

# 4. AKS Gesundheitsforum Feldkirch April 2018

## Möglichkeiten der Kontrazeption Pille und Thrombose – ein überschätzter Risikofaktor ? Eine endlose Geschichte

L. Wildt

Em Direktor der Universitätsklinik für Gynäkologische  
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck

- Entwicklungen der Reproduktionsmedizin förderten bzw. liefen synchron mit einem liberal-egalitären gesellschaftlichen Konzept
- Mehr Autonomie für die Frau
- Mehr Auswahl- und Entscheidungsmöglichkeiten

Ein Bericht  
von Ulrich Schippke

# PILLE

## Die PILLE und die Moral in Deutschland



Eine Frau geht vorbei –  
Wie das erotische Spannungsfeld  
durch die Pille verändert?

**Wie die Pille in das Eheleben eingreift, hat jetzt eine der intimsten Umfragen aufgedeckt, die je in Deutschland angestellt wurden**

**D**eutsche Ehefrauen finden keinen besonderen Spaß daran, mit Männern »zu flirten und sie etwas zu reizen« (67 Prozent); für jede zweite von ihnen ist »die körperliche Liebe in erster Linie eine Aufgabe ihrem Mann gegenüber«, und mehr als jeder dritten Frau (37 Prozent) machen die ehelichen Intimitäten so wenig Freude, daß sie sogar »darauf verzichten würde«. Der Rock wird kürzer, der Schenkel

freier, der Ausschnitt gewagter und Sex gefragter. Aber die deutsche Frau steckt trotz der verwandelten Optik noch so tief in Hemmungen und sexuellen Verklebungen, daß ihr die Liebe eher Angst als Freude macht. So jedenfalls stellt sich das deutsche Ehebett in einer Studie dar, die jetzt von der »MARPLAN Forschungsgesellschaft für Markt und Verbrauch« angestellt wurde. Auftraggeber war

# Gestagene und Thrombosen....

11:00 17.08.2009, aktualisiert um 08:39 18.08.2009

## Gefährliche Antibabypillen

Die Pillen, die in der Schweiz am häufigsten verschrieben werden, bergen eine doppelt so hohe Thrombosegefahr wie weniger verkaufte Präparate.



Bild: Keystone  
«Yasmin» ist in der Schweiz das am häufigsten verwendete Pillepräparat.

Das Schicksal der 18-jährigen Céline, die wegen der Einnahme der Pille «Yasmin» zum Pflegefall wurde, erschütterte die Schweiz: Wenige Wochen, nachdem die damals 16-Jährige begonnen hatte, die Antibabypille zu schlucken, erlitt sie eine Lungenembolie. Nach drei Wochen künstlichen Koma erwachte die junge Frau schwerstbehindert. Und Céline sei kein Einzelfall, sagte der Anwalt der Familie, Felix Rüegg. Er kenne drei weitere Fälle von jungen Frauen, die nach Einnahme dieser Anti-Baby-Pille eine Lungenembolie erlitten.

Wie gefährlich sind die Verhütungsmedikamente wirklich, fragten sich Experten und KonsumentInnen nach Bekanntwerden des Falls. Jetzt wurden zwei unabhängige Studien veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen dem Thromboserisiko und dem verwendeten Typ des Hormons Gestagen sowie der Dosis des Hormons Östrogen belegen. Je weniger Östrogen in der Pille ist, desto tiefer ist das Thromboserisiko. Die sichersten Gestagene sind laut «SonntagsZeitung» Levonorgestrel oder Norethisteron.

In der Schweiz sind fünf Präparate mit einem dieser Gestagene auf dem Markt. Jedoch werden diese risikoärmeren Pillen selten verkauft. Dagegen gehören die gefährlicheren Medikamente in der Schweiz zu den Topsellern: Im Vergleich zu

den sichersten Pillen bergen die vier der fünf meistverkauften Präparate ein etwa doppelt so hohes Thromboserisiko.

Thrombosen und Embolien sind bekannte Nebenwirkungen. Das absolute Risiko ist allerdings gering. Von 10'000 Frauen, welche die Antibabypille nehmen, erkranken jährlich rund 5 daran.

## Die meistverkauften Antibabypillen

Pille	Hersteller	Thromboserisiko	Rating
Yasmin	Bayer	4	↓
Yasminelle	Bayer	4	↓
Cerzette	Essex	1	↑
Mercilon	Essex	3.5	↓
Melian 21	Berlis (Bayer)	3.5	↓
Myvlar	Berlis (Bayer)	3.5	↓
Meloden	Bayer	3.5	↓
Gynera	Bayer	3.5	↓
Mirelle	Bayer	3	↓
Yaz	Bayer	4	↓

## Die sichersten Antibabypillen

Pille	Hersteller	Thromboserisiko	Rating
Cerazette	Essex	1	↑
Miranova	Bayer	2	↑
Microgynon 30/50	Bayer	2	↑
Ologyn micro	Labatec	2	↑
Micronovum	Janssen-Cilag	2	↑
Trinovum	Janssen-Cilag	2	↑

# Interdiction de Diane 35 : des gynécologues «réservés»



ZEITUNG ONLINE

GESUNDHEIT

Partners

STARTSEITE POLITIK WIRTSCHAFT MEINUNG GESELLSCHAFT KULTUR WISSEN DIGITAL

Gesundheit | Umwelt | Geschichte

THROMBOSE-RISIKO

## Die Pille der Unvernunft

Das hohe Thrombose-Risiko durch die Antibabypille der dritten und vierten Generation alarmiert Frankreich. In Deutschland erwacht das Problembewusstsein erst.

# Gliederung

Thrombose-Risiko und Pille

Gestagene und Thromboembolien

Estradiol-haltige Pillen und Thromboserisiko

# Pille und Thrombose...1968

## Investigation of Relation Between Use of Oral Contraceptives and Thromboembolic Disease

If, as we now conclude, the use of oral contraceptives is a cause of venous thrombembolism, three questions arise. How big is the risk? Is it concentrated on a particular section of the population? And is it attributable to any one component?

THE RISKS OF THROMBOEMBOLIC DISEASE IN WOMEN TAKING ORAL contraceptives. One study concerned episodes of thromboembolic disease seen in general practice, and the final results have been reported by the Royal College of General Practitioners (1967). Another concerned women who died of thromboembolic disease in England, Wales, and Northern Ireland in 1966; it was undertaken by the Committee on Safety of Drugs, the full results being reported elsewhere in this issue by Inman and Vessey (1968). The third, which was carried out by the Medical Research Council's Statistical Research Unit, concerned women admitted to hospital for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. We now report the final results of this study, based on more than double the number of patients, and add some new data on women with cerebral or coronary thrombosis.

### METHOD

Co-operation was sought and obtained from the medical staff of the 19 general hospitals of more than 300 beds situated in the catchment area of the North-West Metropolitan Regional Hospital Board, which maintained a sufficiently detailed nosological index. At each hospital the index was searched and the case notes were reviewed relating to all women who (1) had been admitted to hospital in 1964-6; (2) were aged 16 to 40 years inclusive; and (3) had been diagnosed as suffering from a condition coded Nos. 463-466 in the *International Classification of Diseases* (World Health Organization, 1957)<sup>1</sup>—that is, from phlebitis, thrombophlebitis, thrombosis, or embolism in any vein except the cerebral, coronary, hepatic, and mesenteric veins; pulmonary embolism or infarction.

# VTE Inzidenz und Risikofaktoren

Alter	Jährliche Inzidenz	NNH
< 20 Jahre	1: 100 000	30.000
20- 40 Jahre	1: 10 000	3.000
40 – 75 Jahre	1: 1 000	
> 75 Jahre	1: 100	

**Tabelle 1:** Relatives Risiko venöser Thromboembolien unter der Behandlung mit OH. Aus [2, 3].

Risikofaktor	RR ohne OH	RR mit OH	Prävalenz
Gesunde Frauen	1	3	
Schwangerschaft	5		
Postpartale Phase	25		
Belastete Familienanamnese	3	11	
APC-Resistenz (FV Leiden heterozygot)	4	16	7 %
APC-Resistenz (FV Leiden homozygot)	50	100	0,02 %
Protein-C-Mangel	3	6	0,4 %
Protein-S-Mangel	5	5	0,2 %
Antithrombin-Mangel	3	12	0,02–0,2 %
TFPI-Mangel	2		
Prothrombin 20210 G-Mutation	3	6	2–3 %
Erhöhter Faktor VIII	5	9	11 %
Prothrombin-Mutation + FV-Leiden	4	8	
Prothrombin-Mutation + Protein-C-Mangel	1	2	
Antiphospholipid-Antikörper	2–6		2–9 %
Hyperhomozysteinämie	2		5–10 %

RR = Relatives Risiko, OH = Ovulationshemmer, TFPI = Tissue Factor Pathway Inhibitor; APC = aktiviertes Protein C

# Altersabhängiges Risiko venöser Thromboembolien bei Frauen mit oder ohne Einnahme von KOK

Auf dem nationalen dänischen Register basierende Kohortenstudie: 2001 – 2009;  
Alter: 15-49 Jahre; 8.000.000 Frauenjahre; etwa 4.000 VTEs

Alter (Jahre)	ohne KOK: Inzidenz/ 10.000 Fj	mit KOK: Inzidenz / 10.000 Fj	Adjustierte Rate-Ratio (95% KI)
15-19	0,7	4,2	1 (Referenz)
20-24	2,1	4,8	1,32 (1,13-1,54)
25-29	2,9	6,8	1,99 (1,66-2,38)
30-34	3,2	8,7	2,91 (2,40-3,55)
35-39	3,5	12,1	4,01 (3,31-4,87)
40-44	4,8	15,2	5,29 (4,36-6,41)
45-49	5,8	20,8	6,58 (5,43-7,99)



# Relatives Risiko venöser Thromboembolien unter der Behandlung mit OH

Risikofaktor	RR ohne OH	RR mit OH	Prävalenz
gesunde Frauen	1	3	
Schwangerschaft	5		
postpartale Phase	25		
belastete Familienanamnese	3	11	
APC-Resistenz (FV Leiden heterozygot)	4	16	7%
APC-Resistenz (FV Leiden homozygot)	50	100	0,02%
Protein C-Mangel	3	6	0,4%
Protein S-Mangel	5	5	0,2%
Antithrombin-Mangel	3	12	0,02 – 0,2%
TFPI-Mangel	2		
Prothrombin 20210 G-Mutation	3	6	2 – 3%
erhöhter Faktor VIII	5	9	11%
Prothrombin-Mutation + FV Leiden	4	8	
Prothrombin-Mutation + Protein C-Mangel	1	2	
Antiphospholipid-Antikörper	2 – 6		2 – 9%
Hyperhomocysteinämie	2		5 – 10%

Kuhl 1999, 2010

# Fazit für die Praxis

Bei der Beurteilung des Thromboserisikos durch die Verwendung hormoneller Kontrazeptiva muss das Hintergrundrisiko beachtet werden

Dies steigt durch

Alter

erworbene Erkrankungen,

genetische Disposition,

Schwangerschaft und peripartal

Flugreisen

Rauchen

Adipositas ...

