

newsletter

zum Thema

Hormonelle Kontrazeptiva

Das Risiko-Nutzen Verhältnis einer Reihe neuerer hormoneller Kontrazeptiva wird aufgrund sich häufender Meldungen über teils gravierende Nebenwirkungen in der Fachwelt diskutiert.

Hormonelle Kontrazeptiva

Hormonelle Präparate zur Verhütung der Empfängnis (Kontrazeptiva, „Die Pille“) enthalten synthetische Sexualhormone, die in ihrer Wirkung den körpereigenen Östrogenen und Gestagenen ähnlich sind. Es werden entweder Kombinationen der beiden Hormone verabreicht (kombinierte orale Kontrazeptiva) oder das Gestagen wird allein verwendet (Monopräparate). Auch implantierbare Systeme, die Hormone über einen längeren Zeitraum im Körper freisetzen, stehen zur Verfügung. Die wichtigsten Wirkungsmechanismen beruhen zum einen auf der Hemmung des Eisprungs (Ovulation), zum anderen auf der Hemmung des Aufbaus der Gebärmutter Schleimhaut selbst, wodurch die Einnistung einer Eizelle verhindert wird.

Aktueller Anlass

Neue hormonelle Kontrazeptiva werden seit November 2000 von Jenapharm und Schering unter den Warenzeichen Petibelle® und Yasmin® angeboten. Sie enthalten das Gestagen Drospirenon. Zwischenzeitlich sind in Europa 40 Berichte zu Beinvenenthrombosen in Verbindung mit Ethinylestradiol-Drospirenon-Kombinationen erfasst, darunter zwei Todesfälle. Kürzlich ist eine ausführlichere Dokumentation zu mehreren Thrombose-Fällen publiziert worden (BMJ, 326, 2003, 257). U. a. starb eine 17jährige, bei der keine anderen Risikofaktoren für eine Beinvenenthrombose bekannt waren, nach 6 monatiger Einnahme von Yasmin® an einer Lungenembolie.

Einteilung Gestagene

Abhängig vom Zeitpunkt ihrer Markteinführung werden Kontrazeptiva u.a. in verschiedene „Generationen“ eingeteilt. Zur 1. Generation zählen Norethisteron, Norethisteronacetat und Lynestrenol, zur 2. Generation Levonorgestrel und zur 3. Generation Desogestrel, Etonogestrel und Gestoden. Dienogest und Drospirenon sind Neuentwicklungen, die keiner „Generation“ zugerechnet werden.

Nebenwirkungen, Thromboembolien, 2./3. Generation

Die Einnahme von Sexualhormonen wie der Pille verändert den natürlichen Hormonhaushalt der Frau. Daher können neben der gewünschten empfängnisverhütenden Wirkung auch eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen auftreten. Darüber hinaus gibt es auch Nebenwirkungen, die als erwünscht eingestuft werden; diese führten zu Zulassungen von Sexualhormonen für neue Indikationen, z.B. zur Behandlung von Akne, Haarausfall, übermäßiger Behaarung vom männlichen Typ bei Frauen, bei Regelbeschwerden oder zur Therapie von Eierstock-Zysten. Die unerwünschten Nebenwirkungen umfassen u.a. migräneartigen Kopfschmerz, Spannungsgefühl in den Brüsten, vorübergehende Gewichtszunahmen und Zwischenblutungen.

Als schwerwiegende, jedoch seltene Nebenwirkungen sind Beinvenenthrombosen, Herzinfarkt oder Schlaganfall einzustufen. Es gilt als gesichert, dass Pillen der 3. Generation ein höheres Thromboserisiko als solche der 2. Generation haben. Normalerweise treten 5-10 spontane Fälle von Beinvenenthrombosen je 100.000 Frauen auf. Bei Einnahme von Pillen der 2. Generation steigt diese Rate auf 20 Fälle und bei Pillen der 3. Generation auf 30-40 Fälle; d.h. das Risiko erhöht sich etwa auf das Vierfache.

Lungenembolien als Folge einer Beinvenenthrombose (Thromboembolie) treten bei etwa 10% der Fälle auf, 1% davon verläuft tödlich. Bei 1 Mio. Frauen, die ein Jahr lang die Pille der 2. Generation einnehmen, ist demnach statistisch mit 3 Embolie-Todesfällen, bei der Einnahme von Pillen der 3. Generation mit 4,5 bis 6 Todesfällen zu rechnen, bei Erstanwendung sogar mit bis zu 9 Fällen (BMJ 323, 2001, 1). Insgesamt erhöht sich somit dieses Risiko durch Einnahme von Pillen der 3. Generation um 50-70%.

Vergleichende Daten zum Thromboembolie-Risiko durch Drospirenon-haltige Kontrazeptiva (z.B. Yasmin®) existieren zur Zeit noch nicht. Vermehrt weisen Experten darauf hin, dass die Risiken dieser neuen Kontrazeptiva bisher noch nicht hinreichend bekannt sind. Bisherige Meldungen, darunter auch Todesfälle, zeigen, dass auch hier von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden muss.

Krebsrisiko

Der Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Krebsleidens und der Einnahme von Kontrazeptiva wird derzeit wissenschaftlich noch diskutiert. Das National Toxicology Program (Report on Carcinogens, Tenth Edition, USA) hat in seinem neuesten Bericht, der zur Zeit nur informativen und keinen rechtlichen Bindungscharakter besitzt, "steroidale Östrogene" in die Liste potentiell krebserregender Stoffe aufgenommen. Studien lassen vermuten, dass Östrogene das Brustkrebsrisiko erhöhen, aber gleichzeitig das Risiko, an Eierstock- oder Gebärmutterkrebs zu erkranken, senken.

