

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

LUZUY F

Menopause und Gerinnungsstörungen

*Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Deutschland)
26-29*

*Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Österreich)
26-29*

*Journal für Menopause 2001; 8 (Sonderheft 1) (Ausgabe für
Deutschland), 17-20*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



MENOPAUSE UND GERINNUNGSSTÖRUNGEN

Menopause and coagulation disturbances

Summary:

By increasing fibrinogen, VII and X coagulation factors, and lowering antithrombin III, estrogens have a prothrombotic effect. Concerning the gestagens, when utilised in HRT (hormone replacement therapy) they have little effect on coagulation, but could favour venous stasis by increasing venous distensibility. Although the risk of developing a venous thrombosis under hormonal substitution is increased by a factor of 3 compared to nonusers, it remains very low (one new case for 5000 users/

year). The risk of pulmonary embolism would be increased by a factor of 2. It is increased by high dose estrogen preparation and in case of resistance to protein C. Resistance to/or deficit in protein C or antithrombin III is a contraindication to HRT. In case of clinical history of thromboembolism (mechanical), we favour a low dose oestrogen preparation and, if possible, a transdermic application.

Key words: menopause, haemostasis, hormone replacement therapy

eine Rolle spielen (Abb. 1). Einige davon sind längst bekannte und anerkannte Schlüsselemente (Endothelzellen, Thrombozyten, Koagulationsfaktoren, Fibrinolyse), während andere (Faktor V Leiden, Faktor II G 20210A, Hyperhomocysteinämie), sieht man von den Fachleuten auf diesem Gebiet ab, des öfteren vergessen werden.

Zur Erinnerung seien hier die in erster Linie beteiligten Faktoren besprochen:

Endothel

Durch die Produktion von Thrombomodulin, Prostazyklin, NO und Proteoglykanen (wesentliche Cofaktoren des Antithrombin III) und schließlich von Gewebeplasminogenaktivatoren beugt das gesunde Endothel einer Thrombose vor.

Fibrinolyse

Die Aktivität des Plasminogens hängt vom t-PA (tissue-type plasminogen activator) und von der Urokinase ab.

Bei der Venenthrombose handelt es sich um ein gefäßinternes Blutgerinnsel aus Fibrin, roten Blutkörperchen und aus einer unterschiedlichen Menge an Thrombozyten und Fragmenten von weißen Blutkörperchen.

