei jungen Frauen zum Tode führen. Dies geschieht bei circa 1-2% der Frauen, die unter OH eine Thromboembolie erleiden. Nach englischen Daten (2, Tabelle 2) und nach europäischen Erhebungen (18) sind dies unter OH im Alter von 20 Jahren 0,15- 0,5 Todesfälle auf 100'000 Frauenjahre, mit 40 Jahren 0,3-1,0 Todesfälle auf 100'000 Frauenjahre.

Das thrombo-embolische Risiko ist vor allem im ersten halben Jahr der Anwendung und bei Erstanwenderinnen erhöht – wiederum ein Hinweis auf die Bedeutung der Prädisposition. Innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen sinkt das unter OH erhöhte Risiko wieder auf das altersentsprechende Basisrisiko ab (4). Das thrombo-embolische Risiko scheint bei der Anwendung von OH mit Desogestrel (DG) und Gestoden (GSD) (sog. 3. Generations-Präparate) circa 1,5 - 2x höher zu sein als bei Einnahme von OH mit Levonorgestrel oder Norethisteron (sog. 2. Generations-Präparate) (14). Für Erstanwenderinnen ist das Verhältnis zwischen dem Thromboserisiko unter der Einnahme von Präparaten der dritten im Vergleich zu denen der zweiten Generation ungünstigeres als bei Frauen, welche bereits früher einen OH eingenommen hatten (3, 4). Allerdings ist nicht geklärt, inwieweit epidemiologischen Verzerrungen (z. Bsp. bevorzugte Gabe der neueren Präparate an Risikogruppen) die Ergebnisse dieser Studien zur Untersuchung der unterschiedlichen Risiken der 2.- und 3.-Generationspräparate beeinträchtigt haben (17).

Nach einer holländischen Fallkontroll-Studie (12) und einer grossen dänischen nationalen Kohortenstudie (13) mit 10'447'373 Frauenjahren ist das thromboembolische Risiko auch für OH mit Drospirenon ähnlich demjenigen der 3.-Generationspräparate leicht erhöht. Diesen beiden 2009 publizierten Studien zu OH

mit Drospirenon (12, 13) stehen zwei Arbeiten von 2007 gegenüber, die kein erhöhtes Risiko für OH mit Drospirenon im Vergleich zu anderen Präparaten gezeigt hatten, die European Active Surveillance Study (EURAS) bei 142'475 Frauenjahren (15) und die Studie von Seegers et al. bei Erstanwenderinnen von OH mit Drospirenon (16). Somit stellt sich auch bei Drospirenon die Frage nach einem Selektions-Bias (präferentielle Verschreibung an Risikogruppen).

Tab. 2. Einfluss von OH auf die Inzidenz und Mortalität von thrombo-embolischen Erkrankungen in England (pro 1 Million Frauen jährlich) (2). Siehe auch Ref. 18.

Alter (Jahre)	Inzidenz			Mortalität		
	ohne OH	Nichtraucher mit OH	Raucher mit OH	ohne OH	Nichtraucher mit OH	Raucher mit OH
Venöse thromboembolische Erkrankung (pro 1 Million Frauen jährlich)						
20-24	32,2	96,7	96,7	0,64	1,9	1,9
30-34	45,8	137,0	137,0	0,92	2,7	2,7
40-44	59,3	178,0	178,0	1,20	3,6	3,6

Es gibt zahlreiche genetische und erworbene Thrombophilien. Eine Thrombose in der Eigen- oder Familienanamnese bedeutet ein erhöhtes Thromboserisiko. Mit den heute verfügbaren Testmethoden kann ein Teil (aber nicht alle) der erworbenen und familiären Thrombophilien labortechnisch erfasst werden. Beispielsweise ist bei Frauen mit der labormässig fassbaren heterozygoter Faktor V Leiden-Mutation unter der Behandlung mit OH das Thromboserisiko – im Vergleich zu normalen Frauen ohne OH - auf das 30- bis 35-fache erhöht, wobei die Mortalität auf jährlich 1,5 pro 100.000 Frauen geschätzt wird (6, 13). Diese Mutation hat bei weissen Europäern eine Prävalenz von 5%. Somit muss in der Familienanamnese aktiv nach dem eventuellen Vorliegen einer Thrombophilie gesucht und diese bei Vorliegen eines Verdachts abgeklärt werden. Eine Thrombophlebitis, Endokarditis und künstliche

