

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

WINKLER UH

*Thromboembolische Risiken der Hormonsubstitution in der
Postmenopause*

Journal für Menopause 1998; 5 (5) (Ausgabe für Schweiz), 17-22

*Journal für Menopause 1998; 5 (5) (Ausgabe für Deutschland)
17-22*

*Journal für Menopause 1998; 5 (5) (Ausgabe für Österreich)
17-22*

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



THROMBOEMBOLISCHE RISIKEN DER HORMONSUBSTITUTION IN DER POSTMENOPAUSE

Summary

Hormone-replacement therapy (HRT) has been shown to precipitate idiopathic venous thromboembolic disease (VTE) in very few, most likely predisposed users. However, idiopathic VTE is extremely rare in postmenopausal women and there is no evidence of increased risks of non-idiopathic VTE in HRT users explaining why earlier work on VTE and HRT failed to show any significant association. The clinical significance of data based on idiopathic VTE is therefore very limited. Nonetheless, the issue is likely to be among

the major concerns of women considering HRT in Europe. The predictive value of a single positive finding within a general screening protocol for thrombophilia among HRT users is in the range of 10^{-3} suggesting that a general screening can not be recommended. In women with a personal or family history of VTE, resistance to activated protein C (APC resistance) and antithrombin III deficiency are the most informative parameters. Considering the overall impact of HRT on cardiovascular disease, it is obvious that the benefit on the arterial side outweighs by far any risk at the venous side.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Hormonsubstitutions-Behandlung kann eine sogenannte idiopathische Thrombose auslösen, wie kürzlich in Fall-Kontroll-Studien gezeigt wurde. Allerdings ist die idiopathische Thrombose ein extrem seltenes Ereignis und tritt vorwiegend bei prädisponierten Patienten auf. Das Risiko einer nichtidiopathischen Thrombose wird offenbar durch die Hormonsubstitution nicht erhöht, was erklärt, warum ältere Arbeiten keinen Zusammenhang zwischen Hormonsubstitution und Thrombosen nachweisen konnten. Zwar ist insofern die klinische Relevanz der Arbeiten über idiopathische Thrombosen in der Postmenopause äußerst limitiert, die Ängste vor einem Thromboserisiko stellen aber – zumindest in Europa – weiterhin einen häufigen Grund für die Ablehnung der Hormonsubstitution dar.

Der prädiktive Wert eines suspekten Befundes bei einem generellen „Screening“ auf Thrombophilie liegt in der Größenordnung von 10^{-3} . Ein generelles „Screening“ kann insofern nicht empfohlen werden. Bei Frauen, die bereits eine Thrombose durchgemacht haben oder eine positive Familienanamnese aufweisen, sollten in erster Linie die APC-Resistenz und der Antithrombin III-Mangel ausgeschlossen werden. Betrachtet man die Gesamtbilanz der Hormonsubstitution auf das kardiovaskuläre System, wird deutlich, daß die Vorteile auf der arteriellen Seite die möglichen venösen Risiken bei weitem überwiegen.

EINLEITUNG

Spontan auftretende Thrombosen spielen für die Morbidität und vor allem für die Mortalität der postmenopausalen Frau eine geringe Rolle. Dennoch gehören

Sorgen und Bedenken hinsichtlich möglicher venöser Risiken zu den häufigsten Gründen, die von Seiten der behandelnden Ärzte oder der Klientinnen selbst für den Abbruch bzw. die Nichtanwendung einer Substitutionsbehandlung angeführt werden. Genährt werden diese Sorgen durch eine beträchtliche Unkenntnis hinsichtlich der Risikofaktoren venöser thrombotischer Erkrankungen. So kommt der unkomplizierten Varikosis, die in der Postmenopause sehr häufig zu beobachten ist, allenfalls ein geringes Risikopotential zu, während die floride Thrombophlebitis, die als eine behandlungspflichtige Kontraindikation der Hormonsubstitution anzusprechen ist, äußerst selten ist. Der moderate Zigarettenkonsum ist überhaupt kein Risikofaktor der venösen Gefäßerkrankung und stellt vielmehr eine Indikation zur Hormonsubstitution mit dem Ziel der Risikominderung arterieller Erkrankungen dar.

