

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Thromboserisiko und kombinierte orale Kontrazeption

Martinez M, Tsakiris DA

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 9 (2)

(Ausgabe für Österreich), 7-9

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 9 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 6-8

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Thromboserisiko und kombinierte orale Kontrazeption

M. Martinez, D. A. Tsakiris

Kurzfassung: Die Entwicklung der Antibabypille zur Lifestyle-Behandlung brachte zunehmendes Risiko für thromboembolische Ereignisse mit sich. Die heutigen Kombinationen von Ethinylestradiol mit Gestagenen, welche antiandrogene Eigenschaften besitzen (Drospirenon, Cyproteron), haben die Kontrazeption komfortabler gemacht, allerdings zulasten eines höheren Risikos für thromboembolische Komplikationen. Gestagene der früheren Generationen, insbesondere das Levonorgestrel, können die ungünstige Wirkung von Ethinylestradiol auf die Gerinnungsproteine teilweise kompensieren und das Thromboserisiko tiefer halten. Levonorgestrel bewirkt allerdings einen leichten androgenen Effekt und hat diesbezüglich ein schlechteres Nebenwirkungsprofil als die neueren KOKs. Die Monogestagenprodukte (Pille, Spirale) gehen mit eindeu-

tig tieferen Thromboseraten als die kombinierten Produkte einher. Im Folgenden werden Mechanismen, Erkennungsmöglichkeiten und Behandlung dieser Risiken aus hämatologischer Sicht diskutiert.

Schlüsselwörter: kombinierte orale Kontrazeption, Thromboseneigung, Antibabypille, Estrogen, Gestagen

Abstract: Combined Oral Contraceptives and Thrombotic Risk. The development of the combined oral contraceptives (COC) to a lifestyle medicine introduced increasing risks for thromboembolic events. Current combinations of ethinyl estradiol with progestins, which show antiandrogenic properties (drospirenone, cyproterone), have made contraception more comfortable but at

the expense of a higher risk for thromboembolic complications. Gestagens of earlier generations, especially levonorgestrel, can partially compensate for the adverse effect of ethinyl estradiol on coagulation proteins and can keep the risk of thrombosis markedly lower. However, levonorgestrel shows a slight androgenic effect and is thus considered to have an unfavourable profile compared to newer COCs. Mono-progestin products (oral or intrauterine) are associated with clearly lower thrombosis rates than combined products. In this paper, mechanisms, prognosis, and treatment possibilities of these risks are further discussed. **J Gynäkol Endokrinol 2015; 25 (2): 7–9.**

Key words: combined oral contraceptives, thrombosis, birth control pill, estrogen, gestagen

■ Einleitung

Wie keine andere Medizin hat die Antibabypille das gesellschaftliche Leben verändert, jedoch nicht ohne seinen Preis. Die Entwicklung der Pille zur Lifestyle-Behandlung brachte zunehmendes Risiko für thromboembolische Ereignisse mit sich. Bereits kurze Zeit nach Einführung der kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) beobachtete man ein gehäuftes Auftreten von thromboembolischen Ereignissen. Mit der Weiterentwicklung der Kontrazeptiva durch Dosisänderung der Estrogenkomponente sowie durch Einführung neuer Gestagene konnte zwar teilweise eine Optimierung des Nebenwirkungsprofils erreicht, das Thromboserisiko jedoch nicht reduziert werden.

Die Vielfalt der vorhandenen Produkte an kombinierten Komponenten und Dosierungen erlaubt keine einheitliche Gruppierung in klaren Kategorien. Die meisten Produkte beinhalten das Estrogen Ethinylestradiol in Kombination mit Norethisteron (KOKs der 1. Generation), mit Levonorgestrel (KOKs der 2. Generation), mit Gestoden oder Desogestrel (KOKs der 3. Generation) oder mit Drospirenon und Cyproteron. Letztere zeigen sowohl eine antiandrogene als auch eine antimineralokortikoide Wirkung und werden deswegen als separate Kategorie angesehen, manchmal auch als KOKs der 4. Generation erwähnt. Als separate Gruppe kommen Produkte mit modifizierter Estrogenkomponente (Estrogenvalerat, mikronisiertes Estrogen) dazu, welche näher dem natürlichen Estrogen liegen (Tab. 1). Im Folgenden werden Mechanismen, Erkennungsmöglichkeiten und Behandlung dieser Risiken aus hämatologischer Sicht diskutiert.

