

Zwischen Déjà-Vu und neuer Verwirrung

Der neue Pillenskandal

Wieder einmal ist die „Pille zur Verhütung“ in die Schlagzeilen geraten. Diesmal sind es aber besonders die sogenannten modernen Pillen, die für sehr viel Unruhe und Unsicherheit gesorgt haben und weiterhin sorgen. Dieser Artikel fasst die verfügbaren Fakten und wissenschaftlichen Daten in Bezug auf die Pillen zusammen und betont die Bedeutung des Dialogs und der Erläuterungen die der Patientin bei der Verschreibung einer hormonellen Kontrazeption zu vermitteln sind.



Une fois de plus « la pilule » se trouve dans le collimateur et remplit les gros titres des journaux. Cette fois, ce sont surtout les pilules dites modernes qui ont fait couler beaucoup d'encre et ont provoqué et continuent à produire beaucoup d'inquiétude et d'incertitude. Cet article résume les faits et les données scientifiques disponibles sur les pilules et rappelle l'importance du dialogue et des explications à donner à la patiente lors de la prescription d'une contraception hormonale.

Ausgangspunkt dafür waren zunächst einmal Publikationen im British Medical Journal, die ein erhöhtes Risiko für Pillen der sogenannten 3. und 4. Generation gegenüber den Pillen der 2. Generation angaben. Bei den Pillen der 2. Generation handelt es sich um Präparate mit dem Gestagen Levonorgestrel, während die sogenannten 3. und 4. Generationsgestagene das Gestoden, Desogestrel, Drospirenon und auch Cyproteronacetat umfassen. Zur etwa gleichen Zeit erschienen dann Berichte in den Medien über schwere Komplikationen insbesondere mit einer der neuen Pillen, nämlich der Drospirenonhaltigen Pille Yasmin oder Yaz. Es handelte sich dabei um schwere Komplikationen, wobei eine der jungen Frauen nach einer schweren Lungenembolie reanimiert werden musste und seitdem schwerstbehindert ist. Auch andere Berichte über Thrombosen unter der neuen Pille wurden sowohl im Fernsehen als auch in der Presse publik gemacht und sorgten für grosses Interesse und grosse Besorgnis.

In diese Diskussion hinein erschienen weitere Publikationen, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Pillen der 3. und 4. Generation gegenüber den Pillen der 2. Generation postulierten. Unter dieser erhöhten Aufmerksamkeit wurden Todesfälle in Frankreich unter der seit fast 30 Jahren auf dem Markt befindliche Pille Diane 35 beschrieben, und die französischen Arzneimittelbehörden nahmen daraufhin Diane 35 vom Markt.

Wenig beachtet wurden in diesem Zusammenhang Publikationen, die in Contraception und Obstetrics and Gynecology bereits im Jahr 2007 erschienen waren, und die als prospektive Kohortenstudien die neuen Präparate mit den Alten verglichen und keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Inzidenz von Thrombosen finden konnten.

Diese Kontroverse erinnert an den sogenannten „Pill scare“ von 1995. Damals waren vier Studien erschienen, in denen ein zweifach erhöhtes Risiko von Gestoden- und Desogestrelhaltigen Kombinationspräparaten gegenüber Levonorgestrelhaltigen Präparaten



Prof. Dr. med. Johannes Bitzer
Basel

gefunden worden war. Es handelte sich dabei um die (WHO Study Oxford Hospital, um die BCDSB case control study, um die transnational study und um die LETS study).

Im Gefolge der Publikationen jener Studien wurden schwerwiegende methodische Zweifel angemeldet. Wie bei allen epidemiologischen Studien wurde analysiert, inwieweit sogenannte Biases und/oder Confounder Einflüsse auf die Ergebnisse hatten. Beim Bias handelt es sich ja um einen Fehler bei der Planung oder Durchführung einer Studie sowie bei der Interpretation der Resultate, welcher systematisch den zu untersuchenden Outcome verfälscht ohne dass dies korrigierbar wäre. Ein Confounder ist ein Faktor, der unabhängig vom Design der Studie den zu messenden Outcome beeinflussen kann. Oft sind die Confounders sowohl mit dem zu untersuchenden Risikofaktor wie mit dem Outcome assoziiert. Wenn man sie erkennt, kann man Confounders nachträglich korrigieren.

