

Thromboembolie unter hormoneller Kontrazeption

Die wichtigen Fakten im Überblick

Die hormonelle Kontrazeption erhöht das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Neuere Studiendaten liefern deutliche Hinweise darauf, dass sich das VTE-Risiko je nach Gestagenderivat des Kontrazeptivums unterschiedlich präsentiert. In diesem Artikel werden die wichtigsten Fakten zum VTE-Risiko unter hormoneller Kontrazeption beleuchtet und die bisher verfügbaren Daten zum VTE-Risiko unter verschiedenen Kontrazeptiva besprochen.

CHRISTOPH R. MEIER

Die Tatsache, dass Frauen unter hormoneller Verhütung venöse Thromboembolien (VTE) entwickeln können, ist seit vielen Jahren bekannt, im Prinzip seit der Markteinführung der Pille in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts (1). Selbstverständlich ist die hormonelle Kontrazeption nicht die alleinige Ursache für VTE bei jungen Frauen, sondern eine Vielzahl anderer Risikofaktoren führt dazu, dass VTE ein grosses Gesundheitsproblem darstellen. Es wird geschätzt, dass im EU-Raum jährlich rund 1 Million VTE auftreten und dass auch viele Todesfälle durch VTE zu beklagen sind (2). Nur ein kleiner Teil davon ist aber der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva zuzuschreiben, für den Grossteil der Fälle zeichnen andere genetische oder klinische Risikofaktoren verantwortlich.

VTE können subklinisch verlaufen, sich als tiefe Beinvenenthrombose oder – besonders gefürchtet – als Lungenembolie präsentieren, zum Teil mit tödlichem Ausgang. Dazu wird auch immer wieder diskutiert, ob hormonelle Kontrazeption auch das Risiko arterieller Thrombosen erhöht (Myokardinfarkt, Schlaganfall). Basierend auf den wenigen vorliegenden Studien und aufgrund der geringen Fallzahlen wegen der relativen Seltenheit dieser Endpunkte bei jungen, gesunden Frauen, kann diese Antwort nicht abschliessend gegeben werden. Auf diesen Aspekt wird in diesem Artikel nicht eingegangen.

Die wichtigsten nicht gynäkologischen VTE-Risiko-Faktoren

Aus zahlreichen, gross angelegten, epidemiologischen Studien ist bekannt, dass das absolute Risiko, eine VTE zu erleiden, für Frauen ohne hormonelle Kontrazeption bei rund 5 bis 10 Fällen pro 100 000 Frauenjahren liegt. Ein wichtiger Risikofaktor ist das Alter; mit steigendem Alter steigt das VTE-Risiko an.

Genetische Faktoren spielen ebenso eine grosse Rolle und erhöhen das VTE-Risiko zum Teil stark. Dazu zählen vor allem Thrombophilien, ausgelöst durch Faktor-V-Leiden-Mutationen, verminderte Antithrombinspiegel, Protein-S- oder Protein-C-Defizienz und andere erbliche Krankheiten, welche per se, aber vor allem auch in Kombination mit hormoneller Kontrazeption das VTE-Risiko stark ansteigen lassen (1, 3). Weitere klinisch sehr relevante Risikofaktoren sind Immobilität, beispielsweise durch Krankheit, nach Operation oder auch bei langen Flugreisen, und Traumata. Im Bereich von Lifestyle-Faktoren ist das Rauchen als Risikofaktor zu nennen, ebenso ist Übergewicht mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 30 kg/m² mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert (1).

