

**Expertenbrief Nr. 35** (aktualisierte Version von Juni 2013)

(siehe auch: [http://sggg.ch/de/members\\_news/1005](http://sggg.ch/de/members_news/1005))

**Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek**

**gynécologie suisse** Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique  
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

## Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption

Der vorliegende Expertenbrief in seiner aktualisierten Fassung von Juni 2013 zeigt den heutigen Kenntnisstand zum thromboembolischen Risiko unter hormonellen Kontrazeptiva der zweiten und dritten Generation nach Bewertung der neueren Studien auf. Dieser Expertenbrief wurde mit Swissmedic diskutiert und dem Institut anschliessend zur Kenntnis gebracht.

Gabriele S. Merki-Feld, Johannes Bitzer,  
Jacques Seydoux, Martin Birkhäuser

Das thromboembolische Risiko unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva 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 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 könnten 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.

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva 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 oder eine Lungenembolie (6–8) verbunden ist.

### Epidemiologische Daten

Die Inzidenz venöser thromboembolischer Erkrankungen (VTE)

- ist altersabhängig und liegt ohne Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen im Alter von 15 bis 35 Jahren bei 1 bis 2 pro 10 000 Frauenjahre und im Alter von 35 bis 44 Jahren bei 3 bis 5 pro 10 000 Frauenjahre (9–12)
- ist im Durchschnitt um das 2- bis 3-Fache unter Einnahme von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva erhöht und liegt altersabhängig unter niedrig dosierten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva bei 5,5 bis 10 pro 10 000 Frauenjahre (3, 8–10, 13–16)
- ist zum Vergleich in der Schwangerschaft respektive im Wochenbett gegenüber gesunden nicht schwangeren

Frauen ohne Einnahme kombinierter hormonaler Kontrazeptiva altersabhängig um den Faktor 4 bis 8 erhöht und liegt bei 8 bis 30 pro 10 000 Schwangerschaften

- 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 Mortalität wird bei VTE auf 1 bis 2% geschätzt (18). Die nicht orale Verabreichung (Vaginalringe, Pflaster) einer Kombination von EE mit einem Gestagen senkt das Risiko nicht (16).

### Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) unter Kombinationspräparaten mit unterschiedlichen Gestagenen

Die Resultate der in den Jahren 2007 bis 2009 erschienenen Studien zum Thromboserisiko unter kombinierten oralen Kontrazeptiva, welche auch Daten zu Präparaten mit Drospirenon enthalten, wurden wegen verschiedener Probleme in der Studienmethodik (9, 19–21) angezweifelt. Ihre Ergebnisse lassen eine Erhöhung des Thromboserisikos (relatives Risiko 1,5–2) unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva 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 die Kriterien Erstanwendung («Neustarterinnen») und Anwendungsdauer bei der Analyse berücksichtigt werden.
- Die Thrombose muss mit modernen Methoden gesichert sein, oder es muss eine Therapie mit Antikoagulanzen in der Krankengeschichte dokumentiert sein.
- Das Verschreibungsjahr ist wichtig, da sich die Diagnostik verbessert hat. Heute werden mehr Thrombosen diagnostiziert als früher.
- Die Familienanamnese muss berücksichtigt werden. (Das wurde in keiner dieser Studien umgesetzt.)

- Frauen mit Status nach Thrombose oder Malignom müssen ausgeschlossen werden. Alter und Gewicht als wichtige Risikofaktoren müssen gewichtet werden und in den Studien (im Vergleich Thrombosefälle/Kontrollen) diesbezüglich angepasst sein.

### Neue Studien (ab 2011)

Im Jahr 2011 wurden 5 weitere Studien publiziert, die viele der genannten methodischen Probleme in Bezug auf venöse Thromboembolien eliminieren konnten und Auswertungen über fast 2 Millionen Frauenjahre zur Verfügung stellen: Es handelt sich dabei um 2 Fallkontroll- und 3 Kohortenstudien (6–8; 16, 22). Die Stärken dieser Studien liegen darin, dass nur neuere Daten (ab 2001) berücksichtigt und nur Fälle mit gesicherten Thromboembolien (meist aufgrund der dokumentierten Antikoagulationstherapie) eingeschlossen wurden.

