

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Editorial

Birkhäuser M

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 4-10

**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 Purkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Venöse thromboembolische Erkrankungen unter Einnahme eines kombinierten oralen Ovulationshemmers

In diesem Jahr sind in der Schweiz zwei schwere thromboembolische Ereignisse bei jungen Frauen unter Einnahme einer Pille bekannt geworden, obwohl Thromboembolien bei gesunden, jungen Frauen auch unter der Pille äusserst selten sind. Wegen seiner weittragenden Konsequenzen und der aktuellen und teilweise emotionalen Diskussion in unseren Medien ist dieses Editorial diesem Thema gewidmet.

Nach dem Esbjerg Consensus von 2002 (European Consensus Development Conference [1]) beträgt das absolute Basisrisiko einer thromboembolischen Erkrankung bei gesunden, nicht schwangeren Europäerinnen, die keinen Ovulationshemmer (OH) einnehmen, mit 20 Jahren 5 Ereignisse auf 100.000 Frauenjahre, mit 30 Jahren 7 Ereignisse auf 100.000 Frauenjahre und mit 40 Jahren 10 Ereignisse auf 100.000 Frauenjahre. Zahlen aus anderen Quellen sind leicht höher, in Abhängigkeit des mittleren Alters und des BMI der untersuchten Population. Das thromboembolische Risiko wird bei schwangeren Frauen auf 76–172 Ereignisse auf 100.000 Schwangerschaften geschätzt, und ist damit nicht nur signifikant höher als bei Nichtschwangeren, sondern auch höher als bei Frauen unter OH [2].

Kombinierte Ovulationshemmer

Im Gegensatz zu reinen Gestagenpräparaten erhöhen Ovulationshemmer das Risiko venöser Thrombosen altersabhängig auf das 3- bis 5-Fache [3–6]. In absoluten Zahlen heisst dies, dass im Alter von 20 Jahren innerhalb eines Einnahmejahres 15–25 Frauen auf 100.000 Frauen unter der Pille an einer Thrombose erkranken, mit 30 Jahren 21–35 Frauen pro Jahr auf 100.000 Frauen und im Alter von 40 Jahren 30–50 Frauen auf 100.000 Frauen pro Einnahmejahr. Bei Adipositas steigt das Risiko zusätzlich an. Im Vergleich dazu wird die Inzidenz venöser Thromboembolien auf 76–172 Ereignisse auf 100.000 Schwangerschaften geschätzt [2]. Auch hier können sich in der Literatur je nach der untersuchten Population (Alter, BMI) leicht abweichende Zahlen finden. Eine thromboembolische Erkrankung kann auch bei jungen Frauen zum Tod führen. Dies geschieht bei zirka 1–2 % der Frauen, die unter Ovulationshemmern eine Thromboembolie erleiden. Nach englischen und europäischen Erhebungen sind dies unter OH im Alter von 20 Jahren 0,15–0,5 Todesfälle auf 100.000 Frauenjahre, mit 40 Jahren 0,3–1,0 Todesfälle auf 100.000 Frauenjahre. Das thromboembolische Risiko ist vor allem im ersten halben Jahr der Anwendung und bei Erstanwenderinnen erhöht – wiederum ein Hinweis auf die Bedeutung der Prädisposition. Innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen sinkt das unter OH erhöhte Risiko wieder auf das altersentsprechende Basisrisiko ab [3]. Eine Studie, die keinen initialen Anstieg des Risikos findet, muss mit grosser Vorsicht betrachtet werden: Sie weist sehr wahrscheinlich in ihrer Population ein methodisches Problem zu Beginn der Beobachtungszeit auf. Dies ist leider für den Levonorgestrel-Arm der dänischen Lidegaard-Studie der Fall [5], dessen Basisrisiko deswegen falsch niedrig ist, wodurch die damit verglichenen relativen Risiken moderner OH artifiziell ansteigen.