Schwangerschaft, Post-partum-Periode und genetisch bedingte Gerinnungsstörungen

Im Zusammenhang mit der Diskussion, ob man als junge gesunde Frau überhaupt ein erhöhtes VTE-Risiko durch hormonelle Kontrazeption riskieren soll, darf nicht vergessen werden, dass eine Schwangerschaft sowie die postpartale Periode mit einem erhöhten VTE-Risiko einhergehen, welches noch deutlich über dem Risiko liegt, eine VTE unter einer hormonellen Kontrazeption zu erleiden. Während einer Schwangerschaft liegt das VTE-Risiko bei rund 60 Fällen pro 100 000 Frauenjahren und in den Wochen nach Entbindung nochmals höher (4). Auch hier spielen wieder genetische Risikofaktoren eine grosse Rolle; Frauen mit genetischen Thrombophilien haben ein deutlich erhöhtes Risiko, während oder nach einer Schwangerschaft eine Komplikation in Form einer VTE zu erleiden (4). So gesehen könnte man sagen, dass hormonelle Kontrazeption sogar VTE-Fälle

Tabelle 1:

Übersicht über die in der Schweiz erhältlichen hormonellen Kontrazeptiva

Präparate	Östrogen (mg)	Gestagen (mg)	Generation
Ein-Phasen-Kontrazeptiva			
Microgynon® 50	EE* 0,05	Levonorgestrel 0,125	2.
Cilest®	EE 0,035	Norgestimat 0,25	2.
Desoren® 30, Marvelon®, Desiola® 30	EE 0,03	Desogestrel 0,15	3.
Estinette® 30, Femadiol-Mepha® 30, Gynera®, Gyselle® 30, Minulet®, Myvlar®, Co Gestoden Orifarm® 30, Liosanne® 30	EE 0,03	Gestoden 0,075	3.
Microgynon® 30, Ologyn micro®, Elyfem® 30, Levomin®	EE 0,03	Levonorgestrel 0,15	2.
Desoren® 20, Mercilon®, Desiola® 20	EE 0,02	Desogestrel 0,15	3.
Estinette® 20, Femadiol-Mepha® 20, Gyselle® 20, Harmonet®, Meliane® 21, Meloden® 21, Co Gestoden Orifarm® 20, Liosanne® 20	EE 0,02	Gestoden 0,075	3.
Miranova®, Elyfem® 20	EE 0,02	Levonorgestrel 0,1	2.
Minesse®, Mirelle®	EE 0,015	Gestoden 0,06	3.
Zoely®	Estradiolhemihydrat 1,5	Nomegestrolacetat 2,5	Neuere Generation
Zwei-Phasen-Kontrazeptiva			
Gracial®	EE 0,04/0,03	Desogestrel 0,025/0,125	3.
Drei-Phasen-Kontrazeptiva			
Milvane®	EE 0,03/0,04/0,03	Gestoden 0,05/0,07/0,1	3.
Trinovum®	EE 0,035/0,035/0,035	Norethisteron 0,5/0,75/1,0	1.
Vier-Phasen-Kontrazeptiva			
Qlaira®	Estradiolvalerat 3,0/2,0/2,0/1,0	Dienogest 0,0/2,0/3,0/0,0	Neuere Generation
Minipillen			
Micronovum®	-	Norethisteron 0,35	-
Cerazette®	-	Desogestrel 0,075	-
Antiandrogene Kontrazeptiva			
Diane-35®, Minerva®, Elleacnelle®, Feminac® 35, Holgyeme®, Cypestra-35®, Cyprelle® 35, Cyproderm®	EE 0,035	Cyproteronacetat 2,0	-
Belara®, Ladonna®, Madinette®, Tyarena®	EE 0,03	Chlormadinonacetat 2,0	Neuere Generation
Belarina®	EE 0,02	Chlormadinonacetat 2,0	Neuere Generation
Yasmin®, Mirjanne® 30, Yira® 30	EE 0,03	Drospirenon 3,0	Neuere Generation
Yasminelle®, YAZ®, Elenis®, Eloine®, Mirjanne® 20, Queenie®, Yira® 20	EE 0,02	Drospirenon 3,0	Neuere Generation
Pillen danach			
NorLevo Uno®	-	Levonorgestrel 1,5	-
ellaOne®	-	Ulipristalacetat 30,0	-
Intravaginal			
Nuvaring®	EE 2,7	Etonogestrel 11,7	3.
Transdermales therapeutisches System			
Evra®	EE 0,6	Norelgestromin 6,0	3.
Subkutanes Implantat			
Implanon NXT®	-	Etonogestrel 68,0	-
Depotinjektion			
Depo Provera®	-	Medroxyprogesteronacetat 150	-
Sayana®	-	Medroxyprogesteronacetat 104	-
Intrauterinsystem			
Mirena®	-	Levonorgestrel 52,0	-

