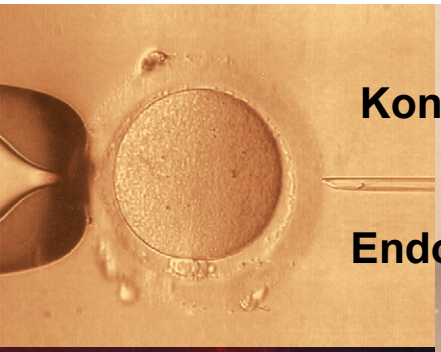
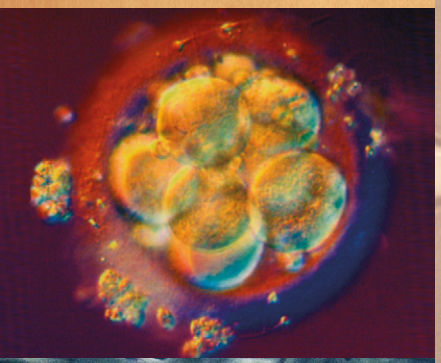
Journal für

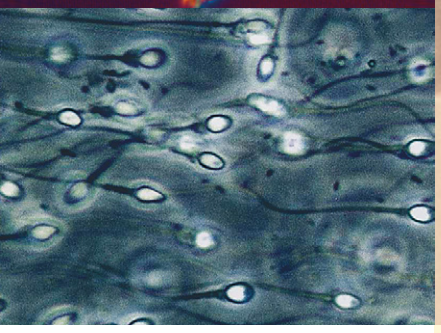
Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie







Kontrazeption & Thrombophilie - Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e. V. und des Berufsverbands für Frauenärzte (BVF) e.V.

Rabe T, Luxembourg B, Ludwig M, Dinger JC
Bauersachs R, Rott H, Mueck AO, Albring C

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2012; 9 (1), 20-63

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D·I·R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Kontrazeption & Thrombophilie* –

Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands für Frauenärzte (BVF) e.V.

T. Rabe (federführend für die DGGEF e.V.)[1], B. Luxembourg[2], M. Ludwig[3], J. Dinger[4], R. Bauersachs[5], H. Rott[6], A. O. Mueck[7], C. Albring[8]

Mehr als eine halbe Million Menschen sterben jährlich in der EU an venösen Thromboembolien (VTE), meist in höherem Alter oder im Zusammenhang mit Operationen, aber auch junge Frauen im reproduktiven Alter unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva. In einigen Teilen der Bevölkerung sind angeborene Störungen im Gerinnungssystem (Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation G20210A, Protein C-, Protein S- und Antithrombin-Mangel) für ein erhöhtes VTE-Risiko verantwortlich. Das VTE-Risiko wird durch folgende Faktoren beeinflusst: Langstreckenreisen, Immobilisierung, Lebensalter, Zigarettenrauchen, hoher Body Mass Index, Operationen, Krebserkrankungen, Flüssigkeitsverlust, Schwangerschaft, orale hormonale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie. Ein generelles Laborscreening für Thrombophilie vor Verordnung oraler Kontrazeptiva (OC) wird nicht empfohlen. Es sollte nur bei positiver Familienanamnese und/oder Eigenanamnese hinsichtlich VTE oder kardiovaskulärer Verschlusserkrankungen durchgeführt werden.

Faktor-V-Leiden-Mutation ist die häufigste kongenitale Thrombophilie. Eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation (VTE-Risiko ca. 5-fach erhöht) findet man bei 3–13 %, eine homozygote (VTE-Risiko ca. 10-fach erhöht) bei 0,2–1 % der europäischen Bevölkerung.

Prothrombin-Mutation G20210A: Autosomal dominant vererbte Mutation (ca. 2 % der Europäer) führt zu einem ca. 3-fachen Anstieg des VTE-Risikos. Das VTE-Risiko ist deutlich erhöht, wenn einer oder mehrere zusätzliche Risikofaktoren, wie Faktor- V-Leiden, Protein C-, Protein S- und Antithrombin-Mangel, vorliegen.

