

KONTRAZEPTIVA

Pillenreport 2015 der Techniker Krankenkasse

Stellungnahme des Zürcher Gesprächskreises

J. Neulen

Durch einige im Pillenreport getroffene Aussagen – insbesondere zu kombinierten hormonellen Kontrazeptiva, die in ihrem Risikoprofil unterschiedlich zu bewerten seien – fühlt sich der Zürcher Gesprächskreis zu einer Stellungnahme aufgerufen. Besonderes Anliegen ist es, die wissenschaftlichen Interpretationen zu beleuchten und damit im Sinne des Nutzens einen Beitrag im öffentlichen Diskurs zu leisten.

Es ist prinzipiell wünschenswert und sinnvoll, wenn Versicherungsträger im Gesundheitswesen statistisch Behandlungsdaten ihrer Mitglieder auswerten und diese Informationen wissenschaftlich aufarbeiten. Dadurch können relevante Erkenntnisse im Bereich der Versorgungsforschung gewonnen werden. In den USA hat dieses Vorgehen eine lange Tradition und gibt oftmals interessante Einblicke in das Vorgehen aller im Gesundheitswesen Beteiligten, inklusive dem Verhalten der Patienten. Wichtig ist dabei, dass die wissenschaftliche Aufarbeitung ergebnisoffen erfolgt. In diesem Kontext ist der Pillenreport der Techniker Krankenkasse (TKK) aus dem letzten Jahr zu begrüßen.

Ausgangssituation

Die Autoren des Reports beschreiben, dass verschiedene kombinierte hormonelle Kontrazeptiva hinsichtlich ihres Risikoprofils unterschiedlich zu bewerten sind. Sie weisen darauf hin, dass Daten vorliegen, die nahelegen, dass Präparate mit Gestagenen der sogenannten 3. oder 4. Generation ein höheres Thrombose- oder Embolierisiko aufweisen als Präparate mit einem Gestagen der 1. oder 2. Generation. Aufgrund dieser Daten wird von der Verordnung der Präparate mit einem 3. oder 4. Generationen-Ges-

tagen abgeraten und die Verwendung von Präparaten mit den Gestagenen der 1. oder 2. Generation dringend empfohlen.

Gestagengenerationen

Hierbei ist die Einteilung der Gestagene in das vorgeschlagene Generationenschema schwierig. Ursprünglich wurden mit diesem Schema Gestagene nach ihrer androgenen Partialwirkung eingeteilt. Diese androgene Partialwirkung konnte aus der chemischen Struktur des 19-Nortestosterons abgelesen werden. Leider hat sich diese simple Sortierung mit der Entwicklung der Gestagene nicht stringent als richtig erwiesen, so dass es kaum möglich ist, alle Gestagene nach diesem Schema einzuordnen.

Norethisteron (1. Generation) besitzt noch eine relativ ausgeprägte androgene Partialwirkung. Levonorgestrel (LNG) als Hauptvertreter der 2. Generation ist in dieser Hinsicht bereits wesentlich schwächer aktiv. Norgestimat ist eine Prodrug für Levonorgestrel. Zur 3. Generation gehören Gestagene wie Gestoden und Desogestrel, die in der verabreichten Dosis praktisch keine androgene Partialwirkung mehr haben. Andererseits zählt auch Dienogest zu den 19-Nortestosteronderivaten. Es weist sogar eine antiandrogene Partialwirkung auf. Danach

verliert sich die Logik der Generationeneinteilung, da sich die anderen verwendeten Gestagene nicht vom 19-Nortestosteron ableiten.

Gestagene mit exklusiver anti-androgener Wirkung leiten sich von 17alpha-Hydroxy-Progesteron (Pregnane) ab. Hierzu gehören Chlormadinonacetat und Cyproteronacetat. Nomegestrol, ein reines Gestagen ohne weitere Partialwirkungen, ist ein Norpregnan.

Drospirenon ist überhaupt nicht in dieses Schema einzuordnen. Es stellt ein hoch potentes Antimineralokortikoid dar, welches in dieser Richtung etwa 8-mal stärker wirkt als Spironolacton und eine ausgeprägte gestagene und anti-androgene Partialwirkung besitzt (1). Der antimineralokortikoide Effekt erklärt auch die diuresefördernde Wirkung, die der Estrogen-bedingten Wassereinlagerung entgegenwirkt. Aus diesen Betrachtungen lässt sich ableiten, dass kontrazeptive Pillen mit unterschiedlichen Partialwirkungen im Handel sind. Bei der Verordnung von Pillen für Frauen mit Androgenisierungsercheinungen ist die Kenntnis über diese androgenen bzw. anti-androgenen Partialwirkungen wichtig.

