

## Thromboserisiko bei der Pille

# Welche Pille sollten Sie verschreiben?

Nach dem Tod eines jungen Mädchens, das an einer Lungenembolie verstorben war, fragen sich viele: Wie sicher ist die Pille? Das Fazit: Das absolute Risiko ist gering, die Kombipille wird am besten vertragen. Man sollte aber Kontraindikationen beachten und wissen, wann man die Pille sofort absetzen muss.

Vor zwei Jahren beschäftigte der Fall einer jungen Frau Medien und Ärzte: Das Mädchen war an einer Lungenembolie gestorben, zehn Monate nachdem sie begonnen hatte, die Pille zu nehmen. In der Schweiz verhüten 40% der 15- bis 34-jährigen und 14% der 35- bis 49-jährigen Frauen mit oralen Kontrazeptiva [1]. Eine sichere Verhütungsmethode, leicht anzuwenden, die manchen zusätzlich gegen Akne oder Dysmenorrhoe hilft. Doch nach dem tragischen Fall des jungen Mädchens fragten sich viele: Wie sicher ist die Pille? Je nach

Präparat haben Frauen, die die Pille einnehmen, ein etwa dreibis siebenfach höheres Risiko [2, 3], eine Thrombose zu bekommen. «Weil Tausende von Frauen die Pille einnehmen, ist zwar zu erwarten, dass einige von ihnen eine Thrombose bekommen», sagt Dr. med. Jan-Dirk Studt, Oberarzt und Leiter des Hämostaselabors am Universitätsspital Zürich. «Das Basisrisiko junger Frauen für Thrombosen ist aber niedrig, so dass das absolute Risiko für die Einzelne immer noch gering bleibt.»

Das Risiko für Thromboembolien hängt vom Alter ab, von den Genen und weiteren Risikofaktoren. Eine gängige Berechnungsgrösse sind die sog. Frauenjahre. So beträgt das Risiko für eine Thrombose ohne die Pille bei Frauen zwischen 15 und 35 Jahren 1–2 pro 10 000 Frauenjahre, bei Frauen zwischen 35 und 44 liegt es bei 3–8. Das bedeutet: Beobachtet man 10 000 Frauen ein Jahr, werden ein bis zwei bzw. drei bis acht Thrombosen auftreten. Bei denjenigen mit Pille ist das Risiko etwa doppelt so hoch, es wären also 2–4 bzw. 6–9 Thrombosen bei

**Tab. 1 Risiko einer venösen Thrombose bei Thrombophilien mit und ohne Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva**

Thrombophilie	Risiko einer venösen Thrombose (OR = odds ratio)	Risiko einer venösen Thrombose (OR) unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva
Faktor V Leiden Mutation, heterozygot	5	16
Faktor V Leiden Mutation, homozygot	10	Viel höher als bei heterozygoter Mutation, aber noch nicht genügend untersucht
Prothrombin G20210A Mutation, heterozygot	3	6
Prothrombin G20210A Mutation, homozygot	Keine Daten	Viel höher als bei heterozygoter Mutation, aber noch nicht genügend untersucht
Prothrombin G20210A Mutation, homozygot und heterozygote Faktor V Leiden Mutation	4–15	8–17
Kongenitaler Protein S-Mangel	5–11	5
Kongenitaler Protein C-Mangel	3–15	6–24
Kongenitaler Antithrombin-Mangel	4–50, abhängig vom Typ des Antithrombin-Mangels (je nach Subtyp)	13 (28% der Benutzerinnen bekommen eine Thrombose)
Faktor VIII-Erhöhung	5–8	9–13
Antiphospholipid-Antikörper (Lupus Antikoagulans, Antikardiolipin-Antikörper, anti-beta2-Glykoprotein I-Antikörper)	2–16, abhängig vom Antikörpertiter oder von der Kombination der Antikörper	Keine Daten
Hyperhomozysteinämie	Risiko erhöht sich um 1,3 für jede Erhöhung des Homozysteins um 5 µmol	Keine Daten
Lipoprotein (a) über 30 mg/dl	1,8	Keine Daten
MTHFR Polymorphismen	Nicht erhöht	Nicht erhöht

