

Kontrazeption im Kreuzfeuer: Thromboembolie durch neue Pillen?

Was ist dran an aufgebrachtten Medienberichten zu Gesundheitsrisiken durch neue orale Ovulationshemmer? Die Diskussion veranlasste nationale und internationale Experten der jetzigen Studienlage auf den Grund zu gehen. Die Daten zeigen «Entwarnung». Eine Fortbildung am Universitätsspital Zürich (USZ) widmete sich kürzlich den Fragestellungen.

Bürbel Hirrle

Im Herbst 2009 machte die Fernsehsendung «10 vor 10» den tragischen Fall einer jungen Frau publik, die durch thromboembolische Komplikationen einen schweren Hirnschaden erlitt. Dieses Ereignis wurde in einen direkten Zusammenhang mit der Einnahme der drospirenonhaltigen Pille Yaz® gebracht. Einige Monate zuvor, Ende Mai, war die Pille Yasmin®, ebenfalls eine Ethinylestradiol-(EE-)Drospirenon-Kombination, in die Schlagzeilen geraten: Eine 16-Jährige ist durch eine Lungenembolie, die nach der Pilleneinnahme eingetreten war, schwerstbehindert. Ein Grossteil der Presse folgerte einen ursächlichen Zusammenhang. Swissmedic wie die Zulassungsbehörden einiger Nachbarländer veranlassten daraufhin Untersuchungen. Der Hersteller, Bayer Schering Pharma, unterstützt die Analysen, geht aber davon aus, dass es keine neuen Erkenntnisse gibt, denn die Pillen gehören zu den am besten untersuchten Kontrazeptiva. Geworben wird damit, dass diese Pillen keine Gewichtszunahme induzieren und zudem therapeutisch bei mittelschwerer Akne sowie bei Zyklusstörungen wirken.

Immer abwägen: Nutzen und Risiken

Hier sind sich die Verordner einig: Bei der Verschreibung eines hormonalen Kontrazeptivums gilt es, gesamthaft und individuell Nutzen versus Risiko jedes Präpa-

rats abzuwägen, vor allem auch die Risiken hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft.

Auch wenn seit Urzeiten mit verschiedenen Methoden versucht wurde, Schwangerschaften zu verhüten – erst seit Beginn der Sechzigerjahre, nach 1961, gelang dies zuverlässig mit Zulassung der ersten kombinierten Pille, damals mit der hohen EE-Dosis von 50 µg. In den folgenden vier Jahrzehnten wurde die EE-Dosis drastisch bis auf 15 µg gesenkt und dabei wurden immer neue, niedrig dosierte Gestagene kombiniert sowie reine Gestagenpräparate entwickelt. Dies geschah immer mit dem Ziel, die Gesundheitsrisiken zu senken, die Verträglichkeit zu verbessern und die therapeutischen Wirkungen zu nutzen. (Kasten 1)

Immer im Auge: das Thromboembolierisiko

Bei der Verschreibung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) sind die etablierten Risikofaktoren für Thromboembolie (VTE) bei Frauen im fertilen Alter im Auge zu behalten und gegenüber der Nichteinnahme und der Anwendung alternativer Präparate abzuwägen. (Kasten 2)

Die aktuelle Diskussion um die Gerinnungsproblematik von Ovulationshemmern hat aufgerufen, vor der Verordnung die persönliche und die Familienanamnese noch genauer zu eruieren. Grundlegend gilt die neue WHO-Richtlinie zur Kontrazeption (Version November 2009; 4. Edition; in press) für die Nutzen-Risiko-Beurteilung. Diese ist zwar verstärkt auf die Bedürfnisse von Schwellen- und

Entwicklungsländern mit dem Ziel des verbesserten Zugangs der Ovulationshemmer ausgerichtet, soll aber für andere Regionen der Erde ausdrücklich angepasst werden. Wie Brigitte Frey-Tirri, Oberärztin am Universitätsspital Basel, weiter auf der USZ-Fortbildung herausstellte, ist die bereits erschienene britische Überarbeitung auf Schweizer Verhältnisse übertragbar (<http://www.ffprhc.org.uk/1.4.2010> «CEU guidance – Contraceptive Choices for Young People» [March 2010]). Hier heisse es, dass für Frauen mit erhöhtem vaskulären Risiko das Gestagenimplantat empfohlen wird, so Frey-Tirri. Die Klinik für Reproduktions-Endokrinologie am Departement Frauenheilkunde/USZ gibt ein eigenes Handbuch zur Kontrazeption heraus, welches von Ärzten von dort zu beziehen ist*.