Protein-C- und Protein-S-Mangel: Das Risiko venöser Thrombosen wird durch einen Protein C- oder Protein S-Mangel erhöht (Odds Ratio 3–15 bzw. 5–11).

Antithrombin-Mangel führt in Abhängigkeit vom Typ des Antithrombin-Mangels zu einem 4–50-fach erhöhten VTE-Risiko.

Orale hormonale Kontrazeptiva für Frauen enthalten meist Gestagene in Kombination mit oder ohne synthetische Östrogene (meist Ethinylestradiol [EE]), bzw. seit 2008 auch natürliche Östrogene (Estradiol bzw. ein Derivat Estradiolvalerat). Sie beeinflussen die Inzidenz von VTE bei gesunden Frauen (VTE-Fälle pro 10.000 Frauenjahre) wie folgt, vgl. Tab. 1: Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KOK):

Kein methodenbedingter Risikoanstieg [3–4] (VTE-Fälle pro 10.000 Frauenjahre): Nicht hormonale Kontrazeptiva (z. B. Tubensterilisation, Kondome, Spermizide, Verhaltensmethoden, Kupfer-IUDs).

Kein oder nur leicht erhöhtes Risiko [3–4]: Levonorgestrel-IUS, klassische Minipille, östrogenfreie Ovulationshemmer.

Leicht erhöhtes Risiko [3–10]: KOK mit < 50 µg EE und als Gestagen Norethisteron, Norethisteronazetat, Levonorgestrel, Norgestimat, Chlormadinonazetat und Dienogest, OCs mit Estradiolvalerat und Dienogest, kombinierter östrogen-/gestagenhaltiger Vaginalring und Depotgestagene.

Mäßig erhöhtes Risiko [6–14]: KOK mit < 50 µg EE und als Gestagen Desogestrel, Gestoden, Cyproteronacetat, Drospirenon sowie kombiniertes östrogen-/gestagenhaltiges Pflaster.

Eine Vorauswahl von Frauen mit einem erhöhten VTE-Risiko anhand einer Familien- und Eigenanamnese ist vor jeder hormonalen Therapie absolut notwendig. Ein generelles Thrombophilie-Screening wird nicht empfohlen. Zusätzliche individuelle Risikofaktoren müssen berücksichtigt werden. Jede Patientin, die orale Kontrazeptiva einnimmt, sollte über die Risiken und deren Frühsymptome vaskulärer Verschlusserkrankungen beraten werden. Bei Patienten mit erhöhtem Thromboserisiko ist eine Risiko-Nutzen-Analyse erforderlich, unter Berücksichtigung nicht hormonaler Kontrazeptionsmethoden sowie nicht kontrazeptiver Vorteile einer Hormonbehandlung (KOK: z. B. Zyklusnormalisierung, weniger Dysmenorrhoe, Verbesserung der Akne). Eine gemeinsame Therapieentscheidung („shared decision making" und „informed consent") wird dringend empfohlen.

Schlüsselwörter: Kontrazeption, Thrombophilie, venöse Thromboembolien, orale hormonale Kontrazeptiva, Vaginalring, Hormonpflaster, Minipille, estrogenfreier Ovulationshemmer, Depogestagene, Intrauterinpessare, Intrauterinsysteme, Faktor-V-Leiden, Prothrombingen, Antithrombin, Protein C, Protein S

Contraception and Thrombophilia – A statement from the German Society of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF e. V.) and the Professional Association of the German Gynaecologists (BVF e. V.). Venous thromboembolism (VTE) is responsible for more than half a million deaths annually in the European Union, most in older people following surgery, but some in women of reproductive age using various hormonal contraceptives. In some parts of the population inherited defects of the blood coagulation system (factor V Leiden, prothrombin G20210A, protein C, protein S and antithrombin deficiency) are responsible for an increased risk of VTE, which is also influenced by concomitant factors: e.g. long-distance travel, immobilisation, advanced age, cigarette smoking, high BMI, surgery, malignancy, fluid loss, pregnancy, oral contraceptive use and hormone replacement therapy (HRT).