Das thromboembolische Risiko scheint nach einigen Daten bei der Anwendung von OH mit Desogestrel (DG) und Gestoden (GSD) (sog. 3.-Generationspräparate) zirka 1,5–2 x höher zu sein, als bei Einnahme von OH mit Levonorgestrel oder Norethisteron (sog. 2.-Generationspräparate) [7]. Für Erstanwenderinnen ist danach das Verhältnis zwischen dem Thromboserisiko unter der Einnahme von Präparaten der 3. im Vergleich zu jenen der 2. Generation ungünstiger als bei Frauen, welche bereits früher einen OH eingenommen hatten [3, 8]. Nach einer holländischen Fall-Kontroll-Studie [4] und der bereits erwähnten dänischen nationalen Kohortenstudie [5] mit 10,447.373 Frauenjahren ist das thromboembolische Risiko auch für OH mit Drospirenon, das keiner „Generation“ angehört, ähnlich demjenigen der 3.-Generationspräparate leicht erhöht. Nach diesen Daten (es liegen für Drospirenon wie auch für die klassischen 2.-/3.-Generationspräparate keine RCTs vor) muss Drospirenon vom thromboembolischen Risiko her gleich eingestuft werden wie Desogestrel, Gestoden und Cyproteronacetat. Diesen beiden 2009 publizierten Studien zu OH mit Drospirenon [4, 5] stehen zwei Arbeiten von 2007 gegenüber, die im engen Kontakt mit den staatlichen Zulassungsbehörden ausgearbeitet und durchgeführt worden sind, und die kein erhöhtes Risiko für OH mit Drospirenon im Vergleich zu anderen Präparaten gezeigt hatten: die European Active Surveillance-Study (EURAS) mit 142.475 Frauenjahren [9] und die Studie von Seegers et al. bei Erstanwenderinnen von OH mit Drospirenon in den USA (Ingenix) [10].

Somit stellt sich wie bei den 3.-Generationspräparaten auch bei Drospirenon die Frage nach einem Selektions-Bias (präferenzielle Verschreibung an Risikogruppen). Es ist heute nicht sicher geklärt, inwieweit epidemiologische Verzerrungen, wie die bevorzugte Gabe der neueren Präparate an

bestimmte Risikogruppen, die Ergebnisse dieser Studien zur Untersuchung der unterschiedlichen Risiken der 2.- und 3.-Generationspräparate und von Drospirenon beeinträchtigt haben [6]. Gesichert ist einzig, dass in Dänemark einerseits der mittlere BMI seit 1995, dem Beginn der Erfassung der älteren Präparate [5], und 2001, der Einführung des ersten Drospirenon-Präparates [5], in allen Altersgruppen angestiegen ist, und bis 2005 weiter anstieg (siehe auch <http://www.si-folkesundhed.dk/>), und andererseits die neuen Drospirenon-Pillen, auch wegen des gewählten Marketings, präferenziell Frauen mit höherem BMI verschrieben wurden [5]. Zu unterstreichen ist, dass das thromboembolische Risiko bei der Anwendung des kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings im Vergleich zur kombinierten Pille nicht vermindert ist.