* EE = Ethinylestradiol

verhindert, da die Schwangerschaft ein grösserer Risikofaktor für VTE ist als die hormonelle Kontrazeption. Diese Betrachtung ist aber natürlich nur richtig, wenn man das Nichtanwenden hormoneller Kontrazeptiva mit einer sicher eintretenden Schwanger-

schaft gleichsetzt, was natürlich so nicht stimmt. Dennoch gibt die Tatsache, dass der natürliche Zustand der Schwangerschaft das VTE-Risiko im Vergleich zur Einnahme der Pille mehrfach erhöht, der ganzen, in den Medien teilweise emotional geführten Diskus-

sion über die Sicherheit von hormoneller Kontrazeption eine interessante Dimension.

Verschiedene Typen hormoneller Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva (OK) werden anhand der Zusammensetzung, des Östrogengehaltes (meist Ethinylestradiol) und der Gestagenkomponente in verschiedene Generationen eingeteilt. OK der ersten Generation haben einen relativ hohen Östrogengehalt (50 µg EE) und enthalten meist das Gestagen Levonorgestrel. OK der zweiten Generation enthalten weniger Östrogen (20–35 µg EE) und als Gestagen auch Levonorgestrel. OK der dritten Generation enthalten ebenfalls tief dosiertes Östrogen, aber neuere Gestagenderivate wie Desogestrel, Gestoden oder Norgestimat. Daneben existieren OK, welche nebst tief dosiertem Ethinylestradiol das Gestagenderivat Drospirenon enthalten, was manchmal als vierte Generation bezeichnet wird. Des Weiteren gibt es das Gestagen Cyproteronacetat, welches nicht zwingend der einen oder andern Generation zugerechnet wird. Vor allem die Auswahl der Gestagenkomponente ermöglicht es dem verordnenden Arzt, je nach klinischer Situation ein Produkt auszuwählen, das bei bestimmten Frauen vorteilhaft sein kann. Drospirenon, welches über gewisse antimineralokortikoide Effekte verfügt, wird bevorzugt Frauen verordnet, die zu Ödembildung tendieren, und das antiandrogene Cyproteronacetat kann eingesetzt werden, wenn die Frau zu Androgenisierung, Akne oder Seborrhö neigt. Eine Übersicht über die in der Schweiz erhältlichen hormonellen Kontrazeptiva gibt *Tabelle 1*.

In den letzten Jahren sind neue Produkte auf den Markt gekommen, die auch auf hormoneller Basis zu einer Hemmung der Ovulation führen, welche aber nicht oral eingenommen werden. Dazu zählen transdermale hormonhaltige Pflaster auf Basis von Ethinylestradiol und Norelgestromin (Evra®) sowie der intravaginal einsetzbare hormonhaltige Ring mit Ethinylestradiol und Etonogestrel (NuvaRing®). Ebenso können reine Gestagenpräparate eingesetzt werden, entweder in Form von parenteral applizierbaren Depotpräparaten oder als Spirale (Mirena®), oder auch oral; letztere OK nennt man «Minipillen», welche ihre Wirkung vermutlich in erster Linie durch eine Verdickung des Zervixschleimes entfalten, wodurch die Spermienpassage in die Gebärmutter behindert wird.

