

Hormone und Thrombose

Redaktion: Mag. (FH) Marie Luise WERNHART

Levonorgestrel ist eine bewährte Komponente der Antibabypillen der ersten Generation. Der neuen Komponente Drospirenon hingegen wird ein hohes venöses Thromboembolie (VTE)-Risiko zugesprochen. Jedoch wird oft vergessen die Thromboseproblematik des Patienten an sich zu beachten.

Aufgrund des Östrogen- und Gestagenanteils erhöht sich die Gefahr für tiefe Venenthrombosen und, falls sich ein Blutgerinnsel löst und in die Lunge gelangt, auch für eine Lungenembolie. Diese Ereignisse enden in etwa bei ein bis zwei Prozent tödlich. Nach den Ergebnissen von Untersuchungen haben Frauen, die mit einer Antibabypille verhüten, grundsätzlich ein viermal höheres Risiko ein Blutgerinnsel oder einen Gefäßverschluss zu bekommen, als Frauen, die keine Kontrazeptiva zu sich nehmen. Im Grunde hängt das Risiko für eine tiefe Venenthrombose von der Östrogenkomponente ab. Jedoch ist die Konzentration in den vergangenen Jahren so weit abgesenkt worden, dass bei den heute verfügbaren Kombinationspräparaten, auch die Gestagenkomponente einen starken Einfluss auf Thrombosen hat. Da es mehrere Gestagenkomponenten gibt, stellt sich die Frage, welche dieser Komponenten das geringste Risiko für einen lebensgefährlichen Gefäßverschluss birgt. Derzeit spricht einiges für das aus den sechziger Jahren stammende Levonorgestrel.

Soweit sind die Risikofaktoren für eine VTE der neuen Generation bekannt. Bis jetzt war es aber umstritten, ob alle Verhütungspillen, der 1., 2. und 3. Generation, das gleiche Risiko für Blutgerinnsel mit sich bringen. Die Arzneimittelbehörden untersuchten die verschiedensten Präparate und auch solche mit einem relativ neuen künstlichen Hormon namens Drospirenon. Die Ergebnisse von retrospektiven Studien brachten Klarheit: Die Gefährlichkeit einer Pille hängt davon ab, welche Wirkstoffe sie enthält. Es gibt Pillen mit einem höheren und solche mit einem niedrigeren venösen Thromboembolie-Risiko. Laut der Aussagen der Arzneimittelbehörde birgen neuere Wirkstoffe wie das Drospirenon hohe

Risiken in sich und mussten von dieser mehrmals neu bewertet werden. Verschiedenste Studien, von Jick H. et al. 1995 und Spitzer WO et al. 1996, zeigen, dass das Risiko von Drospirenon nicht dem von Levonorgestrel entspricht. In den Studien war das Risiko mit Drospirenon gegenüber dem älteren Gestagen 1,64 bis 3,3-fach erhöht. Pro eine Millionen Frauen, die ein Jahr die Pille einnehmen, sind durch diese Pillen mit vier Todesfällen durch Thrombosen zusätzlich zu rechnen.

Schwächen und Limitationen retrospektiver Studien

Jedoch tauchen immer wieder Schwächen und Limitationen vorhandener retrospektiver Studien, bezüglich Drospirenon und Levonorgestrel, auf. Denn in den retrospektiven Datenbankstudien, wie in der Holländischen MEGA Studie 2011 oder zum Beispiel in der US-Database Study 2011, können die Risikofaktoren (Rauchen, BMI), sowie auch die Familienanamnese der Patienten, zumeist nicht adäquat nachvollzogen werden. Auch in der Erhebung der Patienteninformationen konnten Schwächen aufgezeigt werden, denn diese wurden erst nachträglich aus den Datenbanken erhoben. Auch der Beginn und die Dauer der Anwendungen lagen häufig nicht vor. Weiteres wird an den Studien bemängelt, dass Drospirenon häufig übergewichtigen Frauen verschrieben wird, da es dem Körper auch Natrium und Wasser entzieht. Jedoch ist allgemein bekannt, dass übergewichtige Frauen ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) haben. Dies mag in den Registerauswertungen auch dazu führen, dass ein erhöhtes Thromboserisiko auftaucht, das dann dem Drospirenon zugeschrieben wird.