**Tab. 2** Klassifikation kombinierter oraler Kontrazeptiva

Kontrazeptiva	Östrogen	Progestagen	Name
2. Generation	EE 20–35 µg	Levonorgestrel oder Norethisteron	z.B. Miranova®, Microgynon®
3. Generation	EE 20–35 µg	Desogestrel oder Gestoden	z.B. Marvelon®
4. Generation	EE 20–35 µg	Drospirenon	z.B. Yasmin®, Angeliq®, Yaz®
Antiandrogenetisch	EE 30–50 µg	Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat	z.B. Diane 35®
Neu	Östradiol 1–3 mg	Dienogest/Nomegestrolacetat	Qlaira®, Zoely®
Vaginalring	EE 15 µg/Tag	Etonogestrel	z.B. Nuvaring®
Transdermaler Patch	EE 20 µg/Tag	Norelgestromin	z.B. Evra®
Minipille	keine	Levonorgestrel	Micronovum®
Östrogenfreier Ovulationshemmer	keine	Desogestrel	z.B. Cerazette®
Intrauterines System	keine	Levonorgestrel	z.B. Mirena®
Postkoitale Kontrazeption	keine	Levonorgestrel	z.B. Norlevo uno®
Etonogestrel-Implantat	keine	Etonogestrel	z.B. Implanon®
Injizierbares Medroxyprogesteronacetat	keine	Medroprogesteronacetat	z.B. Sayana®

EE: Ethinylestradiol

10 000 Frauen innerhalb eines Jahres. Übergewicht, Rauchen, Krampfadern, Immobilität durch Operationen, Verletzungen oder Reisen sowie genetische Faktoren können die Gefahr einer Thrombose um ein mehrfaches erhöhen (Tab. 1).

### Thromboserisiko hängt von Menge des Östrogens ab

Bei der Pille bestimmen die Menge des Östrogens und der Typ des Gestagens das Risiko. «Das liegt daran, dass die Hormone sich auf die Komponenten des Gerinnungssystems auswirken», erklärt Dr. Studt. So fördert Ethinylestradiol die Gerinnung, indem es gerinnungsfördernde Faktoren ansteigen und gerinnungshemmende Faktoren wie Protein S sinken lässt. «Schon kurz nach Einführung der Pille in den 1960er-Jahren fiel auf, dass das Thromboserisiko wesentlich von der Dosis des Östrogens abhängt», berichtet Dr. Studt. Im Laufe der Jahre wurde die Östrogenosis immer weiter reduziert, dadurch sank auch das Thromboserisiko. Heutige Präparate enthalten meist 30 µg oder 20 µg Ethinylestradiol. Die Gestagenkomponente scheint dem prothrombotischen Effekt des Östrogens entgegenzuwirken.

### Pillen der zweiten Generation schneiden am besten ab

Kombinierte Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten, gehören zu der zweiten, diejenigen mit Gestoden oder Desogestrel zur dritten und Präparate mit Drospirenon zur vierten Pillengeneration (Tab. 2). Diejenigen mit

Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat oder Dienogest heißen antiandrogene Pillen. «Neben der Östrogenosis beeinflusst auch die Gestagenkomponente einer Pille das Thromboserisiko», erklärt Dr. Studt weiter. «Die Pillen der zweiten Generation mit dem Gestagen Levonorgestrel schneiden dabei am besten ab». So gehen die Präparate der zweiten Generation mit einem vierfach höheren Risiko einher als wenn die Frau keine Pille nimmt, bei Gestoden ist das Risiko etwa 5,6-Mal so hoch, bei Desogestrel 7,3- und bei Drospirenon 6,3-fach [4]. Die antiandrogenen Pillen haben dagegen ein vierfach höheres als die der zweiten und scheinen demnach die Kontrazeptiva mit dem höchsten Thromboserisiko zu sein [5].

Kürzlich kamen zwei neue Pillen ohne Ethinylestradiol auf den Markt. Eine enthält stattdessen Estradiolvalerat und Dienogest (Qlaira®), die andere Estradiol und Nomegestrol (Zoely®). Gerinnungsfördernde Faktoren sollen dabei weniger

aktiviert werden als bei Pillen der zweiten Generation, ausserdem sollen metabolische Parameter wie das HDL weniger beeinflusst werden [6–8]. Ob mit diesen Pillen auch weniger Thrombosen auftreten, muss sich erst zeigen.



► Prof. Dr. med. Michael von Wolff, Bern

### Auch Pflaster und Ring erhöhen das Thromboserisiko

Hormonabgebende Pflaster oder Vaginalringe enthalten neben 20 µg oder 15 µg Ethinylestradiol eine Gestagen-



► **Dr. med.**  
**Jan-Dirk Studt, Zürich**

komponente der dritten Generation. Das Thromboserisiko scheint auch bei dieser Applikationsart nicht geringer zu sein. So führte auch die transvaginale und transdermale Applikation zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems [9, 10].

