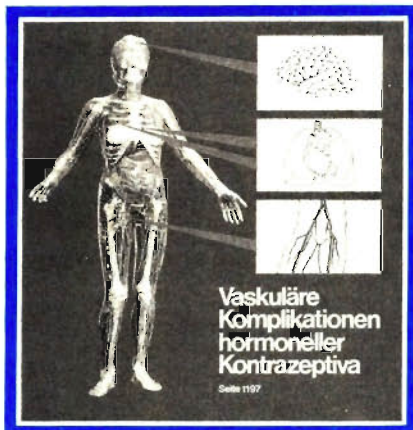


Orale Kontrazeptiva und kardiovaskuläre Erkrankungen

Welche Zusammenhänge sind gesichert?

Professor G. A. Rose, M. D.

Aus dem Department of Medical Statistics and Epidemiology,
London School of Hygiene



Orale Kontrazeptiva erhöhen bei Frauen in bestimmten Altersgruppen das Risiko, an nichttödlichen oder tödlichen klinischen Manifestationen einer sich frühzeitig entwickelnden Arteriosklerose zu erkranken, beträchtlich. Hierzu kommt die Gefahr von venösen Thromboembolien, besonders der Lungenembolie, zerebrovaskulärer Zwischenfälle unter Einschluß von subarachnoidalen Blutungen und – das in geringerem Maße – koronarer Herzkrankheiten. Bei schon bestehenden koronaren Risikofaktoren potenziert die Pille das atherogene Risiko. Das Risiko nimmt mit dem Lebensalter zu, jenseits des 40. Lebensjahres ist generell von der Einnahme oraler Kontrazeptiva abzuraten. Der Östrogenanteil der Pille sollte jeweils unter 50, möglichst sogar unter 30 µg liegen. Strenge Indikationsstellung und sorgfältige, regelmäßige Überwachung der Patientinnen sind unerlässlich.

Einleitung

Die oralen Kontrazeptiva sind nun schon seit zwei Jahrzehnten im Gebrauch. Während dieser Zeit waren sowohl Ärzte als auch Patienten zuletzt zunehmend über die möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen dieser Mittel besorgt. Welche Beweise gibt es tatsächlich? Sind die Risiken groß genug, um praktisch relevant zu sein, und welche Frauen werden bevorzugt betroffen? Können die Risiken durch eine adäquate Auswahl der Patienten oder der eingesetzten Kontrazeptiva reduziert werden? Der Artikel versucht, Antworten auf diese klinisch wie epidemiologisch gleichermaßen wichtigen Fragen zu geben.

1. Venöse Thromboembolien

Im Jahre 1961 erschien im Lancet der erste Fallbericht über eine Thromboembolie, die auf den Gebrauch eines oralen Kontrazeptivums zurückgeführt wurde. Seit dieser Zeit sind Tausende von ähnlichen Fallberichten in vielen medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht worden, außerdem wurden sie von den pharmazeutischen Firmen oder von den nationalen und internationalen Organisationen, die sich mit der Sicherheit von Medikamenten befassen, gesammelt. Die Assoziation zwischen der Einnahme der Pille und dem Auftreten von venösen Thromboembolien ist bis jetzt in mindestens neun gut geplanten Fall-

Kontrazeptiva

kontrollstudien bestätigt worden, dabei wurde ein Ansteigen des Risikos in der Größenordnung von 4- bis 11fach beschrieben. Das Risiko selbst scheint dabei nicht abhängig zu sein von der Länge der Einnahme des jeweiligen Präparats oder davon, ob die Frau Raucherin ist oder nicht; es scheint jedoch für Frauen der Blutgruppe A höher zu sein. Von longitudinalen (Gruppen-)Studien ausgehend, wurde das zusätzliche Risiko einer idiopathischen tiefen Venenthrombose für Frauen, die die Pille einnehmen, auf etwa 1:1000 pro Jahr geschätzt. Die Bedeutung der Einnahme oraler Antikontrazeptiva für die Entstehung der wesentlich häufigeren Thrombosen der oberflächlichen Venen scheint geringer zu sein. Weiter wurde in einer großen englischen Studie, durchgeführt durch das Royal College of General Practitioners (1977), nur ein Todesfall durch Lungenembolie unter mehr als 20 000 die Pille einnehmenden Frauen, die über fünf Jahre be-

