

Benefits der Gestagenmethoden

# Kontrazeptiva bei thromboembolischen Risikopatienten

Das wichtigste gesundheitliche Risiko der Ovulationshemmer, die Ethinylöstradiol enthalten, sind thromboembolische Erkrankungen. Dieses Risiko wird unter Anwendung hormoneller Kontrazeptiva potenziert, wenn diese Methoden bei thromboembolischen Risikopatientinnen angewandt werden. Gestagenmethoden bieten eine hohe Effizienz, geringe gesundheitliche Risiken und zahlreiche zusätzliche Benefits.



**Le risque de santé principal des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol sont les maladies thromboemboliques. Ce risque est potentialisé lorsque des patientes à risque thromboembolique accru utilisent ces contraceptifs hormonaux combinés. Les méthodes progestatives pures offrent une très bonne efficacité, un faible risque thromboembolique et de nombreux bénéfices accessoires.**

Thromboembolische Erkrankungen unter der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva haben in letzter Zeit erneut viel öffentliche Aufmerksamkeit erfahren. Todesfälle, schwere Behinderung nach Reanimation eines adoleszenten Mädchens und andere Berichte haben uns allen wieder ins Bewusstsein gerufen, dass ein zwar absolut gesehen geringes Risiko für solche Komplikationen unter der Einnahme der Pille besteht, dass es aber, wenn ein solcher Fall eintritt, für die Betroffenen eine gesundheitliche Katastrophe darstellt.

In der Diskussion ging es dabei vor allem um die Frage, ob die Kombinationspräparate mit neuen Gestagenen ein höheres Risiko haben als die „älteren Präparate“, die im Wesentlichen das Gestagen Levonorgestrel enthalten. Dabei trat die Tatsache, dass auch Kombinationspräparate mit Levonorgestrel ein zweifach erhöhtes Risiko im Vergleich mit Nichtanwenderinnen für diese Erkrankungen mit sich bringen, etwas in den Hintergrund.

Ebenfalls in den Hintergrund trat die Bedeutung der Erkennung von jenen Frauen, die wegen vorbestehenden Risiken für Thromboembolien keine ethinylöstradiolhaltigen Kombinationspräparate einnehmen sollten und welche Verhütungsmethoden ihnen zur Verfügung gestellt werden können.

Der folgende Beitrag soll auf diese Fragen Antworten suchen.

## Wer sind die thromboembolischen Risikopatientinnen

Zunächst ist die Frage zu beantworten, was unter einem erhöhten Thromboserisiko zu verstehen ist. Diese Antwort ist nicht einfach, da sie ein Wissen um die Prävalenz dieser Erkrankung in der Gesamtheit der Bevölkerung voraussetzt. Bisher gibt es dazu keine



Prof. Dr. med. Johannes Bitzer  
Basel

eindeutigen statistischen Aussagen, da sowohl die Erkennung der Erkrankung als auch ihre Erfassung auf grosse Schwierigkeiten stösst. Legt man die Daten zugrunde, welche von der European Medical Agency im Zusammenhang mit der Diskussion um das Thromboserisiko verschiedener Gestagene in Kombinationspräparaten veröffentlicht wurden, so liegt die Prävalenz der Thrombose bei 2–3 Fällen pro 100 000 Frauen im reproduktiven Alter.

Diese Zahlen sind allerdings umstritten, da es typischerweise Unterschiede in den Prävalenzangaben gibt je nachdem, ob die Zahlen aus einer Kohortenstudie oder einer retrospektiven Database Studie stammen. In Community- und Kohortenstudien werden Zahlen von 5.5 bis 13.5 bzw. 3.8 bis 12.2 pro 10 000 Frauenjahren angegeben, während die Zahlen in Database Studien bei 0.7 bis 3.8 pro 100 000 liegen (1, 2). Thromboembolische Risikopatientinnen sind also solche, deren Risiko über dem Hintergrundrisiko der Allgemeinbevölkerung liegt.