Hormonelle Kontrazeptiva sind dabei von Präparaten, die bei der Hormonersatztherapie Anwendung finden, streng zu unterscheiden (s. auch Newsletter 4/2002).

Kunststoffe mit Hormonreservoir, Gebärmutter-Perforation

Mit der Einführung von Mirena® (Levonorgestrel), Nuvaring® (Ethinylestradiol/Etonogestrel) und Implanon® (Etonogestrel) kamen neue Anwendungsformen auf den Markt. Es handelt sich hierbei um Kunststoffträger mit Hormonreservoir, die entweder direkt in die Gebärmutter eingesetzt werden wie Mirena® (IUP=Intrauterinpeppar/Spirale) oder unter die Haut eingepflanzt werden wie Implanon®. Die Applikation des Hormons erfolgt somit durch kontinuierliche Abgabe aus dem Reservoir über einen längeren Zeitraum. Aufgrund der bisher beobachteten z.T. schweren Nebenwirkungen, wie z.B. ein Durchbruch bzw. die Perforation der Spirale durch die Gebärmutterwand (nach Einlage von Mirena® - 300 gemeldete Fälle) sind diese Systeme in die Kritik geraten.

Bei dem Präparat Nuvaring® steht neben dem verhältnismäßig erhöhten Risiko einer ungewollten Schwangerschaft (Nuvaring® kann unbemerkt verloren werden) vor allem die beobachtete erhöhte Rate an Scheidenentzündungen im Vordergrund. Bei Implanon® werden Dauerblutungen mit starken Schmerzen und die Entstehung einer Akne beobachtet.

Fazit

Insgesamt stellt die gesamte Gruppe der hormonellen Kontrazeptiva aus Risk Management Sicht eine erhöhte Exposure dar. Eine seltene, aber gravierende Nebenwirkung hormoneller Kombinationspräparate ist die Thromboembolie. Es gilt als gesichert, dass Kontrazeptiva der 3. Generation im Vergleich zu denen der 2. Generation diesbezüglich ein 50-70% erhöhtes Risiko haben. Das Thromboserisiko Drosiprenon-haltiger, neuerer Kontrazeptiva kann aufgrund fehlender Studien noch nicht endgültig bewertet werden. Sich häufende Meldungen über das Auftreten von Thrombosen (z.T. auch mit Todesfolge) lassen jedoch auch hier auf ein erhöhtes Risiko schließen. Als Reaktion wurden niederländische Ärzte von der zuständigen Behörde angewiesen, auf die Verschreibung dieser Präparate zu verzichten. Auch neue Kontrazeptiva, wie das intrauterine Pessar (IUP) Mirena® und der Vaginalring Nuvaring® sind aufgrund des im Vergleich zu altbewährten Kontrazeptiva schlechteren Risiko-Nutzen Verhältnisses in die Kritik geraten. Viele Experten bemängeln zusätzlich, dass über die Langzeitsicherheit dieser Präparate noch zu wenig bekannt ist.

Hinweise für das Underwriting

Bei Präparaten, die Hormone der 3. Generation enthalten und im Vergleich zu denen der 2. Generation ohne einen Zusatznutzen ein stark erhöhtes Thromboserisiko zeigen, kann der Haftpflichtversicherer im Rahmen der Produkthaftung getroffen werden, wobei auch Marktrücknahmen nicht auszuschliessen sind. Ein Beispiel hierfür ist Diane®; dieses Präparat wurde als Kontrazeptivum 1994 vom Markt genommen und mit veränderter Indikation zur Anwendung gegen Akne wieder auf den Markt gebracht.

Bei den implantierbaren Systemen ist das Risiko-Nutzen Verhältnis kritisch zu hinterfragen. Auch hier sind Marktrücknahmen möglich. Auch Drosiprenon-haltige Kontrazeptiva können zukünftig zu Haftpflichtschäden führen. Die zukünftige Nutzen/Risiko-Bewertung bleibt hier abzuwarten. Der verordnende Arzt kann in Haftung genommen werden, wenn er keine adäquate Aufklärung über Risiken, Nebenwirkungen oder Alternativen vornimmt. Derzeit gilt die Aufklärung über die Einlage von Mirena® als Alternative zur operativen Unterbindung der Eileiter als ärztlicher Standard. Es ist zu erwarten, dass sich demnach die Anwenderinnenzahlen erhöhen und weiterhin mit Berichten über schwere unerwünschte Nebenwirkungen gerechnet werden muss.

Es ist nicht völlig auszuschließen, dass zukünftig ein Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von synthetischen Sexualhormonen zur Schwangerschaftsverhütung und einer Krebserkrankung hergestellt werden kann. Auch in diesem Fall muss mit Marktrücknahmen gerechnet werden. In Großbritannien wurde diesbezüglich bereits eine Sammelklage eingereicht, die jedoch abgewiesen wurde. Dies muss jedoch nicht zwangsläufig bedeuten, dass Gerichte anderer Länder ebenso entscheiden würden, insbesondere in USA/Kanada.

Kontakt

AssTech GmbH
Postfach 1211
85766 Unterföhring bei München
Telefon + 49 89 3844-1585
Telefax + 49 89 3844-1586
info@asstech.com
www.asstech.com