Resultate der neuen Studien

Mehrere grosse Studien werden aktuell zur Beurteilung des Gesundheitsrisikos unter KOK herangezogen. In der Risikobewertung spielt die jeweilige Studienmethode eine besondere Rolle, denn je nachdem, ob es sich um eine prospektive Kohortenstudie, eine registerbasierte oder um eine prospektive randomisierte Studie handelt, kommt es zu unterschiedlichen Resultaten respektive Folgerungen. Prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien zu dieser Thematik liegen nicht vor. Laut Prof. Michael Ludwig, Hamburg, spielen ferner ein Verschreibungs- und Selektionsbias, ein «healthy user effect» sowie der Rekrutierungszeitraum und die Zahl der Teilnehmerinnen bei der Beurteilung einer Kontrazeptionsmethode eine Rolle.

Zwei retrospektive Studien von 2009

Im Zentrum von zwei 2009 publizierten epidemiologischen Studien steht die Frage, ob die neuen drospirenonhaltigen KOK (der vierten Generation; Yaz®,

* zu beziehen bei: Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Depart. Frauenheilkunde

E-Mail: Michela.Rezzonico@usz.ch

Kasten 1:

Anfangs nur verheirateten Frauen mit mindestens zwei Kindern erlaubt ...

Eine der grössten gesellschaftlichen Revolutionen: 1961 in den USA zugelassen, hat die Pille in den Folgejahren rasch ihren Siegeszug aufgenommen und mitgeholfen, in der westlichen Welt die gesellschaftliche Rolle der Frau neu zu bestimmen. Anfangs durfte sie nur verheirateten Frauen mit mehreren Kindern verschrieben werden, von der katholischen Kirche ist sie - bis heute! - zur Verhütung verboten.

Vielen Widerständen zum Trotz hat sie ihren Platz sukzessive erobert. Stetig steigende Verordnungszahlen zeugen davon: 2008 nahmen 62,4 Millionen Frauen weltweit kombinierte orale Kontrazeptiva (2003: 57,6 Mio). Der Hauptteil wird in Europa (z.B. Deutschland: 34% der Paare; Italien: 19%) und in den USA (19%) verkauft.

Die sexuelle Revolution bei uns, Ende der Sechzigerjahre, wäre ohne Pille kaum möglich gewesen. Die fortan leichter selbst zu bestimmende Sexualität und Schwangerschaftskontrolle mittels hormoneller Kontrazeption hat die qualifizierte Ausbil-



dung und Berufstätigkeit zusammen mit geplanter Familienbildung bei Frauen in grossem Rahmen erst möglich gemacht. Als sicherste Verhütungsmethode mit einem Pearl Index von fast 100% wird die hormonelle Kontrazeption auch therapeutisch eingesetzt, vor allem bei Dysmenorrhö und mittelgradiger Akne.

Quelle: Mediapéro, Bayer (Schweiz): 50 Jahre Pille: Revolution, Emanzipation, Diskussion. Zürich, 14. April 2010.

dische Fallkontrollstudie MEGA (2), mit 1524 Frauen unter 50 Jahren mit VTE und 1760 Kontrollpersonen unterstützte diese Resultate. Hier zeigte sich, dass das VTE-Risiko um den Faktor 5 erhöht ist gegenüber Frauen, die nicht mit Ovulationshemmern verhüten – ebenfalls mit dem höchsten Risiko im ersten Jahr. Auch hier lag das Thromboserisiko unter levonorgestrelhaltigen KOK am niedrigsten.

Insgesamt bestätigen beide Studien ein erhöhtes Risiko

der KOK mit Desogestrel, Gestoden, Cyproteron und, geringerfügiger, Drospirenon, im Vergleich zu Levonorgestrel als Gestagenkomponente. Das relative VTE-Risiko unter drospirenonhaltigen KOK liegt zwischen jenem der zweiten und jenem der dritten Generation und ist gegenüber dem der Levonorgestrel-KOK um den Faktor 1,5 erhöht.

Yasmin®, Yasminelle®) mit einem höheren VTE-Risiko einhergehen als die KOK mit anderer Gestagenkomponente (der zweiten Generation, d.h. Levonorgestrel + EE, respektive der dritten Generation, d.h. Gestoden oder Desogestrel + EE). In der *dänischen Kohortenstudie* untersuchten Lidegaard et al. (1) verschiedene KOK im Hinblick auf das VTE-Risiko in Abhängigkeit vom Gestagentyp und der EE-Dosis. Bei den zwischen 1995 bis 2005 rekrutierten gesunden Frauen zwischen 15 und 49 Jahren (10,4 Mio. Frauenjahre insgesamt) wurden 4213 venöse Thrombosefälle registriert. Das absolute VTE-Risiko pro 10 000 Frauenjahre in der Gruppe der Nichtanwenderinnen betrug 3,01, in der Gruppe der KOK-Anwenderinnen war das Risiko mit 6,29 aber doppelt so hoch. Das höchste VTE-Risiko bestand im ersten Jahr der KOK-Einnahme und betrug 4,17, in den drei Folgejahren (1. bis 4. Jahr) sank es auf 2,98 und lag in den späteren Anwendungsjahren bei 2,76. Bei gleicher Einnahmedauer und gleicher Gestagenkomponente verringerte sich das Risiko mit sinkender EE-Dosis. Bezüglich der Gestagenkomponente war Levonorgestrel bei gleicher

