

## Thromboserisiko und kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

Seit längerem ist das Risiko einer venösen, sehr viel seltener einer arteriellen Thrombose/Thromboembolie<sup>a</sup> unter der Einnahme von so genannten **kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KHK** wie Mikropillen, Hormonpflaster und Hormonring) bekannt. Das höhere Thromboserisiko im Vergleich zu Nicht-Anwender\*innen entsteht maßgeblich durch das in den Präparaten enthaltene Östrogen und dessen Dosis. Das Risiko wird allerdings zusätzlich beeinflusst durch das in dem Präparat verwendete Gestagen (Gelbkörperhormon).

### Unterschiedliche Hormone mit unterschiedlichen Risiken

Gestagene werden nach Generationen eingeteilt (Tabelle 1). Die Einteilung richtet sich nach der Reihenfolge der Zulassung und lässt keine Aussage über die Wirksamkeit zu. Diese Generationen-Einteilung war ursprünglich ein Marketing-Instrument der Hersteller, um neue Präparate als moderne Alternativen auf dem Markt zu etablieren. Bekannt ist, dass vor allem kombinierte Präparate mit einem Gestagen der 3. und 4. Generation ein höheres Risiko für Thrombosen/Thromboembolien haben. Als Referenz für die niedrigste Risikoerhöhung (Tabelle 2) gelten derzeit Präparate mit dem Gestagen Levonorgestrel in dem Einnahme-Schema 21/7<sup>b</sup>.

Es geht dabei um kombinierte Östrogen/Gestagen-Pillen/-Ring/-Pflaster mit dem Östrogen Ethinylestradiol (EE); unberücksichtigt bleiben hier reine Gelbkörperhormon-Verhütungsmittel wie östrogenfreie Ovulationshemmer, Mini-Pille, Verhütungsstäbchen, Dreimonatsspritze und Hormonspiralen. Nicht abschließend geklärt ist das Risiko von neueren kombinierten Pillen mit den Östrogenen Estradiolvalerat (Qlaira<sup>®</sup>), Estradiol (Zoely<sup>®</sup>) und Estetrol (Drovelis<sup>®</sup>).

Nichtanwender\*innen hormoneller Kontrazeptiva, die nicht schwanger sind, haben ein Thromboserisiko von ca. 2/10.000. Es wird durch verschiedene Faktoren wie Alter, Gewicht, Rauchen, genetisches /familiäres Risiko beeinflusst.

Schwangerschaften und Geburten haben ein Risiko 1-2/1000 für eine Thrombose/Thromboembolie mit einem Maximum von 6 Wochen vor bis 12 Wochen nach Entbindung.

### Einteilung der Gestagene nach Generation

Tabelle 1

<b>1. Generation:</b> Norethisteron (z.B. Eve20 <sup>®</sup> , z.B. Conceplan M <sup>®</sup> ), Lynestrenol
<b>2. Generation:</b> Levonorgestrel (z.B. Minisiston <sup>®</sup> , Femikadin <sup>®</sup> )
<b>3. Generation:</b> Gestoden (z.B. Femovan <sup>®</sup> , Minulet <sup>®</sup> ), Desogestrel (z.B. Lamuna <sup>®</sup> , Lovelle <sup>®</sup> ), Norgestimat (Lysandra <sup>®</sup> ), Etonogestrel (z.B. Nuvaring <sup>®</sup> , Ginoring <sup>®</sup> ), Norelgestromin (z.B. Evra-Pflaster <sup>®</sup> )
<b>4. Generation:</b> Drospirenon (z.B. Yasmin <sup>®</sup> , Maitalon <sup>®</sup> ), Chlormadinonacetat (z.B. Belara <sup>®</sup> , Chariva <sup>®</sup> ), Dienogest (z.B. Valette <sup>®</sup> , Velafee), Nomegestrol (z.B. Zoely <sup>®</sup> )

<sup>a</sup> Teilweiser oder vollständiger Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel

<sup>b</sup> 21 Tage Einnahme wirkstoffhaltiger Pillen in gleicher Dosierung mit 7 Tage Einnahmepause

## Das Thromboserisiko nach Gestagen und Risikoklasse:

Tabelle 2

Risikoklasse nach PRAC <sup>c</sup>	Gestagen	Thrombosen/Jahr
	Nichtschwangere Nichtanwender*innen	ca. 2 von 10.000
Risikoklasse 1	Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat	ca. 5-7 von 10.000
Risikoklasse nicht definiert	Levonorgestrel im Langzyklus <sup>d</sup>	ca. 5-15 von 10.000
Risikoklasse 2	Etonogestrel oder Norelgestromin	ca. 6-12 von 10.000
Risikoklasse 3	Drospirenon, Gestoden oder Desogestrel	ca. 9-12 von 10.000
Risikoklasse 3	Dienogest	ca. 8-11 von 10.000
Risikoklasse unbekannt	Chlormadinonacetat oder Nomegestrol Präparate in Kombination mit Estradiol oder Estetrol	Noch nicht bekannt, unzureichende Datenlage <sup>e</sup>

Quelle: modifiziert BfArM/Paul-Ehrlich-Institut

Präparate mit dem Gestagen Cyproteronacetat (z.B. Diane35<sup>®</sup>) haben keine Zulassung zur Verhütung, sondern nur zur hormonellen Behandlung von Androgenisierungserscheinungen<sup>f</sup>. Daher erscheint der Wirkstoff nicht in den o.g. Tabellen. Manche Frauen bekommen diese Pillen dennoch nur zur Verhütung verschrieben. Laut Studien liegt das Risiko ähnlich hoch wie bei Drospirenon-haltigen Pillen.

