

Thromboserisiko bei Pillen mit Estradiol

M. Birkhäuser, P. Hadji, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

Während das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) unter hormonalen Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol (EE) aufgrund von ausreichenden epidemiologischen Daten gut bekannt ist, fehlen für die beiden heute auf dem Markt eingeführten Präparate mit Estradiolvalerat (EV) respektive mit mikronisiertem 17β-Estradiol (E2) solide klinische Daten. Somit muss sich die Beurteilung ihrer Nutzen-Risiko-Bilanz auf Surrogatparameter stützen, d. h. auf Untersuchungen der Gerinnungsparameter.

Im Folgenden wird ein Überblick über die bisher verfügbaren Daten gegeben.

Estrogenkomponente

■ Vergleich der zentralen oder hepatischen Effekte durch EE vs. EV/E2

Oral verabreicht ist Ethinylestradiol etwa 120-mal wirksamer als 17β-Estradiol (bezogen auf die FSH-Inhibition), in der Leber mit ihrer hohen metabolischen Aktivität etwa 400- bis 500-mal (1). 2 mg 17β-Estradiol entsprechen somit allgemein gesehen etwa 20 µg EE, bezogen auf die Leberwirksamkeit entsprechen 2 mg E2 ungefähr 5 µg EE. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine Pille mit 2 mg E2 einen geringeren Einfluss auf die Gerinnungsparameter hat als eine Pille mit 15–20 µg EE. Ob dieser Unterschied klinisch relevant ist, muss noch gezeigt werden. Zudem muss berücksichtigt werden, dass EE durch seine aktivierte Ethinylgruppe einige Cytochrom-P450-Enzyme hemmt. Dies betrifft z. B. die eigene Inaktivierung und die ovarielle Steroidsynthese.

■ Bioverfügbarkeit von E2 und EV

Die Gabe von 2 mg EV entspricht von der Bioverfügbarkeit her einer Dosis von 1,5 mg E2 (2). Somit sind die beiden heute auf dem Markt erhältlichen Präparate *Qlaira* (2 mg EV) und *Zoely* (1,5 mg E2) von ihrer Estrogen-

komponente her für Nutzen und Risiken als gleichwertig einzustufen.

Gestagenkomponente

Daher sind allfällige Unterschiede in der Wirkung auf das Gerinnungssystem und damit auf das klinische VTE-Risiko der Gestagenkomponente zuzuschreiben.

Allgemeine pharmakologische Daten zu Dienogest (DNG), Nomegestrolacetat (NOMAC), Cyproteronacetat (CPA) sowie Levonorgestrel (LNG) sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

■ Vergleich von E2/DNG und E2/NOMAC mit EE/LNG

Wichtiger für das VTE-Risiko sind die Unterschiede in der Veränderung der

Hämostasefaktoren (s. Tab. 2 und 3 auf S. 1193). Tabelle 2 zeigt den Vergleich zwischen Levonorgestrel und DNG, Tabelle 3 denjenigen zwischen Levonorgestrel und NOMAC. Bei der Beurteilung der Unterschiede muss berücksichtigt werden, dass in beiden Studien die Estrogenkomponente im LNG-Präparat jeweils EE war, diejenige in den DNG- und NOMAC-Präparaten E2 bzw. EV. Signifikante Unterschiede zum klassischen EE/LNG-Präparat finden sich einzig bei der APC-Resistenz, die sowohl unter EV/DNG als auch unter E2/NOMAC deutlich geringer ansteigt (2,3).

Insgesamt schneiden beide Präparate mit E2 von den Hämostaseparametern her günstiger ab als das EE-Präparat. Leider gibt es keine direkten Vergleichsstudien zwischen EV/DNG und E2/NOMAC.

■ Klinische Daten

Zu klassischen kontrazeptiven Präparaten mit EE liegen keine vergleichenden klinischen Studien mit EV/DNG oder E2/NOMAC zum Risiko für VTE vor. Für EV/DNG existieren auch keine Vergleichsstudien zur postmenopausalen hormonalen Substitution. In der einzigen Studie, in der NOMAC bei postmenopausalen Frauen mit anderen Gestagenen verglichen worden ist, wurde E2 nicht peroral, sondern transdermal verabreicht (5). Die Resultate zeigen, dass transdermales E2 kombiniert mit Nor-Pregnanterivaten das relative Risiko (RR)

Gestagene: allgemeine pharmakologische Daten				
	DNG	NOMAC	CPA	LNG
Ovulationshemmdosis (mg/Tage)	1	1,25	1,0	0,06
Transformationsdosis (mg/Zyklus)	6	6	20	5
Antiandrogen-Aktivität	40 %	5 %	100 %	–
Bioverfügbarkeit (% der Dosis)	91 %	63 %	100 %	95 %
terminale Halbwertszeit (t _{1/2β})	12 h	46 h	80 h	15 h
albumingebunden	90 %	98 %	93 %	50 %
SHBG-gebunden	0 %	0 %	0 %	48 %
freies Hormon	10 %	2 %	7 %	2,5 %