Lidegaard et al. 2002

# Östrogendosis der OC und Thromboserisiko

- Fall-Kontroll-Studie unter Beteiligung aller dänischen Krankenhäuser 1994-1998. Die Ergebnisse sind adjustiert und nach Einnahmedauer korrigiert.

• EE-Dosis	Fälle	Kontrollen	relatives Risiko
• 20 µg	64	159	0,6
• 30-35 µg	392	953	1,0 Referenz
• 50 µg EE	29	46	1,6

# Hormonale Kontrazeptiva: Inzidenz und adjustiertes relatives Risiko für venöse Thromboembolien

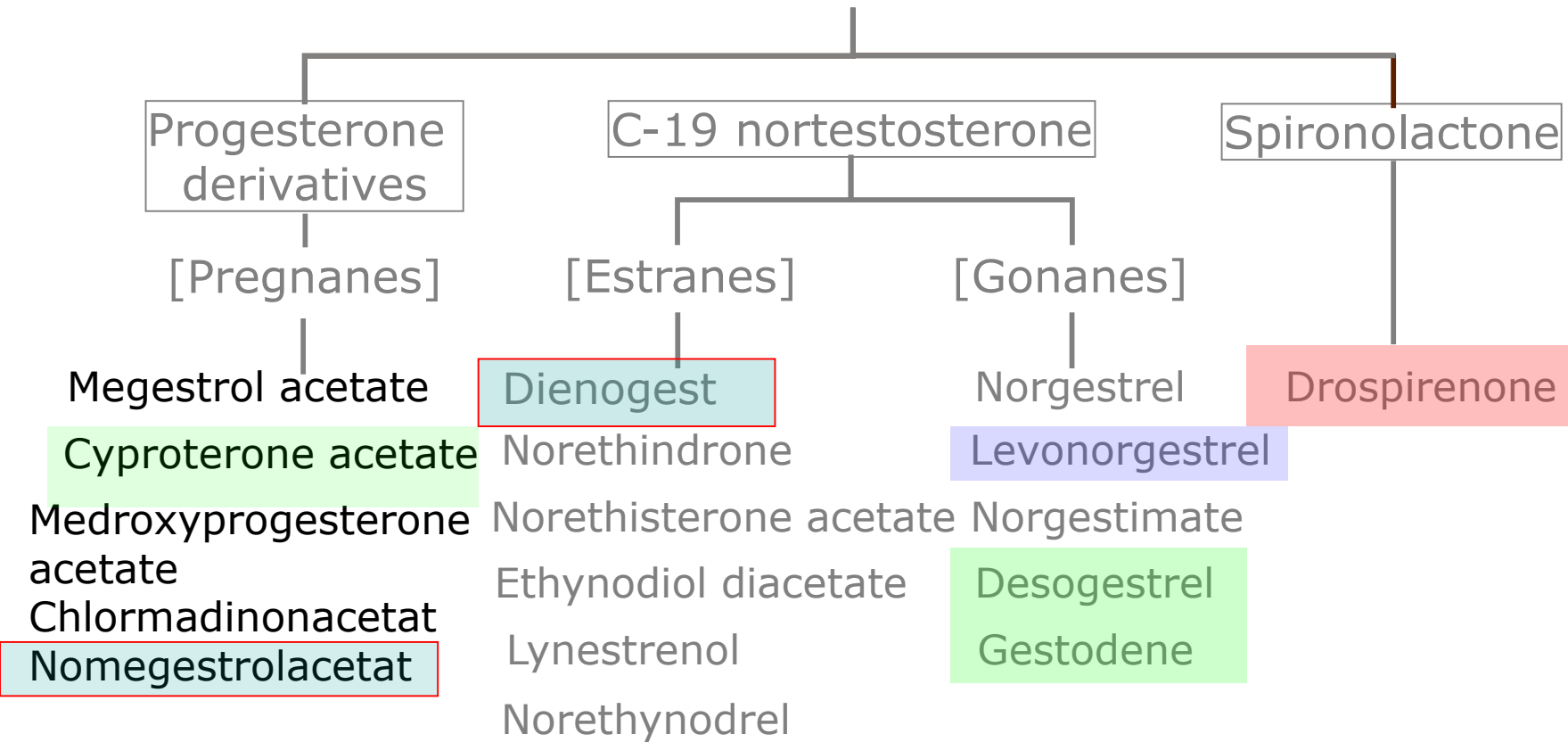
Präparate	Inzidenz pro 10.000 Frauenjahre	Adjustiertes relatives Risiko
Keine Hormone	3,7	1 (Referenz)
<b>50 µg EE + Gestagen:</b>		
Norethisteron	16,1	5,66 (3,12 – 10,3)
Levonorgestrel	13,1	3,54 (2,48 – 5,05)
<b>30-40 µg EE + Gestagen:</b>		
Norethisteron	3,7	1,57 (0,84 – 2,92)
Levonorgestrel	7,5	2,19 (1,74– 2,75)
Norgestimat	6,2	2,56 (2,18 – 3,01)
Desogestrel	11,8	4,21 (3,63 – 4,87)
Gestoden	11,0	4,23 (3,87– 4,63)
Drospirenon	9,3	4,47 (3,91 – 5,11)
Cyproteron	9,0	4,10 (3,37 – 4,99)
<b>20 µg EE + Gestagen:</b>		
Desogestrel	6,8	3,26 (2,88 – 3,69)
Gestoden	6,8	3,50 (3,09 – 3,97)
Drospirenon	10,0	4,84 (3,19 – 7,33)
<b>Gestagenmonopräparate:</b>		
Norethisteron	2,0	0,56 (0,29 – 1,07)
Desogestrel	2,1	0,64 (0,29 – 1,42)
Levonorgestrel-IUP	3,5	0,83 (0,63 – 1,08)

Auf dem nationalen  
dänischen Register  
basierende Kohortenstudie  
2001 – 2009

- Alter: 15-49 Jahre
- 8.000.000 Frauenjahre
- etwa 4.000 VTE

# **Gestagene und Thromboembolien**

# Classification of synthetic progestins



Mod nach Schindler et al. Maturitas 2008;61:171–80; Sitruk-Ware R. Maturitas 2004;47:277–83

# Partialwirkungen von Gestagenen

Birkhäuser Gyn Endokrinologie 2006 2007

## Spektrum der hormonalen Aktivitäten von Gestagenen

Gestagen	A-E	EST	AND	A-A	GLU	A-M
Progesteron	+	–	–	(+)	+	+
Chlormadinon-Acetat	+	–	–	+	+	–
Cyproteron-Acetat	+	–	–	+	+	–
Medroxyprogesteron-Acetat	+		(+)	–	+	–
Medrogeston	+	–	–	–	?	–
Dydrogesteron	+	–	–	–	?	(+)
Norethisteron	+	+	+	–	–	–
Levonorgestrel	+	–	+	–	–	–
Gestoden	+	–	+	–	(+)	+
Etonogestrel (3-Keto-Desogestrel)	+	–	+	–	(+)	–
Norgestimat	+	–	+	–	?	?
Dienogest	+	–	–	+	–	–
Tibolon-Metaboliten	+	+	++	–	–	–
Drospirenon	+	–	–	+	–	+
Trimegeston	+	–	–	(+)	–	(+)
Promegeston	+	–	–	–	+	–
Nomegestrol-Acetat	+	–	–	+	–	–
Nestoron	+	–	–	–	–	?

Diese Daten stützen sich v. a. auf Tierexperimente (nach [31]). Die klinische Wirkung der Gestagene hängt von ihrer Gewebekonzentration ab.

A-E antiöstrogen, EST östrogen, AND androgen, A-A antiandrogen, GLU glukokortikoide Aktivität, A-M antimineralokortikoide Aktivität.

++ stark wirksam, + wirksam, (+) schwach wirksam, – unwirksam, ? unbekannt.

# Partialwirkungen von Gestagenen

Gestagen	estrogen	anti-estrogen	Androgen	anti-androgen	gluko-kortikoid	anti-mineralo-kortikoid
Drospirenon	-	+	-	++	-	+
LNG	-	+++	+++	-	-	-
Gestoden	-	+	+	-	+	-
Desogestrel	-	+	+	-	+	-
Norgestimat	-	+	+	-	-	-
Dienogest	-	-*	-	++	-	-
CPA	-	-	-	+++	+	-
CMA	-	-	-	++	+	-



