

Die meisten der seit 50 Jahren angewendeten Kontrazeptiva sind eine Kombination von Östrogen und Gestagen. Grundsätzlich ist das Risiko für eine venöse thromboembolische Erkrankung bei der Anwendung oraler Kontrazeptiva mit einem niedrigen Östrogenanteil (< 50 µg) und einem Gestagen ca. 3- bis 8-fach erhöht. Seit einiger Zeit stehen uns auch rein gestagenhaltige Präparate zur Verfügung. Und neben oralen Kontrazeptiva verfügen wir über hormonelle Kontrazeptionsmethoden auf nicht-oralem Wege. Es wurden nun groß angelegte Studien publiziert, die das Thromboserisiko der neueren Präparate recht genau quantifizieren. Zeit für eine Bestandsaufnahme.

Das Risiko für thromboembolische Erkrankungen ist im 1. Jahr der Einnahme am größten, aber auch nach dem 1. Jahr bleibt das Risiko erhöht (1). Rauchen und eine evt. zugrundeliegende Thrombophilie erhöhen zusätzlich das Risiko venöser Thromboembolien (2). Die Risiken aus Pille und Übergewicht addieren sich nicht einfach, so die MEGA-Studie (3.834 Patienten, 4.683 Kontrollen). Ein BMI > 30 ging mit einem 2,4-fach höheren Risiko einher. Adipöse Frauen, die die Pille einnahmen, hatten dagegen ein 24-Fach höheres Risiko (3). Unterschätzt wird die Rolle des Alters. Die Thromboseinzidenz unter Pille steigt von < 5/10.000 Personenjahre bei Frauen unter 20 auf > 20/10.000 Personenjahre bei Frauen über 45 an. Damit fällt der altersbedingte Anstieg des Thromboserisikos stärker aus als bei Frauen ohne Pille (4).

Ethinylestradiol (EE) plus Gestagene wirken sich ganz unterschiedlich auf die Blutgerinnung aus. EE aktiviert die Hämostase. Prokoagulatorische Faktoren (wie Faktor VIII oder IX) steigen kurz nach Einnahme von EE an, antikoagulatorische Faktoren (wie Protein S) fallen ab. Gestagene alleine erhöhen dagegen Protein S und das fibrinolytische Potential, die Gerinnung wird hierdurch nicht aktiviert (5,6).

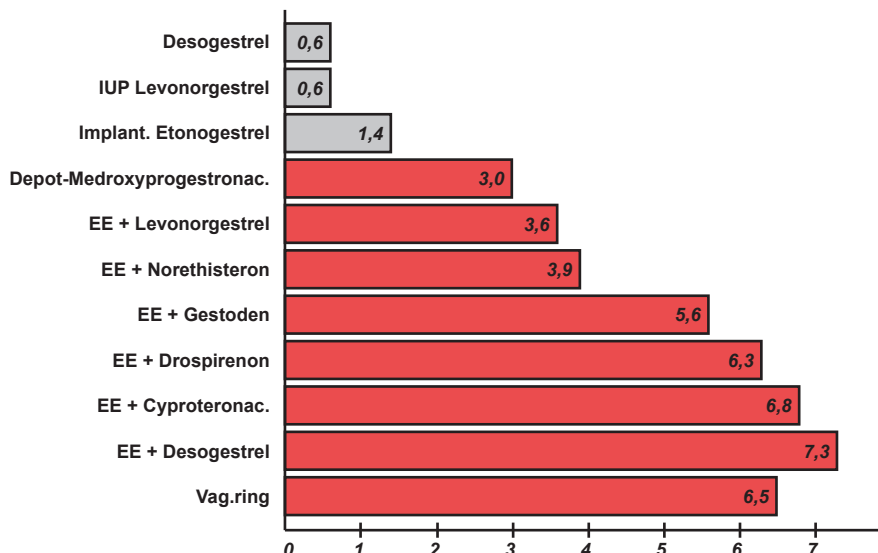
8 bis 12 Wochen nach Absetzen der Pille ist das Thromboserisiko wieder auf das altersentsprechende Ausgangsniveau abgesunken.