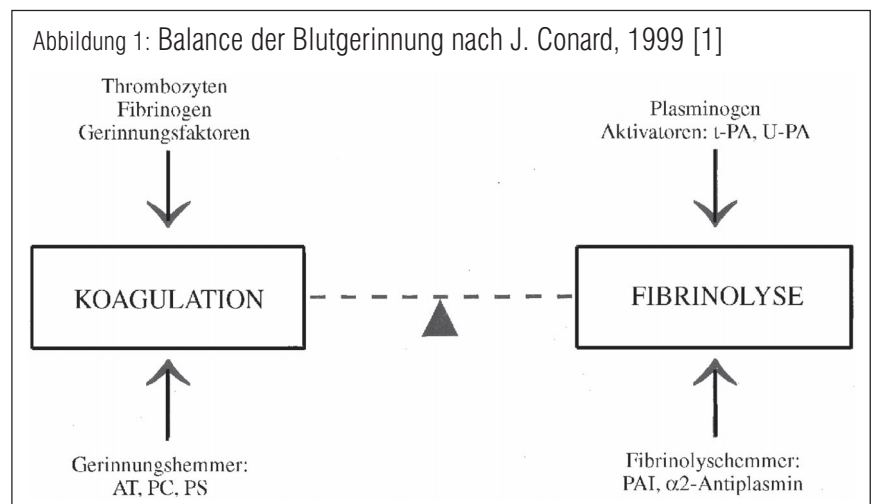
ZUSAMMENFASSUNG

Östrogene haben aufgrund ihrer Eigenschaft, das Fibrinogen und die Faktoren VII und X zu steigern sowie das Antithrombin III zu senken, einen thrombosefördernden Effekt. Die im Rahmen einer HRT (Hormonersatztherapie) in Verbindung mit dem Östrogen verabreichten Gestagene haben nur eine geringe Wirkung auf die Koagulation, sie könnten allerdings einen eventuellen Venenstau begünstigen, weil sie die Ausdehnbarkeit der Venen erhöhen. Obwohl das Risiko einer Venenthrombose bei Frauen mit Hormonersatztherapie gegenüber den Nichtanwenderinnen um das Dreifache erhöht ist, bleibt dieses Risiko immer noch in einem niedrigen Bereich (ein neuer Fall auf 5000 Anwenderinnen/Jahr). Das Risiko einer Lungenembolie wäre damit um das Zweifache erhöht. Mit der Gabe höher dosierter Östrogenpräparate gepaart mit einer Protein-C-Resistenz erhöht sich das Risiko. Eine derartige Resistenz bzw. ein Protein-C-Mangel oder ein Antithrombinmangel stellen für die Hor-

monersatztherapie eine Kontraindikation dar. Bei mechanisch bedingten thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte gibt man einem niedriger dosierten Präparat, das zudem eine transdermale Verabreichung zulässt, den Vorzug.

EINLEITUNG

Die Blutgerinnung ist ein komplexer Prozeß, bei dem mehrere Faktoren



Zu einem Ereignis kann es im wesentlichen bei der Freisetzung von Gewebefaktoren kommen, die bei einer außergewöhnlichen Stauung, bei einer Schädigung der Gefäßwand, bei einem hereditären Mangel an Protein C und S verstärkt werden.

EINFLUSS DER MENOPAUSE AUF DIE BLUTGERINNUNG

Welche Auswirkungen hat die Menopause auf die Blutgerinnung?

- Erhöhter Faktor VIII
- Erhöhter Fibrinogenspiegel
- Erhöhte PAI (Plasminogenaktivatorinhibitoren)
- Eventuell erhöhter Faktor VII

Die genannten Parameter sind gegenseitig voneinander abhängig, aber dennoch als isolierte Faktoren zu betrachten, wenn sie nicht mit anderen Hauptrisikofaktoren für eine Thrombosegefahr bei der Frau korrelieren. In der Boston Nurse's Study [2] wurden diese Hauptrisikofaktoren klar aufgezeigt: Fettleibigkeit (Body Mass Index höher als 29) mit einem relativen Risiko von 2,1 (95 % CI 1,5–5,4), Rauchen mit einem relativen Risiko von 1,9 (95 % CI 0,9–3,7) und Bluthochdruck mit einem identischen Risiko.

Welche Rolle spielt die Hormonersatztherapie (HRT)?

Seit jeher geht man in den Beschreibungen der Hormonersatztherapie davon aus, daß ihre Auswirkungen auf die Blutgerinnung von der Art und von der Dosierung der verabreichten Estrogene, von der Art der Verabreichung und von der Verwendung bzw. der Nichtverwendung eines Gestagens abhängen.

Wahrscheinlich sind diese Auswirkungen jedoch komplexerer Art, und

man sollte das Datenmaterial der jüngsten Literatur als Basis zum genaueren Studium heranziehen.

HRT und Venenthrombose

Epidemiologische Daten

In einer kontrollierten Fallstudienreihe konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der tiefen Venenthrombose und der HRT nachgewiesen werden.

Dieser Zusammenhang wurde auch in der Jick-Studie [3] gefunden; das relative Risiko (RR) lag bei 3,6 (95 % CI 1,6–7,8). Das absolute Risiko wurde auf 9 pro 100.000 Frauen pro Jahr bei den Nichtanwenderinnen gegenüber 37 pro 100.000 Frauen pro Jahr, die eine Hormonersatztherapie anwenden, geschätzt.

Bei der Studie von Daly et al. [4] wurden Frauen zwischen 45 und 64 Jahren untersucht, wobei ein relatives Risiko von 3,5 (95 % CI 1,8–7,0) für Frauen, die eine Hormonersatztherapie anwenden, mit einem geschätzten absoluten Risiko von 11 auf 100.000 Frauen/Jahr im Vergleich zu 27 auf 100.000 Frauen/Jahr, die eine Hormonersatztherapie anwenden, aufgezeigt wurde.