VTE-Risiko unter verschiedenen hormonellen Kontrazeptiva

Während vieler Jahre wurde davon ausgegangen, dass das schon in den frühen Jahren nach Einführung der OK im Markt beobachtete erhöhte VTE-Risiko primär mit der Östrogenkomponente zu tun hat. Erst Mitte der Neunzigerjahre begann man zu erkennen, dass möglicherweise die Gestagenkomponente eine

viel wichtigere Rolle spielt als bisher angenommen (1). Grosse epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Frauen unter Drittgenerations-OK ein rund zweifach höheres VTE-Risiko haben als Frauen, die ein OK der zweiten Generation einnahmen (5, 6). In absoluten Zahlen bedeutet das, dass im Vergleich zu jungen Frauen ohne hormonelle Kontrazeption (Inzidenzrate 5 bis 10/100 000 Frauenjahre) das Risiko unter der Pille der zweiten Generation auf rund 10 bis 20/100 000 Frauenjahre und unter Drittgenerations-OK auf rund 20 bis 40/100 000 Frauenjahren ansteigt (1, 7).

Insgesamt betrachtet bleibt eine VTE eine relativ seltene Komplikation einer hormonellen Kontrazeption, aber da es jeweils junge, sonst oftmals gesunde Frauen trifft und es sich bei der Pille um ein Lifestylemedikament und nicht um ein lebenswichtiges Präparat zur Bekämpfung einer gefährlichen Krankheit handelt, ist die Messlatte bezüglich Sicherheitsanforderungen natürlich besonders hoch anzusetzen. Deshalb muss eine Verdoppelung des VTE-Risikos, auch auf tiefem absolutem Niveau, kritisch beurteilt werden. Im Lauf der letzten rund 15 Jahre haben sich viele Epidemiologen des Themas der VTE-Risiken unter verschiedenen hormonellen Kontrazeptiva angenommen, sodass eine Vielzahl an zum Teil guten grossen Studien resultierte, die ein immer homogeneres Bild davon zeichnen, welche Kontrazeptiva mit welchen VTE-Risiken assoziiert sind.

Auffällig ist, dass über die Jahre die VTE-Inzidenzraten in den diversen Studien tendenziell leicht anstiegen, sowohl bei nicht exponierten wie auch besonders bei den OK-Anwenderinnen. Das lässt sich wohl am ehesten mit einer erhöhten Sensibilisierung der Ärzteschaft für dieses Thema erklären. Verliefen früher wohl einige mildere Fälle noch subklinisch, wird heute schneller und besser diagnostiziert, und VTE-Fälle werden eher erkannt und behandelt (8, 9).

Diskussionen in epidemiologischen Studien

Auch wenn seit Längerem bekannt ist, dass sich unterschiedliche Gestagene in einigen pharmakologischen Eigenschaften unterscheiden (1, 10), kamen die damaligen Erkenntnisse der ersten grossen epidemiologischen Studien doch ein wenig überraschend, dass OK mit den Drittgenerations-Gestagenen Desogestrel und Gestoden gegenüber den Zweitgenerations-OK mit Levonorgestrel mit einem rund zweifach erhöhten VTE-Risiko assoziiert sind. Neben dem Kampf um Marktanteile war es doch auch das Bestreben der Hersteller von OK, mit neuen Gestagenen die Verträglichkeit der Produkte zu verbessern und interessante pharmakologische Nebeneffekte wie antimineralokortikoide oder antiandrogene Eigenschaften gewisser Gestagene auszunutzen und für die Frauen gewinnbringend einzusetzen. Man erhoffte sich zudem ein geringeres VTE-Risiko mit dem Einsatz neuer Gestagene.

Tabelle 2:

Hämostatische Parameter unter kombinierten oralen Kontrazeptiva und unter Gestagenen allein (adaptiert nach [11])

Hämostatische Parameter	KOK	Gestagene allein
Protein S	↓	↑
Prothrombinfragment 1.2	↑	↓
Factor VIII	↑	↓
tPA	↓	↑
APC-Ratio	↓	-
HDL-Cholesterin	↓	-
LDL-Cholesterin	↑	-
Blutdruck	↑	-