In der Literatur werden die Risiken für thromboembolische Erkrankungen in zwei grosse Gruppen unterteilt (3): Primäre oder genetische Thrombophilien auf der einen Seite und erworbene Thrombophilien auf der anderen Seite

## Primäre oder genetische Thrombophilien

Man geht heute davon aus, dass ca. 40–50% der Thrombosen bei Frauen mit genetischer Disposition auftreten.

Folgende hereditäre Thrombophilien sind bekannt

- ▶ APC Resistenz
- ▶ Faktor-V-Leiden-Mutation
- ▶ Prothrombin G20210A Mutation
- ▶ Antithrombinmangel
- ▶ Mutation des MTHFR Gens
- ▶ Protein C Mangel
- ▶ Protein S Mangel

Die hereditären Thrombophilien sind etwa zu 50% durch eine angeborene APC-Resistenz, zu 15%–20% durch eine Prothrombinmutation, in einem geringen Prozentsatz durch einen Mangel an

TAB. 1 Blutungsmuster bei Verhütung mit Gestagenen				
	Allgemeines Blutungsmuster	Starke und verlängerte Blutung	Amenorrhoe	Absetzen wegen Blutungen
Oral Gestagen Cerazette®	50% behalten einen normalen Zyklus	verlängerte Blutungen 5–10%	ungefähr 10%	10–15%
Depo MPA Injektionen	voraussagbare Entwicklung einer Amenorrhoe	selten	hohe Amenorrhoeerate	selten
Implantate	normaler Zyklus 35%	15–18%	22% (seltene Blutungen bis zu 70%)	5–10% (11,3%)
LNG IUS	Erste 3–4 Monate Spotting und unregelm. Blutungen	sehr selten	bis zu 50%	eher niedrig

Antithrombin III, Protein C und Protein S bedingt und bei 30% ist die genaue genetische Ursache unbekannt (4).

Als APC-Resistenz bezeichnet man Störungen der Hämostase, die durch eine zu schwache Antwort auf aktiviertes Protein C (APC) gekennzeichnet sind. Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte Punktmutation des Faktor-V-Gens (Faktor-V-Leiden-Mutation). Dabei kommt es zu einer Veränderung einer Aminosäure an Position 506 des Faktor-V-Proteins. Das führt dazu, dass das aktivierte Protein C jetzt den Faktor-V nicht mehr abbauen kann. Die Prävalenz der APC Resistenz liegt bei 3–4% der Bevölkerung. Heterozygote Merkmalsträger haben ein achtfach erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung. Unter kombinierter OH ist das Risiko um das 35-fache erhöht. Homozygote Merkmalsträger haben ein 50-fach erhöhtes Risiko.

Antithrombin III ist ein auf die Blutgerinnung hemmend einwirkendes Protein. Die Gerinnungshemmung erfolgt dabei durch Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Xa, IXa, XIa und XIIa. Eine Wirkungsverstärkung erfährt Antithrombin durch Heparin, welches die Affinität des Antithrombin III zu den Faktoren steigert. Die Prävalenz liegt bei 0,02–0,05% der Bevölkerung. Das relative Risiko ist um das Vierfache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (mit Kombinationspräparaten um das 32-fache).

Protein C ist eine Protease, welche nach Aktivierung (mit Cofaktor Protein S) durch Proteolyse die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa inaktiviert und die Fibrinolyse induziert. Es wird abhängig von Vitamin K in der Leber synthetisiert. Die Prävalenz beträgt 0,1–0,5% der Bevölkerung. Das relative Thrombose-Risiko ohne Pille liegt bei dem neunfachen Wert, mit Pille beim 15-fachen.

Protein S ist ein zur Aktivierung des Proteins C (hemmt Blutgerinnung und steigert Fibrinolyse) notwendiger Cofaktor und wird Vitamin-K-abhängig in der Leber synthetisiert. Die Prävalenz des Mangels an Proteins liegt bei 0,1–0,5% der Bevölkerung. Das relative Thrombose-Risiko erhöht sich mit und ohne Pille auf das Achtfache. Es wird also scheinbar durch die Pille nicht beeinflusst (5–7).