Laboratory testing: General screening for thrombophilia prior to the prescription of oral contraceptives (OC) is not recommended. Laboratory testing for thrombophilia should be limited to women with a positive family and/or personal history of VTE or vascular occlusion.

Alle Links zuletzt gesehen am 15.12.2011

* Übersetzte und aktualisierte Fassung von: J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (Sonderheft 1): 178–218.

Eingegangen: 10. Juni 2011; akzeptiert nach Revision: 21. Dezember 2011

Aus der [1]Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, dem [2]Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Abteilung Molekulare Hämostaseologie, DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen und J. W. Goethe-Universität Frankfurt a. M.; dem [3]amedes, Zentrum für Endokrinologie – Kinderwunsch – Pränatale Medizin im Barkhof, Hamburg, dem [4]Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung Berlin, der [5]Medizinischen Klinik IV – Angiologie am Klinikum Darmstadt, dem [6]Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr, Duisburg, dem [7]Universitätsklinikum, Institut für Frauengesundheit Baden-Württemberg, und dem [8]Berufsverband der Frauenärzte e.V., München

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Thomas Rabe, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Univ.-Frauenklinik Heidelberg, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas_rabe@yahoo.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Factor V Leiden gene mutation is by far the most common congenital thrombophilia. Heterozygous factor V Leiden (5-fold increased VTE risk) is present in 3–13%, homozygous factor V Leiden (10-fold increased VTE risk) in 0.2–1% of people of European origin.

Prothrombin mutation G20210A: Autosomal dominant mutation inheritance (2% of people of European origin) leads to a 3-fold increase in VTE risk. VTE risk is substantially increased if one or more additional risk factors is present such as factor V Leiden or protein C, S, or antithrombin deficiency.

Protein C and protein S deficiency: VTE risk increases with protein C or S deficiency (odds ratio 3–15 and 5–11, respectively).

Antithrombin deficiency leads to a 4 to 50-fold increase in VTE risk depending on the type of deficiency.

Female hormonal contraceptives containing progestogens with or without combination with a synthetic estrogen (mainly ethinylestradiol [EE]) or a natural estrogen (e.g. estradiol or its derivative estradiol valerate) affect the incidence of VTE in healthy women without known risk factors as follows (VTE cases per 10,000 woman-years):

No method-related increased risk [3–4]: Non-hormonal contraceptives (e.g. tubal sterilisation, condoms, spermicides, behavioral methods, copper IUDs).

No or only slightly increased risk [3–4]: Levonorgestrel IUS, progestogen-only pill, estrogen-free oral contraceptives.

Moderately increased risk [3–10]: Combined OCs (COCs) with < 50 µg EE containing norethisterone, norethisterone acetate, levonorgestrel, norgestimate, chlormadinone acetate, dienogest; COCs with estradiol valerate and dienogest; vaginal combined estrogen/progestogen ring, depot injectables

Moderately increased risk [6–14]: COCs with < 50 µg EE containing desogestrel, gestodene, cyproterone acetate or drospirenone; combined estrogen/progestogen contraceptive patch.