Einnahmedauer und EE-Dosis mit dem niedrigsten Risiko verbunden. Die mittleren Risiken unter Norethisteron betragen 0,98, unter Norgestimat 1,19, unter Desogestrel 1,82, unter Gestoden 1,86, unter Drospirenon 1,64 und unter Cyproteron 1,88. Das Risiko unter reinen Gestagenpillen betrug 0,59 (Levonorgestrel oder Norethisteron).

Die ebenfalls 2009 publizierte *niederlän-*

Prospektive Kohortenstudie EURAS

Im Gegensatz zu diesen Resultaten war in der grossen, prospektiven Kohortenstudie EURAS (3), im Jahr 2007 publiziert, kein erhöhtes VTE-Risiko unter drospirenonkombinierten Pillen erkannt worden. Diese Studie wurde konzipiert als multinationale, prospektive Kohortenstudie für Neuanwenderinnen von drospirenonhaltigen (28,2%), levonorgestrel- (26,3%)

Kasten 2:

Risikofaktoren für VTE unter Einnahme kombinierter Pillen:

- erhöhtes Alter (v.a. ab 40. Lebensjahr!)
- erhöhtes Gewicht (v.a. BMI > 30!)
- genetische Thrombophilie
- Familien und persönliche Anamnese für VTE, kardiovaskuläre Erkrankungen
- Immobilisierung, Operation oder Unfall
- Rauchen
- erhöhte Östrogendosis
- Einnahmedauer (höchstes Risiko in den ersten Einnahmemonaten)
- Gestagentyp (in Diskussion!)

Mittleres Risiko für VTE bei gesunden Frauen im fertilen Alter (15 bis 44 Jahre) auf (4):

Inzidenz (100 000 Frauen/Jahr):

- ohne kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK): 5-10/100 000
- mit KOK je nach Kombination:
 - 20/100 000 (KOK der 2. Generation, Levonorgestrel/EE)
 - 30-40/100 000 (KOK der 3. Generation, Gestoden, Desogestrel/EE)
 - während einer Schwangerschaft: 60/100 000

und anderen gestagenhaltigen (44,9%) KOK zur Beurteilung der vaskulären Nebenwirkungen der Pillen. Die Studie wurde von Schering gesponsert, aber durch ein unabhängiges Komitee bewertet. Zwischen November 2000 und 2005 wurden fast 59 000 Frauen aus sieben europäischen Ländern halbjährlich per zugesandtem Fragebogen zu Begleitwirkungen befragt und die Angaben gegebenenfalls überprüft. Die Auswertung zeigte (nach Adjustierung für Risikofaktoren) Hazard Ratios für kardiovaskuläre Ereignisse unter drospirenon- versus levonorgestrel- und anderen gestagenkombinierten Pillen von 1,0 gegenüber 0,8 für venöse und 0,3 für arterielle Ereignisse. Es zeigte sich damit kein signifikanter Unterschied.

Diskussionspunkte

Wie Prof. Michael Ludwig, Hamburg, auf der USZ-Fortbildung betonte, stellen sich beim Vergleich dieser drei Studien einige Fragen, ausgehend von der These, dass das VTE-Risiko vom Gestagentyp abhängt. Hierzu gehören:

- Besteht nicht insofern ein Verschreibungsbias, indem die neuen drospirenonhaltigen Pillen, aufgrund der minimalokortikoiden Wirkung des Gestagens, eher an etwas Übergewichtige Frauen verschrieben werden?

Sein Argument: In der Studie von Lidegaard (1) wurde der BMI nicht als Adjustierungsmerkmal verwendet.

- Wird das VTE-Risiko unter Levonorgestrel-KOK nicht unterschätzt?

Sein Argument: In der Studie von Lidegaard wird nicht zwischen Erst- und Langzeitanwenderinnen differenziert, obwohl bekannt ist, dass das VTE-Risiko besonders im ersten halben Jahr der KOK-Einnahme um das Sechs- bis Achtfache erhöht sein kann.