# Kriterien für die Auswahl nach Gestagenanteil

- Blutungsstabilität

Gestagene bestimmen den „noncontraceptive Benefit“  
hormoneller Kontrazeptiva

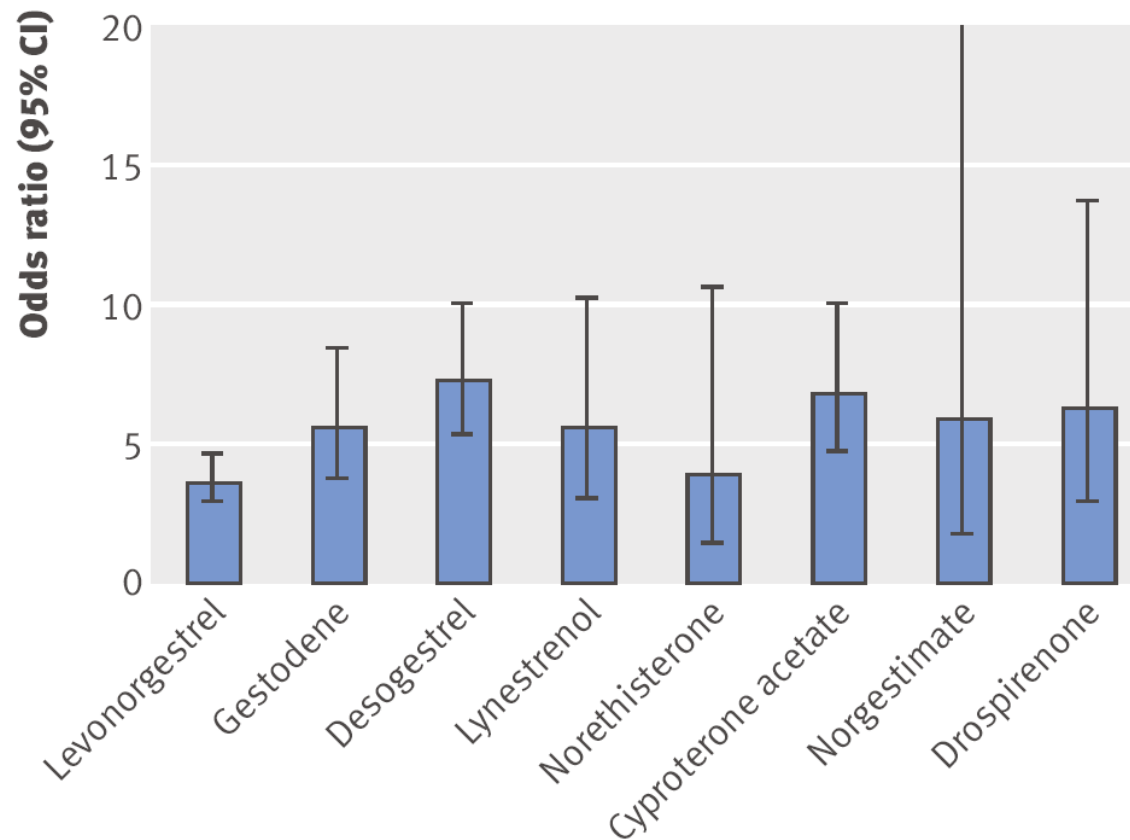
- PMO/IMDD, Stimmungslage
- Körpergewicht
- Libido
- Verträglichkeit

# **Einfluss der Gestagene auf das Risiko thromboembolischer Erkrankungen**

- Hämostase: leichter antagonistischer Effekt auf estrogeninduzierte Veränderungen insbesondere durch Gestagene mit androgener Partialwirkung
- Verminderung der estrogeninduzierten APC-Resistenz durch Gestagene mit androgener Partialwirkung
- Direkter Effekt auf die Venenwand: Verstärkung der estrogeninduzierten Vasodilatation, Erhöhung von Dehnbarkeit und Fassungsvermögen der Venen
- Extrinsische Gerinnung: Hochregulierung des Thrombinrezeptors und Tissue factor durch Gestagene mit glukokortikoider Partialwirkung

# MEGA Study (Niederlande)

## VTE-Risiko verschiedener Gestagene



# Gestagene und Thrombose 2011

BMJ

RESEARCH

## Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data

Susan S Jick, director and senior epidemiologist; Rohini K Hernandez, epidemiologist

Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University School of Medicine, 11 Muzzey Street, Lexington, MA 02421, USA

Correspondence to: SS Jick  
sjick@bu.edu

Cite this as: *BMJ* 2011;340:d2151  
doi:10.1136/bmj.d2151

### ABSTRACT

**Objective** To compare the risk of non-fatal venous thromboembolism in women receiving oral contraceptives containing drospirenone with that in women receiving oral contraceptives containing levonorgestrel.

**Design** Nested case-control and cohort study.

**Setting** The study was based on information from

containing drospirenone seems to be around twice that of users of oral contraceptives containing levonorgestrel, after the effects of potential confounders and prescribing biases have been taken into account.

### INTRODUCTION

The first oral contraceptives were introduced in the early 1960s and contained high doses of both oestro-

BMJ

RESEARCH

## Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database

Lianne Parkin, senior lecturer in epidemiology;<sup>1</sup> Katrina Sharples, senior lecturer in biostatistics;<sup>1</sup> Rohini K Hernandez, epidemiologist;<sup>2</sup> Susan S Jick, director<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Preventive and Social Medicine, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Dunedin 9054, New Zealand

<sup>2</sup>Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University School of Medicine, 11 Muzzey Street, Lexington, MA 02421, USA

Correspondence to: SS Jick  
sjick@bu.edu

Cite this as: *BMJ* 2011;340:d2151  
doi:10.1136/bmj.d2151

### ABSTRACT

**Objective** To examine the risk of non-fatal idiopathic venous thromboembolism in current users of a combined oral contraceptive containing drospirenone, relative to current users of preparations containing levonorgestrel.

**Design** Nested case-control study.

**Setting** UK General Practice Research Database.

**Participants** Women aged 15-44 years without major risk factors for venous thromboembolism who started a new episode of use of an oral contraceptive containing 30 µg oestrogen in combination with either drospirenone or levonorgestrel between May 2002 and September 2009. Cases were women with a first diagnosis of venous thromboembolism; up to four controls, matched by age, duration of recorded information, and general practice, were randomly selected for each case.

### INTRODUCTION

In 2002 a series of case reports raised concerns about the risk of venous thromboembolism in users of a recently marketed oral contraceptive containing 30 µg oestrogen and a new progestogen, drospirenone.<sup>1</sup> These reports emerged in the wake of earlier findings that oral contraceptives containing the newer progestogens desogestrel and gestodene ("third generation" pills), and cyproterone acetate, carried higher risks of venous thromboembolism than did pills containing an older progestogen, levonorgestrel.<sup>2-7</sup>

Since 2002 several studies have explored the risk of venous thromboembolism in users of the oral contraceptive containing drospirenone.<sup>8-11</sup> However, whether this new oral contraceptive carries a higher risk of venous thromboembolism than do preparations con-

# Gestagene und Thrombose 2011

Jick et al: BMJ 2011;340:d2151

Table 2 | Odds ratios for venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone compared with those containing levonorgestrel

Exposure	No (%) cases	No (%) controls	Crude* odds ratio (95% CI)	Adjusted† odds ratio (95% CI)
<b>Overall</b>				
Levonorgestrel	65 (15)	368 (85)	1.0	1.0
Drospirenone	121 (28)	313 (72)	2.3 (1.6 to 3.2)	2.4 (1.7 to 3.4)
<b>Levonorgestrel 20 users only</b>				
Levonorgestrel-20	20 (13)	131 (87)	1.0	1.0
Drospirenone	121 (28)	313 (72)	2.7 (1.6 to 4.7)	3.2 (1.8 to 5.5)
<b>Levonorgestrel 30 users only</b>				
Levonorgestrel-30	45 (16)	237 (84)	1.0	1.0
Drospirenone	121 (28)	313 (72)	2.1 (1.4 to 3.1)	2.2 (1.5 to 3.4)
<b>New episodes of use only</b>				
Levonorgestrel	42 (14)	253 (86)	1.0	1.0
Drospirenone	102 (28)	264 (72)	2.5 (1.7 to 3.8)	2.7 (1.7 to 4.1)
<b>Users of unknown duration only</b>				
Levonorgestrel	23 (17)	115 (83)	1.0	1.0
Drospirenone	19 (28)	49 (72)	2.0 (0.91 to 4.3)	2.1 (0.96 to 4.7)
<b>New episodes of use with no previous episode</b>				
Levonorgestrel	20 (17)	97 (83)	1.0	1.0
Drospirenone	52 (33)	106 (67)	2.7 (1.5 to 5.1)	2.8 (1.5 to 5.2)
<b>New episodes of use with previous episode</b>				
Levonorgestrel	22 (12)	156 (88)	1.0	1.0
Drospirenone	50 (24)	158 (76)	2.3 (1.3 to 4.0)	2.6 (1.4 to 4.6)

\*For overall analysis, crude odds ratio is a conditional odds ratio; for stratified analyses, crude odds ratios are adjusted for age and index year.  
†Also adjusted for duration.

Parkin et al. BMJ 2011;340:d2139

Table 2 | Current use of oral contraceptives and venous thromboembolism

Progestogen in oral contraceptive	Cases (n=61)	Controls (n=215)	Unadjusted matched odds ratio (95% CI)	Adjusted matched odds ratio (95% CI)*
Multiple imputation analysis†:				
Levonorgestrel	44	189	1.0	1.0
Drospirenone	17	26	3.2 (1.5 to 7.0)	3.3 (1.4 to 7.6)
Complete case analysis‡:				
Levonorgestrel	42	154	-	1.0
Drospirenone	15	22	-	2.9 (1.1 to 7.4)