Im folgenden soll daher zunächst ein Konzept der Thrombophilie dargestellt werden, das die Einordnung der Hormonsubstitution als schwacher Risikofaktor der im Alter äußerst seltenen sog. idiopathischen Thrombose ermöglicht und eine Empfehlung zum klinischen Umgang mit den Sorgen der Anwenderinnen erlaubt.

DIE THROMBOPHILE DIATHESE

Die Beschreibung der Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) [1] und der ihr in der Regel zugrunde liegenden Punktmutation am für den Faktor V

(FV) kodierenden Gen [2] vor wenigen Jahren hat eine neue Sicht der Klinik und Pathomechanismen der Thrombose in Gang gebracht. Ließen sich noch 1992 allenfalls in 20 % der Fälle rezidivierender Thrombosen vererbte oder erworbene Anomalien der Gerinnungsregulation nachweisen, stieg dieser Anteil mit dem Nachweis des „neuen“ thrombophilen Faktors auf mehr als das Doppelte an [3]. Mittlerweile ist eine ständig steigende Zahl plasmatischer Konstellationen (erhöhte Fibrinogen- und Faktor VIII-Spiegel, Mangel der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin und Protein C, APC-Resistenz) und genetischer

Phänotypen (Faktor V R506Q-Mutation, Faktor II G20210A-Mutation) bekannt geworden, die bei Thrombosepatienten häufiger als in Kontrollkollektiven beobachtet werden [4]. Die Odds ratios (sämtlich kleiner als 10), die über die Stärke des assoziierten Risikos Auskunft geben, weisen aber aus, daß es sich um relativ schwache Risikofaktoren handelt.

Dies wird besonders deutlich, wenn man diese angeborenen Risiken mit erworbenen Risiken vergleicht (Tab. 1). Das Risiko einer Immobilisation, Thrombophlebitis oder der Adipositas ist selbstverständlich entscheidend von der Ausprägung abhängig, dürfte aber zumindest für die zwei erstgenannten Faktoren wesentlich höher einzustufen sein, als das Risiko eines einzelnen genetischen Defektes. Für die Klinik entscheidend ist daher weniger die Hoffnung, in absehbarer Zeit eine vollständige Liste aller prädisponierenden Genotypen zur Verfügung zu haben und quasi mit der Geburt über die Thrombosewahrscheinlichkeit spekulieren zu können, sondern vielmehr die Erkenntnis, daß es beim Zusammentreffen

mehrerer Risikofaktoren (erworbener und/oder angeborener) zu einer Risikopotenzierung kommt [5, 6].

Ausgelöst wird die Thrombose offenbar häufig in Situationen, in denen zusätzliche Gerinnungsaktivität induziert wird (Operationen, Gefäßtraumen) und eine adäquate Kapazität der Gerinnungsinhibitoren erforderlich ist. Derartige präzipitierende Risikofaktoren gehen häufig mit einer Zunahme von Markern der erhöhten Gerinnungsaktivität einher, Reaktionsprodukten der Gerinnungskaskade, die einen Rückschluß auf die Aktivität der Gerinnung *in vivo* erlauben. Diese Interaktion präzipitierender, angeborener und erworbener Risikofaktoren stellt die Grundlage eines „multifaktoriellen“ [3] Thrombosemodells dar, das die Thrombose als Folge der Einwirkung präzipitierender Risiken auf eine infolge angeborener oder erworbener Störungen geschwächte Gerinnungsregulation versteht (Abb. 1).

