

# Kontrazeptiva und Thromboserisiko: Studie mit begrenzter Aussagekraft

Kommentar zur Verordnungsstudie zum Thromboserisiko durch hormonelle Kontrazeption von Schink et al. im BJOG

\*M. Birkhäuser, B. Böttcher, A. Germeyer, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, J. Neulen, P. Stute, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

■ **Kürzlich wurde im *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (BJOG) ein Artikel von Schink et al. (1) über eine Fall-Kontroll-Studie zum Thromboembolie-Risiko bei Jugendlichen (10–19 Jahre) unter der Einnahme von verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) veröffentlicht. Der Zürcher Gesprächskreis Hormone kommentiert im Folgenden diese Studie.**

In der Studie wurden Verordnungsdaten von vier gesetzlichen deutschen Krankenversicherungen, die in der German Pharmacoepidemiological Research Database (GEPARD) aus den Jahren 2005 bis 2017 erfasst waren, durch das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie in Bremen (BIPS) ausgewertet. Zur Ermittlung des Thromboembolie-Risikos wurden ICD-10-Diagnoseschlüssel für tiefe Beinvenenthrombosen aus ambulanten Angaben sowie für Lungenembolien aus stationären Entlassungsdaten herangezogen. Ausgeschlossen wurden Jugendliche, die aufgrund einer früheren thromboembolischen Erkrankung als vorbelastet angesehen wurden. Außerdem wurden nur Fälle betrachtet, die innerhalb von 3 Monaten nach der (Erst-)Verordnung eingetreten waren. Auf diese Weise konnten 1.166 Fälle und 11.660 Kontrollen aus einer Gesamtheit von 1.005.809 jungen Frauen identifiziert werden.

\* Die Autoren bilden das Gremium des Zürcher Gesprächskreises Hormone [www.zuercher-kreis-hormone.eu](http://www.zuercher-kreis-hormone.eu)

## Studiendaten

Die Daten zeigen das bereits bekannte Bild der Risikoerhöhung einer venösen thromboembolischen Erkrankung (VTE) durch KOK. Ebenso wird auch in dieser Studie deutlich, dass die Dosis des Ethinylestradiols (EE) das VTE-Risiko erhöht. Gestagene steigern in unterschiedlichem Maß das Risiko weiter (2). Als ein KOK mit eher niedrigem Risiko wird die Kombination von 20/30 µg EE sowie 125/150 µg Levonorgestrel (LNG) angegeben. Daher wurden diese Kombinationen als Referenzverordnung herangezogen. Im Vergleich dazu zeigten sich zweifach höhere Inzidenzen für EE-KOK mit Chlormadinon, Cyproteron, Desogestrel, Dienogest und Drospirenon. Eine fünffache Erhöhung zeigte sich für EE-KOK mit Gestoden. Bei Kombinationen mit Norgestimat und Nomegestrol war keine signifikante Risikoerhöhung darstellbar. Für die Verwendung von Norelgestromin- oder Norethisteron-Kombinationen wurden keine Fälle registriert.

Diese Risikokonstellationen weichen zum Teil von den publizierten Daten je nach Zusammensetzung der KOK ab (3, 4, 5). In der Tendenz bleiben die Aussagen aber vergleichbar. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird in dieser Studie durch zum Teil einseitige Fallzahlen vermindert. Dies hängt sicherlich mit den Kosten einer Pillenverordnung zusammen, da Budgetüberschreitungen zu Regressen bei den verordnenden Institutionen führen können. KOK mit EE und LNG gehören zu den preiswerten Kontrazeptiva in Deutschland.

Es bleibt unerwähnt, dass die Kombination von EE plus Norelgestromin als kontrazeptives Pflaster in anderen Studien ein höheres Thromboserisiko hat als KOK mit EE/LNG (6). Dies ist ein Beleg dafür, dass diese Studie durch regulatorische Verordnungsbedingungen eine deutliche Verzerrung in den Aussagen aufweist. Die Problematik wird aber in der Diskussion nicht entsprechend gewürdigt.

## Grenzen der Studie

Mögliche Verzerrungen durch individuelle Gewohnheiten können in dieser Studie nicht zuverlässig erfasst werden. Zum Beispiel wird Rauchen mit einer Häufigkeit von etwa 16 % lediglich unterstellt. Rauchen ist als Risikofaktor für Thromboembolien wichtig (7). Gewichtsprobleme z. B. im Zusammenhang mit einem metabolischen Syndrom können wegen der nicht überprüfbaren Datenzuverlässigkeit auch nur approximativ vermutet werden.

Die Erfassung von verschreibungspflichtigen Ko-Medikationen sollte dagegen relativ zuverlässig sein. Der Gebrauch von OTC Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs, Schmerzmittel) ist aber nicht ermittelbar. Somit kann zu diesen Medikamenten keine zuverlässige Aussage getroffen werden.