Orale Kontrazeptiva

Kombinationspräparate haben ein ganz unterschiedlich hohes Risiko für venöse Thrombosen (4). Das venöse Thromboserisiko hängt sehr vom Gestagentyp ab. Ein höheres Risiko hat sich bei der Verwendung von oralen Kontrazeptiva der 3. gegenüber der 2. Generation um den Faktor 1,5 – 1,8 gezeigt (7,8). Auch Kombinationspräparate mit Drospirenon weisen neueren Untersuchungen zufolge ein gegenüber Levonorgestrel-haltigen Kombinationspräparaten höheres Thromboserisiko auf (9). Ältere Studien (z.B. EURAS und Ingenix) konnten dagegen keinen Unterschied feststellen. Diese Studien schlossen aber sekundäre Venenthrombosen ein, wodurch ein Unterschied vermutlich nivelliert wurde (10,11). Antiandrogene Kontrazeptiva weisen das höchste Risiko aller Kombinationspräparate auf.

Neue Kombinationspräparate wurden eingeführt, die statt EE Ethinylvalerat verwenden, so z.B. Ethinylvalerat+ Dienogest (Qlaira®). Ob der Wechsel des Östrogentyps zu einer Reduktion des Thromboserisiko führt, ist bislang nicht bekannt. NOMAC/E2 ist ein neues monophasisches orales Kontrazeptivum, das Nomegestrolacetat (NOMAC) mit 17β-Estradiol (E2) kombiniert. NOMAC/E2 wirkt sich günstiger auf die Blutgerinnung aus als Levonorgestrel-haltige Präparate (12). Klinische Daten zum Thromboserisiko fehlen bislang.

Rein gestagenhaltige Präparate (z.B. mit Desogestrel) weisen dagegen keinerlei Thromboserisiko auf (4).



Venöses Thromboserisiko unter hormoneller Antikonzeption (zusammengestellt aus 4, 15, 16, 21). Risiko = 1 bzw. grau unterlegt bedeutet kein Risiko, rot unterlegt heißt signifikantes Risiko.

Nicht-orale hormonelle Antikonzepktion

Das Thromboserisiko ist nicht abhängig von der Applikationsform. Das transdermale Kontrazeptionspflaster Evra® und der Vaginalring Nuvaring® enthalten beide EE plus ein Gestagen. Der transvaginale oder –dermale Gebrauch von EE führt zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems ähnlich den oralen Kombinationspräparaten (13, 14). Eine neuere dänische Untersuchung, die sich auf 4 nationale Register und 9,4 Millionen Frauenjahre stützen konnte, ermittelte das Thromboserisiko dieser Kontrazeptionsmethoden. Das Pflaster hatte dabei ein 7,9- und der Vaginalring 6,5- höheres Risiko. Die Inzidenz (bezogen auf 10.000 Anwenderjahre) betrug 9,7 bzw. 7,8. (15).

Injizierbares Medroxyprogesteronacetat war mit einem 3,6-fach höheren Risiko für venöse Thrombosen assoziiert (16).

Etonorgestrel-haltige Implantate induzieren keine Übergerinnbarkeit, die Spiegel einiger Gerinnungsfaktoren fallen sogar ab (17). Das relative Risiko, das mit Implantaten einhergeht, war nicht signifikant erhöht (1,4, 95 % KI 0,6-3,4), auch nicht das infolge einer Levonorgestrelbeschichten Spirale (0,6, 95%KI 0,4 – 0,8) (15).

Familienanamnese

Die Familienanamnese kann einen wichtigen Hinweis auf ein bestehendes Thromboserisiko liefern, muß es aber nicht. Die Aussagekraft der Familiengeschichte schwankt von Individuum zu Individuum in hohem Maße. Eine positive Familienanamnese läßt dann aufhorchen, wenn mehrere Verwandte betroffen sind, insbesondere Verwandte 1. Grades im jungen oder mittleren Alter. Eine positive Familienanamnese verliert an Bedeutung, wenn oberflächliche Venenthrombosen oder eine Thrombophlebitis grob unter „Thrombosen“ subsummiert und nicht von tiefen Venenthrombosen differenziert werden. Genaues Nachfragen führt im Einzelfall weiter. Eine negative Familienanamnese dagegen kann vielleicht nur Ausdruck mangelnder familiärer Kontakte oder Desinteresse sein oder schrumpfender Familienverbände geschuldet sein.