KOK = kombinierte, orale Kontrazeption

Die ersten Studien dazu führten zu einem grossen Presseecho und zu Konfusion, da Tausende Frauen quasi über Nacht aus Angst vor VTE ihre OK absetzen oder das Präparat wechseln wollten. Dazu kam eine erbittert geführte Diskussion in Gang, in welcher sich zwei Lager bildeten: Die einen waren der Überzeugung, dass die beobachteten VTE-Risiken real sind und dass die Studien ein tatsächlich erhöhtes VTE-Risiko der Dritt- versus die Zweitgenerations-OK abbilden, während Vertreter des anderen Lagers alles daran setzten, diese Ergebnisse zu diskreditieren und zu behaupten, dass die Resultate nur das Ergebnis von Verzerrungen (Biases, Confounder) und selektiven Einschlusskriterien sind und dass in Tat und Wahrheit die Sicherheit der Drittgenerations-OK gleich gut, wenn nicht sogar besser ist (1). Mittlerweile, nach zahlreichen veröffentlichten Studien von unterschiedlichen Forschungsgruppen aus vielen Ländern, zeichnet sich ab, dass sich die ersten Beobachtungen immer wieder bestätigten, nämlich dass das rund zweifach erhöhte VTE-Risiko gewisser Drittgenerations-OK gegenüber Levonorgestrel-haltigen

OK durchaus real zu sein scheint und dass es nicht das Ergebnis von methodologischen Verzerrungen der diversen Studien ist (1).

Zudem führten vor allem niederländische Forscher interessante Studien durch, in denen sie nachweisen konnten, dass gewisse Gestagene der dritten Generation (Gestoden, Desogestrel) mehr als Levonorgestrel die Gerinnung beeinflussen können, und zwar vor allem durch eine Verminderung der Fibrinolyse und durch eine vorübergehende Aktivierung von prokoagulatorischen Faktoren (1, 3) (Tabelle 2).

Konsistente Resultate

In praktisch allen Studien zeigte sich zudem ein konsistentes Bild: Das VTE-Risiko ist in der Startphase einer OK-Einnahme am höchsten und flacht nach rund einem Jahr leicht ab. Die Frühphase der Pilleneinnahme ist die Phase, in der die vulnerablen Frauen aussortiert werden, und wenn die Anfangsphase einmal überstanden ist, ist die Wahrscheinlichkeit einer später auftretenden VTE etwas kleiner, bleibt aber gegenüber der Nichtanwendung von OK deutlich erhöht (1). Es zeigte sich auch, dass die Kombination von OK mit Rauchen zu einem stärker erhöhten VTE-Risiko führt als die Anwendung von OK allein, sodass diese Kombination vermieden werden sollte.

Beinahe exponentiell steigt zudem das VTE-Risiko an, wenn hormonelle Kontrazeption bei vorbestehender genetischer Thrombophilie angewandt wird (1) (Abbildung). Das führt unweigerlich zur Frage, ob junge Frauen, bevor sie mit einer hormonellen Kontrazeption beginnen, nicht ein Thrombophilie-Screening machen sollten, um diese sehr relevante Risikokonstellation zu vermeiden. Aus ökonomischer Sicht rechnet sich ein solches umfassendes Screening wohl nicht, da insgesamt die Anzahl der VTE unter hormoneller Kontrazeption recht tief ist und die Kosten für