**Erworbene Thrombophilien:**

- Immobilisierungs Operation, Trauma (12- bis 22-fach erhöht)
- Maligne Erkrankung (5,5-fach erhöht)
- Herzklappenersatz (achtfach erhöht)
- Maligne Erkrankung und Chemotherapie (6,5-fach erhöht)
- Zentraler Venenkatheter (fünffach erhöht)
- Thrombophlebitis (vierfach erhöht)
- Lähmung einer Extremität (dreifach erhöht)
- Übergewicht (zwei- bis dreifach erhöht)
- Lupus anticoagulans
- Rauchen
- Bewegungsmangel

**Das Alter (8,9,10,11)**

Bis zum Alter von 35 Jahren ist die spontane Inzidenz von VTE äusserst niedrig. Sie beträgt nach den heutigen Zahlen im Alter von <15 Jahren 0,5 VTE pro 10000 Personenjahren und im Alter zwischen 15 und 35 Jahren 1–2 Ereignisse pro 10000 Frauenjahre. Danach beginnt die Inzidenz exponentiell anzusteigen.

Im Alter von 35–44 Jahren wird die spontane Inzidenz von VTE auf 3–8 pro 10000 Frauenjahre geschätzt. In der Peri- und der

TAB. 2 Zusatznutzen von Gestagenen zur Verhütung				
	Hypermenorrhoe	Dysmenorrhoe	Menstruationsmigräne	Andere
Orale Progestogene Cerazette®	Fallobservationen	Wirksam	Wirksam	Endometriose
Depo MPA Injektionen	Fallberichte	Wirksam	Wirksam	unbekannt
Implantate	Fallberichte	Wirksam	Wirksam	Endometriose?
LNG IUS	<b>Indikation 1. Wahl bei schwerer menstrueller Blutung Evidenz Level 1</b>	<b>Wirksam Evidenz Level 1</b>	Fallberichte	Endometriose Endometrium-Hyperplasie HRT

frühen Postmenopause, zwischen 45 und 54 Jahren, werden 9–12 Ereignissen pro 10000 Frauenjahre angenommen. Danach wird im Alter von 55–64 Jahren von einer Inzidenz von 13–21 VTE pro 10000 Frauenjahre und im Alter von 65–74 Jahre von einer solchen von 23–35 VTE pro 10000 Frauenjahre ausgegangen.

### Die internationalen Guidelines zur Kontrazeption bei thromboembolischen Risikopatientinnen

Guidelines sollen den Praktikern helfen, im Alltag medizinische Entscheidungen zu treffen, die auf einem grösstmöglichen Evidenzniveau begründet sind.

#### Die wichtigsten Guidelines sind

- WHO Medical Eligibility Criteria
- UK Faculty of Sexual and Reproductive Health Eligibility Criteria
- American College of Obstetrics and Gynecology

#### Alle diese Guidelines haben eine gemeinsame Aussage bezüglich der Kontrazeption:

Bei thromboembolischen Risikopatientinnen sollen kombinierte hormonale Kontrazeptiva (oral, transdermal, vaginal als Tablette, Pflaster oder Vaginalring) im Prinzip nicht zur Anwendung kommen.

Bezüglich der Definition von thromboembolischen bzw. kardiovaskulären Risikopatientinnen sind sich die verschiedenen Dokumente im Wesentlichen einig. In den Medical Eligibility Criteria der WHO und der Faculty werden dabei Hochrisikopatientinnen (Kategorie 4 bzw. absolute Kontraindikation für ethinylöstradiolhaltige Präparate) von Risikopatientinnen (Kategorie 3, relative Kontraindikation) unterschieden.

