

ZÜRCHER GESPRÄCHSKREIS

# Thromboembolie-Risiko unter KOK mit Estradiol

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

***In der INAS-SCORE-Studie wird das Risiko venöser und arterieller Thromboembolien während der Kontrazeption mit der Kombination Estradiolvalerat/Dienogest untersucht. Inzwischen liegen die Ergebnisse einer Interimsanalyse vor.***

Viele Jahre wurde daran gearbeitet, Kombinationspräparate (KOK) zu entwickeln, die statt des Ethinylestradiols (EE) das natürliche Östrogen Estradiol ( $E_2$ ) enthalten. Ziel dieser Bemühungen war die Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen, wie z. B. thromboembolischer Ereignisse, denn die hepatischen Wirkungen und damit der Einfluss auf die Gerinnungsparameter sind bei oraler Aufnahme von  $E_2$  im Vergleich zu EE deutlich geringer (der hepatische Effekt von 2 mg  $E_2$  oral ist etwa vergleichbar mit dem von 5 µg EE).

Lange Zeit scheiterten die Neuentwicklungen an der schlechteren Zykluskontrolle, da  $E_2$  in Gegenwart eines Gestagens im Endometrium deutlich schneller inaktiviert wird als EE. Im Jahr 2009 wurde in Deutschland das erste KOK mit Estradiolvalerat ( $E_2V$ ) und Dienogest (DNG) zugelassen und Anfang 2012 folgte die Zulassung eines zweiten Präparats, bestehend aus  $E_2$  und Nomegestrolacetat (NOMAC). Studien zum Einfluss auf verschiedene Surrogatparameter deuteten darauf hin, dass beide Präparate hinsichtlich ihres Risikoprofils günstiger einzuschätzen sind als KOK mit EE (1, 2). Allerdings fehlten bislang Langzeitdaten, die klinische Endpunkte berücksichtigen.

Venöse thromboembolische Ereignisse manifestieren sich im Regelfall als tiefe Beinvenenthrombose (TVT) oder als potenziell lebensbedrohliche Lungenembolie (LE). Die Inzidenz steigt altersabhängig an und liegt im Alter

von 20–24 bzw. 45–49 Jahren bei etwa 2 bzw. 6 pro 10.000 Frauen jährlich (3). Das individuelle TVT-Risiko wird neben dem Lebensalter vor allem durch genetische Faktoren sowie durch Übergewicht und Lifestyle (Rauchen) beeinflusst. Ein besonders hohes Thromboembolie-Risiko ergibt sich zudem im Z. n. einer bereits eingetretenen TVT oder LE.

## Die INAS-SCORE-Studie

Jetzt wurden erstmals die Zwischenergebnisse einer großen Postmarketing-Studie zum venösen und arteriellen Thromboembolie-Risiko (VTE bzw. ATE) während der Einnahme von  $E_2V/DNG$  veröffentlicht (4). Bei der INAS-SCORE-Studie („International Active Surveillance Study – Safety of Contraceptives: Role of Estrogens“) handelt es sich um eine große prospektive, kontrollierte, nicht-interventionelle Langzeit-Kohortenstudie, die in den USA, in Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Polen und Schweden durchgeführt wurde. Hierbei wurden Frauen eingeschlossen, denen ein neues KOK rezeptiert wurde. Es handelte sich dabei entweder um Erstanwenderinnen oder um Frauen, die auf ein anderes KOK wechselten („Switcher“). Während der Follow-up-Phase wurden die Frauen regelmäßig kontaktiert und nach Nebenwirkungen bzw. besonderen Ereignissen befragt.

## ■ Ergebnisse

In der Interimsanalyse wurden insgesamt etwa 170.000 Frauenjahre ausgewertet:

- keine KOK (nur Beobachtung): 98.234 Frauenjahre.
- Anwendung von KOK: 72.160 Frauenjahre.

Insgesamt traten 57 venöse und 15 arterielle Thromboembolien auf. Die VTE-Inzidenz betrug unter  $E_2V/DNG$  6,4 pro 10.000 Frauenjahre, unter anderen KOK 7,5. Die ATE-Inzidenz lag unter  $E_2V/DNG$  bei 0,8 pro 10.000 Frauenjahre, unter anderen KOK bei 2,2.

Die Hazard Ratios für eine VTE unter  $E_2V/DNG$  versus andere KOK (adjustiert für Alter, BMI, Dauer der KOK-Anwendung, familiäres VTE-Risiko) betragen:

- „crude“: 0,8 (95 % CI: 0,4–1,8),
- „adjusted“: 0,5 (95 % CI: 0,2–1,6).

Die finalen Ergebnisse sollen auf dem ISPE-Kongress (August 2016) präsentiert werden. Vermutlich werden sich diese Ergebnisse nicht mehr wesentlich von den hier vorgestellten Interimsdaten unterscheiden.

## ■ Diskussion

Hinsichtlich des vaskulären Risikos mit den Endpunkten ATE bzw. VTE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Präparaten. Sollte sich für  $E_2V/DNG$  die VTE-Inzidenz von 6,4/10.000 Frauenjahren in den finalen Ergebnissen der Studie bestätigen, so liegt das Risiko etwa im Bereich von LNG-enthaltenden KOK, für die eine Inzidenz von 5–7/10.000 Frauenjahren angenommen wird (s. Tabelle auf S. 255) (5, 6).