Schlussfolgerungen

Gemäss der neuer Studien liegt das VTE-Risiko bei KOK mit Drospirenon im Direktvergleich zwischen jenem der zweiten und dem der dritten Generation. Das VTE-Risiko ist sehr wahrscheinlich während des ersten Anwendungsjahrs eines KOK am höchsten, ferner nach mindestens vierwöchiger Einnahmepause.

Da in sehr vielen VTE-Fällen mindestens ein Risikofaktor vorliegt, ist eine sorgfältige Anamnese vor der Verordnung unerlässlich. Trotzdem wird eine generelle vorherige Gerinnungsabklärung nicht empfohlen, da sie zu aufwendig und kostenintensiv ist und von den Krankenkassen in der Regel nicht übernommen wird.

In den Fach- und Patienteninformationen der drospirenonhaltigen KOK wurden die

wesentlichen neuen Studienresultate inzwischen ergänzend aufgenommen. Gemäss den Informationen des Herstellers Bayer (Schweiz) bleibt das Sicherheitsprofil dieser Pillen positiv.

Die gynécologie suisse SGGG gibt in nächster Zeit einen Expertenbrief zum VTE-Risiko unter kombinierten oralen Kontrazeptiva heraus, welche laut Prof. Bruno Imthurn im Wesentlichen folgende Empfehlungen enthält:

- Die Gestagenpille (progesteron-only-pill; POP) ist *nicht* mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert.
- Bei der Mikropille spielt die EE-Dosis (20 oder 30 µg) nur eine untergeordnete Rolle für das VTE-Risiko.
- Bei der Verschreibung von Kombinationspräparaten müssen verschiedene Risiken abgewogen werden.
- Das VTE-Risiko ist nach einigen Studien bei den neuen Pillen der vierten und dritten Generation etwas höher als bei Pillen der zweiten Generation und im Vergleich zu Präparaten mit Levonorgestrel.
- Es besteht kein Anlass auf die Verschreibung moderner Gestagenpräparate zu verzichten, wenn auf Präparate mit Levonorgestrel mit Unverträglichkeit reagiert wurde.
- Die gezielte Anamnese und Risikoevaluierung ist vor der Verordnung einer hormonalen Kontrazeption unerlässlich. ■

Bärbel Hirrle
(Redaktion)

Interessenkonflikte: keine

Quelle:

«Kontrazeption – Sinn und Unsinn». Fortbildung am Universitätsspital Zürich, Departement Frauenheilkunde, Klinik für Reproduktions-Endokrinologie. 22. April 2010.

Referenzen:

1. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
2. van Hylckama V, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al.: 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.
3. 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: 344–354.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Drug Safety Mail 2010-096 vom 26.04.2010. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2010-096.html>

Kasten 3

Pillenanwenderinnen scheinen insgesamt länger zu leben

Die Einnahme der Pille mag vor allem bei Raucherinnen über 40 Jahren mit einem erhöhten vaskulären Risiko einhergehen. Insgesamt und langfristig ist das Sterberisiko nach Pilleneinnahme jedoch nicht erhöht. Nach der neuesten Auswertung einer grossen, prospektiven Kohortenstudie ist die Mortalität bei Frauen, die zu irgendeiner Zeit die Pille eingenommen haben, sogar signifikant erniedrigt.

Mit über 46 000 Frauen, die bis zu 39 Jahre nachbeobachtet wurden, ist die britische Royal College of GPs Oral Contraception Study eine der wichtigsten Studien zu den gesundheitlichen Auswirkungen oraler Kontrazeptiva.

Endpunkte der Studie waren die krankheitsspezifische Sterblichkeit und die Gesamtmortalität. In der Analyse zeigte sich, dass bei Frauen, welche über eine gewisse Zeit die Pille eingenommen hatten, eine um 12% geringere Gesamtmortalität bestand als bei Frauen, die nie orale Kontrazeptiva genommen hatten (relatives Risiko: 0,88). Dabei war die Rate niedriger als in der Kontrollgruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für Krebserkrankungen (Kolon, Rektum, gynäkologische Malignome).

Eine Assoziation zwischen der Dauer einer oralen Kontrazeption und der Mortalität war nicht nachweisbar. Ein erhöhtes relatives Todesrisiko zeigte sich lediglich für unter 45-jährige Frauen, welche die Pille 5 bis 9 Jahre zuvor abgesetzt hatten. Nach einem längeren pillenfreien Intervall war die Gesamtmortalität nicht mehr erhöht.

Ob die Ergebnisse für heutige Anwenderinnen gelten, ist mit dieser Untersuchung nicht garantiert, zumal sich die Zusammensetzung der Kontrazeptiva seit 1968, dem Beginn der Studie, mehrfach verändert hat.

Quelle: Hannaford P et al.: Mortality among contraceptive pill users. *BMJ* 2010; 340: c: 927