Bei den damaligen Studien fand man verschiedene Bias: zum Einen der sogenannte „healthy user effect“. Das bedeutet, dass bei einem schon länger auf dem Markt befindlichen Präparat diejenigen Patientinnen, welche eine Thrombose entwickeln, aus dieser Anwendungsgruppe herausfallen und nach einer gewissen Zeit die „Gesunden“ in der Anwendungsguppe zurückbleiben. Beim „Prescribing Bias“ handelt es sich um das Phänomen, dass neue Präparate vorzugsweise an Frauen mit erhöhten Risiken verschrieben werden. Beim „Differential Referral Bias“ wird darauf Bezug genommen, dass bei der Anwendung neuer Präparate die Verschreiber eventuell besonders aufmerksam auf Komplikationen achten und diese deshalb häufiger gemeldet werden. Wie oben beschrieben lassen sich nachträglich die verschiedenen Biases nicht kontrollieren, aber man kann Hinweise auf diese möglichen Biases finden. Dies traf besonders bezüglich des „Prescribing Bias“ zu, bei dem nachgewiesen werden konnte, dass die neueren Präparate signifikant häufiger an Frauen mit mehr Risiken verschrieben wurden. Zieht man in Betracht, dass sehr viele Faktoren unabhängig von der jeweiligen Pille einen Einfluss auf das Thromboserisiko nehmen, so wird deutlich, dass eine Nichtbeachtung dieser Faktoren beim selektiven Verschreiben die Resultate verfälschen kann. So fand man, dass unter den Neuanwenderinnen häufiger Starter waren und dass häufiger an Frauen mit einem familiären Thromboserisiko verschrieben worden war.

Typische Confounders, welche einen Einfluss auf den Outcome nehmen waren das Alter, das Gewicht und die Rauchgewohnheiten. Auf diese Faktoren war in den alten Studien nicht ausreichend kontrolliert worden, d.h. man konnte nicht von einer gleichmässigen Verteilung dieser konfundierenden Faktoren auf die verschiedenen Gruppen ausgehen. Dieses Problem wird ja gewöhnlich durch Rando-

misierung in randomisierten klinischen Studien gelöst. Dies war und ist aber bei der Anwendung von Kombinationspillen nicht möglich.

Neben dieser epidemiologischen ungelösten Kontroverse Mitte der 90er Jahre musste aufgrund der öffentlichen Diskussion über die Gefahren der Pille eine weitere Beobachtung gemacht werden. Diese Beobachtung bezieht sich auf negative Auswirkungen bezüglich des Anstieges ungewollter Schwangerschaften und des Anstieges von Schwangerschaftsabbrüchen. In einer Publikation mit dem Titel „The public health implications of the 1995 pills scare“ erschien 1999 im Human Reproduction Update, wurde auf den signifikanten Anstieg vor allem bei jungen Frauen von ungewollten Schwangerschaften mit einer Abnahme der Prävalenz von Pilleneinnahme von 40% auf 27% berichtet. Die damit verbundenen medizinischen Kosten wurden auf 21 Millionen Pfund Sterling geschätzt für die geburtshilflichen Massnahmen und auf 46 Millionen Pfund Sterling für die Schwangerschaftsabbrüche.

Die Schlussfolgerung war Folgende: „The level of risk should in future be more carefully assessed and advice more carefully presented in the interests of public health“.

Vor diesem Hintergrund wurden die neuen Publikationen aus epidemiologischer und klinischer Sicht kritisch bewertet.

Neben den oben beschriebenen erneuten Kritikpunkten betreffend möglicher Bias und Confounder wurde von den epidemiologischen Kritikern (den Autoren der Kohortenstudien) darauf hingewiesen, dass der Evidenzgrad der publizierten Fallkontrollstudien niedriger sei als der Evidenzgrad von gut überwachten Kohortenstudien wie sie oben beschrieben wurden. Die Kohortenstudien hatten ja kein erhöhtes Risiko gefunden.

Weitere Kritikpunkte an den neuen Untersuchungen waren, dass insbesondere unklare Zuweisungen bezüglich Beginn und Behandlungsdauer sowie das Fehlen der Familienanamnese die Ergebnisse verfälschen könnten. Ein Beispiel dafür war die in den neuen Studien zu beobachtende Tatsache, dass in der Gruppe der Frauen, welche Levonorgestrelhaltige Pillen eingenommen hatten der in allen anderen Präparaten und allgemein gefundene Anstieg der Thrombosehäufigkeit im ersten Anwendungsjahr mit nachfolgendem Abfall nicht gefunden wurde, d.h. dass die Frauen, welche die LNG haltige Pille einnahmen, keinen Anstieg zeigten, was ein indirekter Hinweis darauf sein könnte, dass die jeweilige Zuordnung z.B. als Starter nicht korrekt war.