Thrombose-/Embolierisiko

Prinzipiell steigern alle hormonellen kombinierten Kontrazeptiva das Thrombose- und Embolierisiko. Daher ist es unerlässlich, dass bei der Erstverordnung eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich solcher Ereignisse erhoben wird. Wenn es Hinweise auf eine hereditäre Thrombophilie gibt, sollte dieses Risiko abgeklärt werden. Im positiven Fall muss die Verordnung von kombinierten Pillen oder sonstigen kombinierten Kontrazeptiva sehr gründlich abgewogen und im Zweifelsfall auf andere Optionen umgeschwenkt werden.

Die Diskussion über unterschiedlich hohe Risiken der verschiedenen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva

ist leider in einer dogmatischen Interpretation der vorliegenden Ergebnisse erstarrt. Hierbei ist es von großer Wichtigkeit, genau zu betrachten, welches Format die vorliegenden Studien hatten, vom wem sie durchgeführt wurden und wer als Sponsor benannt ist. All diese Informationen beeinflussen offensichtlich das Ergebnis (2). Die Publikation von Stegemann weist auch darauf hin, dass Levonorgestrel nur in Verbindung mit geringen Ethinylestradiol-Dosen ($\leq 30\mu\text{g}/\text{d}$) in den sogenannten Mikropillen mit einem geringeren Thromboserisiko einhergeht. Bei höherer Ethinylestradiol-Dosis ($50\mu\text{g}/\text{d}$) weisen die LNG-Pillen das höchste überhaupt gemessene Thromboserisiko auf.

Insbesondere trägt aber die Auswahl der Probandinnen zum Ergebnis entscheidend bei. Eine Interventionsstudie bei ausschließlich jungen und absolut gesunden Frauen wird bei den üblichen Gruppengrößen keinerlei Risiken aufdecken, gleich welches Präparat angewendet wurde. Dies ist bei populationsbasierten Fall-/Kontroll-Studien anders, da in diesem Design auf das negative Ereignis geradezu gewartet wird und die Kontrollpersonen nicht komplett den Ereignispersonen entsprechen können. In dem einen Fall wird also das Risiko unterschätzt. In dem anderen Fall wird es überschätzt. Ein unmittelbarer Vergleich der Ergebnisse solcher Studien ist somit unmöglich.

Die Meldung und Sammlung unerwünschter Ereignisse ist zur Entdeckung von Arzneimittelnebenwirkungen unerlässlich. Es ist aber höchste Vorsicht geboten, diese Daten in einem wissenschaftlichen Kontext mit kontrolliert durchgeführten Studien zu vergleichen. Eben besagte Kontrollmechanismen, die Kenntnis geben können über die gesamte gesundheitliche Situation der betroffenen Personen, sind eher fragmentarisch.

Aus populationsbasierten Studien ergeben sich Daten, die darauf hinwei-

sen, dass hormonelle kombinierte Kontrazeptiva mit den Gestagenen Gestoden, Desogestrel, Cyproteronacetat und Drospirenon ein höheres Thrombose/Embolierisiko aufweisen als Pillen mit z. B. Levonorgestrel (3). Die Metaanalyse stützt sich dabei auf Registerdaten aus Dänemark und Großbritannien (4, 5). Hinsichtlich arterieller Ereignisse zeigen zumindest die dänischen Daten keinen signifikanten Unterschied zwischen Pillen mit verschiedenen Gestagenen (6). Der Hauptkritikpunkt an diesen Analysen ist, dass in der dänischen Studie z. B. Informationen zu Lifestyle oder BMI nicht oder nur fragmentarisch vorliegen. Rauchen oder Übergewicht tragen jedoch zur Risikobildung bei. In der britischen Studie wird nach diesen Variablen stratifiziert. Dabei bleiben die Unterschiede mit einem erhöhten Thrombose- und Embolierisiko für Kontrazeptiva mit Drospirenon, Gestoden, Desogestrel und Cyproteronacetat bestehen.

Eine große Beobachtungsstudie (EURAS/LASS) konnte keine Risikosteigerung für Thrombo/Embolie unter der Einnahme von drospirenonhaltigen kombinierten Kontrazeptiva gegenüber solchen mit Levonorgestrel zeigen (7).