Die Beurteilung eines Risiko-Profils und der Interaktion relevanter Faktoren für die Einschätzung des individuellen Gefährdungspotentials ist unstrittig aussagekräftiger als die Betrachtung einzelner Risikofaktoren. Eine derartige Gesamtwürdigung gestattet v. a. auch eine Einbeziehung des Patienten, der ein Bewußtsein für die Kumulation von Risiken entwickeln und so eine Veränderung der Risikokonstellation (Tab. 2) selbst bewirken kann. Mit der erheblichen Publizität, die die Thromboserisiken der Östrogene in der Laienpresse gefunden haben, kann schon jetzt eine vermehrte

Abbildung 1: Thrombophilie und Thrombose: Ein Modell.

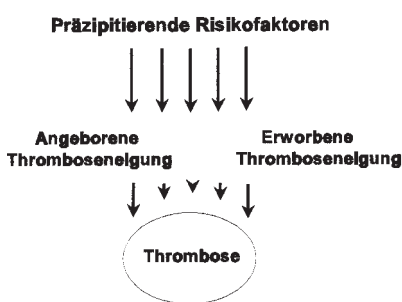


Tabelle 1: Ausgewählte Risikofaktoren der Thrombose.

Angeborene Thrombophilie	Präzipitierende Risikofaktoren	Erworbene Thrombophilie
APC-Resistenz (überwiegend FV-Leiden-Mutation) Gerinnungsinhibitor-Mangel: – AT III-Mangel – Protein C-Mangel – Protein S-Mangel Hyperhomozysteinämie Hyperprothrombinämie	Immobilisation Operation Dehydratation Östrogen-Therapie	Alter Antiphospholipid Antikörper-Syndrom Adipositas Herzklappen St. n. Thrombose Thrombophlebitis

Aufmerksamkeit gegenüber erworbenen Risikofaktoren und der anamnestischen Belastung festgestellt werden.

Nichtanwendung der Substitutionstherapie ist bekanntlich keinesfalls eine risikoarme Empfehlung, weil der Verzicht auf erhebliche Vorteile am arteriellen Gefäßschenkel in Kauf genommen werden muß. Insofern ist die individuelle Beratung der potentiellen Anwenderin über ihr venöses Risiko, aber auch über ihre arteriellen und sonstigen Risiken entscheidend, weshalb die Kenntnis der thrombophilen Prädisposition zur Thrombose ein entscheidender Eckpunkt dieser Beratung sein kann [7].

Die Hormonsubstitution mit Östrogenen weist die typischen Merkmale eines präzipitierenden Faktors auf (Risiko auf Einwirkungsphase des „Triggers“

beschränkt und besonders hoch am Beginn der Einwirkung sowie von der Ausprägung oder Dosis abhängig). Aber gerade wegen der Abhängigkeit von Dosis oder Wirkstärke ist es nicht verwunderlich, daß die natürlichen Östrogene eine weitaus geringere thrombogener Potenz aufweisen als die synthetischen Östrogene, die in oralen Kontrazeptiva eingesetzt werden.

DIE IDIOPATHISCHE THROMBOSE

Die Inzidenz thromboembolischer Erkrankungen der Frau steigt mit dem Alter exponentiell an (Abb. 2) und ist, sofern man die Krankenhauseinweisungen als Maßstab nutzt, bis zum 45. Lebensjahr höher als die des Mannes. Die absoluten Angaben variieren mit der für die Diagnose verwendeten Methode. Es ist daher erforderlich, für die Beurteilung etwa der Östrogen-assoziierten Risiken einen einheitlichen diagnostischen Standard zu fordern.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, daß die Fall-Kontroll-Studien, die diesen Risiko-Berechnungen in der Regel zugrunde liegen, einen Sonderfall der thromboembolischen Erkrankung, die spontane oder „idiopathische“ Thrombose zum Gegenstand haben. Thrombosen, die bei bereits hospitalisierten Patienten, nach Operationen oder im Zusammenhang mit anderen schweren Erkrankungen auftreten, Rezidivthrombosen oder Embolien, die tödlich verlaufen (wodurch eine nachträgliche Überprüfung des Risikoprofils verunmöglicht wird) werden ausgeklammert, weil sie als Kontraindikationen der hormonalen Therapie gelten und daher in der Kontrollgruppe überrepräsentiert wären. Zur Verdeutlichung dieser Problematik sind in Abbildung 2 die letzten verfügbaren Angaben der englischen Krankenhausstatistik mit der altersbezogenen Inzidenz aller Krankenhauseinweisungen wegen thromboembolischer Erkrankungen [8, 9, 10] den Angaben von Jick gegenübergestellt, der mit vergleichbarer Methodik die Inzi-