obachtet wurden, festgestellt. Kleinere Lungenembolien scheinen nicht ungewöhnlich zu sein, doch offensichtlich sind die meisten der Thromboembolien, die losgelöst werden, relativ klein. Nichtsdestoweniger ist ein erhebliches Risiko vorhanden, und entsprechend ist Antikoagulation bei Patienten mit tiefen Venenthrombosen indiziert. Wenn die Pille abgesetzt wird, scheint die Thrombose nach einer Woche nicht mehr zu rezidivieren.

Auch das Risiko der postoperativen venösen Thrombosen wird durch orale Kontrazeptiva erhöht. Falls möglich, sollten die Präparate deshalb mindestens zwei Wochen vor der Durchführung von Operationen im Abdominalbereich und im kleinen Becken abgesetzt werden. Falls das nicht geschehen kann, ist eine spezielle Prophylaxe indiziert (zum Beispiel Low-dose-Heparin-Therapie). Die Mitralklappenfehler, mit ihrem inhärenten Risiko von syste-

misch auftretenden Embolien, stellen eine andere Krankheitsgruppe dar, bei der der Einsatz von oralen Kontrazeptiva möglichst vermieden werden sollte.

Erste Hinweise, daß das Risiko der venösen Thromboembolien mit dem Östrogengehalt der oralen Kontrazeptiva zusammenhängt, ergaben sich aus der Analyse von über 1000 Zwischenfällen, die den nationalen Gesundheitsbehörden in Großbritannien, Schweden und Dänemark mitgeteilt worden waren. In vielen Ländern führte dies letztlich zu einem kompletten Verschwinden derjenigen Präparate, die mehr als 50 µg Östrogen enthalten. In diesen Ländern ist seitdem ein beachtlicher Abfall der Inzidenz an venösen Thromboembolien beobachtet worden. Bisher war es jedoch nicht möglich, den exakten Unterschied im Thromboembolierisiko zwischen Präparaten mit 30 und 50 µg Östrogen herauszuarbeiten.

Tabelle 1: Variable zusätzliche Risiken eines tödlichen Myokardinfarkts, die dem Gebrauch von oralen Kontrazeptiva zuzurechnen sind

Hauptsächliche koronare Risikofaktoren	Zusätzliches Risiko pro 100 000 pro Jahr	
	30-39	40-44 Jahre
Abwesend	1	4
Vorhanden	24	124
Summe	3	20

Tabelle 2: Schätzung der Anzahl von Frauen, bei denen die Einnahme von oralen Kontrazeptiva zum Tode durch kardiovaskuläre Erkrankungen führen wird

Altersbereich	Nichtraucher	Raucher
25-34 Jahre	1 von 4500	1 von 1500
35-44 Jahre	1 von 600	1 von 200
45-49 Jahre	1 von 300	1 von 100

2. Zerebrovaskuläre Zwischenfälle

Der erste Hinweis auf eine Assoziation zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten von zerebrovaskulären Zwischenfällen kam von Ärzten, die einen alarmierenden Anstieg der Frequenz von intrazerebralen arteriellen Thrombosen bei jungen Frauen beobachtet hatten.

In einem regionalen neurologischen Zentrum in England waren bis einschließlich 1963 jeweils zwei bis drei Fälle jährlich registriert worden. In den folgenden zehn Jahren waren deshalb 20 bis 30 erwartet worden. Tatsächlich wurden jedoch 83 Fälle beobachtet. 21 dieser Patientinnen hatten keine Pille eingenommen, während die Mehrzahl (62 Patientinnen) regelmäßig orale Kontrazeptiva eingenommen hatten.