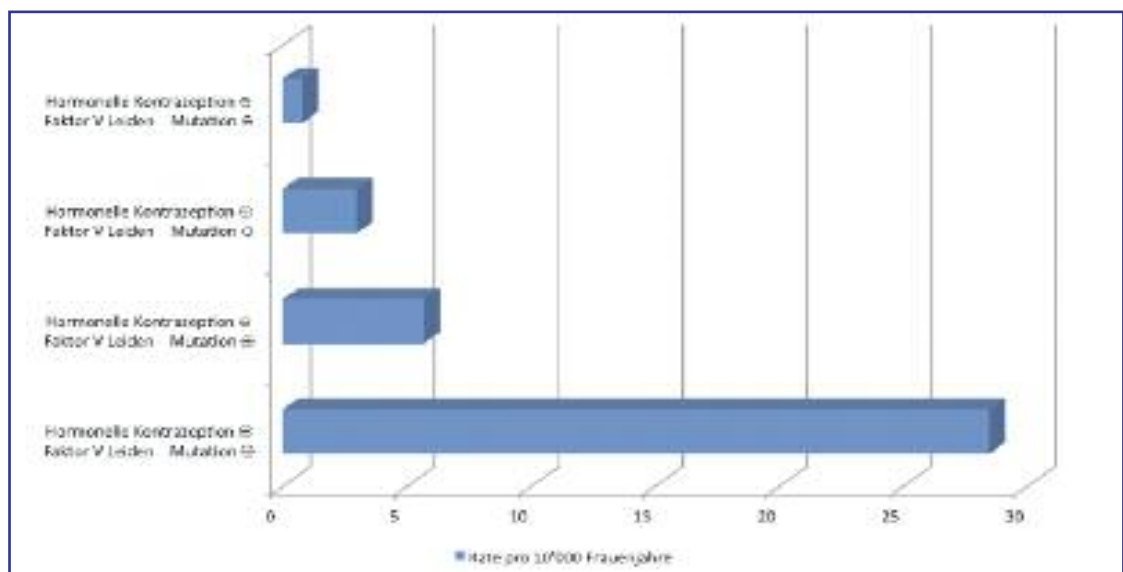


Abbildung: Hormonelle Kontrazeption, Faktor-V-Leiden und Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) (adaptiert nach [1]).

ein Screening aller Neuanwenderinnen insgesamt viel höher wären. Aus medizinischer und ethischer Sicht stellt sich die Frage aber durchaus, denn jeder durch ein vorheriges Thrombophilie-Screening vermiedene schwere VTE-Fall würde aus Sicht der betroffenen Frauen durchaus sinnvoll erscheinen.

VTE-Risiko von Präparaten mit unterschiedlichen Gestagenkomponenten

Zweitgenerations-OK mit Levonorgestrel

Gegenüber Frauen, die keine hormonelle Kontrazeption anwenden, haben Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen Präparaten ein rund vierfach erhöhtes Risiko, eine VTE zu erleiden. Diese Zahlen sind seit Langem bekannt und wurden immer wieder in zahlreichen Studien belegt (1, 11).

Drittgenerations-OK mit Desogestrel oder Gestoden

In diversen epidemiologischen Studien wurde das VTE-Risiko unter Drittgenerations-OK direkt mit demjenigen unter Zweitgenerations-OK verglichen, und in den meisten methodologisch gut gemachten Studien fand sich konsistent ein rund zweifach erhöhtes Risiko unter den Desogestrel- oder Gestoden-haltigen OK der dritten Generation verglichen mit den Levonorgestrel-haltigen OK der zweiten Generation. In all diesen Studien wurde grosser Wert darauf gelegt, dass der mögliche Einfluss von verzerrenden Faktoren (Confoundern) wie Alter, BMI, Rauchen, Dauer der Einnahme von OK und andere Faktoren sorgfältig erfasst und analysiert wurde (1, 7).

Drospirenon

Verschiedene neuere Studien haben untersucht, ob auch die in der Schweiz sehr populäre hormonelle Kontrazeption mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon zu einem erhöhten VTE-Risiko führt. Während Studien, die mit gewissen methodologischen Mängeln behaftet waren, wenig Hinweise auf ein erhöhtes Risiko fanden (12), haben neuere, gut gemachte Studien gezeigt, dass das relative VTE-Risiko gegenüber den Zweitgenerations-OK mit Levonorgestrel ebenfalls rund zweifach erhöht ist, analog zu den Drittgenerations-OK (8, 9, 13–15).

Cyproteronacetat

Das antiandrogene Cyproteronacetat wird vor allem bei jungen Frauen mit Akne und einem relativen Androgenüberschuss gerne eingesetzt, da es das Hautbild verbessert. Nachdem diese Kombination seit vielen Jahren auf dem Markt gewesen war, ohne dass man sich besonders um Sicherheitsaspekte gekümmert hätte, nahmen sich die Autoren verschiedener grosser Studien im Zuge der VTE-Studien zu Drospirenon auch dieser Fragestellung an und fan-

den ebenfalls konsistent eine 2- bis 3-fache Erhöhung des relativen VTE-Risikos im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen OK (9, 16, 17).