Sind diese Ergebnisse unerwartet? Schon seit vielen Jahren ist aus Studien zur Hormonersatztherapie bekannt, dass sich das Risiko für die Erstmanifestation einer TVT bei postmenopausalen Frauen unter einer peroralen (po) Estrogensubstitution (EST) erhöht (Odds Ratio (OR) 2,4; 95 % Confidence Interval (CI): 1,9–3,0) (7), wobei dieser Effekt dosisabhängig ist. So zeigte sich unter einer niedrig dosierten poEST ein geringeres Risiko (gepoolte OR: 1,57;

## VTE-Risiko kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK)

im KHK enthaltenes Gestagen (kombiniert mit EE, sofern nicht anders angegeben)	relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Inzidenz geschätzt (pro 10.000 Frauenjahre)
nichtschwangere Nicht-anwenderinnen	—	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat/Norethisteron	1,0	5–7
Gestoden/Desogestrel/Drospirenolone	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel/Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinonacetat/Dienogest/Nomegestrolacetat (E <sub>2</sub> )	noch zu bestätigen <sup>1</sup>	noch zu bestätigen <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser Präparate erheben zu können, werden weitere Studien durchgeführt oder sind geplant (Tabelle nach (5); nach Daten aus (6)).

95 % CI 1,48–1,68) als unter einer hoch dosierten poEST (gepoolte OR: 1,91; 95 % CI 1,70–2,16) (8). Es war also zu erwarten, dass auch die Behandlung mit KOK, die E<sub>2</sub> bzw. E<sub>2</sub>V als Estrogenkomponente enthalten, zu einer Steigerung des TVT-Risikos führt, lediglich das Ausmaß des Effekts war unklar.

Darüber hinaus ist aus zahlreichen Studien zu KOK bekannt, dass die Gestagenkomponente den estrogeninduzierten Anstieg des VTE-Risikos modifizieren kann. Allerdings liegen noch nicht für alle bei der Kontrazeption eingesetzten Gestagene, z. B. auch nicht für DNG, valide Daten vor (s. Tabelle oben). Somit kann derzeit nicht beurteilt werden, ob bzw. in welchem Ausmaß dieses Gestagen das VTE-Risiko während der Einnahme von E<sub>2</sub>V/DNG beeinflusst.

Für das KOK mit E<sub>2</sub>/NOMAC liegen noch keine Studien mit klinischen Endpunkten vor. Die Ergebnisse einer großen Postmarketing-Studie werden für Oktober 2017 erwartet. Bei der PRO-E2-Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte Kohortenstudie (9). Vorgesehen ist der Einschluss von etwa 100.000 Frauen, von denen je 50.000 Frauen E<sub>2</sub>/NOMAC bzw. LNG-haltige KOK entweder erstmalig einnehmen (Erstanwenderinnen) oder nach einer mindestens zweimonatigen Pause neu mit der Einnahme beginnen

(Switcher oder erneute Einnahme des Präparats nach einer Pause). Primärer Endpunkt ist die Anzahl venöser thromboembolischer Ereignisse. Zu den sekundären Endpunkten gehören unter anderem ATEs, kontrazeptive Wirksamkeit, Cholelithiasis und Entwicklung des Körpergewichts.

### Fazit

Für KOK mit E<sub>2</sub> gelten nach wie vor die gleichen Kontraindikationen wie für Präparate, die EE enthalten. Deshalb ist eine selektive Verordnung an Patientinnen mit einem erhöhten VTE-Risiko nicht gerechtfertigt (10).

## Literatur

bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter [www.frauenarzt.de](http://www.frauenarzt.de)

## Autoren

- Prof. Martin Birkhäuser (Basel)
- Prof. Peyman Hadji (Frankfurt)
- Prof. Bruno Imthurn (Zürich)
- Prof. Alfred O. Mueck (Tübingen)
- Prof. Joseph Neulen (Aachen)
- Prof. Christian Thaler (München)
- Prof. Inka Wiegratz (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](mailto:jneulen@ukaachen.de)

## Literatur

zum Beitrag „Thromboembolie-Risiko unter KOK mit Estradiol“, FRAUENARZT 3/2016, S. 254–255

1. Agren et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 $\beta$ -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16: 444-57.
2. Klipping 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 R D* 2011; 11: 159-70.
3. Lidegaard et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011; 343: d6423.
4. Bardenheuer et al. Final results from the INAS-SCORE study - VTE and ATE risk in users of different combined oral contraceptives. Vortrag auf dem Weltkongress der FIGO Oktober 2015. Abstract in: *Int J Gyn Obstet*. 2015; 131(S5): E143.
5. Rote Hand Brief 2014. Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Unterschiede hinsichtlich des Thromboembolie-Risikos unterschiedlicher Präparate; Bedeutung von individuellen Risikofaktoren und Beachtung von Anzeichen und Symptomen. unter: <https://www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.pdf>; jsessionid=8B0246DDF6F4133438C4BE83B80D9A68.1\_cid322?\_\_blob=publicationFile&v=7 (Stand: 22.11.15).
6. European Medicines Agency (EMA). PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. EMA/607314/2013 (11.10.2013) unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500151959.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500151959.pdf) (Stand: 22.11.15)
7. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2011; 127: S26-9.
8. Renoux C, Dell'aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 979-86.
9. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate (2,5 mg) and 17 $\beta$ -estradiol (1,5 mg) (Pro-E2). unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01650168?term=norgestrol&rank=1> (Stand: 22.11.15).
10. Birkhäuser et al. Zürcher Gesprächskreis: Thromboserisiko bei Pillen mit Estradiol. *Frauenarzt* 2012; 53(12): 1192-3.