Nachfolgende Fallkontrolluntersuchungen zeigten einen sechs- bis neunfachen Anstieg des Risikos eines thrombotischen Schlaganfalls und eine Verdopplung des Risikos des hämorrhagischen Schlaganfalls

einschließlich subarachnoidaler Blutungen (5)*). Auf der Basis der Studie des Royal College of General Practitioners wurde geschätzt, daß die Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos auf etwa 1:2000 führt. Das bedeutet in etwa die Hälfte des Risikos der tiefen Venenthrombose, stellt jedoch auf der anderen Seite ein wesentlich größeres Risiko in bezug auf einen vorzeitigen Tod oder eine ernste andauernde Gesundheitsbeeinträchtigung dar.

Die meisten Studien haben gezeigt, daß das Risiko eines thrombotischen Schlaganfalls auf die Zeit, während welcher das Präparat eingenommen wird, und eine kurze Zeit danach begrenzt ist. Die Studie des Royal College of General Practitioners hat jedoch zumindest den Verdacht nahegelegt, daß auch nach Absetzen der Pille das Risiko, an einer subarachnoidalen Blutung zu erkranken, erhöht bleibt.

3. Koronare Herzkrankheit

Kurz nachdem die ersten Befunde über sich häufende venöse Thromboembolien und Schlaganfälle bei Pillenbenutzerinnen vorlagen, wurde vermutet, daß auch ein enger Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Inzidenz von Herzinfarkten bestehen könnte. 1968 fanden Inman und Vessey (1), daß jüngere Frauen, die an den Folgen eines Myokardinfarktes starben, bei denen aber keine sonstige familiäre Risikofaktoren vorlagen, zweimal häufiger als eine Kontrollgruppe orale Kontrazeptiva eingenommen hatten. Diese Assoziation wurde nun durch andere Studien bestätigt. Die Schätzungen des relativen Risikos liegen daher bei einem Faktor 3 bis 4. Das Auftreten von plötzlichen Todesfällen scheint jedoch kein spezielles Problem zu sein (2). Die großen longitudinalen Studien des Royal College of General Practitioners und von Vessey et al. (6) haben nahegelegt, daß das absolute zusätzliche Risiko eines tödlichen Myokardinfarktes für Frauen, die die Pille nehmen, bei 1:20 000

pro Jahr liegt. Beide Studien haben ergeben, daß das Risiko auch nach Absetzen der Pille weiterbesteht. Außerdem scheint es mit der Dauer der Einnahme zuzunehmen.

Was sind nun die zugrundeliegenden Mechanismen? Bei den venösen Thromboembolien nimmt man an, daß die Östrogenkomponente der oralen Kontrazeptiva einen spezifischen thrombogenen Effekt besitzt. Daß dieser Mechanismus teilweise auch bei der Entstehung des Myokardinfarktes eine Rolle spielt, wird durch einen kürzlich erschienenen Bericht nahegelegt, der eine niedrigere Inzidenzrate bei Benutzerinnen der neuen 30- μ g-Östrogen-Präparate, verglichen mit jenen, die 50- μ g-Östrogen-Präparate nehmen, beschrieben hat (3). Auf der anderen Seite haben auch die Progestagene (besonders Norethisteron) atherogene Wirkungen. Sie führen zu einer Erhöhung der LDL-Cholesterinspiegel und möglicherweise des Blutdrucks und zu einer Beeinträchtigung der Glukosetoleranz. Das Risiko eines Myokardinfarktes scheint auch bei Frauen bestehen zu bleiben, die früher die Pille eingenommen haben (was von einem lediglich thrombotisch verursachten Prozeß nicht zu erwarten wäre). Erst kürzlich vorgelegte angiographische Untersuchungen legen den Verdacht nahe, daß orale Kontrazeptiva mit höhergradigen arteriosklerotischen Veränderungen an den Koronararterien einhergehen. Wahrscheinlich sind die Progestagene ebenfalls an dem pathogenetischen Prozeß beteiligt.

3.1. Bei welchen Personen besteht ein erhöhtes Herzinfarkttrisiko?

Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva erhöht das Risiko eines tödlichen Myokardinfarktes auf etwa das Dreifache. Wenn das basale Risiko einer Frau niedrig ist, wird diese dreifache Erhöhung nur von geringer Bedeutung sein; ist es aber hoch, bedingt das gleiche relative Risiko einen wesentlich größeren absoluten Anstieg. Das ist in der Tabelle 1 dargestellt.