Abbildung 2: Inzidenz von Krankenhauseinweisungen wegen Thrombosen in der weiblichen Bevölkerung nach Altersklassen: Sämtliche Thrombosen [8] und „spontane“ Thrombosen [9, 10]

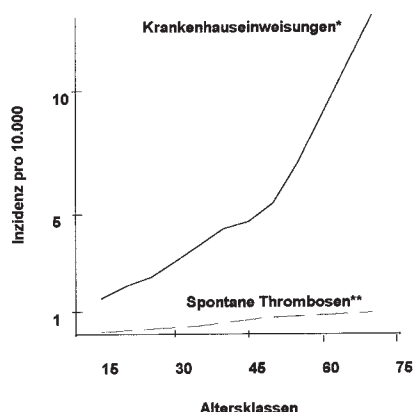


Tabelle 2: Die relativen Risiken für spontane Thrombosen sind den Daten der WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception [17] und den Nachfolgestudien zur hormonalen Substitution [9,10,13] entnommen. Für die Schwangerschaft, das Alter und die operativen Risiken muß die allgemeine Thromboseinzidenz zugrunde gelegt werden [8,18,19,20,21].

Relative Thrombose-Risiken (RR)

Alter	pro Dekade	RR ^s = 2
Adipositas	> 30 kg/m ²	RR* = 3
Varikosis		RR* = 2,5
Rauchen	< 20 Zig./Tag	RR* = 1
	> 20 Zig./Tag	RR* = 2,5
Hysterektomie (Laparotomie)		RR ^s = 100
Orale Kontrazeptiva		RR* = 4
Hormonale Substitution		RR* = 3,5

*Spontane Thrombosen, ^salle Thrombosen

denz von krankenhauspflichtigen spontanen Thrombosen in der fertilen Lebensperiode der Frau [9] sowie in der Postmenopause [10] errechnet hat. Es zeigt sich, daß auch die spontane Thrombose im Alter etwas häufiger auftritt (0,9 pro 10.000 versus 0,4 pro 10.000 Frauen/Jahr), daß diese Verdoppelung aber einer exponentiell wachsenden Inzidenz der übrigen Thrombosen gegenübersteht. Für die postmenopausale Altersgruppe ist offensichtlich, daß die spontane Thrombose einen nahezu unbedeutenden Anteil der Krankenhauseinweisungen wegen Thrombosen ausmacht.

RISIKEN DER HORMONSUBSTITUTION IN DER POSTMENOPAUSE

Infolgedessen wird die Bedeutung der Hormonsubstitution für die Thrombosehäufigkeit in der Postmenopause kontrovers diskutiert. Schließlich handelt es sich bei dieser Therapie nur um den Versuch, die in jüngeren Jahren physiologischen Spiegel, insbesondere des 17-beta-Östradiols, wieder herzustellen. Insofern fällt die Inanspruchnahme des Leberstoffwechsels weitaus geringer aus als beim Abbau der synthetischen Östrogene der oralen Kontrazeption. Allerdings handelt es sich bei der Gerinnungsaktivierung um einen endothelial vermittelten Prozeß, der – wenn auch in quantitativ reduzierter Ausprägung – auch bei der Hormonsubstitution beobachtet werden kann [11, 12].