Bei thromboembolischen Ereignissen unter der Pille kommt der genetischen Prädisposition die entscheidende Rolle zu. Es gibt zahlreiche genetische und erworbene Thrombophilien. Eine Thrombose in der Eigen- oder Familienanamnese bedeutet ein erhöhtes Thromboserisiko. Mit den heute verfügbaren Testmethoden kann ein Teil (aber nicht alle) der erworbenen und familiären Thrombophilien labortechnisch erfasst werden. Beispielsweise ist bei Frauen mit der labormässig fassbaren heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation unter der Behandlung mit OH das Thromboserisiko – im Vergleich zu normalen Frauen ohne OH – auf das 30- bis 35-Fache erhöht, wobei die Mortalität auf jährlich 1,5 pro 100.000 Frauen geschätzt wird [11, 12]. Diese Mutation hat bei weissen Europäern eine Prävalenz von zirka 5 %. Somit muss in der Familienanamnese aktiv nach dem eventuellen Vorliegen einer Thrombophilie gesucht und diese bei Vorliegen eines Verdachts abgeklärt werden. Eine Thrombophlebitis, Endokarditis und künstliche Herzklappen zählen zu den Risikofaktoren, während eine Varikose und das Rauchen keinen Einfluss haben. Das Thromboserisiko steigt mit der Zahl der Risikofaktoren. Trotzdem ist ein allgemeines Thrombophilie-Screening ohne konkreten Verdacht auf ein erhöhtes Risiko wegen der ungünstigen Kosten-Nutzen-Relation nicht zu empfehlen. Hingegen ist bei Vorliegen anamnestischer Hinweise ein spezifisches Screening gerechtfertigt. Bei direkt Betroffenen ist eine hämostaseologische Untersuchung obligat. Auch bei unauffälligem Laborergebnis muss bei belasteter Eigenanamnese von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.

Da bei der Entstehung thromboembolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen Risikofaktoren eine wichtige Rolle spielen, ist eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese vor jeder Verschreibung eines OH Pflicht. OH dürfen bei frischen oder früheren thromboembolischen Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefässschäden nicht verordnet werden.

Reine Gestagenpräparate

Die vorliegenden epidemiologischen Daten lassen vermuten, dass reine Gestagenpräparate zur Kontrazeption das Risiko venöser Thrombosen nicht erhöhen [3, 13, 14]. Dies scheint zumindest für die Minipille und die oralen Gestagen-only-Präparate zuzutreffen, während für die Dreimonatspritze nur eine Fall-Kontroll-Studie vorliegt, die eine nicht-signifikante Risikoerhöhung fand. Für Gestagenimplantate und das LNG-haltige Intrauterinpeessar gibt es keine Untersuchungen.

Im Gegensatz dazu scheinen hochdosierte Gestagene, die therapeutisch, z. B. zur Behandlung von Blutungsstörungen, und nicht kontrazeptiv eingesetzt werden, das relative Risiko von venösen Thromboembolien auf das 5- bis 6-Fache zu erhöhen [3]. Dabei dürfte es sich um Norethisteron oder Norethisteronacetat handeln, welches nach der Einnahme zu einem kleinen Anteil in der Leber zu Ethinylestradiol (EE) aromatisiert wird. Bei einer Dosis von 10 mg täglich entsprechen die gemessenen EE-Serumspiegel denen unter einer Behandlung mit einem hochdosierten Ovulationshemmer [15]. Dagegen fand eine Fall-Kontroll-Studie bei Frauen mit hohem Thromboserisiko, die langfristig mit 10 mg Chlormadinonacetat täglich über 18–20 Tage pro Zyklus behandelt worden waren, keine Erhöhung der Thromboseinzidenz [16].

Empfehlungen für die Praxis

1. Ovulationshemmer (OH) dürfen bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefässschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hypertriglyzeridämie nicht verordnet werden. OH erhöhen das relative Risiko thromboembolischer Erkrankungen insbesondere im ersten Einnahmejahr. Da bei der Entstehung thromboembolischer Erkrankungen Risikofaktoren eine wichtige Rolle spielen, ist eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese vor jeder Verschreibung eines OH Pflicht.

2. Bei jeder Frau mit Kontrazeptionswunsch muss die Wahl des Präparates individualisiert erfolgen. Die Dosierung des Ethinylestradiols (EE) und die Wahl der Gestagenkomponente und allfällige

erwünschte günstige Partialwirkungen hängen vom persönlichen Risikoprofil jeder Frau und dem angestrebten Behandlungsziel ab. Wenn nötig, kann u. U. durch die Wahl einer niedrigen EE-Dosis (20 statt 30 microg EE/Tablette) das Risiko weiter gesenkt werden. Höher dosierte Pillen sollten nur bei besonderer Indikation in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Das thromboembolische Risiko ist bei der Anwendung eines kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings im Vergleich zur kombinierten Pille nicht vermindert.