### Was gilt bei der Verschreibung und Anwendung?

Grundsätzlich ist das Risiko bei kombinierten hormonellen Kontrazeptiva insgesamt gering, im Einzelfall für die einzelne Anwender\*in allerdings schwerwiegend. Der Nutzen von KHK überwiegt die Risiken.

Bei der Erstverschreibung sind Ärzt\*innen ausdrücklich aufgefordert, sofern ärztlich keine Gründe dagegensprechen, ein risikoärmeres Präparat der 1. oder 2. Generation zu wählen. Hierzu gab es bereits 2014, 2018 und aktuell im

<sup>c</sup> Risikoklasse 1 (niedrigstes Risiko) bis Risikoklasse 3 (höchstes Risiko) nach Pharmakovigilanzausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur (PRAC)

<sup>d</sup> Präparat Seasonique<sup>®</sup> mit 84 Tagen Einnahme Levonorgestrel 150 µg mit 30 µg EE gefolgt von 7 Tage Einnahme 10 µg EE

<sup>e</sup> Um das Risiko für diese Produkte einschätzen zu können, sind weitere Studien geplant bzw. laufen derzeit, um ausreichende Daten zu ermitteln.

<sup>f</sup> Symptome durch erhöhte männliche Hormone wie z.B. schwere Form der Akne oder Haarausfall

September 2021 einen Rote-Hand-Brief des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM, da nach wie vor die Neuverordnung von Präparaten mit höherem Risiko hoch ist.

Frankreich hat beispielsweise 2013 Pillen mit einem erhöhten Risiko aus dem Leistungskatalog der Krankenkassen genommen.

Allerdings vertragen längst nicht alle Anwender\*innen die Präparate aus der Risikogruppe 1. Bei Unverträglichkeit eines Präparates der 1. oder 2. Generation und Wunsch einer Verhütung mit einer Mikropille, ist in dem Bereich kombinierter Pillen der Einsatz von Kontrazeptiva mit Gestagenen der 3./4. Generation alternativlos. Andere Methoden wie z.B. Spiralen oder Barrieremethoden kommen aus unterschiedlichen Gründen nicht immer in Frage.

Bei bereits bestehender Verhütung ( $\geq 1$  Jahr) mit einer Pille der 3. oder 4. Generation wird bei guter Verträglichkeit eine Umstellung nicht empfohlen. Das Thromboserisiko reduziert sich nach mehrmonatiger Anwendung auf das generell erhöhte Risiko bei hormoneller Kontrazeption. Bei einer mehrwöchigen Pillenpause (mindestens 4 Wochen) und dann Wiederbeginn der Einnahme ist das Thromboserisiko wieder bei seinem Ausgangswert.

Faktoren wie Rauchen, Übergewicht, Alter, familiäres Thromboserisiko und längere Ruhigstellung (Operationen, Sportverletzungen, Langstreckenflüge...) erhöhen das Risiko.

Anwender\*innen sollen im Zweifel das Gespräch mit dem/der Frauenarzt/-ärztin suchen, ehe sie in Eigeninitiative eine Pille ohne alternatives Verhütungsmittel absetzen.

Jede Anwender\*in sollte in verständlicher Form aufgeklärt werden, dass es sich bei oralen Kontrazeptiva um Medikamente zur Verhütung einer Schwangerschaft mit Risiken und Nebenwirkungen handelt und nicht um Schönheits- oder Lifestyle-Produkte, wie oftmals werbewirksam dargestellt. In Einzelfällen kann allerdings eine Verordnung der Pille auch ohne Verhütungsbedarf wegen schwerer Akne, starker Regelschmerzen oder wegen seltener bzw. ausbleibender Regelblutung bei gravierenden Hormonstörungen erfolgen.

Auch sollte bei Verordnung von KHK die vom BfArM entwickelte Info-Karte ausgehändigt werden.

Schlussendlich gehört zu einer umfassenden Verhütungsberatung selbstverständlich auch die Information über andere Methoden als kombinierte hormonelle Kontrazeptiva.

**Quellen und weiterführende Literatur:**

<https://www.bfarm.de/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themendossiers/Kombinierte-hormonale-Kontrazeptiva>

[Schink T et al.: Risiko venöser Thromboembolien bei Einnahme von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, 2021; 2: 13-16](#)

<https://www.swissmedic.ch/humanarzneimittel/marktueberwachung/hormonale-kontrazeptiva-und-thromboembolien>

[https://arbeitskreis-frauengesundheit.de/2021/04/OH-Stellungnahme\\_19.04.21.pdf](https://arbeitskreis-frauengesundheit.de/2021/04/OH-Stellungnahme_19.04.21.pdf)

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/>

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/>

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/>

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/08/15/weniger-pillen-mit-hohem-aber-mehr-mit-unklarem-risiko>

[https://aok-bv.de/presse/pressemitteilungen/2020/index\\_23804.html](https://aok-bv.de/presse/pressemitteilungen/2020/index_23804.html)

<https://www.aok.de/antibaby-pille-unveraendert-hoher-anteil-risikoreicher-prepareate/2021>

<https://www.bfarm.de/EducationMaterial/Patientinnenkarte/kombinierte-hormonelle-kontrazeptiva>

[https://www.awmf.org/leitlinien/S3\\_Hormonelle\\_Empfaengnisverhuetung\\_2020-09.pdf](https://www.awmf.org/leitlinien/S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetung_2020-09.pdf)