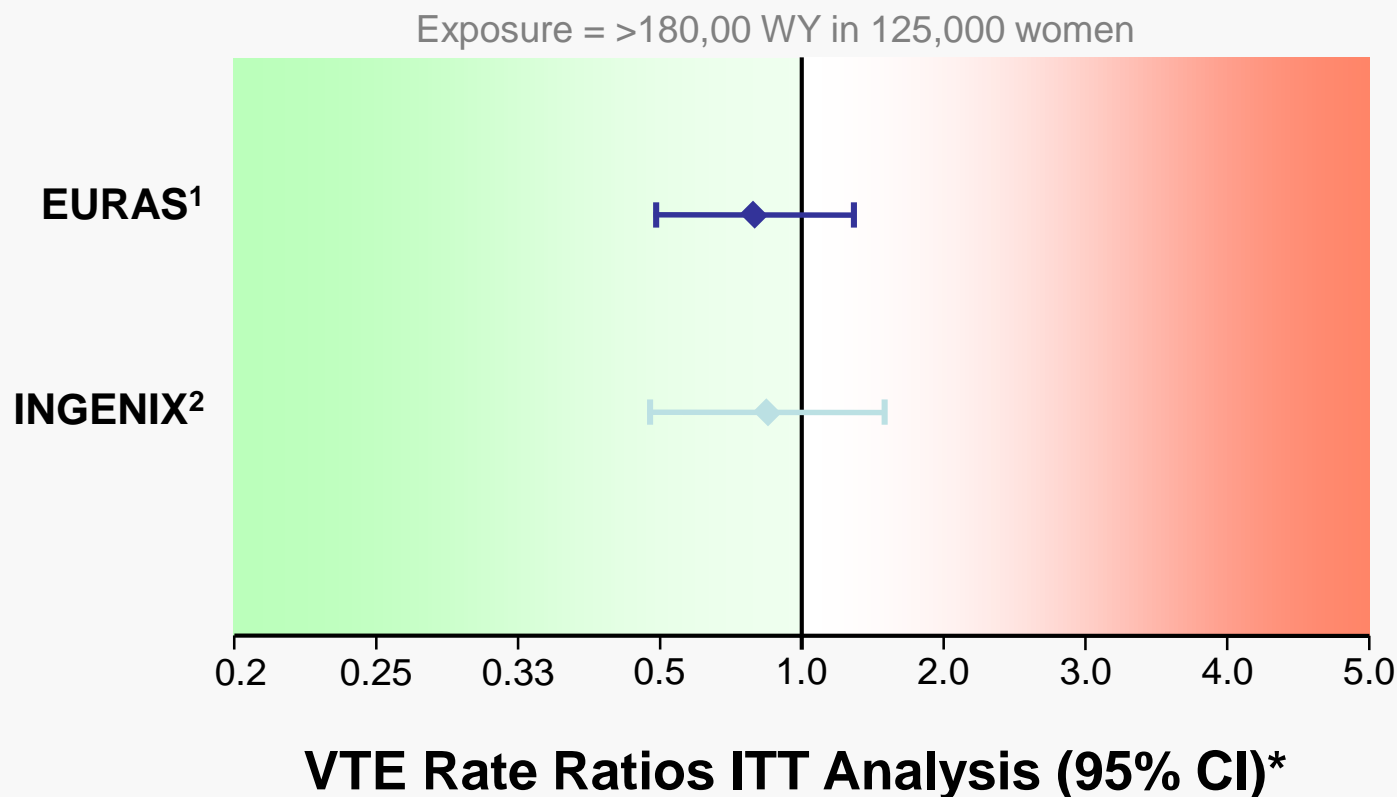
\*Adjusted for body mass index as continuous variable.

†Missing values for body mass index and smoking are imputed.

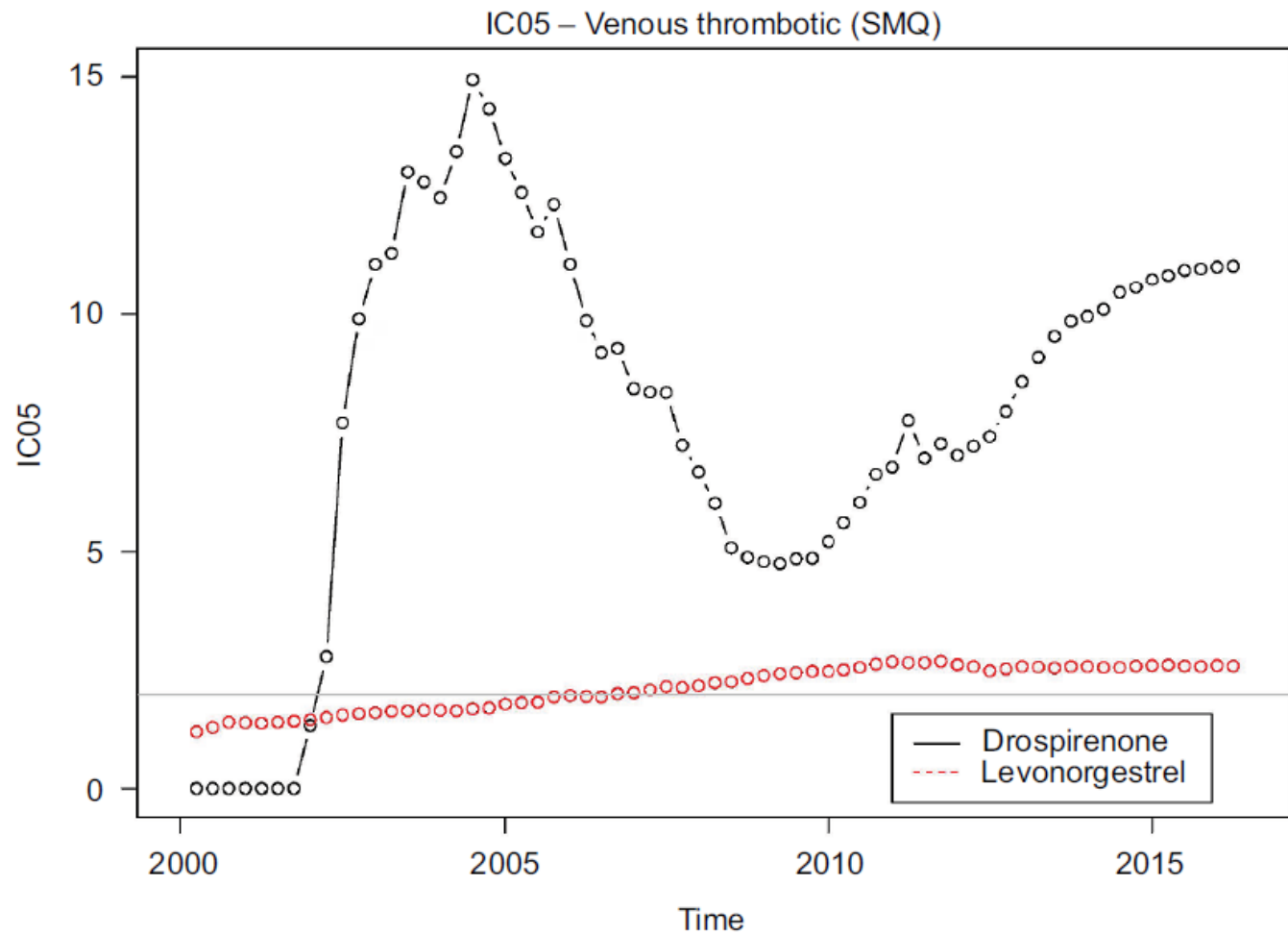
‡Effect of multiple imputation is illustrated by presentation of complete case analysis adjusted for body mass index; cases and controls with missing body mass index are excluded from complete case analysis, as are controls of excluded cases.

# VTE Risk for DRSP (Yasmin) : EURAS & Ingenix Studies

## DRSP (Yasmin) vs Other OCs



<sup>1</sup>Dinger Contraception 2007 and <sup>2</sup>Seeger Obst & Gyn 2007



**Figure I** IC05 values for drospirenone-containing OCPs and levonorgestrel-containing OCPs.  
**Abbreviations:** OCP, oral contraceptive pills; SMQ, Standardized MedDRA Query.

# Danish Cohort Study Reanalysis Lidegaard 2011


BMJ

BMJ 2011;343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423

Page 1 of 15

## RESEARCH

### Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9

 OPEN ACCESS

Øjvind Lidegaard *professor of obstetrics and gynaecology*<sup>1</sup>, Lars Hougaard Nielsen *statistician*<sup>1</sup>, Charlotte Wessel Skovlund *data manager and scientific assistant*<sup>1</sup>, Finn Egil Skjeldestad *professor of clinical medicine*<sup>2</sup>, Ellen Løkkegaard *senior registrar in obstetrics and gynaecology*<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gynaecological Clinic 4232, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Clinical Medicine, University of Tromsø, Norway; <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Hillerød Hospital, University of Copenhagen, Denmark

#### Abstract

**Objective** To assess the risk of venous thromboembolism from use of combined oral contraceptives according to progestogen type and oestrogen dose.

**Design** National historical registry based cohort study.

**Setting** Four registries in Denmark.

**Participants** Non-pregnant Danish women aged 15-49 with no history of thrombotic disease and followed from January 2001 to December 2009.

**Main outcome measures** Relative and absolute risks of first time venous thromboembolism.

thromboembolism was not increased with use of progestogen only pills or hormone releasing intrauterine devices. If oral contraceptives with desogestrel, gestodene, or drospirenone are anticipated to increase the risk of venous thromboembolism sixfold and those with levonorgestrel threefold, and the absolute risk of venous thromboembolism in current users of the former group is on average 10 per 10 000 women years, then 2000 women would need to shift from using oral contraceptives with desogestrel, gestodene, or drospirenone to those with levonorgestrel to prevent one event of venous thromboembolism in one year.

**Conclusion** After adjustment for length of use, users of oral contraceptives with desogestrel, gestodene, or drospirenone were at least at twice the risk of venous thromboembolism compared with users

➤ 1 436 130 Frauen/ 9 954 925 Beobachtungsjahre im Dänischen Nationalen Register

➤ ~ 65 % ever user of Contraceptives

➤ 4307 VTE, 67 % confirmed



# Hormonale Kontrazeptiva: Inzidenz und adjustiertes relatives Risiko für venöse Thromboembolien

Präparate	Inzidenz pro 10.000 Frauenjahre	Adjustiertes relatives Risiko
Keine Hormone	3,7	1 (Referenz)
<b>50 µg EE + Gestagen:</b>		
Norethisteron	16,1	5,66 (3,12 – 10,3)
Levonorgestrel	13,1	3,54 (2,48 – 5,05)
<b>30-40 µg EE + Gestagen:</b>		
Norethisteron	3,7	1,57 (0,84 – 2,92)
Levonorgestrel	7,5	2,19 (1,74– 2,75)
Norgestimat	6,2	2,56 (2,18 – 3,01)
Desogestrel	11,8	4,21 (3,63 – 4,87)
Gestoden	11,0	4,23 (3,87– 4,63)
Drospirenon	9,3	4,47 (3,91 – 5,11)
Cyproteron	9,0	4,10 (3,37 – 4,99)
<b>20 µg EE + Gestagen:</b>		
Desogestrel	6,8	3,26 (2,88 – 3,69)
Gestoden	6,8	3,50 (3,09 – 3,97)
Drospirenon	10,0	4,84 (3,19 – 7,33)
<b>Gestagenmonopräparate:</b>		
Norethisteron	2,0	0,56 (0,29 – 1,07)
Desogestrel	2,1	0,64 (0,29 – 1,42)
Levonorgestrel-IUP	3,5	0,83 (0,63 – 1,08)

Auf dem nationalen  
dänischen Register  
basierende Kohortenstudie  
2001 – 2009

- Alter: 15-49 Jahre
- 8.000.000 Frauenjahre
- etwa 4.000 VTE

# Meta-Analyse über VTE-Risiko bei COC-Behandlung

## Einfluss der Gestagenkomponente (25 Studien, 1995-2010)

OC: EE + Gestagen	RR für VTE (95% KI)	
Kein OC, keine Schwangerschaft		
Levonorgestrel	1 (Referenz)	
Gestoden	1,33 (1,08-1,63)	
Desogestrel	1,93 (1,31-2,85)	
Drospirenon	1,67 (1,10-2,55)	
Cyproteronacetat	1,65 (1,30-2,11)	
Schwangerschaft		