3. Bei Frauen ohne erhöhtes thromboembolisches Risiko dürfen 3.-Generationspräparate, Cyproteronacetat und Drospirenon nach genauer Information weiter eingesetzt werden. Gesunde Frauen ohne erkennbare thromboembolische Risikofaktoren sind über das bestehende geringe Restrisiko jedes OHs aufzuklären.

4. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sollten OH rechtzeitig (4–6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie nur unter Thromboseprophylaxe weiter eingenommen werden; dies gilt auch für eine längerfristige Immobilisierung.

Das bei Langstreckenflügen erhöhte Thromboserisiko lässt sich durch geeignete Präventivmassnahmen (z. B. Bewegung und ausreichende Flüssigkeitsaufnahme) reduzieren.

5. Bei Vorliegen einer Thrombophilie darf die Anwendung von Gestagen-Monopräparaten (z. B. Mini-Pille, LNG-haltiges IUP) in Erwägung gezogen werden, sofern eine nicht-hormonelle Methode ausser Betracht fällt.

Literatur:

1. The Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. 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: 69–82.
2. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025–33.
3. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965–76.
4. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, 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.
5. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
6. Heinemann LA, Lewis MA, Assmann A, Thiel C. Case-control studies on venous thromboembolism: bias due to design? A methodological study on venous thromboembolism and steroid hormone use. *Contraception* 2002; 65: 207–14.
7. EMEA/CPMP Public Assessment Report: Combined oral contraceptives and venous thromboembolism, 2001. www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/O220101en.pdf
8. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta analysis. *BMJ* 2001; 323: 1–9.
9. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-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.
10. 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* 2007; 110: 587–93.
11. Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996; 75: 520–6.
12. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527–35.
13. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable pro-gestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57: 315–24.
14. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E; Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67–73.
15. Kuhn W, Heuner A, Hümpel M, et al. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997; 56: 379–85.
16. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70: 437–41.

Weiterführende ältere Literatur:

Kuhl H, Jung-Hoffmann C. Kontrazeption. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1999.

Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1–6.

Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. *Contraception* 1998; 57: 211–30.

Prof. Martin Birkhäuser, Herausgeber

Maladies thromboemboliques veineuses sous contraceptifs oraux œstroprogestatifs

Bien que les thromboembolies soient extrêmement rares chez les jeunes femmes saines, même avec la pilule, deux cas sérieux d'incidents thromboemboliques chez des jeunes femmes prenant la pilule ont été rapportés cette année en Suisse. Vu l'importance des conséquences et en raison de la discussion en partie émotionnelle qui a lieu actuellement dans nos médias, le présent éditorial est consacré à ce thème.

Selon le consensus d'Esbjerg de 2002 (European Consensus Development Conference [1]), les femmes européennes saines et non enceintes qui ne prennent pas de contraceptif œstroprogestatif (COP) ont un risque absolu de base de développer une maladie thromboembolique atteignant 5 cas sur 100 000 femmes-années à l'âge de 20 ans, 7 cas sur 100 000 femmes-années à 30 ans et 10 cas sur 100 000 femmes-années à 40 ans. Les chiffres d'autres sources sont légèrement supérieurs en fonction de l'âge moyen et du BMI de la population examinée. Chez les femmes enceintes, le risque thromboembolique est estimé à 76 à 172 cas sur 100 000 grossesses, ce qui est non seulement significativement plus élevé que chez les femmes non enceintes, mais aussi plus élevé que chez les femmes sous COP [2].