Fall-Kontroll-Studien aus jüngster Zeit konnten zeigen, daß die Hormonsubstitution mit einem Risiko der spontanen Thrombose von etwa 3,5 assoziiert ist [10, 13]. Diese Gefährdung ist scheinbar nur unwesentlich geringer als das Risiko, das mit vergleichbarer Methodik für die orale Kontrazeption mit niedrigem Ethinylestradiol-Gehalt gefunden wurde. Wie bereits erwähnt, konnten alle Merkmale eines präzipitierenden Risikofaktors festgestellt werden, insbesondere die zeitliche Bindung des Risikos an die Phase der Medikation, die Abhängigkeit von der Dosis und die Interaktion mit prädisponierenden Risikofaktoren wie Adipositas, Thrombophlebitis und angeborener Thrombophilie. Dieses letztere Phänomen ist insofern interessant, als das Risiko auf Frauen beschränkt zu sein schien, die bislang noch keine Erfahrung mit einer Östrogenbehandlung gemacht und insbesondere nicht die Pille angewandt hatten. Wie auch bereits für die orale Kontrazeption konnte festgestellt werden, daß das Thromboserisiko im ersten Anwendungsjahr weitaus höher als in den Folgejahren war. Ganz offensichtlich kommt es bei beiden Therapiemodalitäten in vergleichbarer Weise zur Manifestation eines Ereignisses, wenn eine entsprechende Prädisposition besteht. Es ist daher nicht vertretbar, für die Hormonsubstitution grundsätzlich eine qualitativ andere Risikokonstellation als für die orale Kontrazeption zu proklamieren. Ein Verzicht auf eine den Grundsätzen der Pillenberatung vergleichbare Beratung und ggf. Untersuchung ist nicht gerechtfertigt.

Allerdings muß hinsichtlich der Risikoeinschätzung eine gravierend andere Ausgangssituation berücksichtigt werden. Erstens ist die Hormonsubstitution eine Behandlung, deren teils dringliche Indikationen nicht selten ein beträchtliches Behandlungsrisiko rechtfertigen. Osteoporose und die arteriellen Gefäßerkrankungen bedrohen die Patientin mit einer weitaus höheren Mortalität als sie mit dem Risiko der venösen Gefäßerkrankungen assoziiert ist [14]. Daher sollte ein Verzicht auf die Hormonsubstitution angesichts der mit ihr erreichbaren Senkung von Morbidität und Mortalität [14] dieser Krankheitsbilder sorgfältig abgewogen werden.

Zum anderen aber nimmt der Anteil an der Gesamtzahl der Thrombosen, der der „spontanen“ Thrombose zugeordnet werden kann, mit zunehmendem Lebensalter ganz erheblich ab. Treten im Adoleszentenalter allenfalls 50 % der Thrombosen im Zusammenhang mit offensichtlichen Auslöse-Konstellationen auf, so steigt dieser Anteil im Alter auf über 90 % (Abb. 2). Maligne oder kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Erkrankungen, die größere operative Eingriffe erforderlich machen, und venöse Vorschädigungen sind in der Jugend selten und weisen eine altersabhängige Zunahme der Inzidenz auf. Die bekannte, exponentielle Zunahme der Krankenhauseinweisungen und der Mortalität zufolge thromboembolischer Erkrankungen ist nicht eine Folge der Zunahme idiopathischer Thrombosen (deren Inzidenz verdoppelt sich einer Studie von Jick zufolge zwischen dem dritten und sech-

sten Lebensjahrzehnt [9, 10]) und ist daher sehr gut mit der Kumulation erworbener Risikofaktoren zu begründen (Tab. 1). Wie eingangs dargestellt, kann davon ausgegangen werden, daß die Inzidenz von Thrombosen, die im Zusammenhang mit derartigen Risiken auftreten, durch Hormone nur geringfügig verändert werden. Insofern spielt eine 3,5fache Erhöhung der spontanen Thrombose rate für die Gesamtheit der postmenopausalen thromboembolischen Erkrankungen und die Gesundheit der postmenopausalen Patientin nur eine untergeordnete Rolle.

GERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN

Es ist dennoch die Frage aufgeworfen worden, ob ein generelles Screening zum Ausschluß etwa der APC-Resistenz und des AT III-Mangels vor Verschreiben der Hormonsubstitution sinnvoll sei [15].

Betrachtet man die für diese Überlegung relevanten Angaben zur Prävalenz thrombophiler Diathesen und zur Inzidenz der spontanen Thrombose, wird allerdings schnell deutlich, daß der positive prädiktive Wert eines auffälligen „Screening“-Befundes nicht ausreicht, um einer Klientin generell von einer Substitutionsbehandlung abzuraten. Nur 1–3 von 1000 hormonsubstituierten Frauen mit einem positiven Screening-Befund würden tatsächlich eine Thrombose erleiden. Wenn aber nicht alle Risikoträgerinnen aufgrund ihrer Screening-Befunde von einer Hormonanwendung absehen, weil ihnen beispielsweise

der Nutzen dieser Therapie im arteriellen Gefäßbereich oder im Hinblick auf die Osteoporose wichtiger erscheint, verliert diese Form des generellen Screenings noch weiter an Effizienz. Der negative prädiktive Wert ist ohnehin ungenügend, fast die Hälfte aller Thrombosefälle könnte mit den derzeit verfügbaren Methoden nicht erkannt, respektive verhindert werden. Der von vielen Patientinnen gewünschte Eignungstest, der die Unbedenklichkeit der Hormonsubstitution signalisiert, existiert also nicht [16].

Ein besserer prädiktiver Wert ist nur zu erzielen, wenn man die Thromboseanamnese als wesentlichen klinischen Faktor in die Beurteilung einbezieht. Ein gangbarer Weg scheint das selektive Screening in der Gruppe derjenigen Klientinnen zu sein, die eine auffällige Eigenanamnese aufweisen [15]. Die Beschränkung des Laborscreenings auf diese Gruppe erhöht den prädiktiven Wert eines positiven Befundes für die Anwenderin, die ihre Entscheidung dann ja bereits auf zwei Risikofaktoren gründen kann: die anamnestische Belastung und den Nachweis einer thrombophilen Störung der Gerinnungsregulation.

Gegenüber diesen Betrachtungen hat die Frage, welche „Thrombogenität“ einem Präparat zuzuordnen sei, an Bedeutung verloren. Zwar gibt es Hinweise, daß das Risiko bei hoher Östrogendosis höher sei als bei niedriger Dosis und insbesondere die parenterale Anwendung Vorteile biete [9, 10, 11], die Fallzahl in diesen

Therapiegruppen ist aber sehr niedrig und für eine abschließende Beurteilung insgesamt unzureichend.

PRAKTISCHES VORGEHEN

Die Erfassung von Klientinnen mit einer Thromboseneigung setzt eine sorgfältige Beurteilung erworbener und angeborener Risikofaktoren voraus, wozu auch die Würdigung der anamnestischen Angaben und ggf. die Analyse der APC-Sensitivität und der AT III-Aktivität gehört. Es sollte nun klar geworden sein, daß diese Analyse nur dann angezeigt ist, wenn die Klientin entweder ein besonders hohes Risiko für eine Thrombose aufweist oder gezielt um eine derartige Abklärung nachfragt. Ein so gewonnenes Risikoprofil ist dann Gegenstand einer individuellen Nutzen/Risiko-Beratung der Klientin mit dem Ziel, ihr eine eigene Entscheidung auf der Grundlage umfassender Information zu ermöglichen. Sollte diese Entscheidung trotz bestehender Risiken zugunsten einer hormonalen Substitution ausfallen, erscheint es sinnvoll, möglichst keine unnötig hohe Östrogendosis für die Substitutionstherapie auszuwählen und ggf. im Verlauf einer mehrjährigen Behandlung den unterschiedlichen Bedarf in den verschiedenen Altersklassen zu berücksichtigen.