#### Zu den Hochrisikopatientinnen (Kategorie 4) gehören:

- Weniger als 4–6 Wochen postpartal
- Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren
  - Blutdruck >160/100
  - Art. Hypertonie (auch wenn normal unter Therapie) mit Gefässkomplikationen
  - Alter >35 Jahre und > 15 Zigaretten täglich
  - Akute oder vorangegangene Thromboembolie
  - Akuter oder vorangegangener Herzinfarkt
  - Akuter oder vorangegangener zerebrovaskulärer Insult
  - Komplizierte Herzfehler
  - Mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren gleichzeitig
  - Grosse chirurgische Eingriffe mit längerer Immobilisation
- Migräne
  - mit fokalen neurologischen Symptomen (Aura)
  - ohne Aura, Alter >35 Jahre und unter OC neu aufgetreten (UK Richtlinien)
- Diabetes mellitus
  - mit vaskulären Komplikationen
  - mit mehr als 20 Jahren Dauer
- Adipositas permagna (> 40 kg/m<sup>2</sup>) UK Richtlinien (siehe weiter unten)
- Lupus erythematodes mit Antikoagulans AK (UK Richtlinien)

Noch nicht in diesen Guidelines vertreten sind Risikopatientinnen, die aufgrund einer hereditären Thrombophilie ebenfalls keine Kontrazeptiva, die Ethinylöstradiol enthalten, verwenden sollten.

#### Zu den Risikopatientinnen (Kategorie 3) gehören:

- 6 Wochen bis 6 Monate postpartal (bei nur partiell stillenden Frauen Kategorie 2 in den UK Richtlinien)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren
  - Alter >35 Jahre und <15 Zigaretten pro Tag
  - Arterielle Hypertonie mit Medikamenten eingestellt
  - Blutdruck systolisch: 140–159/ diastolisch: 90–94
  - Hypercholesterinämie, familiäre kombinierte Hyperlipidämien (UK Richtlinien – siehe auch Teil 3 Patientinnen)
  - Erstgradige Verwandte mit TVT < 45 Jahre (UK Richtlinien)
- Migräne
  - ohne neurologische Symptome (Aura)
  - unter 35 Jahren evtl. Kategorie 2 (UK Richtlinie)
  - Anamnestisch Migräne mit Aura
- Adipositas
  - BMI 35–39 kg/m<sup>2</sup> (UK Richtlinien)

#### Welche Methoden kommen für diese Frauen in Frage

Alle hormonfreien Methoden wie Kupferspiralen, Barrieremethoden, Methoden der natürlichen Familienplanung können zur Anwendung kommen.

Daneben gibt es aber auch die gestagenbasierten Verhütungsmethoden, die von thromboembolischen Risikopatientinnen angewandt werden können.

#### Gestagene zur Verhütung

Die Gestagenmethoden basieren auf folgenden Wirkungsmechanismen: Effekt auf den Cervixschleim mit Hemmung der Spermienaszension (alle Methoden), Effekt auf das Endometrium mit sekretorischer Umwandlung (alle Methoden), Ovulationshemmung (Desogestrel – orales Präparat, Gestagenimplantate, DMPA)

#### Levonorgestrel, Lynestrenol, Desogestrel, Medroxyprogesteronacetat stehen in verschiedenen Anwendungsformen zur Verfügung:

- Orale Präparate: Desogestrel 75ug (Cerazette), Levonorgestrel 30 ug (Microlut)
- Injektionen: DMPA 150 mg (Depo Provera) und 104 mg DMPA s.c. (Sayana)
- Implantate: Desogestrel (Implanon), Levonorgestrel (Jadelle)
- Intrauterine Systeme: Levonorgestrel (Mirena, Jaydesse)

Die gestagenbasierten Methoden haben verschiedene Gemeinsamkeiten, wie z.B. die Effizienz. Die Langzeitmethoden (LNG-IUS, Implantate) zeigen eine optimale Effizienz auch bei der typischen Anwendung mit sehr niedrigen Pearl Indices. Während bei den Kurzzeitmethoden eine grosse Differenz zwischen dem „idealen Pearlindex“ (Effizienz bei korrekter Anwendung) und dem „realen Pearlindex“ (Effizienz bei typischer Anwendung) besteht, ist dies bei den gestagenbasierten Langzeitmethoden nicht der Fall (12). Die Pearl Indices liegen bei 0,5–1 sowohl bei perfekter als auch bei typischer Anwendung, da die Effizienz unabhängig von der Compliance der Anwenderin ist.