Detection of women at risk for VTE via family and personal history is absolutely required before any hormonal therapy (e.g. contraception, hormonal replacement). General screening for thrombophilia is not recommended. Additional individual risk factors must be considered. Each patient should be advised about early symptoms of vascular occlusion. For patients with an increased risk of VTE a risk-benefit analysis must be done regarding non-hormonal choices and non-contraceptive benefits of individual hormonal treatment (e.g. for COCs: regular menstrual cycles, less dysmenorrhoea, improvement of acne vulgaris). Shared decision-making and informed consent are strongly recommended. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9 (1): 20–63.**

Key words: contraception, thrombophilia, venous thromboembolism, oral contraceptives, vaginal ring, contraceptive patch, progestin-only pill, depotinjectables, intrauterine devices, intrauterine system, factor V Leiden, prothrombin gene, antithrombin, protein C, protein S

Allgemeine Vorbemerkungen

In der folgenden Stellungnahme wird insbesondere auf venöse thromboembolische Komplikationen bei Frauen mit und ohne gleichzeitige Anwendung verschiedener Formen der Kontrazeption eingegangen. Epidemiologische Studien haben die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (COCs) mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien (Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Aus diesem Grund wird auch auf arterielle thromboembolische Ereignisse eingegangen.

Die Stellungnahme hebt speziell auf das Thrombophilierisiko ab – andere mögliche Risikokonstellationen, wie Adipositas, starkes Rauchen, PCO-Syndrom, Diabetes mellitus, Insulinresistenz etc. müssen individuell in Erwägung gezogen werden – ebenso die hieraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen. Die Empfehlungen entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht im Einzelfall, von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Weder die Autoren noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

1. Was heißt Hämostase?

Die Hämostase ist eine physiologische, lebenswichtige Reaktion, die nach einer Verletzung die Blutstillung und den Verschluss von Gefäßen gewährleistet. An der Hämostase sind neben dem Gefäßendothel vor allem Thrombozyten und plasmatische Gerinnungsfaktoren beteiligt.

Eine Gefäßverletzung löst eine Vielzahl von Reaktionen aus:

- **Gefäßkonstriktion**, mit dem Ziel der Verminderung des Blutflusses
- **Thrombozytenadhäsion, -aktivierung** und -aggregation, mit dem Ziel der Ausbildung eines Thrombozytenthrombus
- Aktivierung der **plasmatischen Gerinnung**, mit dem Ziel der Ausbildung eines Fibrinnetzes, das den initialen Thrombus verstärkt.

Bei einer Gefäßverletzung werden subendotheliale Strukturen freigelegt, von denen vor allem Kollagen und „tissue factor“ (Gewebethromboplastin) stark proagulatorisch wirken. Innerhalb von Sekunden binden Thrombozyten an freigelegtes Kollagen. Dabei bildet der von-Willebrand-Faktor eine „Brücke“ zwischen Kollagen und Thrombozyt (Abb. 1a). Tissue factor (TF), ein membranständiges Protein, das u. a. von Fibroblasten und glatten Muskelzellen exprimiert wird, initiiert die plasmatische Gerinnung. Der Komplex aus TF und Faktor VIIa aktiviert Faktor X (FXa), welcher zusammen mit seinem Kofaktor, Faktor Va, Prothrombin in Thrombin umwandelt (Abb. 1a). Thrombin katalysiert die Umwandlung von löslichem Fibrinogen in unlösliches Fibrin. Fibrin polymerisiert zu einem Fibrinnetz, das durch die Quervernetzung durch Faktor XIIIa mechanisch stabilisiert wird. In vivo läuft die Gerinnung an Zelloberflächen, wie TF-exprimierenden Zellen und aktivierten Thrombozyten, ab (Abb. 1b). Über Jahrzehnte wurde ein Modell gelehrt, nachdem die plasmatische Gerinnung durch 2 verschiedene Systeme (das extrinsische und das intrinsische Gerinnungssystem) initiiert wird. Inzwischen ist klar, dass beide Systeme nicht voneinander zu trennen sind. Zum einen aktiviert der TF/FVIIa-Komplex auch Faktor IX. Zum anderen werden bei der Thrombozytenaktivierung Polyphosphate freigesetzt, die direkt an Faktor XII binden und diesen aktivieren. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass Ribonukleinsäure (RNA), die aus verletzten Zellen freigesetzt wird, ebenfalls zu einer Aktivierung des klassischen intrinsischen Gerinnungssystems führt.