Herzklappen zählen zu den Risikofaktoren (Tabelle 3), während eine Varikose und das Rauchen keinen Einfluss haben. Das Thromboserisiko steigt mit der Zahl der Risikofaktoren (Tab. 4). Trotzdem ist ein allgemeines Thrombophilie-Screening ohne konkreten Verdacht auf eine erhöhtes Risiko wegen der ungünstigen Kosten-Nutzen-Relation nicht zu empfehlen. Hingegen ist bei Vorliegen anamnestischer Hinweise ein spezifisches Screening gerechtfertigt. Bei direkt Betroffenen ist eine hämostaseologische Untersuchung obligat. Auch bei unauffälligem Laborergebnis muss bei belasteter Eigenanamnese von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.

Tab. 3. Risikofaktoren für Schlaganfall, venöse Thrombosen und Herzinfarkt (nach Rosendaal 1997 [1]).

Zerebraler Infarkt	Venöse Thrombosen		Herzinfarkt
	prim. Thrombophilien	sek. Thrombophilien	
Bluthochdruck	APC-Resistenz	Lupus Antikoagulans	Bluthochdruck
Rauchen	Prothrombin-Mutation	Antikardiolipin-Antikörper	Rauchen
Diabetes mellitus	Antithrombin-Mangel	Malignome, nephrotisches Syndrom	Diabetes mellitus
Hypercholesterinämie	Protein C-Mangel	Schwangerschaft, postpartale Phase	Hypercholesterinämie
Adipositas	Protein S-Mangel	Thrombozytenabnormalitäten	Adipositas
Orale Kontrazeptiva	Faktor XII-Mangel	Immobilisierung, Operation, Trauma	Orale Kontrazeptiva
Hyperhomocysteinämie	Plasminogen-Mangel	Adipositas	Hyperhomocysteinämie
Lupus Antikoagulans	Heparin-Kofaktor II-Mangel	Dehydratisierung	Lupus Antikoagulans
Erhöhtes Fibrinogen	Plasminogenaktivator-Mangel	Vaskulitis	Erhöhtes Fibrinogen
	Dysfibrinogenämie	Hyperhomocysteinämie	
	Präkallikreinmangel	Hyperviskosität des Blutes	

Besteht ein Hinweis auf Risikofaktoren, ist nach Abwägen der Vor- und Nachteile und nach entsprechender Aufklärung bei jeder Frau individuell zu entscheiden, ob OH angewandt werden können. Sofern dies vertretbar ist, sind hier als OH Präparate mit bekannt niedrigem Risiko oder ein reines Gestagenpräparat zu wählen. Durch die Wahl einer geringeren Dosis der Oestrogenkomponente (von 30 auf 20 microgramm Ethinylestradiol/Tablette) kann das Risiko weiter gesenkt werden (11, 12).

Tab. 4. Prävalenz hereditärer Thrombophilien in der Bevölkerung und Einfluss von OH auf das relative Risiko (RR) venöser Thrombosen (nach Kuhl & Jung-Hoffmann [5])

Risikofaktor	RR ohne OH	RR mit OH	Prävalenz (%)
Normale Frauen	1	4	0,01-0,02
Schwangerschaft	5		0,05
Postpartale Phase	25		0,25
Belastete Familienanamnese	3	11	
APC-Resistenz	8	30	8
Protein C-Mangel	4	15	0,4
Protein S-Mangel	8	8	0,2
Antithrombin-Mangel	4	32	0,05-0,4
Antiphospholipid-Antikörper			2-9
Hyperhomocysteinämie	2-3		
Prothrombin-Mutation	3		
Anwendung von Neuroleptika	7		

2. Reine Gestagenpräparate

Die vorliegenden epidemiologischen Daten lassen vermuten, dass reine Gestagen-Präparate zur Kontrazeption das Risiko venöser Thrombosen nicht erhöhen (4, 7, 8). Dies scheint zumindest für die Minipille und die oralen Gestagen-only-Präparate zuzutreffen, während für die Dreimonatsspritze nur eine Fall-Kontroll-Studie vorliegt,

die eine nicht-signifikante Risikoerhöhung fand. Für Gestagen-Implantate und das LNG-haltige Intrauterinpeessar gibt es keine Untersuchungen.