Tab. nach Martinez et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2012; 7-29

\* Dinger et al. Contraception 2007;72:344-54

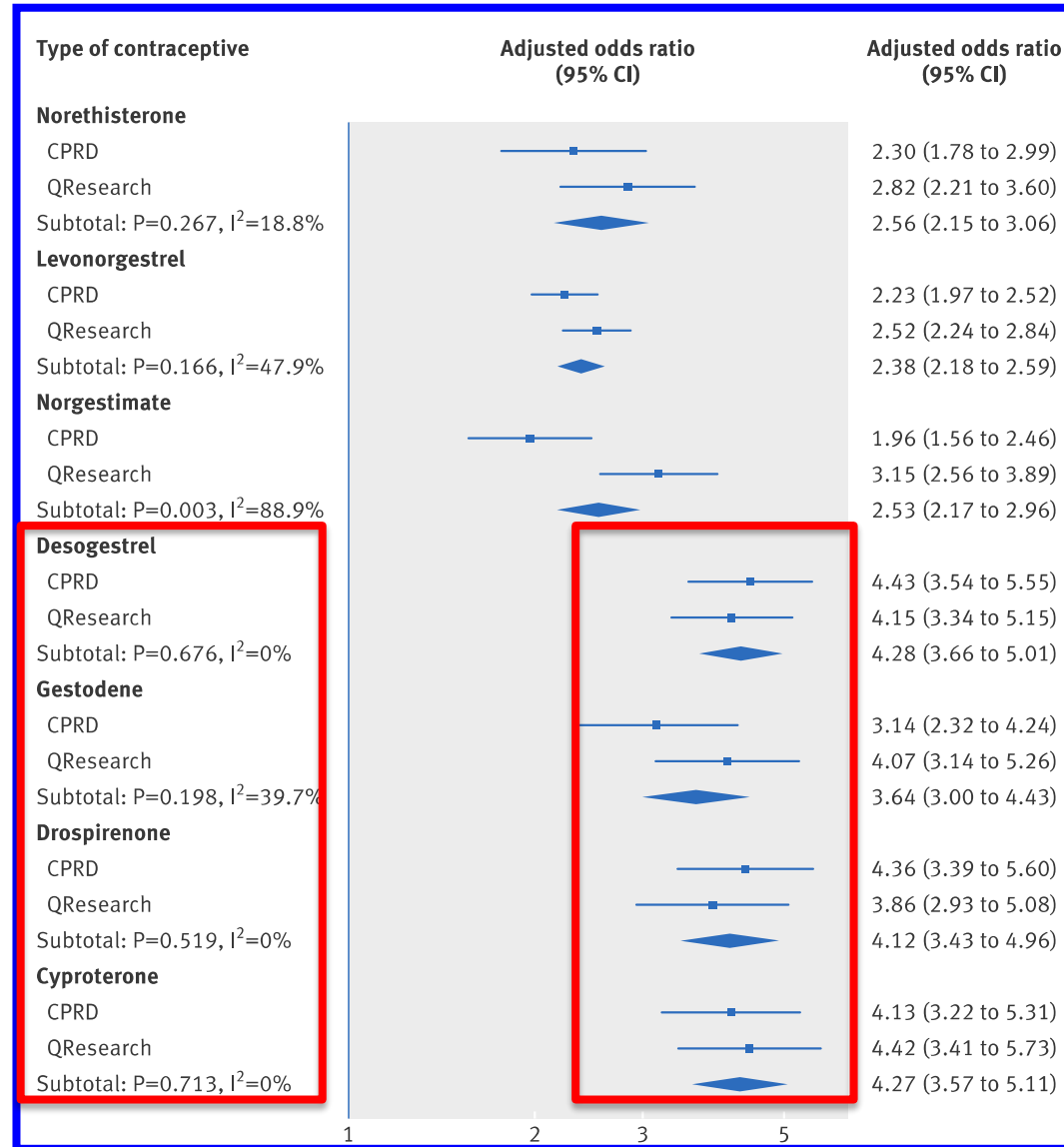
- **Das Estrogen EE2 ist der Bösewicht!**
- **Gestagene erhöhen das EE2-induzierte Thromboserisiko**
- **Eine Monotherapie mit Gestagenen ist (i.d.R.) nicht mit einem erhöhten VTE-Risiko verbunden**

# Einfluss des Gestagens auf das venöse Thromboserisiko während der Einnahme von KOK (Fall-Kontroll-Studie)

- Daten von „General Practices“ (n=1.340; England) aus 2 Datenbanken
  - Clinical Practice Research Datalink (CPRD; 618 practices)
  - QResearch primary care database (722 practices)
- Frauen 15-49 Jahre
- Erste Diagnose: venöse Thrombose (VT) (Zeitraum 2001-13)
- Für jeden Fall gab es bis zu 5 Kontrollen
- Venöse Thrombosen
  - Gesamt: n = 10.565
  - CPRD: n = 5.062
  - QResearch: n = 5.500

Die Einnahme von KOK ist mit einem etwa 3-fach erhöhten VT-Risiko verbunden  
OR adj. 2,97, 95 % CI:2,78-3,17

# KOK: Risiko für eine venöse Thrombose nach Gestagen versus no use



# Einfluss von COCs mit Drospirenon oder anderen Gestagenen auf das kardiovaskuläre Risiko

Finale Ergebnisse der Long-term Active Surveillance Study for Oral Contraceptives(LASS),  
i.e. Follow-up Studie der European Active Surveillance (EURAS) Study

Etwa 59.000 Frauen; Follow-up bis zu 10 Jahre (Mittel: 5,4 Jahre);

➡ 320.000 Frauenjahre Beobachtung

Rekrutierung: „New Starter“; Switcher“; „Re-Starter“ (nach mind. 4 Wochen Pause)

COC mit DRSP: 28%

COC mit LNG: 26%

„Andere“ COC: 45%

# Einfluss von COCs mit Drospirenon oder anderen Gestagenen auf das kardiovaskuläre Risiko

	COC mit DRSP		COC mit LNG		Andere COC		Non-oral HC		No use	
Ereignis	n	Inzidenz*	n	Inzidenz*	n	Inzidenz*	n	Inzidenz*	n	Inzidenz*
<b>Alle VTE</b>	56	<b>10,7</b>	53	<b>9,2</b>	144	<b>13,6</b>	14	<b>9,2</b>	39	<b>4,5</b>
PE	14	2,7	14	2,4	23	2,2	3	2,0	7	0,8
<b>Alle ATE</b>	7	<b>1,3</b>	22	<b>3,8</b>	34	<b>3,2</b>	4	<b>2,6</b>	17	<b>1,9</b>
AMI	1	0,2	6	1,0	5	0,5	0	0	5	0,6
Stroke	4	0,8	7	1,2	22	2,1	4	2,6	9	1,0
TIA	1	0,2	5	0,9	6	0,6	0	0	3	0,3

Pro 10.000 Fj.; PE = Lungenembolie; AMI = Herzinfarkt; TIA = transiente ischämische Attacke

- ➔ VTE: kein Unterschied zwischen den untersuchten Kombinationspräparaten
- ➔ ATE: geringere Inzidenz während Einnahme COC mit DRSP

No Use, nicht schwanger: 2,8 / 10.000 Fj.

No-Use, schwanger: 20,3 / 10.000 Fj.

# Einfluss von COCs mit Drospirenon oder anderen Gestagenen auf das kardiovaskuläre Risiko

## Vergleich EE/DRSP versus EE/LNG

Präparate	VTE-Fälle	Inzidenz*	HR <sup>#</sup>	95% CI
DRSP/30 µg EE vs. LNG/30 µg EE	56 35	10,7 10,9	1,0	0,6-1,5
DRSP/30 µg EE vs. LNG/<30 µg EE	56 18	10,7 <b>7,5</b>	1,2	0,7-2,0
LNG/30 µg EE vs. LNG/<30 µg EE	35 18	10,9 <b>7,5</b>	1,3	0,7-2,3

**n.s.**

\* Pro 10.000 Fj.;

# Adjustiert für Alter, BMI, familiäres VTE-Risiko, Dauer der OC-Anwendung



# Einfluss von COCs mit Drospirenon oder anderen Gestagenen auf das kardiovaskuläre Risiko

- VTE-Risiko besonders in den ersten 3 (-6) Monaten erhöht:
  - Bei Erstanwenderinnen
  - Bei Neustart oder Switch nach mind. 4-wöchiger Pause
- Kein erhöhtes Risiko bei Switch ohne Pause
- Beginn einer antihypertensiven Therapie unter DRSP/EE signifikant geringer als unter anderen COC, non-oral contraceptives und no-use

# Thromboserisiko unter Kombinationspräparaten

Gestagen, welches im KHK enthalten ist (kombiniert mit Ethinylestradiol, sofern nicht anders angegeben)	Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Geschätzte Inzidenz (pro 10 000 Frauen und Anwendungsjahr)
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen	-	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat/Norethisteron	1,0	5–7
Gestoden/Desogestrel/Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel/Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinonacetat/Dienogest /Nomegestrol- acetat (E2)	Noch zu bestätigen <sup>1</sup>	Noch zu bestätigen <sup>1</sup>

**E2V/DNG**

**7,4**

E2: Estradiol

<sup>1</sup>Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser Präparate erheben zu können, werden weitere Studien durchgeführt oder sind geplant.