Zu Chlormadinonacetat wird gerade eine Post-Marketing-Studie nach Prüfung durch die EMA aufgelegt. Zu Dienogest in Kombination mit Estradiolvalerat werden im Herbst diesen Jahres entsprechende Ergebnisse vorliegen. Eine Zwischenauswertung zeigte im letzten Jahr, dass das Risiko nach absoluten Zahlen etwa dem von anderen Studien mit Levonorgestrel-Pillen entspricht (8,9). Die Ergebnisse einer entsprechenden Studie zu Nomegestrol in Kombination mit Estradiol werden Ende 2017 ausgewertet sein.

Es gibt experimentelle Daten, die ein erhöhtes Thromboserisiko der genannten Gestagene erklären können. Hierbei spielt vor allem die glukokortikoide Partialwirkung dieser Sub-

stanzen eine Rolle (10). Zusätzlich konnten Tchaikovski und Rosing bei Frauen unter den verschiedenen Kombinationspillen einen engen Zusammenhang zwischen dem jeweiligen relativen Thromboserisiko und der erworbenen APC-Resistenz zeigen (11). Inwieweit diese Daten die tatsächlich klinischen Beobachtungen erklären, ist derzeit jedoch kaum abschätzbar. Darüber hinaus ist bei Drospirenon in dieser Betrachtung sicher auch der antimineralokortikoide Einfluss wichtig. Bereits bei der ersten Publikation zum Thrombose- und Embolierisiko unter hormonellen Kontrazeptiva diskutierte der Autor einen möglichen Zusammenhang mit einem steigenden Hämatokritwert in Folge einer Hämokonzentration (12).

Verordnungsentscheidung

Aufgrund der vorliegenden Daten sollten Pillenpräparate also nicht in vermeintlich harmlose und vermeintlich schädliche Präparate unterteilt werden. Dies suggeriert für einige Präparate womöglich ein falsches Sicherheitsgefühl. Es sollte immer eine sorgfältige Anamnese die vorhandenen Risiken aufdecken und somit die größtmögliche Sicherheit für die Anwenderinnen erzielt werden. Zusätzliche Nutzenabwägungen z. B. hinsichtlich einer anti-androgenen Partialwirkung bei Androgenisierungserscheinungen sind sinnvoll und für die betroffenen Frauen von Nutzen.

Ebenso ist eine antimineralokortikoide Wirkung bei Frauen mit Ödemneigung oder einer Tendenz zum Hypertonus eine Option. Nicht eine apodiktische und unreflektierte Zuordnung der Präparate zu der guten oder schlechten Gruppe ergibt eine medizinisch gute Therapie.

Konkrete Kritik am Pillenreport

Im Pillenreport werden einige Aussagen getroffen, die von den Autoren nicht durch wissenschaftliche Daten belegt werden können – auch nicht auf Nachfrage. So wird festgestellt, dass nomegestrolhaltige Pillen in ihrem Risikoprofil noch schlechter einzuordnen seien als drospirenonhaltige Pillen. Zitiert wird hier eine Stellungnahme der EMA (13). Dort ist allerdings diese Aussage zum eigentlich gemeinten Thromboserisiko nicht zu finden. Die EMA vergleicht die Verträglichkeit dieser beiden Pillentypen mit Blick auf Akne, Gewichtszunahme sowie auf die Häufigkeit des Ausbleibens der Entzugsblutung (silent menstruation) und schließt daraus, dass bei diesen Problemfeldern die nomegestrolhaltige Pille Akne verschlechtert (fehlende anti-androgene Wirkung), eher eine Gewichtszunahme bemerkt wird (fehlende anti-mineralokortikoide Wirkung) und häufiger zu einer silent menstruation (hoch potentes Gestagen) führt als drospirenonhaltige Pillen und dies von manchen Frauen eben nicht gewünscht ist. Im Report wird zwar das EMA-Statement im Literaturverzeichnis aufgeführt, allerdings ist es im Text den entsprechenden Darstellungen nicht zugeordnet. Zur Erklärung wird auf Anfrage eine Übersetzung eines französischen Übersichtsartikels ins Englische angeführt (14).

Im weiteren Verlauf wird eine französische Studie (15) zitiert, die Daten analysiert zur Einweisungsdiagnose „Thrombose/Embolie“ bei jungen französischen Frauen in den Jahren 2012 und 2013. Diese Zitation ist aus dem Arzneimittel-Telegramm als Se-

kundärzitation übernommen (16). In der Originalarbeit sind Daten zur Verifizierung der Einweisungsdiagnosen nicht beschrieben.

