

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

POLLAK J

Aspekte der oralen Kontrazeption und der Hormonersatztherapie

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;
6 (Sonderheft 3), 49-51*

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Journal für **Hypertonie**

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Hypertonie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/hypertonie

ASPEKTE DER ORALEN KONTRAZEPTION UND DER HORMONERSATZTHERAPIE

ASPEKTE DER
ORALEN KONTRA-
ZEPTION UND DER
HORMONERSATZ-
THERAPIE

ZUSAMMENFASSUNG

Kombinierte orale Kontrazeptiva können heute bei gesunden Frauen als sichere Methode der Empfängnisverhütung angesehen werden. Die Einflüsse auf den Blutdruck sind gering, das Risiko für vaskuläre Komplikationen wie Insult oder Myokardinfarkt minimal im Vergleich zu konventionellen Risikofaktoren. Kontrazeptiva der 3. Generation verursachen häufiger Thrombosen als ältere Substanzen, etwa 6:10.000. Anders ist die Situation bei Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Störungen des Gerinnungssystems, wo das Risiko für vaskuläre Komplikationen besonders bei Frauen > 35 beträchtlich erhöht sein kann.

Die hormonelle Ersatztherapie bei der postmenopausalen Frau bringt theoretisch zahlreiche Vorteile, die Effekte auf den Blutdruck sind gering bis positiv. In den bisher vorliegenden randomisierten Studien mit etwa 20.000 Frauen konnte jedoch kein positiver Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte gefunden werden. Während bei den kleineren Sekundärpräventionsstudien ein neutraler Effekt auf vaskuläre Endpunkte und kein Einfluß auf die Progression der angiographisch verifizierten Koronarsklerose demonstriert werden konnte, fand sich in der großen Primärpräventionsstudie (Women's Health Initiative) sogar eine signifikant höhere Rate an KHK, Insulten, aber auch Mammakarzinom, jedoch eine erniedrigte Rate an Karzinomen des Endometriums, des Kolorektums und von Hüftfrakturen. In fast allen Studien zeigte sich ein beträchtlich erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombosen oder Pulmonalembolien. Nach derzeitigem Wissensstand besteht somit kein Grund, postmenopausalen Frauen unter dem Aspekt einer Primär- oder Sekundärprophylaxe eine kombinierte Hormonersatztherapie zu verordnen.

KONTRAZEPTIVA

Kombinierte orale Kontrazeptiva sind in den letzten 40 Jahren weltweit eine verbreitete Methode der Empfängnisverhütung geworden. Trotz Änderung der Dosis und Art der einzelnen Komponenten – so wurde die Ethinylestradioldosis von ursprünglich 100–150 µg auf nunmehr 20–35 µg/d reduziert und die stärker androgen wirksamen Substanzen Lynestrenol und Norethindron wurden durch spezifischer am Progesteronrezeptor wirksame Substanzen wie Desogestrel oder Gestoden in Pillen der 3. Generation ersetzt – bleiben Effekte auf das kardiovaskuläre System bestehen.

Neuere Kontrazeptiva induzieren Anstiege des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 2–4 mmHg innerhalb der ersten 6 Monate, danach tritt eine Stabilisierung auf dem höheren Niveau ein. Als Mechanismen werden Änderungen der Herzfunktion, des Angiotensin II-Spiegels und Änderungen im Prostaglandinsystem diskutiert. Eine Rückkehr zum Ausgangsblutdruck kann nach Absetzen bis zu einem Jahr dauern.

Orale Kontrazeptiva verursachen weiters einen Anstieg der Triglyceride und Abnahme der LDL-Partikelgröße. Die Änderungen des HDL-Spiegels unterscheiden sich je nach Präparat: Während ältere zu einem Abfall von HDL führten, sind bei Kontrazeptiva der 3. Generation Anstiege von 10–15 % beschreiben.