Für Frauen ohne koronare Risikofaktoren ist das zusätzliche Risiko so gering, daß man es beinahe gänzlich vernachlässigen kann. Dasselbe gilt für alle Frauen unter 30 Jahren. Wenn jedoch zusätzliche Risikofaktoren vorhanden sind, läßt sich abschätzen, daß die Einnahme oraler Kontrazeptiva einen tödlichen Myokardinfarkt verursacht

► bei einer von 400 die Pille einnehmenden Frauen im Altersbereich 30 bis 39 Jahre und

► bei einer von 160 Frauen im Altersbereich 40 bis 44 Jahre.

Diese Risiken kann man nicht vernachlässigen. In diesem Zusammenhang sollen nochmals die hauptsächlichsten koronaren Risikofaktoren aufgezählt werden; es sind dies:

- ▷ Zigarettenrauchen
- ▷ Bluthochdruck
- ▷ Diabetes mellitus
- ▷ Hypercholesterinämie.

► Besonders wichtig ist, darauf hinzuweisen, daß jenseits des Alters von 30 die Kombination Zigarettenrauchen und Einnahme oraler Kontrazeptiva besonders gefährlich ist.

4. Integrierte kardiovaskuläre Risiken

Die umfangreiche General Practitioners Studie in Großbritannien hat gezeigt, daß die gesamte Todesrate von Frauen im gebärfähigen Alter bei denjenigen, die irgendwann orale Kontrazeptiva eingenommen haben, im Vergleich zu denen, die diese Präparate niemals benutzt haben, um 40 Prozent erhöht ist. Diese Zunahme des Risikos liegt mehr als doppelt so hoch wie die zusätzliche Gefährdung durch Unfälle im Straßenverkehr. Der Überhang wird durch tödliche Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, besonders

*) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.

Kontrazeptiva

durch subarachnoidale Blutungen und Myokardinfarkte, verursacht. Er beläuft sich insgesamt auf einen zusätzlichen Todesfall auf 5000 die Pille einnehmende Frauen pro Jahr; umgerechnet bedeutet dies bei einer durchschnittlichen Dauer der Pilleneinnahme von 20 Jahren einen Todesfall auf 250 Frauen.

Diese Daten stammen zum Teil aus den Jahren, in denen orale Kontrazeptiva mit hohem Östrogengehalt genommen wurden, und sie können deshalb etwas zu hoch angesetzt sein, zumindest für die heute üblichen Präparate. Auf der anderen Seite wurden bei diesen Studien Frauen, die früher die Pille eingenommen hatten, mit solchen, die sie zur Zeit noch einnehmen, kombiniert untersucht. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte zeigt Tabelle 2 die ungefähren Zahlen, wie sie sich aus der General Practitioners Studie in Großbritannien ergeben haben.

Zum Todesrisiko kommen noch die weniger ernsthaften Risiken von gefährlichen tiefen Beinvenenthrombosen, nichttödlichen Myokardinfarkten und nichttödlichen zerebrovaskulären Zwischenfällen.

5. Schlußfolgerungen

① Orale Kontrazeptiva, deren Östrogenanteil über 50 µg liegt, sollten nicht mehr benutzt werden. Außerdem gibt es Gründe für die Empfehlung, den Progestagenanteil so niedrig wie möglich zu halten.

② In der Altersstufe von 25 bis 30 Jahren sind die kardiovaskulären Risiken oraler Kontrazeptiva sehr gering, ausgenommen bei Frauen mit Bluthochdruck und bei Frauen, die sich einem abdominal-chirurgischen Eingriff unterziehen müssen.

③ Zwischen 30 und 40 Jahren bedeutet die Einnahme von oralen Kontrazeptiva ein nur geringes Risiko bei denjenigen Frauen, die keine zusätzlichen koronaren Risikofaktoren aufweisen, besonders Zigarettenrauchen und Bluthochdruck. Die

Pille sollte auf jeden Fall bei denjenigen Frauen, die weiter rauchen wollen und deren Bluthochdruck schlecht eingestellt oder schlecht einstellbar ist, abgesetzt werden.