**Schwangerschaft:**

**30/10.000 Fj.**

**Postpartal:**

**40-65/10.000 Fj.**

Tabelle aus Rote Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, 30. Januar 2014

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.pdf;jsessionid=A14E0B4468B72A31C72E8F45E6C75CEE.1\\_cid322?\\_\\_blob=publicationFile&v=7](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.pdf;jsessionid=A14E0B4468B72A31C72E8F45E6C75CEE.1_cid322?__blob=publicationFile&v=7) (1.6.2016)

## RESEARCH

# Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10



OPEN ACCESS

Øjvind Lidegaard *professor*<sup>1</sup>, Lars Hougaard Nielsen *statistician*<sup>1</sup>, Charlotte Wessel Skovlund *data manager*<sup>1</sup>, Ellen Løkkegaard *senior registrar*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gynaecological Clinic 4232, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen Ø, Juliane Marie Centre, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Hillerød Hospital, University of Copenhagen, Denmark

# Thromboserisiko und parenterale hormonelle Kontrazeption

**Table 2| Crude incidence rate and adjusted relative risk of venous thrombosis in current users of non-oral hormonal contraception and combined oral contraceptives (COC) with non-users as reference**

Outcome, contraception type	Woman years	No with venous thrombosis	Incidence per 10 000 exposure years	Adjusted relative risk* (95% CI)	P value
All venous thromboses:					
Non-use	5 892 182	2262	3.84	1.00 (reference)	—
COC with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen	231 675	201	8.68	2.37 (2.05 to 2.74)	<0.001
COC with norgestimate	298 566	198	6.63	2.63 (2.27 to 3.05)	<0.001
Patch	6178	7	11.33	4.40 (2.09 to 9.24)	<0.001
Vaginal ring	50 334	55	10.93	4.29 (3.27 to 5.62)	<0.001
Implant	29 497	15	5.09	2.08 (1.25 to 3.46)	0.005
Levonorgestrel IUS	239 841	88	3.67	0.80 (0.65 to 0.99)	0.040
Confirmed events:					
Non-use	5 892 182	1209	2.05	1.00 (reference)	—
COC with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen	231 675	144	6.22	3.21 (2.70 to 3.81)	<0.001
COC with norgestimate	298 566	135	4.52	3.57 (2.98 to 4.27)	<0.001
Patch	6178	6	9.71	7.90 (3.54 to 17.65)	<0.001
Vaginal ring	50 334	39	7.75	6.48 (4.69 to 8.94)	<0.001
Implant	29 497	5	1.70	1.40 (0.58 to 3.38)	0.450
Levonorgestrel IUS	239 841	33	1.38	0.57 (0.41 to 0.81)	0.002

Patch=transdermal contraceptive patch (EVRA; Johnson & Johnson, NJ, USA); implant=subcutaneous implant (Implanon; MSD, NJ, USA); vaginal ring=combined hormonal vaginal ring (NuvaRing; MSD, NJ, USA); levonorgestrel IUS=levonorgestrel intrauterine system (Mirena; Bayer Pharma, Berlin, Germany).

\*Adjusted for age, calendar year, and education.

**Setting** Four national registries in Denmark.

**Participants** All Danish non-pregnant women aged 15-49 (n=1 626

exposure years. The risk was slightly increased in women using subcutaneous implants but not in those using the levonorgestrel intrauterine system.

# Thromboserisiko und parenterale hormonelle Kontrazeption

- Kombinierte transdermale und vaginale hormonelle Kontrazeptiva erhöhen das Risiko für VTE um das 8- bzw 6.5 fache gegenüber Non-usern
- Subcutane oder intrauterine Implantate erhöhen das Thromboserisiko nicht signifikant (LNG-IUS senkt das Risiko möglicherweise)

# Gliederung

Thrombose-Risiko und Pille

Gestagene und Thromboembolien

Estradiol-haltige Pillen und Thromboserisiko

# Orale Kontrazeptiva mit Estradiol ( $E_2$ )

## $E_2$ V/DNG

### INAS-SCORE-Study

(International Active Surveillance study  
on the safety of contraceptives and the role of  
estrogens

# **INAS- Studie**

## **(International Active Surveillance)**

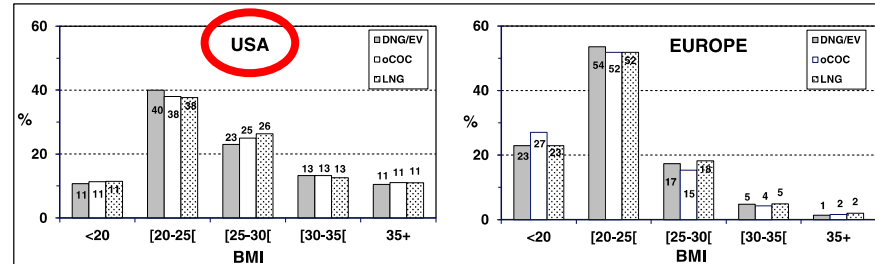
- Durchführung der Studie in den USA, Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Polen, Schweden und GBR
- 10 % der Verschreiber wurden zur Teilnahme eingeladen, 880 in den USA und 427 in Europa nahmen teil
- Insgesamt 50.000 Teilnehmer mit follow up für bis zu 5 Jahren
- 32.3 % first time users, 20,3 % Switchers, 47.4 % Restarter



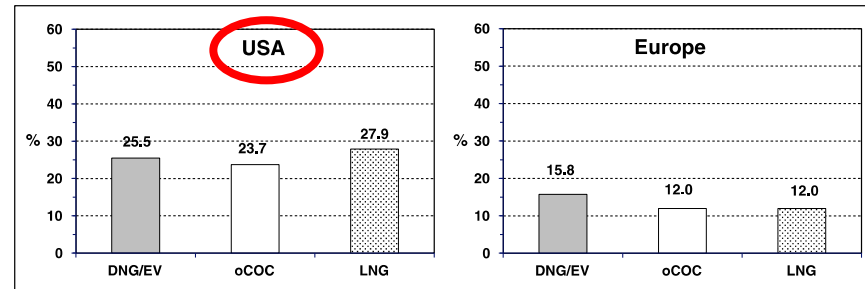
# INAS-SCORE

## Unterschiede USA und Europa

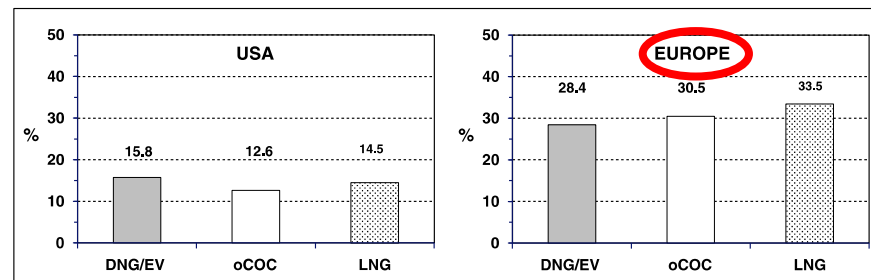
### Mittlerer BMI



### Zusatz-medikation



### Raucherinnen



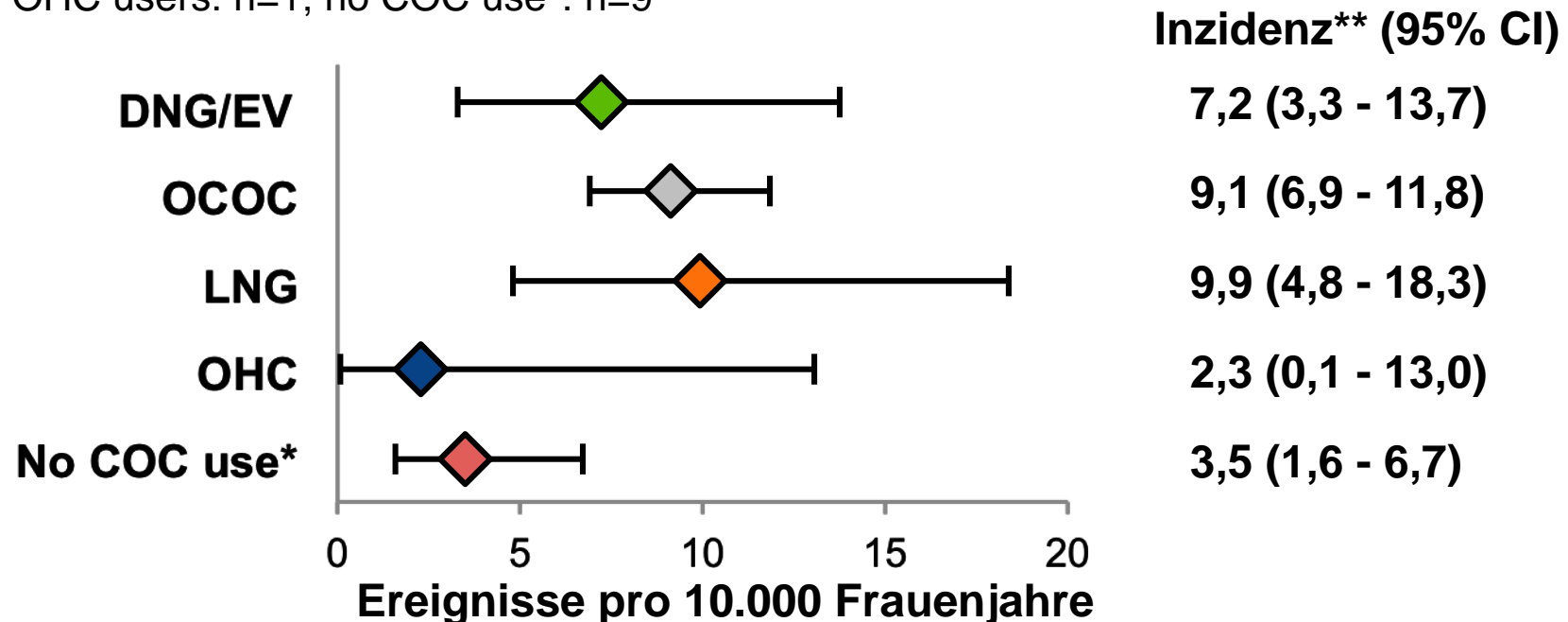
# INAS-SCORE

## Inzidenz venöser Thromboembolien (USA+Europa, confirmed VTE)

Insgesamt traten in der Studie 77 VTEs unter COCs auf

DNG/EV users: n=9; OCOC users: n=58; LNG users: n=10;

OHC users: n=1; no COC use\*: n=9



\*Included 5 pregnancy- and delivery-related VTEs; VTE incidence rate without these events 1.6 per 10,000 women-years.