Ethinylestradiol induziert höhere Spiegel von zahlreichen Gerinnungsfaktoren, Fibrinogen, Faktor II, VII, VIII und X, sowie eine verminderte aktivierte Protein C (APC) Resistenz, wirkt somit insgesamt prokoagulatorisch. In der Mehrzahl der Studien sind die prokoagulatorischen Effekte in Kontrazeptiva der 3. Generation ausgeprägter als in jenen der 2. Generation. Neben einer erhöhten

Thromboserate (3–4:10.000, bei Pillen der 3. Generation: 6:10.000; Vergleich Gesunde: 1:10.000, Schwangerschaft 8–10:10.000) werden gelegentlich Herzinfarke und Schlaganfälle beschrieben. Ähnlich anderen Studien fand sich auch in der neuesten Case-Control-Studie von Tanis das Infarktrisiko bei Kontrazeptiva der 2. Generation auf 2,0 erhöht (95 % CI 1,5–2,8) und auf 1,3 (95 % CI 0,7–2,5) bei jenen der 3. Generation [1]. Interessanterweise war auch bei Frauen mit prothrombotischen Mutationen das Risiko nicht höher als in der Gesamtpopulation. Bei Frauen mit Risikofaktoren kann das Risiko jedoch beträchtlich ansteigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva in Kombination mit Nikotin, Diabetes, Hypercholesterinämie und Hypertonie oder Adipositas erhöhen das Risiko bis auf das 24-fache. Ähnlich sind auch die Daten für Schlaganfälle: etwa 2-fach erhöhtes Risiko für ischämische Insulte und 1,5-fach erhöhtes Risiko für hämorrhagische Insulte. Die Unterschiede für Kontrazeptiva der 2. und 3. Generation sind in Studien nicht konsistent. Ebenso wie bei Herzinfarkt sind auch für Insulte andere Risikofaktoren wesentlicher. Insgesamt ist das Risiko für Insulte oder Herzinfarkte für Frauen unter 45 extrem niedrig (1:10.000 bzw. 0,5:10.000). Während somit für junge Frauen ohne zusätzlichen Risikofaktor das Risiko insgesamt minimal ist, sind Raucherinnen, Frauen mit Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie besonders ab 35 deutlich gefährdet und alternative Methoden der Empfängnisverhütung sollten bevorzugt werden. Als Kontraindikationen gelten: Z. n. Thromboembolien, Z. n. Myokardinfarkt oder Insult, schwerer Hochdruck, Hyperlipidämie, AT-III-Mangel, schwerer Diabetes mit Komplikationen. Ein Screening von Risikofaktoren vor Verschreibung und Kontrollen des Blutdrucks sind in allen Fällen erforderlich.

ASPEKTE DER ORALEN KONTRAKZEPTION UND DER HORMONERSATZTHERAPIE

Tabelle 1. Übersicht über randomisierte Studien mit postmenopausaler Hormonersatztherapie

Studie	Population und Alter	Therapie	FU-Jahre	Ergebnisse
<u>Sekundärprävention</u>				
HERS [2]	2763 Frauen mit KHK, 44–79 J	0,625 orales konjugiertes equines Östrogen + 2,5 mg MPA/d vs. Placebo	4,1	Ähnliches Risiko für primäre Ereignisse (nicht-tödlicher Infarkt oder KHK-Tod): RR 0,99 (0,80–1,22). Signifikante 3-fach erhöhte Rate an Thromboembolien in Verumgruppe
ERA [3]	309 Frauen mit angiogr. verifizierter KHK, angiogr. Follow-up 42–80 J	0,625 equines Östrogen vs. 0,625 equines Östrogen + 2,5 MPA vs. Placebo 3 Gruppen:	3,2	Ähnliche koronare Messwerte bei Kontrollangiographie. 3,6-fach erhöhte Thromboembolierate unter Verum
Papworth-HRT-Atherosclerosis-Study	255 Frauen mit KHK	3 Gruppen: transdermales Estradiol, transdermales Estradiol + zyklisches Norethindron vs. Placebo	2,5	Erhöhtes Risiko (RR 1,23 (0,82–1,86)) für Myokardinfarkt, instabile AP oder Tod unter Verum
Estrogen-Replacement Therapy after Ischemic Stroke	664 Frauen nach Insult oder TIA, 64–91 J	1 mg Estradiol-17beta vs. Placebo	2,8	Ähnliches Risiko für Re-Insult (RR 1,1 (0,8–1,4)), Insult oder Tod (RR 1,1 (0,8–1,4))
<u>Primärprävention</u>				
Women's Health Initiative [4]	16.608 Frauen mit üblichem kardiovaskulären Risiko 50–79 J	0,625 equines Östrogen + 2,5 mg MPA vs. Placebo	5,2	Erhöhtes Risiko für KHK (HR 1,29 (1,02–1,63)), Mammakarzinom (HR 1,26 (1,00–1,59), Insult (HR 1,41 (1,07–1,85)), Pulmonalembolie (HR 2,13 (1,39–3,25)), erniedrigtes Risiko für: Endometriumkarzinom (HR 0,83 (0,47–1,47), Kolorektalkarzinom (HR 0,63 (0,43–0,92)) und Hüftfrakturen (HR 0,66 (0,45–0,98))