Eingelangt am 13. Oktober 2014; angenommen am 16. Oktober 2014

Aus der Diagnostischen Hämatologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dimitrios Tsakiris, Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel, CH-4031 Basel, Petersgraben 4; E-Mail: dimitrios.tsakiris@usb.ch

■ Hormonwirkung auf die Gerinnung – Thrombogenität

Aus der Sicht der Gerinnungsphysiologie hat die kombinierte orale Kontrazeption keine direkte Wirkung auf die Gerinnungskaskade, bewirkt aber eine Veränderung in der Konzentration und Funktion der prokoagulatorischen und fibrinolytischen Gerinnungsfaktoren [1]. Diese Veränderungen werden durch das Estrogen vermittelt (vor allem durch das synthetische Ethinylestradiol), indem estrogensensitive, hepatisch synthetisierte Proteine beeinflusst werden [2]. Dabei zeigt sich eine Erhöhung von Fibrinogen, Faktor VII, Plasminogen, Plasmin-Antiplasmin-Komplex, Protein-C-Aktivität und eine Erniedrigung von Antithrombin, Gewebsplasminogenaktivator (t-PA) und Plasminaktivator-Inhibitor (PAI).

Eine durch diese Effekte hervorgerufene Erhöhung der APC-Resistenz, als fehlende Funktionalität des aktivierten Proteins C, wurde auch als thrombogene Veränderung beschrieben. Dazu fand sich eine Erhöhung des Sexualhormon-Bindungs-globulins (SHBG), welches durch das Estradiol erhöht und durch das Gestagen erniedrigt wird. Eine Erhöhung des SHBG

Tabelle 1: Kombination Estrogen/Gestagen der verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK).

KOK-Gruppe	Gestagen
1. Generation (Ethinylestradiol)	Norethisteron
2. Generation (Ethinylestradiol)	Levonorgestrel Norgestimat
3. Generation (Ethinylestradiol)	Desogestrel Gestoden
Antiandrogene Wirkung (4. Generation, Ethinylestradiol)	Chlormadinonacetat Cyproteronacetat Drospirenon
Estradiolvalerat Estradiol (mikronisiert)	Dienogest Nomegestrolacetat

Tabelle 2: Veränderung der Synthese verschiedener hepatischer Proteine unter der Wirkung von Ethinylestradiol [2–4].

Ethinylestradiol und Proteinsynthese in der Leber

- ↑ Sexualhormon-Bindungs-globulin (SHBG)
- ↑ High-Density Lipoprotein (HDLc)
- ↑ Very Low-Density Lipoprotein (VLDL)
- ↑ Angiotensinogen
- Modifikation der Gerinnungs- und Fibrinolyse-Proteine
- Erworbene APC-Resistenz (APC = aktiviertes Protein C)

würde einen überwiegenden Estradioleffekt implizieren und wurde somit als Surrogatmarker des Estrogeneffekts beschrieben [3].

Die Bilanz dieser Änderungen ergibt gerinnungsphysiologisch einen prokoagulatorischen Effekt, wie die parallele Erhöhung der Gerinnungsaktivierungsmarker D-Dimere und Prothrombinfragmente 1+2 zeigt (Tab. 2).

