

Ein Interview von Prof. Bernhard Schüssler mit Prof. Walter A. Wuillemin

## Können Gestagene das Thromboserisiko von Ethinyloestradiol unterschiedlich verstärken, Herr Prof. Wuillemin?



**Prof. Dr. Walter Wuillemin**  
Leitender Arzt  
Departement Medizin  
spez. Hämatologie  
Kantonsspital, Luzern

**Frauenheilkunde aktuell:** Zwei grosse epidemiologische Studien aus den Niederlanden und Dänemark zum venösen Thromboembolierisiko (VTE) in Abhängigkeit vom Gestagentyp unter hormoneller Antikonzepation haben kürzlich zu grosser öffentlicher Verunsicherung geführt und gleichzeitig bei den Ärzten Unverständnis hinterlassen. Den Erkenntnissen dieser beiden epidemiologischen Studien (BMJ 2009; 339:b2921; BMJ 2009; 339:b2890) stehen ja zwei prospektive Kohorten Studien entgegen (Obstet. Gynecol. 2007; 110:587–593; Contraception 2007; 75:344–354): Erstere zeigen eine Risikoerhöhung abhängig von dem eingesetzten Gestagen auf, letztere nicht. Welche der beiden Ergebnisse machen denn gerinnungsphysiologisch mehr Sinn?

**Prof. Wuillemin:** Gerinnungsphysiologisch ist es vorstellbar, dass unterschiedliche Gestagene die Estrogen ausgelösten Veränderungen in der Leber unterschiedlich modifizieren können. Ob sich dies klinisch in einem speziell erhöhten Risiko auswirkt, muss den epidemiologischen Studien entnommen werden. Die unterschiedlichen Resultate dieser Studien ergeben sich meiner Meinung nach aus der Studienanlage und zeigen dass, wenn überhaupt ein Effekt vorliegt, dieser gering ist.

**Frauenheilkunde aktuell:** Welches der beiden Studien-

*Designs (epidemiologisch versus prospektive Kohortenstudie) ist denn aus Ihrer Sicht für die Beantwortung des VTE-Risikos unter oralen Kontrazeptiva besser geeignet?*

**Prof. Wuillemin:** Es braucht beide Studien-Designs, beide haben ihre Vor- und Nachteile. Allerdings kommt es bei den prospektiven Kohortenstudien möglicherweise zu einer Überdiagnose von Thrombosen, da die Frauen angehalten werden, sich bei entsprechender Symptomatik zu melden. Mit der heute zur Verfügung stehenden leistungsfähigen apparativen Diagnostik werden dann auch klinische irrelevante Unterschenkel-Muskelvenenthrombosen erfasst, welche die Ergebnisse verwässern. Zudem braucht es bei höherer Basisinzidenz grössere Fallzahlen, um einen unterschiedlichen Effekt einzelner Gestagene zu belegen.

**Frauenheilkunde aktuell:** Wie kann man es sich denn prinzipiell erklären, dass **Gestagen in Kombination mit Ethinylestradiol** das VTE-Risiko erhöht, als **reine Gestagenpille** bzw. LNG-IUD (Mirena®) keine Risikoerhöhung bzw. sogar eine mögliche Reduktion gegenüber Non-Usern aufweist?

**Prof. Wuillemin:** Oestrogene bewirken bekannterweise eine quantitative und qualitative Veränderung der Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber. Gestagene können diese veränderte Synthese zusätzlich beeinflussen, sind aber nicht in der Lage, die Veränderungsprozesse selber auszulösen. Dieser Effekt, nämlich dass Gestagene das Estradiol induzierte Thromboserisiko modifizieren, wurde ja bereits 1995/1996 in grossen epidemiologischen Studien dokumentiert.

**Frauenheilkunde aktuell:** Ethinylestradiol scheint ja einen dosisabhängigen Effekt auf das VTE-Risiko zu haben. Ist das gerinnungsphysiologisch plausibel?

**Prof. Wuillemin:** Ja, die durch Oestrogene in der Leber

**Kernaussagen**

- Ethinylöstradiol ist der Treiber des VTE-Risikos bei oralen Kontrazeptiva. Je geringer die Einzeldosis umso geringer ist das VTE-Risiko.
- Gestagene können diesen VTE-Risiko-Effekt steigern.
- Ob einzelne Gestagene einen quantitativ unterschiedlichen Effekt zeigen, ist nach wie vor nicht mit letzter Sicherheit geklärt.
- Klar ist, Gestagene alleine, sei es als oraler Ovulationshemmer (z. B. Cerazette®) oder als Levonorgestrel-haltiges IUD (Mirena®) erhöhen das VTE-Risiko nicht.

ausgelöste quantitative und qualitative Veränderung der Synthese von Gerinnungsfaktoren scheint durch die Oestrogenosis beeinflusst zu sein.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Darf man aus dem heraus schliessen, dass bei bekannter Gerinnungsstörung wie z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation ohne weiteres eine Gestagenpille abgegeben werden darf?*

**Prof. Wuillemin:** Die oben erwähnte grosse epidemiologische Studie aus Dänemark hat gezeigt, dass die Gestagenpille keine Risikoerhöhung für Thrombosen zur Folge hat. Diese Schlussfolgerung basiert allerdings zum überwiegenden Teil auf Frauen ohne Faktor-V-Leiden-Muta-

tion. Man geht aber davon aus, dass das gleiche auch für Frauen mit der Faktor-V-Leiden Mutation gilt und damit die reine Gestagenpille abgegeben werden darf. Das gilt insbesondere für das LNG-IUD (Mirena®). Aber wie gesagt, damit basieren wir auf einem «Analogieschluss» und nicht direkt auf umfassenden Daten bei Frauen mit Faktor-V-Leiden-Mutation.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Wie ist es bei einer Hyperhomozysteinämie als Thromboseursache?*

**Prof. Wuillemin:** Epidemiologisch gesehen ist die Hyperhomozysteinämie ein gesicherter Risikofaktor für Thromboembolien. Pathophysiologisch ist dies bedingt durch einen durch Homozystein verursachten Schaden an den Endothelzellen und eine damit verbundene, aber auch durch Homozystein direkt ausgelöste Gerinnungsaktivierung. Interventionsstudien mit Vitaminen können wohl eine Senkung des Homozysteinwertes induzieren, jedoch keine eindeutige Verminderung des Thromboembolie Risikos. Bei Frauen mit deutlich erhöhtem nüchtern Homozystein (z. B. >20 mmol/L) empfehle ich trotzdem die Senkung des Homozysteinspiegels mittels Folsäure. Bevor man sich bei einer solchen Patientin zur Abgabe eines oralen Kontrazeptivums entscheidet, sollte man sich auch darüber bewusst sein, dass Hyperhomozysteinämie über den arteriellen Schenkel auch das zerebrovaskuläre Risiko erhöht.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Herr Prof. Wuillemin, wir danken Ihnen für dieses Gespräch.*