Plausibilität prospektiver Studien

Prospektive Studien, wie EURAS, INAS, TASC, hingegen weisen mehr Plausibilität auf. Diese Untersuchungen basieren auf prospektiv kontrollierten Kohorten und weisen ein un-

abhängiges Monitoring sowie eine unabhängige Überwachung auf, als auch eine Transparenz. Denn die Daten werden an die Food and Drug Administration (FDA) und an die European Medicines Agency (EMA) geschickt. An der prospektiven europäischen Kohortenstudie EURAS4 beispielsweise nehmen 58.674 Frauen teil, die entweder erstmals ein orales Kontrazeptivum einnehmen oder das Präparat wechseln. Die Teilnehmerinnen werden alle 6 Monate per Fragebogen zu unerwünschten Effekten befragt. Bei der EURAS4 beträgt der durchschnittliche Beobachtungszeitraum in etwa 2,4 Jahre. Bei Verdacht auf schwerwiegende Störwirkungen sowie bei Unklarheiten werden ergänzende Informationen von den behandelnden Ärzten eingeholt. Die Ergebnisse der prospektiven Studie sollen Nichtunterlegenheiten von Drospirenon gegenüber Levonorgestrelhaltigen und anderen Kontrazeptiva hinsichtlich der Rate venöser Thromboembolien belegen und des Weiteren sollen sie groß genug sein, um Risikoverdoppelung ausschließen zu können. Nach Ansicht der Autoren werden diese Ziele auch erreicht: die Inzidenzrate unter Drospirenon beträgt 91/100.000 Frauenjahre gegenüber 80/100.000 unter Levonorgestrel (adjustierte Hazard Ratio (HR) 1,0; 95% Vertrauensbereich [CI] 0,6–1,8) und 99/100.000 unter den übrigen, nicht näher beschriebenen Präparaten (adjustierte HR 0,8; 95% CI 0,5–1,3). Auch die Studie von Dinger JC et al. Contraception 2007 untersuchte die Gefahr einer venösen Thromboembolie aufgrund eines Basisrisikos und praxisorientierten Erkrankungen in der European Active Surveillance Study in OC (EURAS). Zunächst lieferten die Patienten in diesen Untersuchungen die auszuwertenden Informationen zu Diagnose und Expositionen, mittels eines Fragebogens, weitgehend selbst. Sowohl die Autoren der europäischen EURAS-Studie, als auch die der amerikanischen INGENIX-Studie (Seeger JD et al. Obstet Gynecol. 2007) kamen zu dem Ergebnis, dass Drospirenon gegenüber anderen Präparaten kein erhöhtes Thromboserisiko aufweist. Dinger JC et al. zeigten auch auf, dass speziell übergewichtige Frauen, die Drospirenon eingenommen haben,