Im Jahr 2012 wurde in Frankreich eine heftige Diskussion über das Thema Pillensicherheit geführt, die mit viel Aufmerksamkeit auch in der Laienpresse verfolgt wurde. Diese Diskussion hatte vor allem den Effekt, dass es zu einem sprunghaften Anstieg der Verordnungen von levonorgestrelhaltigen Pillen kam. Andere Präparate insbesondere mit Drospirenon und Cyproteronacetat wurden entsprechend weniger verordnet. Im Jahr 2013 beruhigte sich die Diskussion und die Einweisungsdiagnosen für Thrombosen und Embolien gingen zurück.

Aus diesen beiden Beobachtungen nun aber schließen zu wollen, dass die sinkenden Klinikeinweisungen aufgrund des Verdachts auf Thrombosen/Embolien nur wegen des veränderten Ordnungsverhaltens zustande gekommen sind, ist absolut unzulässig. Die Autoren der Arbeit wussten nicht, ob die Frauen überhaupt ein hormonelles Kontrazeptivum genommen hatten und schon gar nicht, welches Präparat verwandt wurde. Die Autoren diskutieren auch selbst, dass es möglicherweise eine Verzerrung des Einweisungsverhaltens aufgrund der öffentlich geführten Diskussion gegeben haben könnte. Sie glauben zwar dieses Argument entkräften zu können, bleiben aber in der Darstellung sehr vage. Die Daten dieser Publikation stellen also bestenfalls einen interessanten Aspekt für die Diskussion dar. Insbesondere die Verknüpfung von zwei beobachteten Ereignissen ist jedoch keineswegs konklusiv. Es ist unzulässig, eine Kausalität dieser Ereignisse zu unterstellen.

Im Pillenreport wird das Ordnungsverhalten bei Erstverordnungen von kontrazeptiven Pillen für junge Frauen scharf kritisiert. Es könnte durch die Darstellung der Eindruck

entstehen, dass aus welchen Gründen auch immer von Ärzten unreflektiert die „neueste“ Pille als die vermeintlich beste Pille verordnet wird. Diese Unterstellung wird durch die Tabelle des Reports bereits widerlegt. Etwa 1/3 der Verordnungen sind Pillen mit Levonorgestrel. Ein weiteres Drittel der Verordnungen stellen Pillen mit Dienogest dar. Für Chlormadinon ergeben sich ca. 15 %, für Desogestrel ca. 9 %, Drospirenon ca. 7,5 % und Nomegestrol ca. 3 %. Somit werden die beiden „neuesten“ Pillenpräparate in der Tat am wenigsten verordnet. Dies spricht dafür, dass in der Regel sehr wohl auf die Zusammensetzung der Präparate geachtet wird und eine gezielte Verordnung insbesondere von anti-androgen wirksamen Pillen für die entsprechenden Patientinnen erfolgt.

Zum Schluss: Es muss noch in der Einleitung des Pillenreports der Name des ersten amerikanischen Pillenpräparates korrigiert werden. Es wurde unter dem Namen ENOVID und nicht EVONID vermarktet.

Fazit

Eine wissenschaftliche Auswertung von medizinischen Daten der Kostenträger im Gesundheitswesen ist durchaus wünschenswert. Allerdings sollte hierbei dann auch der wissenschaftliche Ansatz stringent durchgehalten werden und nicht durch z. B. Sekundärzitationen in falsche Richtungen führen. Das generelle Thrombose- und Embolierisiko bei kombinierten hormonalen Kontrazeptiva kann nicht durch eine schematische Einteilung der Präparate nach irgendwie definierten Gestagengenerationen erfolgen. Es muss in jedem Verordnungsfall eine individuelle Risikoabwägung unter Berücksichtigung aller medizinischen Aspekte der Frau getroffen werden.

Interessenkonflikt

Der Zürcher Gesprächskreis (ZGK; www.zuercher-kreis-hormone.eu) wurde vor 30 Jahren gegründet und setzt sich aus deutschsprachigen Klinikern und Wissenschaftlern der Gy-



näkologischen Endokrinologie zusammen. Um jegliche Interessenkonflikte zu vermeiden, wird bei allen Aktivitäten des ZGK strikt auf eine Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