Kontrazeptive Methoden, die nur mit Gestagenen wirken, wie die «Minipille» oder die Intrauterinspirale Mirena®, aktivieren das Gerinnungssystem nicht. Es gibt bislang zwar nur

wenige Studien, die das Thromboserisiko unter rein gestagenhaltigen Kontrazeptiva untersucht haben, demnach scheint das Risiko wenn überhaupt nur minimal erhöht zu sein [11].

«Wenn ein Mädchen oder eine junge Frau die Pille möchte, rate ich zur Kombi-Pille mit Östrogen und Gestagen, weil die am besten vertragen wird», sagt Prof. Dr. med. Michael von Wolff, Leiter der Abteilung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am Inselspital in Bern. Die Pillen der zweiten Generation sind bezüglich Thromboserisiko am sichersten. «Die der dritten oder vierten könnten aber bei bestimmten Wünschen der Patientin eher in Frage kommen.» So lindern Pillen mit Cyproteron oder Dienogest beispielsweise eher eine Akne. «Man darf auf keinen Fall vergessen, eine ausführliche Anamnese zu machen, um Risikofaktoren für Thromboembolien und Kontraindikationen auszuschliessen.» Alle Frauen auf Thrombophilien zu untersuchen, sei dagegen nicht sinnvoll. «Bei familiärer Belastung mit Thromboembolien sollte man das im Einzelfall entscheiden». Dr. Studt rät, zunächst den Indexpatienten untersuchen zu lassen, das ist derjenige, bei dem die Thromboembolie aufgetreten war. «Nur wenn bei diesem eine hereditäre Thrombophilie nachgewiesen wird, sollte die Frau selektiv auf diese Thrombophilie untersucht werden.»

### Bei ACHES die Pille sofort absetzen

Nur bei absoluten Kontraindikationen rät Prof. von Wolff von der Kombi-Pille ab. Das sind Migräne mit Aura, Alter über 35 und mehr als 15 Zigaretten pro Tag, Thrombosen in der Anamnese, schlecht eingestellter Hypertonus, Migräne ohne Aura bei Frauen über 35 und gewisse Lebererkrankungen. «Vorsichtig bin ich bei jeder ausgeprägten Adipositas, grossem Nikotinkonsum und Thromboseanamnese in der Familie – dann rate ich erst einmal zu einer Gestagenpille.»

Einen einfachen Merkspruch hat der Gynäkologe, wann man die Pille sofort absetzen sollte: Bei ACHES: Abdominal

pain (Leberprobleme), Chest pain (Lungenembolie, Herzprobleme), Headache (Migräne), Eye (Sehstörungen, zerebrale Durchblutung, Migräne), Swelling (Thrombose). Prof. von Wolff warnt aber zugleich vor übertriebener Vorsicht: «Diskussionen über das Thromboserisiko der Pille sind gut und wichtig, dieses wird aber übertrieben dargestellt.» Man dürfe nicht vergessen, dass auch eine Schwangerschaft ein erhöhtes Thromboserisiko berge und eine Schwangerschaft an sich für junge Mädchen ein Risiko darstelle. «Wählt man die Pille sorgfältig aus, ist sie vor allem für junge Mädchen ein zuverlässiges Verhütungsmittel und absolut betrachtet sehr sicher», sagt Prof. von Wolff. «Der Nutzen überwiegt in den meisten Fällen die minimalen Risiken.»

**Dr. med. Felicitas Witte**

### Literatur/Quellen:

1. Hess T: Checkliste Hormonelle Kontrazeption. *Ars Medici* 2011; 64–67.
2. Van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S: Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 257–266.
3. Rott H: Thrombotic Risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 235–240.
4. van Hylckama Vlieg A, 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.
5. Klipping C, et al.: Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs* 2011; 11:159–170.
6. Junge W, et al.: Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 573–584;
7. Agren UM, et al.: Effects of a monophasic & combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17b- oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 444–457.
8. Gaussem P, et al.: Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17b-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost* 2011; 105: 560–567.
9. Sitruk-Ware R, et al.: Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2074–2079.
10. Jick SS, et al.: Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73: 223–228.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Venous thromboembolism and hormonal contraception. Guideline No. 40. London: RCoG 2004; 13; World Health Organization. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57: 315–324.