Contraceptifs œstroprogestatifs

Contrairement aux contraceptifs aux progestatifs seuls, les contraceptifs œstroprogestatifs accroissent le risque de thromboses veineuses 3 à 5 fois selon l'âge des femmes concernées [3–6]. En chiffres absolus, cela signifie que 15 à 25 femmes de 20 ans sur 100 000 développent une thrombose en l'espace d'une année de prise, 21 à 35 femmes à l'âge de 30 ans et 30 à 50 femmes à l'âge de 40 ans. En cas d'obésité, le risque est accru de façon supplémentaire. Chez les femmes enceintes, l'incidence des thromboembolies veineuses est estimée à 76 à 172 cas sur 100 000 grossesses [2]. Là aussi, on peut trouver des chiffres légèrement différents dans la littérature selon les caractéristiques (âges, BMI) de la population étudiée. Une maladie thromboembolique peut avoir une issue fatale même chez une jeune femme. Cela se produit chez 1 à 2 % environ des femmes qui subissent une thromboembolie sous contraceptifs œstroprogestatifs. D'après des études anglaises et européennes, le nombre de décès sous COP sur 100 000 femmes-années est de 0,15 à 0,5 à l'âge de 20 ans et de 0,3 à 1,0 à l'âge de 40 ans. Le risque thromboembolique est accru surtout dans le premier semestre d'utilisation chez les femmes utilisant un tel produit pour la première fois, ce qui suggère que la prédisposition joue un rôle. En l'espace de 3 mois après arrêt de l'utilisation, le risque accru sous COP régresse à nouveau au risque de base correspondant à l'âge [3]. Une étude qui ne trouve aucune augmentation initiale du risque doit être considérée avec une grande prudence : elle présente très probablement un problème méthodologique dans sa population au début de la période d'observation. C'est malheureusement le cas pour le groupe traité par lévonorgestrel dans l'étude danoise de Lidegaard [5], dans laquelle le risque de base est faussement bas et suggère ainsi artificiellement (par comparaison) une augmentation des risques relatifs des COP modernes.

Selon certaines données sur l'utilisation de COP au désogestrel (DG) ou au gestodène (GSD) – préparations de la « 3^e génération » – le risque thromboembolique semble être 1,5 à 2 fois plus élevé que pour la prise d'un COP au lévonorgestrel ou à la noréthistérone (préparations de 2^e génération) [7]. Considérant cela, le risque de thrombose avec prise d'une préparation de 3^e versus 2^e génération est plus élevé chez les nouvelles utilisatrices que chez les femmes ayant déjà pris un COP par le passé [3, 8]. D'après une étude hollandaise de contrôle de cas [4] et l'étude nationale danoise de cohortes mentionnée [5] avec 10 447 373 femmes-années, le risque thromboembolique est également accru sous COP contenant de la drospirénone (n'appartenant à aucune « génération ») de façon similaire aux préparations de 3^e génération. D'après ces données (on ne dispose pas d'études cliniques randomisées sur la drospirénone ou les préparations classiques de 2^e / 3^e génération), la drospirénone doit être considérée comme présentant le même risque thromboembolique que le désogestrel, le gestodène et l'acétate de cyprotérone. Ces deux études sur les COP à la drospirénone publiées en 2009 [4, 5] sont opposées à deux travaux de 2007 – l'étude EURA (European Active Surveillance-Study) avec 142 475 femmes-années [9] et l'étude de Seegers auprès de femmes utilisant un COP à la drospirénone pour la première fois aux États-Unis (Ingenix, [10]) – qui avaient été élaborés et réalisés en contact étroit avec les autorités de santé nationales et n'avaient trouvé aucune augmentation du risque sous COP à la drospirénone en comparaison avec d'autres préparations.

Ainsi, comme pour les préparations de 3^e génération, il faut se questionner également pour la drospirénone au sujet d'une erreur attribuable à la sélection (prescription préférentielle aux groupes

à risque). On ne sait pas encore dans quelle mesure les déformations épidémiologiques dues par exemple à la prescription préférentielle de nouvelles préparations surtout chez certains groupes à risque pourraient avoir affecté les résultats de ces études sur les différents risques associés aux préparations de 2^e et de 3^e génération ou à la drospirénone [6].