Literatur

1. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C:

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich H. Winkler

Geboren 1954. Studium und Staatsexamen (1980) an der Medizinischen Hochschule Hannover. 1981 Promotion zum Dr. med. ebendort. 1981 bis 1982 Stabsarzt im Wehrdienst. Von 1982 bis 1984 an der Frauenklinik des Robert-Koch-KHS Gehrden. In den Jahren 1985 bis 1987 am Zentrum f. Frauenheilkunde, Westf. Wilhelms-Universität Münster (Prof. Dr. med. Dr. h.c. F. K. Beller). Im September 1987 Anerkennung als Arzt für Frauenheilkunde. Seit 1987 Oberarzt am Zentrum für Frauenheilkunde, Univ.-Klinikum Essen (Prof. Dr. med. A. E. Schindler). Im April 1998 Habilitation und Erteilung der Venia legendi für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Habil.-Schrift: „Gerinnungsphysiologische Aspekte der Therapie mit Sexualsteroiden: Klinische Untersuchungen zur Thrombogenität der steroidal Kontrazeption und hormonalen Substitutionstherapie“). Derzeit Chefarzt der Frauenklinik am Friedrich-Ebert-Krankenhaus in Neumünster (ein akademisches Lehrkrankenhaus der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel).

Wissenschaftliche Tätigkeit:
Thromboembolische Risiken und ihre Beurteilbarkeit anhand von Surrogatmarkern im Fachgebiet der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, besonders die Risiken, die mit einer Behandlung mit Sexualhormonen einhergehen.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Ulrich H. Winkler
Friedrich-Ebert-Krankenhaus
Klinik f. Gynäkologie u. Geburtshilfe
D-24534 Neumünster, Friesenstraße 11



prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 80: 1004–8.

2. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64–7.

3. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and factor V leiden as risk factors for venous thrombosis. Thromb Haemostas 1995; 74: 449–53.

4. van der Meer FJM, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden thrombophilia study (LETS). Thromb Haemostas State of the art 1997; 631–5.

5. Koeleman BPC, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. APC-resistance as an

additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. Blood 1994; 84: 1031–5.

6. Seligsohn U, Zivelin A. Thrombophilia as a multigenic disorder. Thromb Haemostas State of the art 1997; 297–301.

7. Winkler UH. Thromboembolierisiko, hormonelle Kontrazeption und Östrogensubstitution. Der Gynäkologe 1997; 30: 341–51.

8. Her Majesties Stationery Office. Hospital In-Patients, Enquiry 1985.

9. Jick H, Jick SS, Gurewich VV, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. Lancet 1995; 346: 1589–93.

10. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 1996; 348: 981–3.

11. Caine YG, Bauer KA, Barzegar E, ten Cate H, Sacks FM, Walsh BW, Schiff I, Rosenberg RD. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. Thromb Haemostas 1992; 68: 392–5.

12. Winkler UH. Hormone replacement therapy and hemostasis: principles of a complex interaction. Maturitas 1996; 24: 131–45.

13. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet 1996; 348: 977–80.

14. Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. Eur Heart J 1996; 17D: 9–14.

15. Koster T, Small RA, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. J Intern Med 1995; 238: 31–7.

16. Winkler UH. Hormone und Hämostase. Geburtsh Frauenheilk 1994; 3: M39–M42.

17. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Results of international multicentre case-control study. Lancet 1995; 346: 1575–82.

18. de Swiet M, Fidler J, Howell R et al. Thromboembolism in pregnancy. In: Jewell D (ed.) Advanced Medicine. Pitman Medical, London 1981; 309–17.

19. Kierkegaard A. Incidence of acute deep vein thrombosis in two districts. Acta Chir Scand 1980; 146: 267–9.

20. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. BMJ 1992; 305: 567–74.

21. Togli MR, Nolan TE. Venous thromboembolism during pregnancy. A current review of diagnosis and management. Obstet Gynecol 1996; 52: 60–72.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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](#)