

# Einfluss des Studiendesigns auf die Bewertung des Thromboserisikos

M. Birkhäuser, P. Hadji, B. Imthurn, A.O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt (Zürcher Gesprächskreis)

***Je nach Studiendesign kann sich das Risiko für thrombo-embolische Ereignisse unter oralen Kontrazeptiva unterschiedlich darstellen. Die Diskussion zur Risikobewertung muss daher sehr differenziert und nach genauer Analyse der Studienmethodik erfolgen.***

Thrombosen sind ein inhärentes Risiko einer kombinierten hormonalen Kontrazeption. Das absolute venöse Thromboserisiko ist in der entsprechenden Altersgruppe der Frauen im reproduktiven Alter sehr gering mit etwa drei Fällen auf 10.000 Frauenjahre. Das relative Risiko steigt unter OC um das Drei- bis Vierfache.

## Östrogen- und Gestagenkomponente von OC

Nach der ersten Beschreibung einer tiefen Beinvenenthrombose mit konsekutiver Lungenembolie 1961 (1) dauerte die allgemeine Anerkennung dieses erhöhten Risikos noch fast zehn Jahre (2). Die hepatische Wirkung von Östrogenen und im Speziellen von Ethinylestradiol ist als Hauptursache für dieses Problem identifiziert worden. Ethinylestradiol führt dosisabhängig zu einem gesteigerten venösen Thromboserisiko (3).

Die gestagene Komponente beeinflusst das Thromboserisiko ebenso. Im Verlauf der Jahre wurden neue Gestagene synthetisiert, die sich im Wesentlichen durch ihre androgene oder antiandrogene Partialwirkung unterscheiden. Die Einteilung in verschiedene „Generationen“ je nach ihrem Einführungsdatum ist bei der Risikobewertung nicht hilfreich. Das Gestagen mit dem geringsten Thromboserisiko ist Levonorgestrel. Sowohl Gestagene der ersten wie auch der dritten Generation zeigen in einigen

Studien dagegen ein erhöhtes Risiko (4). Drospirenon kann keiner Gestagengruppierung zugeordnet werden, da es sich um ein Antimineralokortikoid mit gestagener Partialwirkung handelt. Auch diese Substanz weist in manchen Studien ein höheres (5) Thromboserisiko auf als LNG.

Die Beurteilung des Risikos muss sehr differenziert erfolgen. Das höchste Thromboserisiko wurde bei der Pillenkombination mit 50 µg EE und 150 µg LNG beobachtet. LNG ist lediglich in Kombination mit 20 oder 30 µg EE als relativ sicher anzusehen. In einer vergleichbaren Größenordnung wird das venöse Thromboserisiko durch OC mit 20 µg EE um 75 µg Gestoden oder 35 µg und 150 µg Norgestimat gesteigert. Norgestimat kann als Prodrug für LNG angesehen werden. Daher ist diese Einordnung im Gegensatz zu Gestoden nicht verwunderlich. Die übrigen OC-Kombinationen weisen ein etwa 1,5- bis 2-fach höheres Thromboserisiko gegenüber 30 µg EE/150 µg LNG auf. Die Vertrauensbereiche der statistischen Analyse haben allerdings einen breiten Überlappungsbereich (6).

## Bedeutung der Studienmethodik

Besonders interessant wird die Risikoeinschätzung zum Ersten, wenn sie nach verschiedenen Studientypen stratifiziert werden. Das absolute Risiko ist in der üblicherweise jungen

Klientel sehr niedrig. Daher tritt dieser relative Risikoanstieg in absoluten Zahlen nicht so deutlich zutage. Wegen der Seltenheit dieser Ereignisse müssen entweder große Kohorten untersucht werden oder kleinere Gruppen lange Zeit nachverfolgt werden. Die andere Methode, um bei seltenen Ereignissen Aussagen machen zu können, stellen Fall-Kontroll-Studien dar. Hier wartet man auf Ereignisse und versucht, aus verschiedenen Registern (Krankenhauszuweisungen aus anderem Grund (hospital based)) oder Suche beim Einwohnermeldeamt (population based) geeignete Kontrollpersonen zuzuordnen (Alter, Lebensweise, Kinderzahl, Wohnort, Beruf). Da dies immer eine Selektion der Fälle darstellt, wird in solchen Studien das Ereignisrisiko höher eingeschätzt als bei anderen Studientypen.

Bei der Risikobewertung in Studien zu dieser Frage sollte man daher immer zunächst nach der Methode schauen, um das angegebene Risiko einordnen zu können. Zum Zweiten zeigen die Studien deutliche Risikounterschiede auf in Abhängigkeit vom Sponsor. Firmenbasierte Studien weisen ein deutlich geringeres Risiko auf als unabhängige Studien. Dies kann in der Regel auf die strengere Klientelauswahl in Industriestudien zurückgeführt werden (6). Weiterhin zeigen Studien, die nach dem Beginn der Pilleneinnahme stratifizieren, dass in den letzten Jahren insgesamt das venöse Thromboserisiko unter OC abgenommen hat verglichen mit weiter zurückliegenden Zeiträumen. Dies spricht für einen differenzierteren Einsatz dieser Medikamente und eine bessere Risiko-

profilierung der Frauen durch ihre Ärzte (7).