④ Frauen über 40 Jahre sollten generell keine oralen Kontrazeptiva mehr einnehmen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, Ärzte sollten diese Präparate nur selektiv, mit strenger Indikationsstellung und mit sorgfältiger Überwachung der Patientinnen verordnen.

Daß ein solches Vorgehen nicht nur praktikabel ist, sondern auch effektiv sein kann, scheint eine kürzlich vorgelegte Studie aus Oxford, England, zu beweisen. Sie zeigt, daß die kardiovaskulären Risiken im Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva inzwischen so gering sind, daß sie kaum noch nachweisbar bleiben.

Man nimmt an, daß diese Tatsache auf die bessere Unterrichtung der Hausärzte zurückzuführen ist, die inzwischen den Frauen mit einem speziellen kardiovaskulären Risiko die Pille nicht mehr verordnen.

Literatur

(1) Inman, W. H. W., u. Vessey, M. P.: Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *Br. Med. J.* 2 (1968) 193-199 - (2) Krueger, D. E., et al.: Fatal myocardial infarction and the role of oral contraceptives. *Am. J. Epi.* 111 (1980) 655-674 - (3) Meade, T. W., et al.: Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30-µg oestrogen preparations. *Br. Med. J.* 1 (1980) 1157-1162 - (4) Royal College of General Practitioners: Mortality among oral contraceptive users. *Lancet* 2 (1977) 727-731 - (5) Vessey, M. P., u. Mann, J. L.: Female sex hormones and thrombosis. *Br. Med. Bull.* 34 (1978) 157-162 - (6) Vessey, M. P., et al.: Mortality among women participating in the Oxford Family Planning Association Contraceptive Study. *Lancet* 2 (1977) 731-733

Anschrift des Verfassers:
Professor G. A. Rose, M. D.
Keppel-Street
London WC1E7HT
Großbritannien

TECHNIK IN DER MEDIZIN

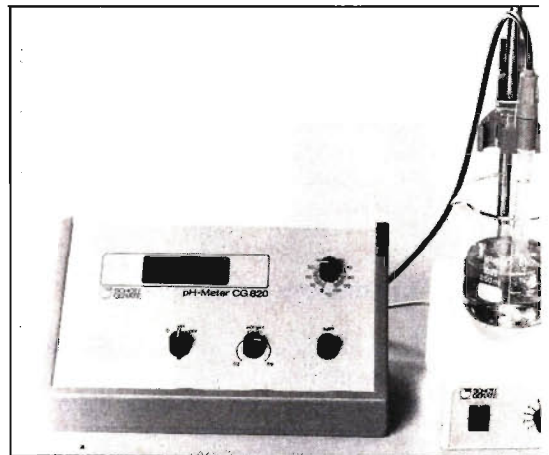
Digital-pH-Meter mit LCD-Anzeige

Zwei neue Labor-Digital-pH-Meter mit LCD-Anzeige sind in ihrer Bedienbarkeit gleichwertig, unterscheiden sich jedoch in ihrer Vielseitigkeit.

Das erste Gerät hat

▷ eine Auflösung von $\Delta \text{pH} = 0,01$ beziehungsweise $\pm 1 \text{ mV}$ und

▷ eine 18 mm große dreieinhalbstellige LCD-Anzeige für Anwender, die pH-Werte oder Redoxpotentiale messen wollen.



Dieses pH-Meter eignet sich sowohl zur Messung von pH-Werten als auch zur Redoxpotentialmessung und besitzt eine 18 Millimeter hohe dreieinhalbstellige LCD-Anzeige Werkfoto

Das zweite Gerät verfügt über

▷ größere Meßgenauigkeit ($R_i \geq 10$ 14Ω , Drift $\Delta \text{pH} \leq 0,005$) und über

▷ eine automatische Temperaturskompensation mit Widerstandsthermometer.

► Ein zusätzlicher Temperaturmeßbereich für Messungen zwischen -200 und $+200^\circ \text{C}$, der Dead-Stop-Ausgang ($10 \mu\text{A}$) und ein Schreiber-Ausgang (1 mV/digit) vervollständigen dieses Gerät. Ha

Hersteller: Jenaer Glaswerk Schott & Gen., Hattenbergstr. 10, 6500 Mainz