Gestagene allein ohne Östrogene

Der Einfluss der oralen Einnahme von Gestagenen ohne Östrogen («Minipille») auf das VTE-Risiko wurde weniger untersucht als die Einflussgrösse unter kombinierten OK. Es gibt aber Hinweise, dass das VTE-Risiko gegenüber Nichtanwendung von hormonellen Kontrazeptiva nur marginal ansteigen scheint. Eine Studie mit injiziertem Depotmedroxyprogesteronacetat hat Hinweise darauf geliefert, dass gegenüber der Nichtanwendung von Hormonen das VTE-Risiko um das 3- bis 4-Fache ansteigt (18). Beschränkte Daten liegen für Levonorgestrel-haltige Implantate (Implanon®) vor, die aber darauf hinweisen, dass das VTE-Risiko nicht merklich erhöht zu werden scheint, und dasselbe gilt für ein intrauterines, Levonorgestrel-abgebendes System (Mirena®) (17–20).

Transdermale hormonelle Kontrazeption und Intra vaginalring

Noch eher wenige Daten zum VTE-Risiko liegen bezüglich des transdermal applizierten Ethinylestradiols mit dem Gestagenderivat Norelgestromin vor (Evra®). Bisherige epidemiologische Studien lieferten kontroverse Hinweise, mit VTE-Risiken zwischen 1 und 2 im Vergleich zu Levonorgestrel (21, 22). Die als Intra vaginalring applizierte Kombination von Ethinylestradiol und dem Gestagen Etonogestrel (Nuva-Ring®) wurde bisher auch eher schlecht untersucht, sodass abschliessende Aussagen zum VTE-Risiko noch schwierig sind; das Risiko scheint im Bereich des Pflasters zu liegen, mit einem höchstens leicht erhöhten VTE-Risiko (21, 22).

Wichtige offene Fragen

Es gibt zwei grosse offene Fragen bezüglich VTE-Risiko unter hormoneller Kontrazeption, die man sich momentan stellen sollte:

1. *Ist es sinnvoll, junge Frauen vor der Erstexposition mit einer hormonellen Kontrazeption auf genetische Mutationen des Gerinnungssystems untersuchen zu lassen?*

Eine rein ökonomische Betrachtungsweise, wonach flächendeckende Screenings landesweit teurer zu stehen kommen als ein paar wenige VTE-Fälle pro Jahr (inklusive ein paar tödlicher Lungenembolien) greift zu kurz. Bei der hormonellen Kontrazeption nehmen junge, oftmals weitgehend gesunde Frauen aus Lifestylegründen ein Medikament ein, und das über viele Jahre. In so einem Fall ist die Toleranzgrenze betreffend Sicherheitsanforderungen tief anzusetzen. Es würde wohl eher Sinn ergeben, wenn mehr Frauen solche Screenings machen würden und man dabei ein paar VTE-Fälle

vermeiden könnte, als dass bei jedem weiteren VTE-Fall ein Aufschrei durch die Presse geht und dann jeweils beim Hersteller der betreffenden Pille der Schuldige gesucht wird. Sinnvoller wäre, wenn man die bekannten biologischen Risikokonstellationen ernst nehmen würde und wenn Frauen entsprechende Abklärungen machen würden. Das müsste in den Augen des Autors durchaus nicht von den Krankenversicherungen bezahlt werden, sondern von der Konsumentin der hormonellen Kontrazeption selber, da es sich nicht um eine Krankheit, sondern um eine Lifestylesituation handelt, und da ja die Kontrazeption auch (zu Recht) von der Konsumentin selber bezahlt werden muss.