In der Nurse's-Studie schätzt Grodstein [5] das relative Risiko einer Lungenembolie auf 2,1 (95 % CI 1,2–3,8) bei Anwendung einer HRT. Dies entspricht einem absoluten Risiko von 8 im Vergleich zu 14 pro 100.000 Frauen pro Jahr bei HRT.

Sehr interessante Ergebnisse liefert die Guthmann-Studie [6], da diese eine der ersten war, die einen Unterschied in punkto relativem Risiko nachweist, wenn man das erste Jahr der Exposition berücksichtigt. Tatsächlich liegt das relative Risiko bei 4,6 (95 % CI 2,5–8,4) im Vergleich zu den folgenden Jahren mit 2,1 (95 % CI 1,4–3,2) bis zum 4. Jahr. Ausgedrückt in absolutem Risiko

entspricht dies einem Risiko von 11 gegenüber von 23 auf 100.000 Frauen/Jahr bei den Anwenderinnen. Anhand der jüngeren, randomisierten Doppelblindstudie von Hulley (HERS Study) [7] konnte dieser Umstand bestätigt werden: relatives Risiko 3,29 (95 % CI 1,0–10) im ersten Jahr, allerdings 2,05 (95 % CI 0,1–8,2) ab dem dritten Jahr.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist in erster Linie festzuhalten:

Absolut gesehen bleibt das Risiko niedrig. Anders ausgedrückt bedeutet dies, daß die Zahl der erhöhten Werte, die einer HRT zuzurechnen sind, niedrig ist. Zurückkommend auf die erwähnten Studien bedeutet dies 5 Fälle von Lungenembolie und 20 Fälle von tiefer Venenthrombose pro 100.000 Frauen/Jahr.

Weitere Folgerungen:

Gibt es Verschlimmerungsfaktoren, die bei der Interpretation all dieser Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden? Der offensichtlichste Faktor betrifft das Alter [8]. Tatsächlich beträgt die Inzidenz der tiefen Venenthrombosen bei postmenopausalen Frauen praktisch das Doppelte jener bei den Frauen in der Perimenopause. Ein weiteres wichtiges Element ist das Erbgut. Das erhöhte Risiko einer tiefen Venenthrombose betrifft im ersten Jahr möglicherweise die Patienten mit hoher Thrombophilie (Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- oder -S-Mangel, Faktor V Leiden, antiphospholipidische Antikörper, Hyperhomocysteinämie). Bei genauerer Betrachtung der Prävalenz dieser hereditären Störungen in einer Population mit thromboembolischem Ereignis findet man ein deutlich erhöhtes Aufkommen von Krankheiten, die mit einem dieser Faktoren in Verbindung stehen (Tabelle 1).

Demnach scheint der Schlüssel zur Interpretation der Ergebnisse nicht

Tabelle 1: Prävalenz der genetisch bedingten Blutgerinnungsstörungen in der kaukasischen Bevölkerung [10]

	Allgemeine Bevölkerung (%)	Patientinnen mit 1. Phlebothrombose	
		Nicht selektio- niert* (%)	Selektioniert** (%)
Antithrombinmangel	0,02	1	4–5
Protein-C-Mangel	0,3	3	6–8
Protein-S-Mangel	7	1	3–6
Faktor V Leiden	3–15	20	50–60
Faktor II 20210A	2–3	6	18–20

* Patienten mit erster Phlebothrombose, ** Patienten mit erster Phlebothrombose + familiärer Vorgeschichte mit Phlebothrombose

mit diesen Faktoren im einzelnen zusammenzuhängen, sondern vielmehr in der Gesamtheit der untereinander abhängigen Faktoren zu liegen, wie z. B. Morphotypen, Gewohnheiten, Venenkrankheiten, genetische Faktoren, Faktoren, die auf Ereignisse zurückzuführen sind, wie z. B. auf chirurgische Eingriffe, sowie schließlich die Wahl des Produktes und der Dosis.

Die HRT ist nur ein weiteres Element, das sich zu den Risikofaktoren gesellt.