Interessant ist hier, dass die älteren Gestagene mit androgenen Eigenschaften diesen ungünstigen Effekt von Ethinylestradiol modulieren bzw. relevant aufheben können, wobei die Gestagene der 4. Generation diesen protektiven Effekt nicht zeigen [2]. Eindeutig weniger Einfluss auf die Gerinnung haben die Monogestagenprodukte in oraler oder intrauteriner Applikation. Hingegen ginge die Depot-Applikation von Methoxyprogesteron mit erhöhtem Thromboserisiko einher [4]. Im Moment noch unklar sind die Daten für das natürliche Estrogen Estradiolvalerat in Kombination mit dem Gestagen Dienogest oder für das mikronisierte Estradiol kombiniert mit Nomegestrolacetat. Obwohl der im Labor gemessene Effekt auf die Gerinnung geringer zu sein scheint als beim Ethinylestradiol in Kombination mit Levonorgestrel, ist es noch nicht sicher, ob dieser Vorteil sich auch *in vivo* in weniger Thrombosen übersetzen lässt [2].

■ **Thromboembolierisiko und Pillen – die Studienlage**

Zahlreiche kleine und große Studien haben versucht, das Thromboserisiko der Kontrazeptiva zu definieren. Als Faustregel muss bei der Kontrazeption mit einem KOK mindestens von einer Verdoppelung des Thromboserisikos ausgegangen werden [5]. Zudem wird auch ein erhöhtes Risiko für arterielle Thromboembolien (ATE) vermutet bzw. gezeigt, jedoch eindeutig geringer als für venöse Thrombosen [6].

Für venöse Thromboembolien hängt das Risiko nicht von der oralen Applikationsform ab, da ein ähnlicher Risikoanstieg auch für die transdermale oder vaginale Applikation berichtet wurde [4, 7].

Das individuelle Thromboserisiko bei der KOK-Einnahme wird bei zusätzlichen Risikofaktoren relevant erhöht. Diese Risikofaktoren sind insbesondere Nikotinabusus, Alter > 35 Jahre, Operationen mit prolongierter Immobilität, Übergewicht (BMI > 29 kg/m²), persönliche Anamnese für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien, hereditäre Thrombophilie, Einnahme von KOKs < 21 Tage *post partum* oder das Vorlie-

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit für eine tiefe Venenthrombose (TVT) bei den verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) im Vergleich [1, 2, 13, 18, 20–22].

KOK-Anwendung	TVT-Risiko per 10.000/Jahr
Keine KOKs, nicht schwanger	1–5
KOKs	3–9
KOKs 4. Generation (FDA-Studie)	10
Schwangerschaft	5–20
<i>Post partum</i> 12 Wochen	40–65
Transdermaler Patch, Vaginalring	Gleich wie KOKs
Estradiol (mikronisiert), Estradiolvalerat	Risiko noch nicht definiert

gen von systemischen Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder systemischer Lupus erythematoses [8].

Bereits kurz nach der Markteinführung der KOKs der 4. Generation vor > 10 Jahren wurde in Sicherheitsanalysen ein erhöhtes Thromboserisiko im Vergleich zu den KOKs der 2. Generation vermutet. Diese Beobachtungen wurden in einer großen niederländischen Fall-Kontroll-Studie [9] und einer dänischen Kohortenstudie [10] reproduziert. Auch 2 Fall-Kontroll-Studien aus den USA [11] und UK [12] zeigten ein in ähnlichem Umfang erhöhtes VTE-Risiko für KOKs der 4. Generation.

Es wurde jedoch im gleichen Zeitraum auch eine ganze Reihe von Studien publiziert, welche kein erhöhtes Risiko der KOKs der 4. Generation im Vergleich zu den übrigen KOKs nachwiesen [13–16]. In einer kürzlich publizierten, sehr großen Kohortenstudie, welche > 835.000 Frauen einschloss, wurde nun jedoch wieder ein rund 2-fach erhöhtes Risiko für VTE und ATE bei KOKs der 4. Generation im Vergleich zu den übrigen KOKs und auch im Vergleich zum transdermalen Patch (mit Norelgestromin) und zum Vaginalring (mit Etonogestrel) gezeigt [17].