Tab. 1: Allgemeine pharmakologische Daten von Dienogest (DNG), Nomegestrolacetat (NOMAC), Cyproteronacetat (CPA) und Levonorgestrel (LNG) (aus 1)

Veränderungen von Hämostasefaktoren unter EV/DNG

Parameter	E2V/ DNG	30 EE/ 150 LNG	p
Fibrinogen	19,1%	29,5%	n. s.
Faktor-VII-Aktivität	4,0%	7,9%	n. s.
Faktor-VIII-Aktivität	-0,9%	5,1%	n. s.
Antithrombin-Aktivität	0,1%	-2,7%	n. s.
Protein-C-Aktivität	-0,5%	6,2%	n. s.
Protein-S-Aktivität	6,3%	0,2%	n. s.
APC-Resistenz (APTT)	-0,9%	-1,9%	n. s.
APC-Resistenz (ETP)	7,7%	39,3%	<0,001
Prothrombin-Fragment 1+2	2,6%	35,7%	n. s.
D-Dimer	37,3%	88,1%	<0,01
Prothrombin (Faktor II)	10,7%	23,1%	n. s.

Tab. 2: Veränderungen von Hämostasefaktoren unter EV/DNG (nach 2). Offene randomisierte Crossover-Studie mit 32 Frauen (18–50 Jahre). *Qlaira* oder 30 µg EE + 150 µg LNG über drei Zyklen; nach zwei Washout-Zyklen wurde zum jeweils anderen Präparat (weitere Einnahme über drei Zyklen) gewechselt.

Veränderungen von Hämostasefaktoren unter E2/NOMAC

	E2/ NOMAC	30 EE/ 150 LNG	p
Prothrombin-Fragment 1+2	-1,7%	13,5%	n. s.
D-Dimer	0,0	0,0	n. s.
APC-Resistenz (ETP)	60,0%	146,4%	<0,001
APC-Resistenz (APTT)	3,3%	2,0%	n. s.
Antithrombin	3,9%	-3,6%	0,004
Protein C	-3,1%	8,2%	0,002
freies Protein S	13,3%	11,9%	n. s.
Faktor II	-0,9%	3,0%	n. s.
Faktor VIIa	8,8%	14,4%	n. s.
Faktor VIIc	1,0%	-12,7%	0,001
Faktor VIII	4,8%	6,8%	n. s.

Tab. 3: Veränderungen von Hämostasefaktoren unter E2/NOMAC (nach 3). 1,5 mg E2 + 2,5 mg NOMAC versus 30 µg EE + 150 µg LNG über sechs Zyklen. Ergebnisse als Veränderung nach sechs Zyklen versus Ausgangswert.

für VTE steigert (RR 3,9; KI 1,5–10,0; 55% NOMAC, 45% Promegeston) im Gegensatz zu Progesteron (RR 0,7; KI 0,3–1,9) und Pregnanderivaten (RR 0,9; KI 0,4–2,3). Die verwendeten Pregnanderivate waren Dydrogesteron, CMA, CPA, MPA und Medrogeston. DNG wurde in dieser Studie nicht untersucht (4).

Schlussfolgerung

Bezogen auf die Estrogenkomponente hat Estradiol geringere Effekte auf Gerinnungsparameter als EE in den

verwendeten Dosierungen. Bezogen auf die Gestagenkomponente ist die Datenlage unklar.

Wird NOMAC mit transdermalem Estradiol, das allein das Gerinnungssystem nur minimal beeinflusst, kombiniert, so steigt das VTE-Risiko an im Gegensatz zur Kombination von transdermalem Estradiol mit Progesteron. Dabei spielt vermutlich eine Veränderung der extrinsischen Gerinnung und eine APC-Resistenz (ETP) unter NOMAC eine Rolle. Vergleichbare klinische Daten zum VTE-Risiko liegen für

DNG nicht vor. Weitere Aussagen zu möglichen Unterschieden zwischen dem NOMAC- und dem DNG-Präparat sind ohne direkt vergleichende klinische Endpunktstudien nicht möglich. Insgesamt besitzen die beiden kontrazeptiven Präparate mit EV und E2 vermutlich ein höheres VTE-Risiko als eine hormonale Substitution mit transdermalem E2 und oralem oder vaginalem Progesteron.

Definitive Aussagen zum VTE-Risiko unter einer oralen hormonalen Kontrazeption mit Präparaten, deren Estrogenkomponente EV oder E2 ist, können erst nach Vorliegen epidemiologischer Daten und nach längerfristiger Anwendung durch eine große Anzahl von Frauen gemacht werden. Eine selektive Verordnung an Patientinnen mit einem VTE-Risiko ist nicht gerechtfertigt.

Literatur bei den Autoren

Autoren

- Prof. Martin Birkhäuser (Basel)
- Prof. Peyman Hadji (Marburg)
- Prof. Alfred O. Mueck (Tübingen)
- Prof. Joseph Neulen (Aachen)
- Prof. Christian Thaler (München)
- Prof. Inka Wiegatz (Frankfurt)
- Prof. Ludwig Wildt (Innsbruck)



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Joseph Neulen
Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
jneulen@ukaachen.de