La seule chose qui est sûre, c'est que le BMI moyen a augmenté dans toutes les tranches d'âge au Danemark entre 1995 (l'année dans laquelle on a commencé à saisir les données pour les plus anciennes préparations) [5] et 2001 (l'année d'introduction de la première préparation à la drospirénone) [5], et qu'il a continué à augmenter jusqu'en 2005 (voir également <http://www.si-folkesundhed.dk/>). Les nouvelles pilules à la drospirénone ont été prescrites de préférence – entre autres à cause du marketing utilisé – aux femmes présentant un BMI élevé [5]. On doit souligner que le risque thromboembolique n'est pas réduit avec un patch contraceptif ou un anneau vaginal en comparaison avec la pilule œstroprogestative.

La prédisposition génétique joue un rôle décisif pour les incidents thromboemboliques sous la pilule. Il existe de nombreuses thrombophilies congénitales ou acquises. Des antécédents individuels ou familiaux de thrombose signifient un risque accru de thrombose. Les méthodes de laboratoire disponibles peuvent saisir une partie (mais non la totalité) des thrombophilies acquises ou de famille. Ainsi, parmi les femmes prenant un COP, celles présentant une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden (objectivable en laboratoire) ont par exemple un risque de thrombose accru 30 à 35 fois par rapport aux femmes normales, ce qui augmente la mortalité à 1,5 cas par an sur 100 000 femmes [11, 12]. Cette mutation est trouvée avec une prévalence d'environ 5 % chez les Blancs en Europe. Il est donc important de rechercher activement dans le cadre de l'anamnèse familiale la présence éventuelle d'une thrombophilie, à clarifier en cas de suspicion. Une thrombophlébite, une endocardite et des valves cardiaques artificielles font également partie des facteurs de risque, tandis que les varicosités et le tabagisme n'ont aucune influence. Le risque de thrombose augmente avec le nombre des facteurs de risque. Néanmoins, considérant le rapport coûts-avantages, un dépistage généralisé des thrombophilies sans suspicion concrète de risque accru n'est pas recommandé, tandis qu'un screening spécifique est justifié lors d'indices dans l'anamnèse. Chez les femmes directement concernées, un examen sanguin/sérologique est impératif. Même lors de résultats de laboratoire sans particularités, il faut considérer le risque comme étant accru lors d'antécédents familiaux.

Sachant que les facteurs de risque jouent un rôle important dans le développement de maladies thromboemboliques et cardio-vasculaires, une anamnèse individuelle et familiale approfondie est absolument nécessaire avant toute prescription de COP. Les COP ne doivent pas être prescrits chez les femmes présentant ou ayant présenté par le passé une maladie thromboembolique ou une maladie métabolique associée à des lésions vasculaires secondaires manifestes.

Préparations aux progestatifs seuls

Les données épidémiologiques disponibles permettent de supposer que les contraceptifs aux progestatifs seuls n'augmentent pas le risque de thromboses veineuses [3, 13, 14]. Cela semble du moins s'appliquer à la minipilule et aux préparations orales aux progestatifs seuls, tandis que l'on ne dispose pour l'injection trimestrielle que d'une étude de contrôle de cas ayant trouvé une augmentation non significative du risque. Il n'existe pas d'études sur les implants de progestatifs ou le stérilet intra-utérin au LNG.