Obwohl oftmals empfohlen, stellt die Familienanamnese ein untaugliches Mittel dar, Patientinnen mit einem thrombophilen Zustand „herauszufischen“. Einer neueren Zusammenfassung von 10 Studien zufolge erfüllt die Familiengeschichte nicht das Kriterium für einen guten Suchtest (d.h. Sensitivität plus Spezifität > 150 %) (18). Der positive prädiktive Wert unserer eigenen Untersuchung betrug gerade einmal 12 %, d.h. nur bei 12 % der asymptomatischen Frauen mit betroffenen Verwandten 1.Grades konnte tatsächlich die häufige Faktor V Leiden-Mutation nachgewiesen werden (19).

	Kombinationspräparate	Vag.ring	Rein gestagenhaltig	3-Monats-spritze	Implantate mit Etonogestrel	Kupferspirale	Levonorgestrelbesch. Spirale
Frühere Thrombose	4	4	1	3	2	1	1
Pos. Fam. anam.	3	3	1	2	1	1	1
Thrombophilie	3	4	1	3	2	1	1

Methodenwahl aus Gerinnungssicht

Das Thema der vorliegenden Ausgabe von Labor im Dialog war auch Vortragsthema während des 3. Hirschgartensymposiums. Auf Wunsch senden wir Ihnen die Vortragsfolien auf CD zu. Sie finden auf der CD auch die beiden anderen Vorträge zu Schwangerschaftskomplikationen und Menorrhagie aus Gerinnungssicht.

Herausgegeben von:
Hämostasikum München

Priv.-Doz. Dr. med.
Christian M. Schambeck

Tel.: 089/520 46 16 - 0
Fax: 089/520 46 16 - 16
E-Mail: info@haemostasikum.de
Internet: www.haemostasikum.de

Methodenwahl: Die hämostaseologische Sicht

Die WHO hat 2009 zuletzt Empfehlungen zur Verschreibung von hormonellen Kontrazeptionsmethoden veröffentlicht (20). Aufgrund der Vorgeschichte einer Thrombose, einer positiven Familienanamnese oder Thrombophilie wurden die verfügbaren Methoden bewertet, mit 1 (kein Einwand), 2 (Vorteile überwiegen i.a. theoretisches oder nachgewiesenes Risiko), 3 (theoretisches oder nachgewiesenes Risiko überwiegt gewöhnlich die Vorteile) und 4 (nicht akzeptables Gesundheitsrisiko). Die Tabelle hier bezieht sich auf diese Empfehlungen, versucht aber die neueren Daten einzuarbeiten, die eine künftige Neuauflage berücksichtigen wird.

Die klinische Situation ist oftmals vielschichtiger, als es eine einheitliche Bewertungsziffer wiederspiegeln könnte. Das Risiko von Kombinationspräparaten kann recht unterschiedlich sein, die Aussagekraft der Familienanamnese differiert von Einzelfall zu Einzelfall sehr und auch thrombophile Defekte haben ein ganz unterschiedliches Thrombosepotential. Körpergewicht und Alter modulieren das Thromboserisiko. Die Verschreibung hormoneller Kontrazeptionsmethoden bleibt, alle diese Faktoren abwägend, immer eine Einzelfallentscheidung.

Literatur:

1. Bloemenkamp et al. Arch Intern 2000;160:49-52.
2. Moores et al. ClinChest Med 2004;25:281-97.
3. Pomp et al. Br J Haematol 2007;139:289-96.
4. Lidegaard et al. BMJ 2011;343:d6423 doi:10.1136/bmj.d6423.
5. Hughes et al. JTH 2007;5:2243-9.
6. Van Vliet et al. J Thromb 2008;6:346-51.
7. Hennessy et al. Contraception 2001;64:125-33.
8. Kemmeren et al. BMJ 2001;323:131-4.
9. Jick et al. BMJ 2011;340:d2151.
10. Dinger et al. Contraception 2007;75:344-54.
11. Seeger et al. Obstet Gynecol 2007;110:587-93.
12. Gaussem et al. TH 2011;105:560-7.
13. Jick et al. Contraception 2006;73:223-8.
14. Sitruk-Ware et al. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2074-9.
15. Lidegaard et al. BMJ 2012;344:e2990 doi:10.1136/bmj.e2990.
16. Van Hylckama Vlieg et al. ATVB 2010;30:2297-300.
17. Vieira et al. HumReprod 2007;22:2196-201.
18. Grimes et al. Obstet Gynecol 2012;120:889-95.
19. Schambeck et al. TH 1997;78:1480-3.
20. WHO 4th ed. 2009. Medical eligibility criteria for contraceptive use.
21. Van Hylckama Vlieg A et al. BMJ 2009;339:2921.