Die Studie muss zur korrekten Interpretation sehr genau analysiert werden. So wird im Abstract auf eine Risikoerhöhung von KOK mit Nomegestrol hingewiesen. Eine Kombination von EE und Nomegestrol ist aber in Deutschland gar nicht zugelassen. Erst in der

Detailanalyse wird darauf hingewiesen, dass diese Kombination Estradiol enthält und es keine Risikoerhöhung gegenüber den LNG-KOK gibt (adjusted (a)OR 1,41, KI 0,52–3,81). Eine Risikoerhöhung wird für die KOK Dienogest mit EE angegeben (aOR 2,26, KI 1,8–2,84), während die Kombination mit Estradiolvalerat keine Risikoerhöhung zeigt (aOR 0,28, KI 0,03–2,46). Die Daten dieser Studie sind aber wegen der kleinen absoluten Zahlen zu diesen Kombinationen mit Vorsicht zu genießen.

Beim Vergleich der Fall-Kohorte mit der Kontroll-Kohorte fallen gravierende Unterschiede auf. In der Fallkohorte finden sich siebenmal häufiger Patientinnen mit Gerinnungsproblemen, fünfmal häufiger Patientinnen mit Varikosis und viermal häufiger Patientinnen mit Krankenhausaufenthalten wegen verschiedener Erkrankungen wie z. B. Traumen. Auch die Ko-Medikation mit rezeptpflichtigen NSAIDs, Glukokortikoiden und Antikoagulanzen war in der Inzidenzgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Fall-Kohorte repräsentiert also eine offensichtlich morbider Patientinnengruppe als die Kontrollgruppe. Es ist aus den Daten nicht abzuleiten, ob dies das Verordnungsverhalten beeinflusst hat. Aufgrund der technisch bedingten Quartalerfassung der Daten ist nicht ersichtlich, ob die Morbiditäten bei den Patientinnen vor oder nach der Verordnung von KOK in einem Quartal aufgetreten sind. Dies kann mit Sicherheit nur diskriminiert werden, wenn die Verordnung in verschiedenen Quartalen stattgefunden hat.

Daten zu Progestogen-only-Pills werden nicht berichtet.

Die Studie folgt den bereits bekannten Risikoprofilierungen bei KOK. Sie kann keine zuverlässigen Aussagen hinsichtlich der tatsächlich neueren KOK mit Estradiol oder Estradiolvalerat machen. Ebenso sind Angaben zu verschiedenen Gestagenen in KOK wenig aussagekräftig, da die Zahlen sehr klein sind. Die Erfassung von klinischen Daten zeigt

Inkongruenzen. In der Liste der Charakteristika der Kontrollgruppe werden 27 Fälle mit Diabetes angegeben. Eine spezifische Behandlung fand aber nur bei 12 Patientinnen statt. In der Kontrollgruppe werden 161 Fälle von Diabetes angegeben. Nur 51 erhielten eine spezifische Behandlung. Bei der Liste der möglichen Einflussfaktoren werden aber 45 Fälle von Diabetes in der Fallgruppe und 166 Fälle in der Kontrollgruppe, jeweils mit einer spezifischen Behandlung, angegeben. Eine Differenzierung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 findet nicht statt.

### Fazit

Die Studie reiht sich in die bereits seit Längerem bekannte Datenlage ein. Grundsätzlich neue Erkenntnisse können aus den Daten nicht abgelesen werden. Aber diese Studie belegt wiederum, dass es von größter Wichtigkeit ist, gerade auch bei Jugendlichen eine zuverlässige Datenerhebung bezüglich der Eigen- und Familienanamnese vorzunehmen. Ebenso müssen noch nicht erkannte gesundheitliche Probleme eruiert werden. Eine Entscheidung für die Verordnung eines speziellen KOK auch im Hinblick auf Zusatznutzen (z. B. antiandrogene Effekte bei Hirsutismus oder Akne) ist dann möglich und sinnvoll.

### Literatur

1. Schink T, Princk C, Braitmaier M, Haug U. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German claims data. *BJOG*. 2022, <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17268>
2. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347:f5298.
3. Lidegaard O, Bygdeman M, Milsom I, Nesheim BI, Skjeldstad FE, Toivonen J. Oral contraceptives and thrombosis. From risk estimates to health impact. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;78:142–9.
4. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3): CD010813.

5. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810.
6. Keenan L, Kerr T, Duane M, van Gundy K. Systematic review of hormonal contraception and risk of venous thrombosis. *Linacre Q*. 2018;85:470–7
7. Nielsen VG, Hafner DT, Steinbrenner EB. Tobacco smoke-induced hypercoagulation in human plasma: role of carbon monoxide. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24:405–10.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Joseph Neulen  
Klinik für Altersmedizin  
Universitätsklinikum Aachen  
jneulen@ukaachen.de



Prof. Dr. med.  
Joseph Neulen

Anzeige

**10. DEUTSCH-ÖSTERREICHISCHES SYMPOSIUM PRÄNATALDIAGNOSTIK**

**7.-8. JULI 2023 BERCHTESGADEN**

Wissenschaftliche Leitung  
PD Dr. med. Dietmar Schlembach, Berlin  
Information, Organisation, Veranstalter  
Jörg Eickeler, Beratung · Organisation · Veranstaltung  
info@eickeler.org, www.eickeler.org

[www.praenatal-alpen.eu](http://www.praenatal-alpen.eu)