ein erhöhtes Risiko für eine Venenthrombose aufweisen, als bei anderen untersuchten Krankheiten, wie Diabetes, Angina, Krebs und Rauchen. Seeger et al. 2007 untersuchten 22.429 Frauen, die drospirenonhaltige Präparate einnahmen und 44.858 nahmen andere Kontrazeptiva ein. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum in dieser Studie betrug etwa 7,6 Monate. In diesem Zeitraum wurden 18 Fälle von Venenthrombosen mit Drospirenon und 39 in der Gruppe, die diese Komponente nicht nahm (rate ratio 0,9; 95% CI 0,5–1,6). Trotz geringer Schwächen der Studien kann man aber vorsichtig schließen, dass das Venenthromboserisiko unter Drospirenon und anderen Präparaten wohl im ähnlichen Bereich liegen.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC-Ausschuss) der europäischen Arzneimittel-Behörde stellt unter anderem fest, dass das niedrigste Risiko für venöse Thromboembolien bei kombinierten hormonalen Kontrazeptiva mit dem Gestagen, Levonorgestrel, Norgestamin und Norethisteron besteht. Ein erhöhtes Risiko besteht hingegen bei Etonogestrel und Norelgestomin und möglicherweise auch bei Pillen, die Gestoden, Desogestrel oder Drospiren enthalten. Für andere synthetische Gestagene (d.h. Clormadinonacetat, Dienogest oder Nomegestrol) hatte der PRAC-Ausschuss jedoch keine ausreichenden Daten, um Schlussfolgerungen zu ziehen. Allerdings wird von dem Ausschuss betont, dass weitere Studien laufen und geplant sind. Beim CMA (Chlormadinonacetat) zum Beispiel gab es in den letzten 15 Jahren, seit der Zulassung, keinerlei Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Ganz im Gegenteil: die derzeitigen Daten aus klinischen Studien und die Auswertung der Arzneimittelsicherheitsdatenbanken zeigen bei CMA eine geringere VTE-Inzidenz, als bei Levonorgestrel. Allerdings sind alle Studien nicht mit dem Ziel der Unbedenklichkeitsbeobachtung hinsichtlich des VTE-Risikos durchgeführt worden und des Weiteren gibt es keine direkten Vergleichsstudien zum Levonorgestrel. Eine neuere Studie von Dinger et al. 2011 untersuchte mit 2.285 Studienzentren insgesamt 85.109 Frauen in einem Beobachtungszeitraum von 2–6 Jahren mit insgesamt 206.296 Frauenjahren. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied für ernsthafte Nebenwirkungen, insbesondere im VTE-Risiko, zwischen Drospirenon im 24-Tages-Schema und im 31-Tages-Schema, nicht-drospirenonhaltigen Präparaten und levono-

gestrelhaltigen Präparaten und Kontrazeptiva gibt. Die VTE-Raten lagen bei 7,2; 9,4; 9,6 und 9,8 VTE/100.000 Frauenjahre. Des Weiteren ergaben die Signifikanz der Untersuchung nicht-signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Thromboseproblematik beachten

Die Prävalenz venöser Thrombosen beträgt 1–2 Fälle pro 100.000 Frauen jährlich. In der Schwangerschaft besteht eine 5fache Risikosteigerung und eine 25fache Steigerung eine Thrombose zu bekommen liegt post partum vor. Die Einnahme von Pillen und anderen hormonalen Kombipräparaten steigert das Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen um das 3fache (5Fälle pro 100.000 Frauen) und bedeutet eine geringe Zunahme von oberflächlichen Thrombosen. 10% der tiefen Venenthrombosen enden mit einer Lungenembolie und 5% dieser enden tödlich. Das Risiko einer venösen Thromboembolie steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Frauen häufiger als beim Mann. Die Mortalität aller VTE bei Frauen bis 34 Jahre liegt bei 0,1–0,2 pro 100.000 Frauen und bei Frauen zwischen 35 und 44 Jahren bei 0,7 pro 100.000 Frauen. Die Pille verdoppelt dieses Risiko in etwa.

Auch die genetischen Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie sind nicht außer Acht zu lassen. Ein Protein S-Mangel sowie ein Protein C, AT-III (Antithrombin)-Mangel und eine Hyperhomocysteinämie als auch Antiphospholipidantikörper stellen diese wichtigen Risikofaktoren dar. Die wichtigsten Risikofaktoren in der Gesamtbevölkerung sind: eine kürzlich stattgefundenere längere Operation, das Vorliegen einer malignen Erkrankung, eine Infektion und ein liegender-zentralvenöser Katheder.

Fazit

Die epidemiologischen Studien, zum Beispiel von Seeger et al. 2007 und Dinger JC et al. 2007, belegen, dass Frauen, die Kontrazeptiva einnehmen, generell ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien aufweisen, als Frauen, die keine Pille nehmen. Diese Schlussfolgerungen gilt auch für Drospirenon. Für die Einstufung des VTE-Risikos bei drospirenonhaltigen Präparaten, liegt der Vergleich eher bei Kontrazeptiva der 2. und 3. Generation. Viele Ärzte verstehen leider die Fallen der Statistik nicht und lesen kaum Studien, was für Patienten gefährlich werden kann.

Referat von Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Der Endokrine Kreis 2015