Neben dieser epidemiologischen Kontroverse wurde nach biologischen Ursachen für die möglichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagenen bezüglich der Thromboseentstehung gesucht. Aufgrund aller Studien bestand ein Konsens bezüglich folgender Aussagen:

- Östrogen ist der entscheidende Faktor für die Thromboseentstehung.
- Gestagene allein steigern nicht das Thromboserisiko.
- Wenn es einen Unterschied im Thromboserisiko bei den Gestagenen gibt, muss der Effekt indirekt über eine Wirkung auf Ethinylöstradiol erfolgen.

Neben diesen konsensbegründenden Aussagen gibt es aber nun zwei unterschiedliche Auffassungen unter den Fachleuten:

- 1.** Auffassung 1: Gestagene mit androgenen Partialwirkungen machen die Kombinationspille weniger estrogenic und haben deshalb ein geringeres Risiko. In diesem Zusammenhang sind SHBG und APC Resistenz gute Surrogatmarker für das jeweilige Thromboserisiko der verschiedenen Pillen.

- 2.** Auffassung B: Dieser Wirkungsmechanismus wurde im Labor nie eindeutig nachgewiesen. Im Gegenteil, es wurde gezeigt, dass die genannten Parameter keine guten Surrogatmarker für das Thromboserisiko sind.

Diese biologische Kontroverse entzündete sich dann an verschiedenen Beobachtungen, welche einer biologischen Plausibilität im Sinne der Auffassung 1 eher entgegenstehen:

- A** Warum wurde kein klarer Hinweis auf eine Risikodifferenz zwischen 30 und 20 Mikrogramm Ethinylestradiolhaltigen Pillen gefunden? Wie soll das Gestagen eine pharmakodynamische Wirkung haben, die deutlich grösser ist als es eine Dosisdifferenz von 10 Mikrogramm EE darstellt.

- B** Norgestimat ist ein Gestagen mit niedrigem Risiko entsprechend der neuen Studien. Aber das Pflaster, welches Norgestimat enthält zeigt in den neuen Studien ein erhöhtes Risiko. Dies wird zwar damit erklärt, dass pharmakokinetisch die Exposition gegenüber Ethinylestradiol höher sei als beim oralen Präparat. Demgegenüber aber steht die Beobachtung, die unter C beschrieben wird.

- C** Beim Vaginalring besteht eine pharmakokinetisch nachgewiesene sehr geringe Östrogenexposition. Trotzdem zeigt der Vaginalring in den neuen Studien ein erhöhtes Risiko.

- D** Mirena hat nur eine geringe systemische Wirkung. In den Studien aber zeigt sich eine 30% ige Risikoreduktion gegenüber Nicht-Benutzerinnen von hormonellen Kontrazeptiva im Hinblick auf die Entwicklung einer Thrombose.

Wo stehen wir in der Debatte jetzt?

Es lassen sich zwei Positionen unterscheiden:

Position 1

Die neuen Gestagene sind gefährlicher als die Alten in allen zur Verfügung stehenden Formen. Die Evidenz ist gegeben und die Unterschiede sind klinisch relevant. Daraus wird abgeleitet, dass die neuen Gestagene entweder verboten werden müssen oder nur bei besonderer Indikation zur Anwendung kommen sollten. (first line und second line Verschreibung)

Position 2

Die neuen Gestagene sind gefährlicher als die Alten in allen zur Verfügung stehenden Formen? Die Evidenz ist nicht eindeutig und die klinische Bedeutung ist fraglich. Die Konsequenz daraus ist die Empfehlung, die Patientinnen über die Studien zu informieren und aufzuklären und dann zu einer individuellen Entscheidungsfindung zu kommen.

Die International Planned Parenthood Federation (IPPF) hat in ihrer neuesten Publikation klar die Auffassung 2 vertreten und hält keine neuen Empfehlungen oder Regulierungen für notwendig.

Andere Behörden und Fachgesellschaften kommen eventuell zu anderen Schlussfolgerungen.



Konsequenzen für Forschung und Praxis

Um eine eindeutige Evidenz zu gewinnen, würde es randomisierter klinischer Studien bedürfen, deren Durchführung nicht möglich ist.