Ausserdem wurde versucht, bei der Auswertung die Studiendaten bei Neustarterinnen separat zu analysieren (6–8, 16, 22). Eine Schwäche auch dieser neuen Studien liegt darin, dass die erhobenen Daten aus Datenbanken stammten, 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 nur in einer dieser Studien berücksichtigt werden (19).

Die Studien kamen zu folgenden Resultaten:

- Die Thromboserate ist am höchsten im ersten Anwendungsjahr eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums.
- Das Thromboserisiko unter kombinierter hormonaler Kontrazeption nimmt mit dem Alter zu und ist für Frauen im Alter von 30 bis 34 Jahren verdoppelt gegenüber Frauen unter 20 Jahren (6–10/10 000 Frauenjahre) (im Alter > 40 Jahre: Multiplikator 4!) (6, 8, 16, 22).
- Kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit Desogestrel, Gestoden, Cyproteronacetat und Drospirenon sind mit einem um den Faktor 2 höheren relativen Risiko für eine venöse Thromboembolie im Vergleich zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva mit Levonorgestrel assoziiert (6–8, 16, 22). Das gilt auch für die transdermale und vaginale Applikationsweise der Hormone.
- Übergewicht (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) führt zu einer Verdoppelung des VTE-Risikos (8).
- Das Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren hat einen kumulativen Effekt auf das VTE-Risiko.
- Desogestrel allein sowie Hormonspiralen führen nicht zu einem erhöhten Risiko für VTE.

### Arterielle Risiken

Neben dem erhöhten VTE-Risiko darf nicht vergessen werden, dass kombinierte hormonale Kontrazeptiva 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 dritten Generation als das für solche der zweiten Generation (13, 23, 25). Die neueren Daten zeigen keinen Unterschied für arterielle Ereignisse zwischen den kombinierten hormonalen Kontrazeptiva 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 über 35 Jahre, Neustarterinnen, Raucherinnen und Frauen mit weiteren arteriellen Risikofaktoren (16, 24).

### Klinische Bedeutung der Resultate

Die Verschreibung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva erhöht das Risiko nicht nur für die venösen thromboembolischen Ereignisse, sondern auch für arterielle Ereignisse. Risikofaktoren wie Alter > 35 Jahre, starkes Übergewicht, Rauchen und eine positive Familienanamnese müssen erkannt und in die Kontrazeptionsberatung mit einbezogen werden.

Auf der anderen Seite haben kombinierte hormonale Kontrazeptiva nicht nur Risiken, sondern für viele Frauen auch günstige Nebenwirkungen auf Organe wie Knochen, Ovar, Endometrium sowie das allgemeine Wohlbefinden. Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen:

1. VTE sind Teil der unerwünschten, jedoch seltenen Nebenwirkungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. Solche mit Levonorgestrel sind gemäss der Mehrzahl der Fallkontrollstudien mit einem geringeren VTE-Risiko assoziiert als solche mit Desogestrel, Gestoden, Drospirenon und Cyproteronacetat. Auch wenn zwei Kohortenstudien das nicht bestätigen konnten (20, 21), muss die Patientin vor Verschreibung über diese Ergebnisse informiert werden (26). Bei Erstverschreibungen oder Wechsel eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums ist immer abzuwägen, ob andere Benefits die Verschreibung eines Präparates mit einem möglicherweise höheren Thromboserisiko rechtfertigen.
2. Eine ausführliche Information der Erstanwenderin ist dringend erforderlich. Die Information sollte – neben verständlichen Erklärungen zum Thromboserisiko mit dem verschriebenen Präparat – deutlich machen, warum ein bestimmtes Gestagen gewählt wurde. Daneben ist wichtig, über Frühsymptome einer Thrombose oder Lungenembolie zu informieren, um eine schnell einsetzende Therapie zu gewährleisten (s. Patientinneninformation).
3. Vor jeder Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva ist es essenziell, die Familien- und Eigenanamnese für alle bekannten Risikofaktoren wie Status nach Thromboembolien, kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse, arterielle Hypertonie, Migräne, Nikotinabusus, Hyperlipidämie oder östrogenabhängige Tumore zu erheben (siehe Checkliste). Diese Risikofaktoren sollten regelmässig reevaluiert werden. Für Frauen mit erhöhten Risiken, mehreren relativen oder einer absoluten Kontraindikation oder Kontraindikationen stehen als sichere Alternativen reine Gestagenpräparate, Intrauterinpeessare oder, nach abgeschlossener Familienplanung, operative Methoden zur Verfügung.
4. Frauen im Alter > 35 Jahre sollten aufgrund der neuen Datenlage auf das mit dem Alter – bei Neustart wie auch bei Langzeitanwendung – ansteigende Risiko für eine Thrombose oder einen arteriellen Verschluss hingewiesen und über Alternativen zur Verhütung informiert werden (8, 16, 26). Bei Vorliegen einer medizinischen Indikation zur Verschreibung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva sind die Risiken gegen den Nutzen abzuwägen.

5. Wenn keine neuen medizinischen Risikofaktoren aufgetreten sind, gibt es keinen Grund, bei Frauen, die bereits eine Drittgenerationspille oder eine Pille mit Drospirenon respektive Cyproteronacetat verwenden und sich damit wohlfühlen, auf ein anderes Präparat zu wechseln (26).
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.
7. Das VTE-Risiko ist unter nicht oralen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (Pflaster, Vaginalring) dasselbe wie unter einer kombinierten oralen Kontrazeption (Pille) (16, 27).
8. Für Präparate mit Estradiol/Estradiolvalerat sowie für Kombinationspräparate mit EE und den Gestagenen Dienogest und Chlormadinonacetat liegen keine epidemiologischen Daten vor. Deshalb gelten bis auf Weiteres die gleichen Vorsichtsmassnahmen.
9. Bei Vorliegen von absoluten oder mehreren relativen Kontraindikationen und bei Verdacht auf eine Thrombophilie sind reine Gestagenpräparate oder ein Intrauterin-pessar vorzuziehen.
10. Bei der Verschreibung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums an Frauen < 18 Jahre für die Indikation Kontrazeption handelt es sich laut Information von Swissmedic nicht um einen «off label use». Gerade bei die-

sen 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 für Frauen ab Alter 18 Jahre zugelassen ist. *Vorschrift Swissmedic.*

11. Kombinationspräparate mit EE/Cyproteronacetat sind nur für die Behandlung von Frauen mit Androgenisierungserscheinungen bei gleichzeitigem Kontrazeptionsbedarf zugelassen. *Vorschrift Swissmedic.*

Korrespondenzadresse:

**PD Dr. med. Gabriele Merki-Feld**  
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie  
Universitätsspital Zürich  
E-Mail: gabriele.merki@usz.ch

Datum des Expertenbriefs in seiner aktualisierten Form: Juni 2013.

Deklaration von Interessenkonflikten:

**Gabriele Merki-Feld:** In den letzten 2 Jahren war G.M. Mitglied von Advisory Boards oder Vortragende 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 Interessenkonflikte.

## Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

### Evidenzlevel

- |            |   |
|------------|---|
| <b>Ia</b>  | Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen   |
| <b>Ib</b>  | Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung   |
| <b>IIa</b> | Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung   |
| <b>IIb</b> | Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasiexperimentelle Studie   |
| <b>III</b> | Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien |
| <b>IV</b>  | Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute  |

### Empfehlungsgrad

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>A</b>                            | In der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, ist mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib).  |
| <b>B</b>                            | Zum Thema der Empfehlung sind gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III).   |
| <b>C</b>                            | 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). |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Good-Practice-Punkt<br>Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.  |

Quellen:

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* 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* 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* 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 anti-coagulant pathways. *Thromb Haemost* 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* 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, Rennett G.: Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 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* 1996; 312(7023): 83–88.
11. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 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* 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*. 2003; 44(1): 69–82.
15. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ.: Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 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* 2010; 38(2 Suppl): S57–63.
18. Rosendaal FR.: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 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* 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*; 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*. 1997; 315(7109): 679–680. 24.
24. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 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* 1997; 56(3): 129–140.
26. Neue Studien zum Risiko von Venenthrombosen und Lungenembolien unter hormonalen Verhütungsmitteln – Empfehlungen *Swissmedic* 5.12.2011.
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* 2008; 57(10): 680, 683, 685.