Alle aufgelisteten Studien haben allerdings gewisse methodische Schwächen. Unter anderem waren die Kohorten teilweise sehr inhomogen, die Risikofaktoren der Frauen waren teilweise nicht deklariert, die Nachweismethoden für venöse Thrombosen waren nicht einheitlich und insbesondere bei den Fall-Kontroll-Studien bestand möglicherweise ein „selection bias“ [18, 19]. Wenn man die Daten vorsichtig interpretiert, lässt sich jedoch schließen, dass die KOKs der 4. Generation mit einem höheren VTE-Risiko als vor allem die KOKs der 2. Generation einhergehen. Dieses Risiko ist in den ersten 3 Monaten der Anwendung höher und nivelliert sich auf der Ebene von Levonorgestrel in der Zeit 3–12 Monate (Tab. 3).

Junge Frauen, die nicht hormonell verhüten, haben ein Thromboserisiko von 1–5/10.000 Frauenjahre, während Frauen, die KOKs einnehmen, ein verdoppeltes Risiko von 3–9/10.000 Frauenjahre aufweisen. Wenn man die Daten der Studien nimmt, die ein erhöhtes Risiko für KOKs der 4. Generation zeigen, kommt man für Frauen, welche Drospirenon-enthaltende Präparate einnehmen, auf ein Thromboserisiko von 10/10.000 Frauenjahre [1]. Nachfolgende Metaanalysen haben dies sukzessiv bestätigt und gezeigt, dass das Risiko sowohl von der Estradioldosis als auch von der Gestagenform abhängig ist [18, 20, 21].

■ Schlussfolgerung/Relevanz für die Praxis

Obwohl es sehr tragisch ist, wenn eine junge Frau aufgrund der verwendeten Kontrazeption eine Thrombose erleidet, sind die genannten Risiken absolut gesehen immer noch sehr gering. Jedoch müssen Anwenderinnen von KOKs umfassend über das Thromboembolierisiko aufgeklärt werden. Die Berücksichtigung der Thromboserisikofaktoren für die Auswahl der hormonellen Kontrazeption ist unumgänglich. Diese Risikofaktoren sind Rauchen, Alter > 35 Jahre, Übergewicht mit BMI > 29 kg/m², die gerinnungsphysiologische hereditäre Thrombophilie und eine klinische Thrombose in der persönlichen Anamnese. Das Vorliegen mindestens einer dieser Risikofaktoren soll eine Kontraindikation für die Kombinationspille und im Besonderen für die Kombinationspillen der neueren Generation sein. Die Monogestagenpräparate können hier wegen des eindeutig geringeren Risikos eingesetzt werden. Noch unklar ist die Lage für die neueren Produkte mit den natürlichen Estrogenkomponenten, wo mangels Risikodaten noch keine konkrete Bewertung diesbezüglich abgegeben werden kann.

■ Interessenkonflikt

MM hat keine Interessenkonflikte zu deklarieren. DT hat Beratungshonorarien und/oder Forschungsbeiträge von BMS (Schweiz) AG, Bayer (Schweiz) AG erhalten.

Literatur:

- Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1239–42.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2013; 27: 13–24.
- Stegeman BH, Helmerhorst FM, Vos HL, et al. Sex-hormon-binding globulin levels are not causally related to thrombosis risk in women not using hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2061–7.
- Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, et al. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2013; 27: 25–34.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, 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.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–66.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012; 344: e2990.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 878–83.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke 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.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
- 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, et al. 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.
- Dinger J, Assmann A, Mohner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 123–9.
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 587–93.
- 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: 344–54.
- Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception* 2014; 89: 253–63.
- 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.
- Lidegaard O. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1353–63.
- Lidegaard O. The INAS-OC Study. *Contraception* 2014; 90: 617–8.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5298.
- de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FM, van et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD010813.
- Virkus RA, Lokkegaard E, Lidegaard O, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One* 2014; 9: e96495.

Prof. Dr. med. Dimitrios Tsakiris

Geboren und aufgewachsen in Griechenland. Studium an der Aristoteles-Universität Thessaloniki, Griechenland. Facharzt FMH Hämatologie in Basel. Laborleiter FAMH Hämatologie in Basel. Habilitation und Titularprofessur an der Universität Basel. Seit 2009 Leiter Hämostase, seit 2014 Leiter Diagnostische Hämatologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)