Was aber möglich ist und anzustreben wäre, sind prospektive Observationsstudien mit Startern verschiedener Kombinationspräparate stratifiziert nach Alter, Gewicht, Familienanamnese, Rauchen mit der gleichen Surveyance und Outcome Messung unter Aufsicht eines Stearing Committees mit Vertretern der Behörden, Ärzten, Epidemiologen, Industrie, Patientinnenorganisation. Insbesondere falls die Erstverordnung mit Levonorgestrelhaltigen Präparaten obligatorisch wird, ist eine prospektive Surveillance zu fordern, welche nicht nur die Thromboseinzidenz, sondern auch die Zahl ungewollter Schwangerschaften, Behandlungsabbrüchen, Unverträglichkeiten und Wechsel der Methoden beobachtet und misst. Im Hinblick auf die Konsequenzen für die Praxis lassen sich folgende Aussagen treffen:

- A** Kontrazeptive Methoden sollen Frauen effizient vor ungewollten und ungewollten Schwangerschaften und deren medizinischen und psychosozialen Folgen schützen.
- B** Bisher gibt es ausser der sexuellen Enthaltsamkeit keine Methode, die 100% effizient, ohne jedes gesundheitliche Risiko, und von allen Frauen optimal vertragen wird.
- C** Die Wahl einer kontrazeptiven Methode gründet deshalb immer auf dem individuellen Abwägen von Nutzen und Risiko, von Vor- und Nachteilen.
- D** Bei dieser individuellen Abwägung sind folgende Merkmale einer Methode in Betracht zu ziehen: Verhütungseffizienz der Methode, gesundheitliche Risiken, Nebenwirkungsprofil, gesundheitlicher Nutzen, günstige therapeutische Nebenwirkungen.
- E** Die Gewichtung dieser Merkmale geschieht im Dialog zwischen Patientin und Ärztin und richtet sich aus an den Bedürfnissen der Patientin.
- F** Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva sind bei korrekter Anwendung sehr effizient, haben für viele Frauen einen gesundheitlichen Nutzen und eine gute Verträglichkeit mit teilweise gewünschtem therapeutischem Effekt (Dysmenorrhö, Akne etc.).

- G** Kombinierte hormonelle Kontrazeptive erhöhen das Thromboserisiko. Der absolute Risikoanstieg ist gering und weniger als bei einer Schwangerschaft oder Postpartum.
- H** Die Erhöhung des Thromboserisikos ist im Wesentlichen auf die Wirkung des Östrogens in den Kombinationspräparaten zurückzuführen.
- I** In welchem Ausmass zusätzliche Risikounterschiede durch verschiedene Gestagene bedingt werden ist nicht eindeutig geklärt, da unterschiedliche Studienergebnisse vorliegen.
- J** Es bestehen jedoch Hinweise darauf, dass das Risiko für eine VTE unter Kombinationspräparaten mit den Gestagenen Desogestrel, Gestoden, Drospirenon und Cyproteronacetat erhöht ist im Vergleich zu Kombinationspräparaten mit Levonorgestrel wobei auch hier der Risikounterschied in absoluten Zahlen gering ist.
- K** Über diese Sachverhalte müssen Patientinnen aufgeklärt werden.

Die wichtigste Massnahme zur Minderung des Thromboserisikos ist die Erkennung von Frauen mit Risikofaktoren, bei denen die Anwendung von Kombinationspräparaten einer genauen Nutzen-Risiko-Analyse unterzogen werden muss und alternative Kontrazeptionsmethoden besprochen werden sollten bzw. in Erwägung gezogen werden müssen.

Eine gute Orientierung geben die von der WHO herausgegebenen Medical Eligibility Criteria oder die von der Faculty of Sexual and Reproductive Health in UK herausgegeben Medical Eligibility Criteria.

Nach Ausschluss solcher Risikofaktoren soll sich die Wahl des Kombinationspräparates an den Bedürfnissen der Frau orientieren. Ziel ist es dabei bei höchst möglicher Effizienz und Sicherheit die Compliance und Zufriedenheit mit dem Präparat bestmöglich zu realisieren.

Steht die Angst vor dem Thromboserisiko im Vordergrund, bietet sich die reine Gestagenpille als ein Präparat, welches bisher keine Erhöhung des Risikos zeigt oder ein LNG haltiges Kombinationspräparat an (2–3 fach erhöhtes Risiko gegenüber Nichtbenutzerinnen). In diese Gruppe gehören eventuell auch die neuen Präparate mit Östradiol anstatt Ethinylöstradiol.

Bei Sorgen wegen des Vergessens der Pilleneinnahme stehen Pflaster und Ring zur Verfügung.

Bei bestehender Akne oder PMS, PMDD sind Präparate mit neuen Gestagenen auch als erste Wahl in Betracht zu ziehen eventuell im Langzyklus.

Prof. Dr. med. Johannes Bitzer

Frauenklinik, Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21, 4031 Basel
Johannes.Bitzer@usb.ch

+ Literatur

beim Verfasser