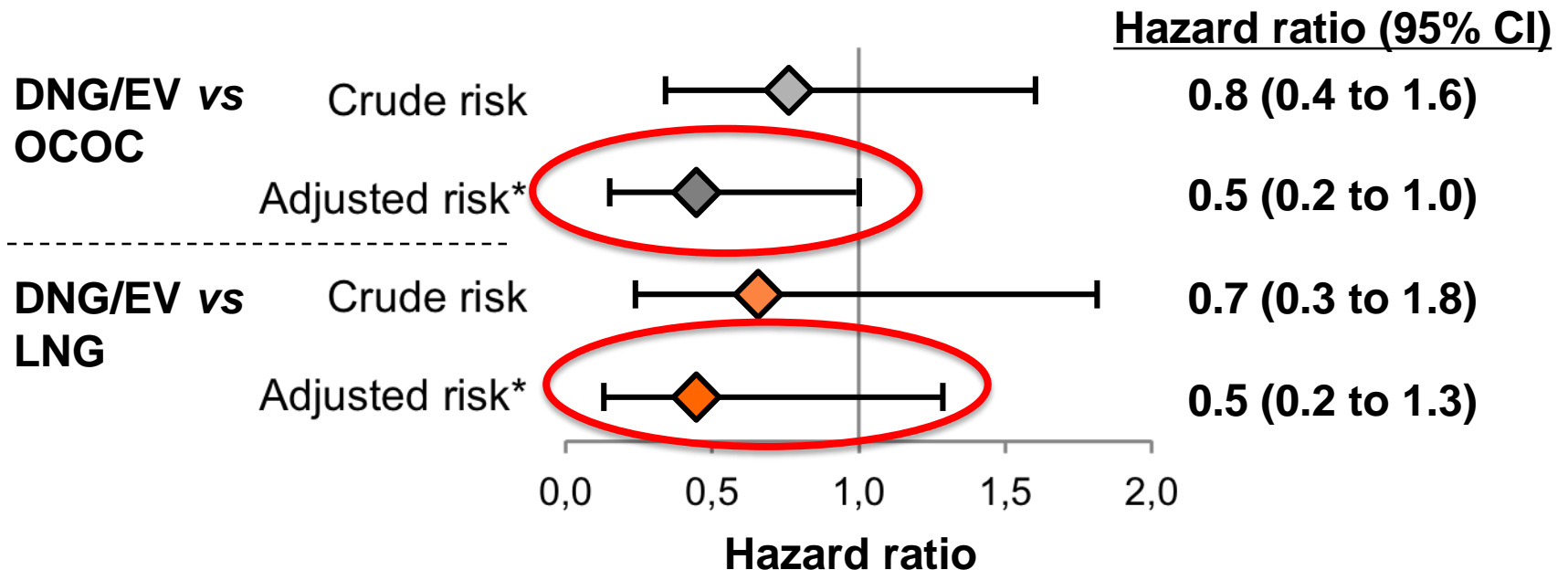
\*\*Per 10,000 women-years; data from all study participants (EU + US cohorts).

Dinger J, et al. Contraception 2016; doi: 10.1016/j.contraception.2016.06.010.

# INAS-SCORE

## Inzidenz venöser Thromboembolien (Europa und USA, confirmed VTEs)

- Cox regression analysis showed no increased risk of VTE for DNG/EV users versus either the OCOC or LNG cohorts



\*Adjusted for age, BMI, duration of current use, family history of VTE.

Data from all study participants (EU + US cohorts).

Dinger J, et al. Contraception 2016; doi: 10.1016/j.contraception.2016.06.010.

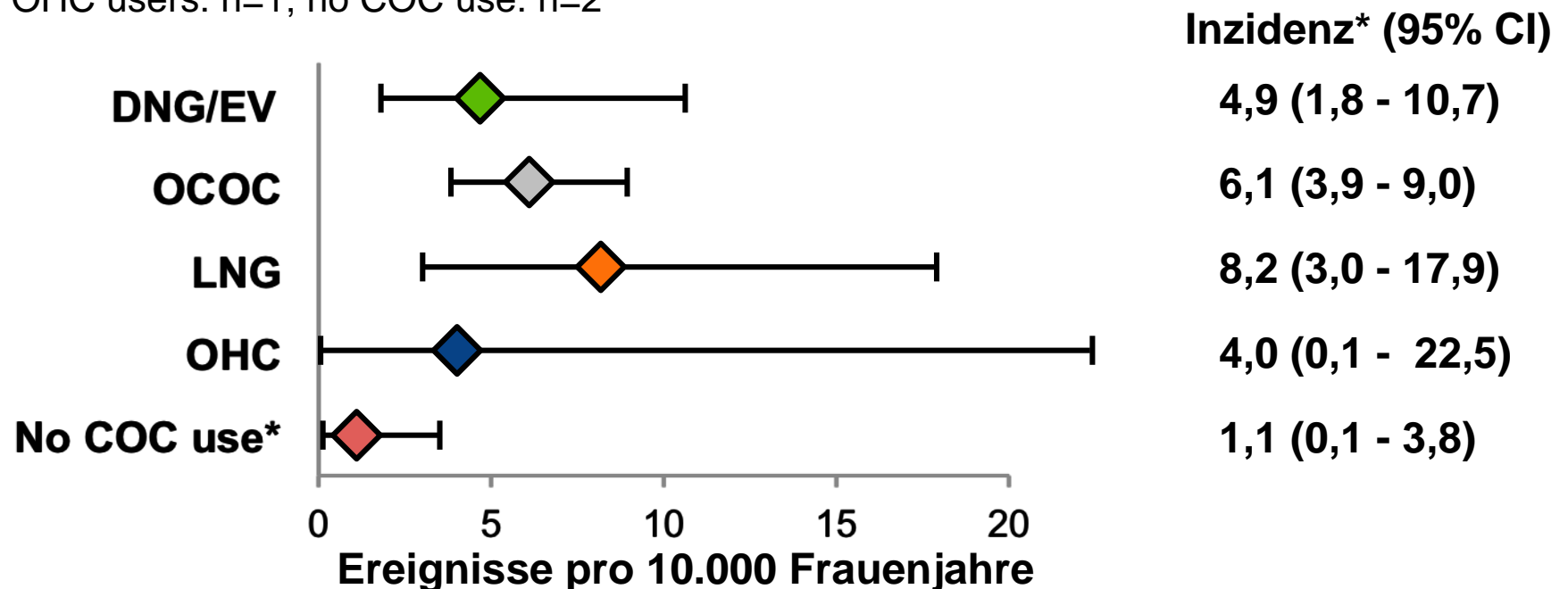
# INAS-SCORE

## Inzidenz venöser Thromboembolien (Europa, idiopathische VTEs)

Insgesamt traten in Europa 33 **idiopathische VTEs** unter **COCs** auf

DNG/EV users: n=6; oCOC users: n=24; LNG users: n=6;

OHC users: n=1; no COC use: n=2



\*Per 10,000 women-years; data from EU study participants.

Dinger J, et al. Contraception 2016; doi: 10.1016/j.contraception.2016.06.010.

# INAS-SCORE: EU-Kohorte (primary analysis)

## Inzidenz venöser Thromboembolien (Europa, confirmed VTEs)

Präparat	Inzidenz/10.000 Fj.		HR (DNG/EV versus comparators)			
	Point estimate	95%CI	Crude estimate	95%CI	Adj. Estimate*	95%CI
DNG/EV	7,4	3,4-14,1				
oCOC	8,3	5,7-11,7	0,9	0,4-1,8	0,4	0,2-1,0**
LNG	8,2	3,0-17,9	0,8	0,3-2,4	0,5	0,2-1,5

*Text: „...with an upper 95% confidence limit of 0.98“*

\*Adjusted for age, BMI, duration of current use, family history of VTE

\*\* statistisch signifikant

Dinger J, et al. Contraception 2016; doi: 10.1016/j.contraception.2016.06.010.

# Meist verkaufte Pillen (Rang 1-40) in 2014 (ohne Reimporte) (IMS, 2015)

Rang	Präparat	Hersteller (Markteinführung)	Gestagen	Packungen 2014 in Tsd.	Industrieumsatz 2014 in Mio. Euro
1	Maxim*	Jenapharm (01/2011)	Dienogest	2.027	33,7
2	Lamuna*	Hexal (09/2000)	Desogestrel	743	12,8
3	Evaluna*	Madaus (08/2010)	Levonorgestrel	677	5,8
4	Velafée*	Velvian (02/2012)	Dienogest	468	5,7
5	Belara*	Grünenthal (02/1992)	Chlormadinon	445	11,6
6	Dienovel*	mibe (08/2012)	Dienogest	413	3,5
7	Minisiston*	Jenapharm (01/1981)	Levonorgestrel	396	7,1
8	Leona-Hexal*	Hexal (04/2008)	Levonorgestrel	377	6,2
9	Asumate*	Velvian (08/2010)	Levonorgestrel	344	4,8
10	Maitalon*	Gedeon Richter (05/2012)	Drospirenon	341	9,1
11	Zoely*	MSD (01/2012)	Nomegestrol	331	6,1
12	Chariva*	Gedeon Richter (12/2009)	Chlormadinon	323	7,3
13	Bellissima*	Madaus (10/2008)	Chlormadinon	307	6,8
14	Minisiston* 20	Jenapharm (10/2007)	Levonorgestrel	278	3,8
15	Swingo*	Aristo Pharma (04/2011)	Levonorgestrel	263	2,3
16	Valette*	Jenapharm (03/1995)	Dienogest	230	7,2
17	Mayra*	Madaus (02/2012)	Dienogest	218	2,1
18	Leios*	Pfizer (04/1996)	Levonorgestrel	217	4,7
19	Desmin*	Gedeon Richter (10/1998)	Desogestrel	189	3,4
20	Bonadea*	Zentiva (02/2012)	Dienogest	188	1,7
21	Aristelle*	Aristo Pharma (03/2012)	Dienogest	178	1,7
22	Trigoa*	Pfizer (10/1995)	Levonorgestrel	178	2,8
23	Femigoa*	Pfizer (02/1992)	Levonorgestrel	177	2,7
24	Femigyne*	ratiopharm (02/2011)	Levonorgestrel	175	1,3
25	Microgynon*	KohlPharma (01/1994)	Levonorgestrel	172	1,9
26	Aida*	Jenapharm (09/2006)	Drospirenon	155	5,9
27	Yaz*	Jenapharm (09/2008)	Drospirenon	153	4,5
28	Levomin*	mibe (03/2011)	Levonorgestrel	147	1,1
29	Leanova AL*	Aliud (07/2012)	Levonorgestrel	145	1,1
30	Femikadin*	Dr. Kade/Besins(06/2012)	Levonorgestrel	131	1,4
31	Chloee*	Zentiva Pharma (02/2012)	Chlormadinon	131	1,6
32	Mona-Hexal*	Hexal (12/2009)	Chlormadinon	130	2,4
33	Enriga*	Jenapharm (12/2009)	Chlormadinon	125	1,9
34	Yasminelle*	Jenapharm (09/2006)	Drospirenon	124	4,4
35	Minette*	Dr. Kade/Besins (06/2010)	Chlormadinon	120	1,8
36	Starletta Hexal*	Hexal (09/2012)	Dienogest	106	1,0
37	Yasmin*	Jenapharm (11/2000)	Drospirenon	104	3,5
38	Lilia*	Aristo Pharma (03/2010)	Chlormadinon	103	1,3
39	Ilina*	Sandoz (04/2008)	Levonorgestrel	98	1,2
40	Neo-Eunomin*	Grünenthal (01/1985)	Chlormadinon	89	3,2
Gesamt-Tabelle				11.516	192,4
Gesamtmarkt				18.650	339,0

grün: 2. Generation, rot: andere und/oder neuere Gestagene

Tabelle 1: Überblick über den Markt der meist verkauften Pillen mit niedrigdosiertem Estrogen und Gestagen im Jahre 2014 (ohne Reimporte) – eine Orientierung über die unterschiedlichen Gestagene in den Pillenpräparaten (IMS, 2015)