### Eine klare Trennung in „sicher“ und „gefährlich“ ist nicht möglich

Zusammenfassend kann aus der Auswertung dieser Meta-Analyse (6) abgeleitet werden, dass alle OC zu einer Erhöhung des venösen Thrombose-risikos führen. Die immerwährende Diskussion um das Thromboserisiko unter OC muss also sehr differenziert und nach genauer Analyse der Studienmethodik geführt werden. Eine harte Aufteilung der verschiedenen OC-Kombinationen in „sicher“ oder „gefährlich“ kann keineswegs gefällt werden. Vielmehr bleibt es Aufgabe des Arztes, individuell Risiken zu beurteilen und gegebenenfalls nützliche Partialwirkungen der verschiedenen Gestagene bei der Verordnung in die Kalkulation einzubeziehen.

Der Aktualität geschuldet sei darauf hingewiesen, dass sich auch bei anderen Risikoeinschätzungen das Problem der Studienmethode zeigt. Die neueste Fall-Kontroll-Studie von Beaver et al. zur Einschätzung des Risikos für Mammakarzinome unter Pille stellt tatsächlich ein erhöhtes Risiko unter Pilleneinnahme fest (8). Neben methodischen Problemen muss beachtet werden, dass in dieser Studie die Risikoerhöhung nur bei hochdosierten Pillen (>50 µg Ethinyles-tradiol) und speziellen Gestagenen (Ethinodiol, Norethisteron) beobachtet wurde. Moderne Mikropillen mit den in Europa gebräuchlichen Gestagenen zeigten diese Risikoerhöhung nicht. Bereits in den vergangenen Jahren sind immer wieder extrem widersprüchliche Daten zur Assoziation zwischen dem Gebrauch von Kontrazeptiva und dem Risiko eines Mammakarzinoms publiziert worden (9). Bei großen Fall-Kontroll-Studien (10) ergab sich kein Hinweis auf eine Risikoerhöhung. Daher empfiehlt selbst Frau Beaver in dem zitierten Artikel nicht, auf den Gebrauch von Kontrazeptiva zu verzichten.

### Der Zürcher Gesprächskreis

Im April 1986 fand in Zürich (daher der Name) das erste Treffen dieses Gesprächskreises statt. Teilnehmer waren seinerzeit Prof. Paul Keller, Zürich (Gastgeber), Prof. Gerhard Bettendorf, Hamburg, Prof. Meinert Breckwoldt, Freiburg, Prof. Jürgen Hammerstein, Berlin, Prof. Herbert Kuhl, Frankfurt, Prof. Benno Runnebaum, Heidelberg. Erstes Gesprächsthema war die hormonale Kontrazeption.

Zunächst wurde das Treffen zu diesem Thema einmal jährlich organisiert. Seit Herbst 1991 wurde ein zweites Treffen einberufen mit der Aufgabe, Stellungnahmen zur Hormonersatztherapie zu formulieren. Zwischenzeitlich wurden weitere Teilnehmer rekrutiert: Prof. Wilhelm Braendle, Hamburg, Prof. Ludwig Kiesel, Münster. Zurzeit nehmen acht Personen regelmäßig an den Treffen teil: Prof. Martin Birkhäuser, Basel, Prof. Peyman Hadji, Frankfurt, Prof. Bruno Imthurn, Zürich, Prof. Alfred Mueck, Tübingen, Prof. Joseph Neulen, Aachen, Prof. Christian Thaler, München, Prof. Inka Wiegratz, Frankfurt, Prof. Ludwig Wildt, Innsbruck.

Der Gesprächskreis trifft sich zweimal jährlich in Frankfurt unter der Schirmherrschaft der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V., um zu aktuellen Themen der hormonalen Kontrazeption und Hormonersatztherapie Stellungnahmen zu formulieren und diese im FRAUENARZT zu veröffentlichen.

### Literatur

- Jordan W: Pulmonary embolism. *Lancet* 278 (1961) 1146–1147.
- Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG et al.: Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study. *Am J Epidemiol* 90 (1969) 365–380.
- Mease TW, Greenberg G, Thompson SG: Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50 µg and 30 µg oestrogen preparations. *BMJ* 280 (1980) 1157–1161.
- Van Hylckama Vlieg A, Hemerhorst FM, Vandenbroucke JP et al.: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case control study. *BMJ* 339 (2009) b2921.
- Jikk SS, Hernandez RK: Risk of non-fetal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case control study using Unites States claims data. *BMJ* 344 (2011) d2151.
- Stegeman BH, deBastos M, Rosendaal FR et al.: Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 347 (2013) f5298.
- Bird ST, Delaney JAC, Etminan M et al.: Drospirenone and non-fetal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol. *J Thromb Haemost* 11 (2013) 1059–1068.
- Beaver EF, Buist DSM, Batlow WE et al.: Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res* 74 (2014) 4078–4089.
- Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF et al.: A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer. *Am J Epidemiol* 169 (2009) 473–479.
- Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG et al.: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *Contraception* 85 (2012) 342–350.



### Für die Autoren

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