**Gesundheitliche Risiken:** Die Gestagenmethoden haben ein sehr günstiges Risikoprofil. Es bestehen keine wesentlichen kardiovaskulären Risiken, deshalb können diese Methoden bei thromboembolischen Risiken eingesetzt werden.

**Knochen:** Unter DMPA tritt ein geringer Verlust an Knochenmasse auf, der allerdings reversibel ist. DMPA sollten wegen dieses negativen Effektes auf den Knochen nicht als first line Verhütungs-

methode bei Frauen unter 18 Jahren angewandt werden (UK Faculty). Alle 2 Jahre sollte eine Reevaluation des Nutzen-Risikoprofils erfolgen. Wenn zusätzliche Risikofaktoren für Osteoporose hinzukommen, sollte diese Methode nicht angewandt werden. Dies gilt für beide Dosierungen. Bei Anwendung der anderen gestagenbasierten Methoden werden ausreichende endogene Östradiolkonzentrationen erreicht.

**Nebenwirkungen:** Die wichtigsten Nebenwirkungen der Gestagenmethoden sind Blutungsstörungen. Diese beruhen auf der kontinuierlichen Wirkung der Gestagene auf das Endometrium, so dass es nicht zu einer vorhersehbaren Gestagenentzugsblutung kommt. Die verschiedenen Methoden unterscheiden sich im Blutungsmuster (Tab. 1).

**Günstige Wirkungen, therapeutische Anwendungen:**

Fast alle Gestagenmethoden mindern die Blutungsstärke und die Dauer der Menstruationsblutungen und ebenfalls die Dysmenorrhoe (Tab. 2).

**Prof. Dr. med. Johannes Bitzer**

Universitätsspital, Frauenklinik  
Spitalstrasse 21, 4031 Basel  
johannes.bitzer@usb.ch

**+ Literatur**

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

**Literatur:**

1. Heinemann LA, Dinger JC. Contraception 2007;75(5):328-36
2. Silverstein MD et al. Arch Intern Med 1998;158:585-593
3. Winkler U. Gynäkologische Endokrinol 2006;4:92-96
4. Bauersachs R et al. Zbl Gynäkol 1996;118:262-270
5. Vandembroucke JP et al. Lancet 1994;344:1453-1457
6. Pabinger I et al. Thrombos.Haemostas. 1994;71:548-552
7. Heit JA. Clin Chest Med 2003;24:1-12
8. Ho WK et al. MJA 2008;189:144-147
9. Leibovitz A et al. IMAJ 2003;5:340-2
10. White RH. Circulation 2003;107:1-4-1-8
11. Oger E. Thromb Haemost 2000;83:657-60
12. Trussel J. Contraception 2004;70:89-96

**Take-Home Message**

- ◆ Das wichtigste gesundheitliche Risiko der Ovulationshemmer, die Ethinylöstradiol enthalten, sind thromboembolische Erkrankungen. Dieses Risiko wird potenziert, wenn diese Methoden bei thromboembolischen Risikopatientinnen angewandt werden
- ◆ Die thromboembolischen Risikopatientinnen werden in internationalen Guidelines in solche eingeteilt, bei denen eine absolute Kontraindikation für Kombinationspräparate vorliegt und solche mit relativem Risiko. Für diese Frauen stehen Gestagenpräparate, Kupferspiralen und natürliche Familienplanungsmethoden zur Verfügung
- ◆ Die Gestagenmethoden bieten eine hohe Effizienz, geringe gesundheitliche Risiken und zahlreiche zusätzliche Benefits

**Message à retenir**

- ◆ Le risque principal des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol sont des maladies thromboemboliques. Ce risque est potentialisé lorsque ces méthodes sont utilisées par des patientes à risque thromboembolique augmenté.
- ◆ Dans les guide-lines internationales, les patientes à risque thromboembolique élevé sont classées dans deux catégories, celles avec contre-indications absolues et celles avec contre-indications relatives. Pour toutes ces femmes on dispose des méthodes progestatives pures, des stérilets en cuivre et des méthodes naturelles de planning familial.
- ◆ Les méthodes progestatives pures offrent une efficacité élevée, de faibles risques et de nombreux avantages accessoires.