2. *Ist es sinnvoll, in regelmässigen Abständen epidemiologische Studien zu publizieren, die dann lebhaft diskutiert und zum Teil – trotz oftmals solider Methodik und korrekter Durchführung nach den Regeln der Kunst pharmakoepidemiologischer Studien – heftig infrage gestellt werden, oder wäre es nicht sinnvoller, einmal eine grosse randomisierte Studie durchzuführen, welche die wichtigsten offenen Fragen beantworten würde?* Eine solche gross angelegte Studie könnte abschliessend beantworten, welche Gestagene in welcher Situation welches VTE-Risiko bergen. Der Aufwand wäre beträchtlich, der Wissensgewinn aber sicherlich auch. Sinnvollerweise müsste eine solche Studie industrieunabhängig, beispielsweise durch die WHO, finanziert werden, da die Erkenntnisse auch zum Nutzen vieler Frauen auf der ganzen Welt wären. ■



Prof. Dr. phil. nat. Christoph R. Meier
Leiter Abteilung Klinische Pharmazie und Epidemiologie
Departement Pharmazeutische Wissenschaften
Universität Basel
und
Chefapotheker Spital-Pharmazie
Universitätsspital Basel
4031 Basel
E-Mail: Christoph.Meier@usb.ch

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit dieser Arbeit: keine.

Quellen:

- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW et al.: Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344(20): 1527–35.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al.: Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events an associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–64.
- Middeldorp S.: Epidemiology of hormone-related venous thromboembolism. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 2: S65–9.
- James AH.: Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med* 2010; 38(2 Suppl): S57–63.
- 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(8990): 1589–93.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346(8990): 1582–88.
- Walker AM.: Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1998 Mar; 57(3): 169–81.

- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C.: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM 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.
- Birkhäuser M.: Progestagen use in oral contraception – basic knowledge. *Ther Umsch* 2009 Feb; 66(2): 71–87.
- Rott H.: Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24(4): 235–40.
- 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(5): 344–54.
- 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.
- 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.
- Sidney S, Cheetham TC, Connell FA et al.: Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013; 87: 93–100.
- Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS.: Risk of venous thromboembolism with cyproterone acetate or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001; 358: 1427–29.
- Lidegaard O, Hougaard Nielsen L et al.: Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343: d6423.
- van Hylckama Vlieg JE, Helmerhorst PM, Rosendaal FR.: The risk of deep vein thrombosis associated with injectable depot Medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2297–2300.
- Meirik O, Farley TM, Sivin I for the International Collaborative Postmarketing Safety of Norplant: Safety and efficacy of levonorgestrel implant intrauterine device, and sterilization. *Obstet Gynaecol* 2001; 97: 539–47.
- Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Moontes M.: Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens aloe. *Lancet* 1999; 354: 1610–11.
- van Hylckama, Middeldorp S.: Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 257–66.
- Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA.: Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception* 2010; 81: 16–21.

Merkmale

- **Alle hormonellen Kontrazeptiva** erhöhen das Risiko, dass eine junge, sonst gesunde Anwenderin eine VTE entwickelt, um das 4- bis 8-Fache gegenüber Frauen, die keine hormonelle Kontrazeption verwenden.
- **Neuere epidemiologische Studiendaten** legen den Schluss nahe, dass Präparate der dritten Generation sowie Drospirenon- und Cyproteronacetat-haltige Kontrazeptiva das VTE-Risiko rund 2-fach stärker erhöhen als Levonorgestrel-haltige Präparate.
- **Die Kombination aus der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva** und dem Bestehen genetisch bedingter Gerinnungsstörungen erhöht das VTE-Risiko sprunghaft. Es sollte im Einzelfall erwogen werden, ob man nicht eine Thrombophilie vor Beginn der Kontrazeption ausschliessen sollte; zudem ist auch die Kombination Pille und Rauchen nicht unbedenklich.
- **Spannend und informativ wäre**, wenn man die Frage nach dem relativen VTE-Risiko verschiedener Präparate mit unterschiedlichen Gestagenkomponenten in einer grossen randomisierten Studie abschliessend beantworten könnte; bisher vorliegende Daten stammen aus epidemiologischen Studien.