Im Gegensatz dazu scheinen hoch dosierte Gestagene, die therapeutisch, z.B. zur Behandlung von Blutungsstörungen, und nicht kontrazeptiv eingesetzt werden, das relative Risiko von venösen Thromboembolien auf das 5- bis 6-fache zu erhöhen (4). Dabei dürfte es sich um Norethisteron oder Norethisteronacetat handeln, welches nach der Einnahme zu einem kleinen Anteil in der Leber zu Ethinyl-Estradiol (EE) aromatisiert wird. Bei einer Dosis von 10 mg täglich entsprechen die gemessenen EE-Serumspiegel denen unter einer Behandlung mit einem hoch dosierten Ovulationshemmer (9). Dagegen fand eine Fall-Kontroll-Studie bei Frauen mit hohem Thromboserisiko, die langfristig mit 10 mg Chlormadinonacetat täglich über 18-20 Tage pro Zyklus behandelt worden waren, keine Erhöhung der Thromboseinzidenz (10).

EMPFEHLUNGEN FUER DIE PRAXIS:

Ovulationshemmer (OH) dürfen nicht verordnet werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefäßschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hypertriglyzeridämie. OH erhöhen das relative Risiko thrombo-embolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmejahr. Bei der Entstehung thrombo-embolischer Erkrankungen spielen Risikofaktoren eine wichtige Rolle. Eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese ist vor jeder Verschreibung eines OH Pflicht.

Bei jeder Frau mit Kontrazeptionswunsch muss die Wahl des Präparates individualisiert erfolgen. Die Dosierung des Ethinylestradiols (EE) und die Wahl der Gestagenkomponente (2. oder 3. Generation, allfällige erwünschte günstige Partialwirkungen) hängen vom persönlichen Risikoprofil jeder Frau und dem angestrebten Behandlungsziel ab. Wenn nötig kann durch die Wahl einer niedrigen EE-Dosis (20 statt 30 microg EE /Tablette) das Risiko weiter gesenkt werden. Das thrombo-embolische Risiko ist bei der Anwendung eines kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings im Vergleich zur kombinierten Pille nicht vermindert.

Bei Frauen ohne erhöhtes thromboembolisches Risiko dürfen 3.-Generationspräparate, Cyproteron-Acetat und Drospirenon nach genauer Information weiter eingesetzt werden. Gesunde Frauen ohne erkennbare thrombo-embolische Risikofaktoren sind über das bestehende geringe Restrisiko jedes OH aufzuklären.

Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sollten OH rechtzeitig (4 bis 6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie nur unter Thromboseprophylaxe weiter eingenommen werden; dies gilt auch für eine längerfristige Immobilisierung.

Das bei Langstreckenflügen erhöhte Thromboserisiko lässt sich durch geeignete Präventivmassnahmen (z.B. Bewegung und ausreichende Flüssigkeitsaufnahme) reduzieren.

Bei Vorliegen einer Thrombophilie darf die Anwendung von Gestagen-Monopräparaten (z.B. Mini-Pille, LNG-haltiges IUP) in Erwägung gezogen werden, sofern eine nicht-hormonelle Methode ausser Betracht fällt.

Literatur:

1. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1-6
2. Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. *Contraception* 1998; 57: 211-230.
3. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta analysis. *BMJ* 2001; 323: 1-9.
4. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965-1976.
5. Kuhl H, Jung-Hoffmann C. Kontrazeption. Thieme Verlag Stuttgart 1999; 56-65.
6. Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for Factor V leiden. *Thromb Haemost* 1996; 75: 520-526.
7. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57: 315-324.

8. Heinemann LAJ, Assmann A, DoMinh T, Garbe E and the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67-73
9. Kuhnz W, Heuner A, Hümpel M, et al. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997 ; 56 : 379-385
10. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70: 437-441.
11. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. 2009; *BMJ* 2009;339:b2921.
12. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
13. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.
14. EMEA / CPMP Public Assessment Report: Combined oral contraceptives and venous thromboembolism, 2001.
www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/0220101en.pdf
15. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-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* 75 (2007) 344– 354
16. 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
17. Heinemann LA, Lewis MA, Assmann A, Thiel C. Case-control studies on venous thromboembolism: bias due to design? A methodological study on venous thromboembolism and steroid hormone use. *Contraception*. 2002 Mar;65(3):207-14.
18. The Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas* 44 (2003) 69- 82

19. Marik PE and Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy
NEJM, 2008; 359: 2025-2033

Korrespondenzadresse:

Prof. Martin Birkäuser
Präsident AGER
Gartenstrasse 67
CH-4052 Basel
martin.birkhaeuser@balcab.ch