Par contre, les progestatifs fortement dosés utilisés par exemple à des fins thérapeutiques pour le traitement de troubles de la coagulation, et non pour une contraception, semblent accroître 5 à 6 fois le risque de thromboembolies veineuses [3]. Il semble s'agir là de la noréthistérone ou de l'acétate de noréthistérone, qui sont en faible partie transformés en éthinyl-œstradiol (EE) par aromatisation dans le foie après administration de la dose. Lors d'une dose de 10 mg par jour, les taux sériques d'EE correspondent à ceux mesurés lors d'un traitement avec un contraceptif œstroprogestatif fortement dosé [15]. Par contre, aucune augmentation de l'incidence des thromboses n'a été trouvée dans une étude de contrôle de cas auprès de femmes présentant un risque accru de thrombose qui avaient pris de l'acétate de chlormadine en doses quotidiennes de 10 mg par jour 18 à 20 jours par cycle sur une période prolongée.

Recommandations pratiques

1. Les COP ne doivent pas être prescrits chez les femmes présentant ou ayant présenté par le passé une maladie thromboembolique, une maladie métabolique associée à des lésions vasculaires secondaires manifestes, une hypertension difficile à traiter ou une hypertriglycéridémie prononcée. Les



COP augmentent le risque relatif de maladies thromboemboliques, surtout dans la première année de prise. Sachant que les facteurs de risque jouent un rôle important dans le développement de maladies thromboemboliques, une anamnèse individuelle et familiale approfondie est absolument nécessaire avant toute prescription d'un COP.

2. Chez toute femme ayant un désir de contraception, le choix du médicament doit être individualisé. La dose d'éthinyl-œstradiol (EE) et le choix de la composante progestative ainsi que les effets bénéfiques partiels éventuellement souhaités dépendent du profil de risque individuel de la femme et des effets recherchés du traitement.

Au besoin, le risque peut être réduit davantage par le choix d'une faible dose d'EE (20 au lieu de 30 µg par dose). Les pilules plus fortement dosées ne doivent être utilisées qu'exceptionnellement, pour des indications particulières. Le risque thromboembolique n'est pas réduit par l'utilisation d'un patch contraceptif ou d'un anneau vaginal au lieu d'une pilule œstroprogestative.

3. Chez les femmes sans risque thromboembolique accru, on pourra continuer à utiliser les préparations de 3^e génération, l'acétate de cyprotérone et la drospirénone après s'être bien informé. Les femmes saines sans facteurs de risque thromboemboliques apparents doivent être instruites du faible risque résiduel associé à tout COP.

4. Les COP doivent être arrêtés à temps (4 à 6 semaines) avant une opération planifiée avec risque thromboembolique accru. Si ce n'est pas possible, leur prise ne doit être poursuivie qu'en association avec une prévention des thromboses ; il en va de même pour une immobilisation sur une période prolongée.

Le risque accru de thromboses associé aux vols longue distance peut être réduit par des mesures préventives appropriées (par exemple en faisant du mouvement et en buvant suffisamment).

5. En présence d'une thrombophilie, l'utilisation de préparations aux progestatifs seuls (par exemple minipilule, DIU au LNG) doit être considérée si toutes les méthodes non-hormonales sont hors de question.

Références:

1. The Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. 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: 69–82.
2. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025–33.
3. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965–76.
4. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, 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.
5. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
6. Heinemann LA, Lewis MA, Assmann A, Thiel C. Case-control studies on venous thromboembolism: bias due to design? A methodological study on venous thromboembolism and steroid hormone use. *Contraception* 2002; 65: 207–14.
7. EMEA/CPMP Public Assessment Report: Combined oral contraceptives and venous thromboembolism, 2001. www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/0220101en.pdf
8. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta analysis. *BMJ* 2001; 323: 1–9.
9. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-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.
10. 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* 2007; 110: 587–93.
11. Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996; 75: 520–6.
12. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527–35.
13. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable pro-gestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57: 315–24.
14. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E; Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67–73.
15. Kuhn W, Heuner A, Hümpel M, et al. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997; 56: 379–85.
16. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70: 437–41.

Littérature plus ancienne:

- Kuhl H, Jung-Hoffmann C. *Kontrazeption*. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1999.
- Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1–6.
- Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. *Contraception* 1998; 57: 211–30.

Prof. Martin Birkhäuser, éditeur

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](#)