## Verordnete Packungen:

- Ein Drittel: „2. Generation“
- Zwei Drittel: „andere“ Gestagene (CMA, DNG, DG, DRSP, Nomegestrol)

KOK mit DG oder DRSP 16 %

KOK mit CMA: 15 %

KOK mit DNG: 33 %

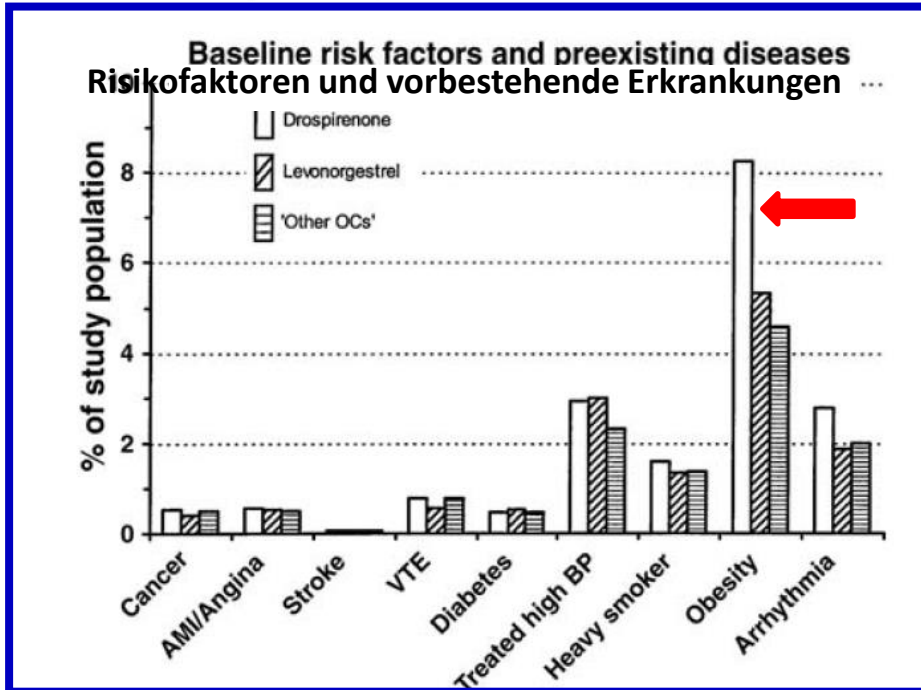
KOK mit LNG: 33 %

# Problem: Irreführende Werbung

„Neue Antibabypille macht sogar schlank“  
(BZ 15.11.2000)

„...schlanker und fitter...“  
(taz November 2000)

„Verhütung ohne Gewichtszunahme“  
(Ärztezeitung 2000)



EURAS-



[www.nrnz.de/riyer/beitrag.php?id=14353](http://www.nrnz.de/riyer/beitrag.php?id=14353)

Dinger et al. Contraception 2007

Pille und Thrombose – ein  
überschätzter Risikofaktor ?



# Fazit für die Praxis 2018

Die meisten der zuletzt publizierten Register und Beobachtungsstudien deuten auf ein erhöhtes VTE-Risiko der neueren Gestagene im Vergleich zu LNG hin. Selektive Verschreibung als confounding factor kann nicht ausgeschlossen werden

Die Risikoerhöhung ist in Anbetracht der Fallzahlen jedoch – vor allem im Vergleich zur Schwangerschaft - jedoch nur gering

Ob dies Veränderungen in der Verschreibungspraxis nach sich ziehen soll ist unklar und bedarf weiterer Diskussion. Es besteht aus unserer Sicht kein Grund, ein Kontrazeptivum mit neueren Gestagenen bei bisher guter Verträglichkeit abzusetzen

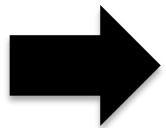
**Es erscheint dennoch klug, bei der Erstverordnung von kombinierten oralen Kontrazeptiva zunächst LNG-haltige Präparate zu berücksichtigen**

Die Verschreibung von Präparaten mit anderen Gestagenen aus Gründen der Verträglichkeit oder von „Non-contraceptive Benefits“ (Gewicht, Androgenisierung, Blutdruck etc) bleibt aus unserer Sicht davon unberührt

# Pilleneinnahme – Fehlbildungsrisiko?

- Registerstudie aus Dänemark (1997 – 2011)
- Prospektive Daten von knapp 881.000 Lebendgeburten
- Angeborene Fehlbildungen bei 2,5 % der Kinder bis zum 1. Lj.

Einnahme der Pille	Anteil der Mütter (%)	Kongenitale Anomalien (%)
Beendet > 3 Monate vor der SS	69	2,50 (Referenz)
Nie eingenommen	21	2,51
Beendet < 3 Monate vor der SS	8	2,49
In der Früh-SS eingenommen	1	2,48



Keine Fehlbildungen durch Einnahme der Pille kurz vor einer SS bzw. in der Früh-SS

# Take Home messages

- Die Anwendung von KOK ist mit einem gesteigerten VTE-Risiko verbunden:
  - auch transdermale und transvaginale KOK
  - auch KOK mit natürlichem Estradiol
  
- Der Bösewicht ist das Estrogen (EE bzw. orales E2)
  - Gestagene modifizieren das Risiko? (conflicting data)
  - Gestagenmonopräparate: kein erhöhtes Risiko
  
- Das absolute Risiko ist gering
  - Neue Daten zu DNG/E2V: VTE-Risiko 7,4/10.000 Frauenjahre
  - Daten für NOMAC/E2 stehen aus (für 2020 erwartet)

# Take Home messages

- Vor KOK-Anwendung:
  - Risiken erkennen: Untersuchung, Anamnese, Familienanamnese
  - Über Symptome möglicher Risiken aufklären: z.B. VTE / LE
  
- INAS-SCORE DNG/EV:
  - Gute kontrazeptive Effektivität (sign. besser als LNG-OC)
  - Rasche Rückkehr zur Fertilität nach Absetzen

# [A Contraceptive Implant with Remote Control - MIT Technology Review](https://www.technologyreview.com/.../a-contraceptive-implant-w...)

<https://www.technologyreview.com/.../a-contraceptive-implant-w...>

Tech Talk | Biomedical | Biomedical Devices

## Contraceptive Implant Hands Women Remote Control

By Jeremy Hsu

Posted 9 Jul 2014 | 20:01 GMT

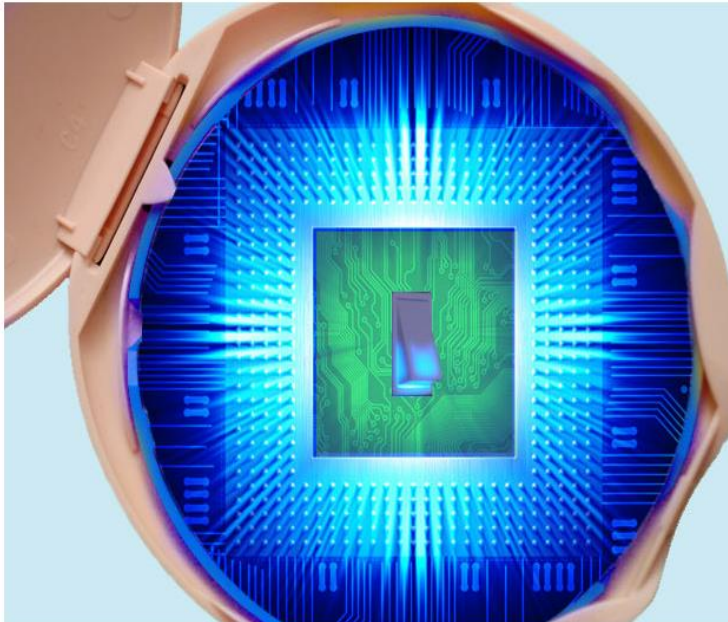


Photo-illustration: Randi Klett; Images: iStockphoto

**The Human OS**  
Big Data Revolutionizes  
Medicine and Healthcare

Women may soon bid farewell to birth control pills and welcome a new type of contraception in the form of microchip implants. An MIT startup backed by the Bill Gates Foundation plans to start pre-clinical testing for the birth control chip next year and pave the way for a possible market debut in 2018.

The fingernail-size microchip implant holds enough 30-microgram daily doses of levonorgestrel—a hormone already used in several contraceptives—to last for 16 years. Women who received the implant under the skin of buttocks, upper arm or abdomen would also get a remote control that allows them to halt or restart the implant whenever they like, according to *MIT Technology Review*.

MicroCHIPS, the MIT startup behind the birth control implant, developed a clever design for a titanium and platinum seal that temporarily melts when an internal battery sends an electric charge running through the seal. That lasts just long enough for the melted seal to release the daily dose of levonorgestrel from the microchip reservoirs.

The microchip technology's latest mission first came about when Bill Gates visited the MIT lab of Robert Langer and challenged researchers to come up with a birth control method that women could control themselves and would also last for many years. Langer, an MIT professor who already holds 1,050 patents worldwide, thought of using the controlled release microchip technology that he and his colleagues had developed in the 1990s.

***Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit !***