

Häufigkeit von Thromboembolien unter oralen Kontrazeptiva mit unterschiedlichen Gestagenen

Wir haben 1996 und 1997 ausführlich über Studien berichtet, die dafür zu sprechen schienen, dass orale Kontrazeptiva (OK) mit relativ niedrigem Gehalt an Ethinylestradiol (EE) und den damals neuen Gestagenen der sog. 3. Generation (Gestoden, Desogestrel) häufiger venöse Thrombosen/Thromboembolien (VTE) verursachen als solche der 2. Generation (Levonorgestrel = LNG, Norethisteron; 1, 2). Alle genannten Gestagene sind Derivate des 19-nor-Testosterons. Die der 3. Generation wurden wegen einer geringeren androgenen Restaktivität auf den Markt gebracht. Kritiker haben damals das in epidemiologischen Studien ermittelte höhere VTE-Risiko in erster Linie mit einem „prescriber bias“ (Verschreibung der neuen OK bei Frauen mit höherem VTE-Risiko) und mit anderen „Confounders“ erklären wollen, aber am Ende scheint das Risiko doch signifikant höher zu sein als mit LNG-haltigen OK mit der gleichen Östrogen-Dosis (3).

In zwei neuen Beobachtungsstudien wurde jetzt das VTE-Risiko unter OK mit den Gestagenen Cyproteronazetat (CPA) und Drospirenon (DRSP) mit anderen OK, besonders mit LNG-haltigen, verglichen (4, 5). CPA ist ein Gestagen mit zusätzlicher antiandrogener Wirkung. DRSP hat, ähnlich wie Progesteron, einen antimineralokortikoiden Effekt.

In der Studie aus den Niederlanden (4) wurden alle VTE bei Frauen zwischen 18 und 50 Jahren, die in sechs Antikoagulations-Kliniken nachbehandelt wurden, erfasst und hinsichtlich OK-Gebrauch mit einer Gruppe von vergleichbaren Kontrollpersonen (Alter, Größe, Gewicht, Familienanamnese) verglichen. Insgesamt standen 1524 Patientinnen mit VTE 1760 fast gleich alten Kontrollen gegenüber. 72,4% der Patientinnen und 37,4% der Kontrollen hatten OK eingenommen. VTE-Patientinnen, die LNG benutzt hatten (n = 485) standen 125 Patientinnen gegenüber, die CPA und 19, die DRSP eingenommen hatten. LNG-OK-Patientinnen hatten gegenüber „non-users“ ein 3,6-fach höheres VTE-Risiko (Odds ratio), Frauen mit CPA-OK ein 6,8-faches und solche mit DRSP-OK ein 6,3-faches Risiko. Für Gestoden und Desogestrel waren die Odds ratios 5,6 bzw. 7,3. Diese Ergebnisse müssen überprüft werden, da die Zahl der DRSP-Anwenderinnen sehr klein war.

In einer Studie aus Dänemark (5) wurden vier verschiedene nationale Register mit der Frage der Assoziation zwischen OK-Einnahme und VTE zusammengeführt. Die OK-Verschreibungen wurden ausschließlich einem Register entnommen, die VTE-Diagnosen einem anderen Register. „Confounders“, wie z.B. das Körpergewicht (adipöse Frauen haben ein höheres VTE-Risiko) oder familiäre VTE-Disposition, konnten nicht erfasst werden. Frauen unter Einnahme von LNG-OK (ca. 367 000 „Frauenjahre“) hatten ein ca. 2-fach höheres adjustiertes Risiko als „non-users“, Frauen unter DRSP-OK (ca. 131 000 „Frauenjahre“) ein 4-fach erhöhtes Risiko. Für Gestoden und Desogestrel zusammengenommen lag das Risiko 3,55-fach höher als bei den Kontrollen. CPA-OK wurden nicht

untersucht. Diese Studie scheint ein erhöhtes VTE-Risiko nach DRSP-OK zu belegen.

Bereits 2007 wurde eine umfangreiche prospektive Studie veröffentlicht, in die 58 674 Frauen aus gynäkologischen Praxen und Kliniken in sieben europäischen Ländern eingeschlossen worden waren (6). Sie bekamen entweder erstmals ein OK verordnet oder wurden auf ein anderes OK („switchers“) umgestellt. Den Ärzten war das OK nicht vorgegeben. Die an der Studie freiwillig teilnehmenden Frauen mussten initial und alle sechs Monate einen Fragebogen zur OK-Einnahme und besonderen Vorkommnissen, speziell VTE-Ereignissen, ausfüllen. Alle solche Ereignisse wurden blind von einem Expertenkomitee ausgewertet. Es gingen nur 2,4% der Frauen aus der Nachbeobachtung verloren, wobei große Anstrengungen unternommen wurden, die Probandinnen an das Ausfüllen der Fragebogen zu erinnern oder sie nach einem Umzug wieder aufzuspüren. Insgesamt konnten ca. 142 000 Frauenjahre evaluiert werden. 16 534 Frauen bekamen initial DRSP-OK, 15 428 LNG-OK und 26 341 andere EE-haltige OK. Insgesamt wurden 118 VTE registriert. Auf LNG-OK entfielen 25 VTE oder 80 VTE/100 000 Frauenjahre, für DRSP-OK war die Zahl der VTE 26 oder 91 VTE/100 000 Frauenjahre; für andere OK war die Zahl der VTE 52 oder 99/100 000 Frauenjahre. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die Studie wurde von der Firma Schering gesponsert, so dass Einflussnahmen zugunsten des Herstellers von DRSP nicht auszuschließen sind. Immerhin handelt es sich um die erste prospektive Studie zum Thema VTE und OK.

Verwunderlich sind die extrem unterschiedlichen Informationen über das anzunehmende VTE-Risiko bei jüngeren, nicht schwangeren Frauen (im OK-Alter), die keine OK oder Sexualhormone einnehmen oder anwenden. In unserem Artikel von 1997 haben wir dieses basale Risiko noch mit fünf VTE/100 000 Frauenjahre zitiert. Ein Kommentator der beiden neuen Veröffentlichungen im BMJ (3, 4), N. Dunn aus England (7), zitiert noch das gleiche basale Risiko von „non-users“, ohne zu bemerken, dass das VTE-Risiko von „non-users“ in den beiden von ihm besprochenen Arbeiten viel höher ist: 30/100 000 Frauenjahre in der dänischen Studie (5) und 12-23/100 000 Frauenjahre mit steigendem Alter (30-50 Jahre) in der holländischen Studie (4). J.C. Dinger et al. kommen in ihrer prospektiven Studie unter Einschluss einer parallelen Zusatzstudie (6) in Deutschland sogar auf ein VTE-Risiko bei „non-users“ von 44/100 000 Frauenjahre, so dass sich aufgrund der oben mitgeteilten Befunde das Risiko bei Frauen, die LNG- oder DRSP-OK nehmen, etwa verdoppelt.

Fazit: Die Daten zur Häufigkeit venöser Thrombosen bzw. Thromboembolien unter oralen Kontrazeptiva (OK), die Cyproteronazetat oder Drospirenon enthalten, sind widersprüchlich. Das Risiko ist aber sehr wahrscheinlich höher als unter Levonorgestrel. Deshalb ist es sinnvoll, einer Frau, die lediglich eine Kontrazeption beabsichtigt, ein lange bewährtes, Levonorgestrel enthaltendes OK mit niedrigem Gehalt an Ethinylestradiol (möglichst 20 µg/d) zu verordnen.

Literatur

1. AMB 1996, **30**, 01 und 20.
2. AMB 1997, **31**, 11. [Link zur Quelle](#)
3. Kemmeren, J.M., et al.: BMJ 2001, **323**, 131. [Link zur Quelle](#)
4. van Hylckama Vlieg, A., et al. (MEGA = **M**ultiple **E**nvironmental and **G**enetic **A**ssessment of risk factors for venous thrombosis study): BMJ 2009, **339**, b2921. [Link zur Quelle](#)

5. Lidegaard, Ø., et al.: BMJ 2009, **339**, b2890. [Link zur Quelle](#)
6. Dinger, J.C., et al. (EURAS = **EUR**opean **A**ctive **S**urveillance study): Contraception 2007, **75**, 344.
[Link zur Quelle](#)
7. Dunn, N.: BMJ 2009, **339**, b3164. [Link zur Quelle](#)