Physiologischerweise wird der Gerinnungsvorgang durch Gerinnungsinhibi-

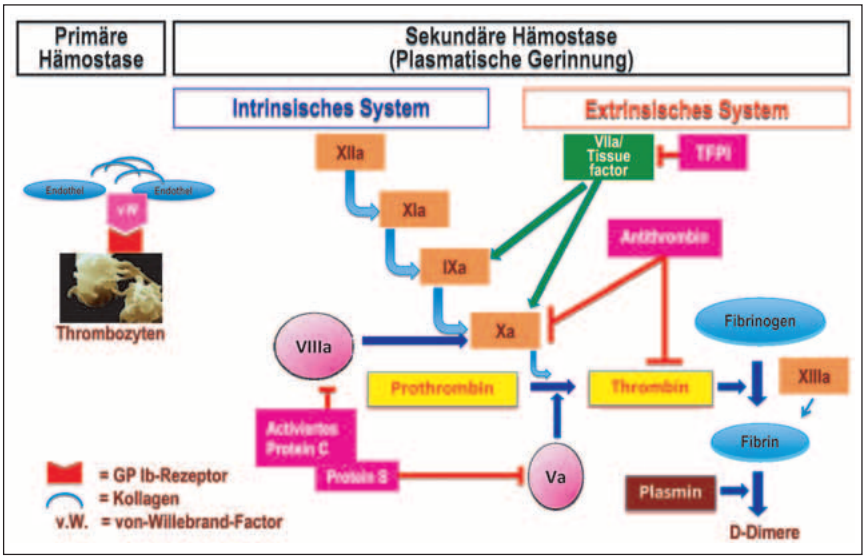


Abbildung 1a: Schematische Darstellung der primären und sekundären Hämostase. Mod. nach [1].

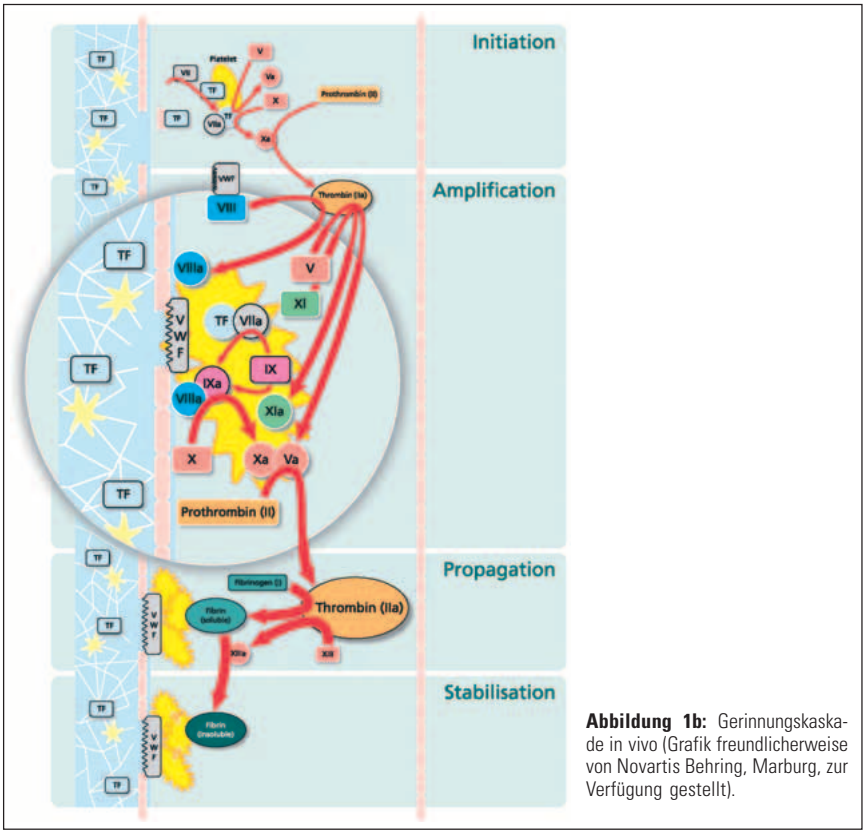


Abbildung 1b: Gerinnungskaskade in vivo (Grafik freundlicherweise von Novartis Behring, Marburg, zur Verfügung gestellt).