PRAKTISCHE HINWEISE

Falls in der eigenen bzw. in der familiären Krankengeschichte keine Thrombose bzw. falls keine Risikofaktoren vorliegen, kann eine HRT ohne zusätzliche Untersuchung und auch ohne Feststellung des Blutgerinnungsstatus verschrieben werden. Bei diesen Patientinnen, und zwar ausschließlich bei diesen Patientinnen, kann die HRT im Vorfeld eines routinemäßigen chirurgischen Eingriffs beibehalten werden, allerdings unter der Voraussetzung, daß nach der Operation eine gerinnungshemmende Prophylaxe gegeben wird. Dies entspricht auch den Empfehlungen des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists in Großbritannien [9].

Bei den anderen Patientinnen müssen wir die bestehenden thrombosefördernden Faktoren berücksichtigen [10]. Vor der Anwendung einer HRT wird eine selektive Risikobilanz erstellt. Die dabei festgestellten Parameter werden zur Beurteilung der Notwendigkeit der HRT herangezogen und die Patientin darüber aufgeklärt. Bei negativer Bilanz wird die Patientin entsprechend informiert und auf die möglichen Symptome in Zusammenhang mit der Thrombose und die als Vorbeugung zu ergreifenden Maßnahmen aufmerksam gemacht (Bewegung, Flüssigkeitszufuhr, Thromboseprophylaxe bei längerer Reise oder bei einer Operation).

Bei entsprechender Behandlung wird man die transdermale Verabreichungsform der erforderlichen Dosierung (so gering wie möglich) in Verbindung mit einem sogenannten natürlichen Gestagen (nicht androgen wirkend) vorziehen.

SCHLUSSFOLGERUNG

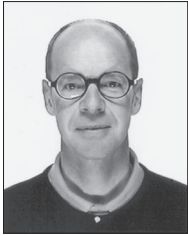
Bei HRT scheint eine leichte Steigerung des Thromboserisikos zu bestehen. Aktuelle Studien haben nachgewiesen, daß dieses erhöhte Risiko eindeutig im ersten Jahr der Verabreichung gegeben ist, was sicher mit

den Blutgerinnungsstörungen in Zusammenhang steht.

Durch unser persönliches Engagement im Bereich der Erkenntnisse über die Cofaktoren und durch die Zeit, die wir der Anamnese widmen, hoffen wir, das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses in Zusammenhang mit einer HRT zu verringern.

Literatur:

1. Conard J. Evolution des facteurs de coagulation en fonction de l'âge chez la femme. *Reprod Hum Horm* 1999; 12 (n°special 1): 15–7.
2. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642–5.
3. Jick H, Derby LE, Myers MW. Risk of admission for idiopathic venous thromboembolism among users of post-menopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981–3.
4. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carton JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–80.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willet WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983–7.
6. Guthman SP, Garcia Rodriguez LA, Castallsague J, Oliart AD. Hormone, replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997; 314: 796–800.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Littinghoff E, for the heart and oestrogen/progestin replacement therapy study (HERS) research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
8. PEPI (the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial) writing group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimes on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
9. Greer IA, Walker ID. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Climacteric* 1999; 2: 224–31.
10. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) consensus group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Br Med J* 1992; 305: 567–74.



Dr. med. Frank Luzuy

Medizinstudium in Lausanne und Genf von 1975 bis 1981. Studienabschlußdiplom in Medizin 1982 in Genf. 1991 Dissertation an der Universität Genf. Zwischen 1982 und 1987 Fortbildung in Chirurgie. Von 1987 bis 1994 Assistent, dann klinischer Leiter der Geburtenklinik Genf (Maternité de Genève) und im Kantonsspital Sion (Hôpital Régional de Sion). Seit 1994 Vortragender an der Medizinischen Fakultät der Universität Genf. Seit 1996 Vortragender an der

Schule für Physiotherapie von Genf, Konsultant bei der Familienplanung.

Dr. F. Luzuy ist Mitglied zahlreicher medizinischer Gesellschaften, insbesondere im Bereich Menopause. Als Kritiker arbeitet er für zahlreiche Medizin-Journale und hat zahlreiche Arbeiten veröffentlicht.

Forschungsschwerpunkte: Knochenstoffwechsel, Osteoporose und Hormonersatztherapie, Brustkrebs und Hormonersatztherapie.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Frank Luzuy
Service d'endocrinologie gynécologique
Département de gynécologie-obstétrique, Hôpital Universitaire
CH-1211 Genève 4*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

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](#)