RR = relatives Risiko; HR = Hazard Ratio

POSTMENOPAUSALE HORMONERSATZTHERAPIE

Östrogene in der Postmenopause haben einen günstigen Effekt auf den Fettstoffwechsel, reduzieren Homozystein- und Endothelinspiegel, zirkulierende Katecholamine und zirkulierendes ICAM-1, wirken vasodilatorisch, modulieren das Renin-Angiotensin-System und haben einen komplexen Einfluß auf das Gerinnungssystem: Einerseits verhindern sie den typischen postmenopausalen Anstieg von Fibrinogen und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ I, andererseits wirken sie durch Erhöhung von Faktor VII, Prothrombin-Fragmenten 1 und 2, Fibrinopeptid A und C-reaktivem Protein gerinnungsaktivierend. Die bei Frauen mit Uterus nötigen Progestine können manche günstige Wirkung der Östrogene aufheben.

Hormonersatztherapien (HRT) wirken bei normotensiven Frauen auf den Blutdruck neutral oder positiv mit einem Absinken des 24-Stunden-Blutdruckmittelwerts oder der nächtlichen Blutdruckwerte. Die HRT führt zu einer Modulation des Renin-Angiotensin-Systems mit einer Erhöhung von Angiotensinogen und einer Abnahme der Renin-Aktivität, Down-Regulation des A1-Rezeptors, erniedrigten zirkulierenden Katecholaminen und Noradrenalin-Spillover sowie Abnahme von Endothelinspiegeln. Kleinere randomisierte Studien mit HRT bei Hypertonikerinnen zeigten ebenfalls neutrale Effekte oder geringe Anstiege. Die individuelle Reaktion war dabei sehr variabel.

Randomisierte Endpunktstudien an 3.000 Frauen mit koronarer Herzkrankheit und einem Anteil von zwei Dritteln Hypertonikerinnen ergaben ähnliche Raten an Insult, TIA, Myokardinfarkt und vaskulärem Tod unter HRT und Placebo, jedoch ein erhöhtes Thromboembolierisiko unter HRT (Tab. 1). Die jüngst veröffentlichte,

prospektive, randomisierte Women's Health Initiative (WHI-Studie), die wegen gehäufter Komplikationen vorzeitig abgebrochen werden mußte, untersuchte den Effekt einer kombinierten postmenopausalen Hormonersatztherapie an 16.608 gesunden Frauen. 36 % waren Hypertonikerinnen. Sie wurden entweder mit Placebo oder 0,625 mg konjugiertem equinem Östrogen + 2,5 mg MPA/d behandelt. Nach im Mittel 5,2 Jahren zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für KHK-Tod oder nicht tödliche Infarkte (1,29), Insulte (1,41), venöse thromboembolische Erkrankungen (2,11) und invasives Mammakarzinom (1,26), jedoch ein niedrigeres Risiko für Karzinome des Endometriums (0,83), Kolorektums (0,63) und Frakturen (0,76) in der Verumgruppe. Der systolische Blutdruck stieg in der Verum-Gruppe nach 1 Jahr um 1 mmHg, nach 2 Jahren um 1,5 mmHg, der diastolische zeigte

keine Veränderungen. Eine Interaktion der Hormontherapie mit dem Blutdruck ließ sich ebenfalls nicht nachweisen. Zusammenfassend besteht keine Indikation, aus kardiovaskulären Erwägungen postmenopausalen Frauen ein Hormonpräparat zu verordnen. Sollte eine solche Therapie aus anderen Indikationen nötig sein, sollte auf Blutdruck und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren geachtet werden.

Literatur:

1. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787–93.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. for the HERs research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
3. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of Estrogen Replacement on the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
4. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Johann Pollak
4. Med. Abteilung mit Kardiologie
und Ludwig Boltzmann-Institut für
Herzinfarktforschung Krankenhaus
Lainz
A-1130 Wien,
Wolkersbergenstraße 1
E-mail: pollak@billrothhaus.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)