Literatur

- Oelkers W, Berger V, Bolik A, Bahr V, Hazard B, Beier S, Elger W, Heithecker A (1991) Dihydrospirorenone, a new progestogen with antiminerocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 837-843
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM (2013) Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 347:f5298
- de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM (2014) Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010813
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E (2011) Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 343: d6423
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J (2015) Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 350: h2135
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N (2012) Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 366: 2257-2266
- Dinger J, Möhner S, Heinemann K (2016) Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception* 93:378-385
- Bardenheuer K, Dinger J, Hagemann K, Möhner S, Franke C, (2015) Final Results from the INAS-SCORE Study – VTE and ATE Risk in Users of Different Combined Oral Contraceptives; Effectiveness of Different Combined Oral Contraceptives – Final results from the INAS-SCORE Study. *Int. J. Obstet Gynecol* 131, Suppl. 5 FIGO Abstracts NR. FCS29.3, FCS29.4, p. 143
- Zürcher Gesprächskreis (2016) Thromboembolie-Risiko unter KOK mit Estradiol. *FRAUENARZT* 57: 254-255
- Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB (2001) Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 104: 2826-2831
- Tchaikovski SN, Rosing J. (2010) Mechanism of estrogen induced venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 126: 5-11
- Jordan WM (1961) Pulmonary embolism. *Lancet* 278: 1146-1147
- EMA-CHMP „Assessment report for Zoely. EMEA/H/C 001213“ 6th October 2011, 52 pages
- Rev. Prescire (2013) 32: 408-409
- Agence national de sécurité du médicament et de produits de santé (2014) Impact de la modification récente des méthodes de contraception en France sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans, www.ansm.santé.fr
- a-t (2015), *arznei-telegramm*. 46: 41-42. Stand der Information: 15.05.2015



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Joseph Neulen

Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 Universitätsklinikum Aachen
 Pauwelsstr. 30
 52074 Aachen
jneulen@ukaachen.de

Hinweise für Autoren

Allgemeines

Der *FRAUENARZT* publiziert Originalarbeiten, Berichte, Kommentare, Buchbesprechungen und Leserbriefe. Die übersandten Manuskripte dürfen in der Regel weder publiziert noch gleichzeitig bei einer anderen Zeitschrift zur Veröffentlichung eingereicht worden sein. Die Annahme eingesandter Manuskripte bleibt den Herausgebern vorbehalten. Es werden nur druckreife Manuskripte angenommen. Eine redaktionelle Bearbeitung behält sich die Redaktion vor. Mit Einsendung des Manuskripts stimmt der Autor einer Begutachtung durch Fachberater zu.

Manuskripte

BVF: Einzureichen an die Herausgeber (Adresse siehe Impressum) per E-Mail. DGGG: Einzureichen an den Schriftführer über die Redaktion (Adresse siehe Impressum) per E-Mail. Das Manuskript soll enthalten: Titel der Arbeit, Namen des(r) Autors (en), Praxis oder Klinik mit Anschrift, eine kurze

Zusammenfassung des Inhalts (ca. 20 Zeilen). Das Literaturverzeichnis soll maximal 40 im Text durch Ziffernhinweise erwähnte, wichtige, neuere Arbeiten enthalten. Eine Gliederung durch Zwischenüberschriften wird erbeten. Markenrechtlich geschützte Namen sind in Kursivschrift zu kennzeichnen. Autoren für das Ressort DIAGNOSTIK + THERAPIE müssen eine Erklärung zu Interessenkonflikten abgeben.

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen und Tabellen sind sehr willkommen. Ihre Platzierung ist durch fortlaufende Nummerierung im Text sowie auf dem separaten Ausdruck zu kennzeichnen. In jedem Fall sind kurze, erläuternde Legenden erwünscht. Abbildungen und Grafiken müssen von einwandfreier, reproduzierbarer Qualität sein und sollten möglichst auch in digitaler Form mitgeliefert werden, jeweils abgespeichert als eigene tif-, eps- oder jpeg-Datei (mind. 300 dpi), sonst als Hochglanzabzüge oder Dias. Der

Autor ist verpflichtet zu prüfen, ob Urheberrechte Dritter berührt werden. Er trägt die Verantwortung für die vollständige Anonymisierung aller patientenbezogenen Daten.

Verlagsrecht

Mit Annahme des Manuskripts erwerben BVF/DGGG das ausschließliche Verwertungsrecht im In- und Ausland, das die Erstellung von Fort- und Sonderdrucken, auch für die Auftraggeber aus der Industrie, die Übersetzung in andere Sprachen, die Erteilung von Abdruckgenehmigungen, die fotomechanische sowie elektronische Vervielfältigung und Wiederverwendung ebenso wie die Veröffentlichung auf der Homepage www.frauenarzt.de umfasst. Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftlich von BVF/DGGG erteilte Zustimmung unzulässig und strafbar.