toren auf den Ort der Gefäßläsion begrenzt. Zu diesen „körpereigenen Antikoagulantien" zählen:

- „Tissue factor pathway inhibitor" (TFPI), der den TF/FVIIa/FXa-Komplex hemmt
- Antithrombin, das vor allem Thrombin und Faktor Xa hemmt
- Protein C und Protein S

Dem Gefäßendothel kommt bei diesen antikoagulatorischen Prozessen eine wichtige Rolle zu. Die Wirkung von Antithrombin wird durch Heparansulfate auf der Gefäßoberfläche verstärkt. Das Protein-C-System wird aktiviert, wenn Thrombin an seinen endothelständigen Rezeptor Thrombomodulin bindet. Durch den Komplex aus Thrombomodulin und Thrombin wird Protein C in seine aktive Form, das aktivierte Protein C (APC), überführt. APC inhibiert, zusammen mit seinem Kofaktor Protein S, die Faktoren Va und VIIIa (Abb. 1a).

Das fibrinolytische System sorgt am Ende der Wundheilung für eine Wiedereröffnung des Gefäßes. Zentrales Enzym der Fibrinolyse ist das Plasmin (Abb. 1a). Plasmin löst das Fibringerinnsel auf, dabei entstehen Fibrinspaltprodukte, u. a. D-Dimere (Abb. 1a). Eine Fehlregulation der Hämostase, sei es durch ein Übermaß an prokoagulatorischen Faktoren oder eine Abnahme oder Fehlfunktion antikoagulatorischer Mechanismen, führt zu einer Thromboseneigung (Thrombophilie).

2. Bedeutung, Entstehung und klinische Diagnostik von Thromboembolien

2.1. Bedeutung von Thromboembolien

In der Europäischen Union treten Jahr für Jahr schätzungsweise 1,1 Millionen diagnostizierte venöse Thromboembolien, einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien auf, von denen ca. 150.000 tödlich verlaufen [2]. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass der Großteil der Thromboembolien symptomlos verläuft und dementsprechend nicht diagnostiziert wird. Cohen et al. [2] schätzen, dass europaweit ca. 220.000 Todesfälle auf undiagnostizierte Lungenembolien zurückgehen. Danach ist die VTE als schwerwiegendes Gesundheitsproblem charakterisiert, dem in der EU jährlich mehr Menschen zum Opfer fallen als durch Brustkrebs, HIV/AIDS und Verkehrsunfälle. Allerdings steigt die Inzidenz bei beiden Geschlechtern exponentiell mit dem Alter [3–5] und eine VTE bei einer jungen, gesunden Frau ist sehr selten. Nach Heit et al. [6] treten 60 % aller VTE bei hospitalisierten Patienten auf, diese haben ein um den Faktor 100 höheres Risiko als nicht-hospitalisierte Patienten [7]. Diese Zahlen machen deutlich, dass VTE für bestimmte Bevölkerungsgruppen ein immenses Risiko darstellen, während der überwiegende Teil der jüngeren Bevölkerung nur ein geringes Risiko trägt. Bei ca. jedem 10. Patienten, der im Krankenhaus stirbt (1 % aller aufgenommenen Patienten), ist eine Lungenembolie die Ursache [8]. Venöse Thrombosen und Thromboembolien (VTE) betreffen vorwiegend die untere Extremität und die Lungengefäße (Abb. 2, 4). Seltener ist auch die obere Extremität, in wenigen Fällen sind andere Blutgefäße betroffen (z. B. Leber-, Mesenterial-, Nieren-,

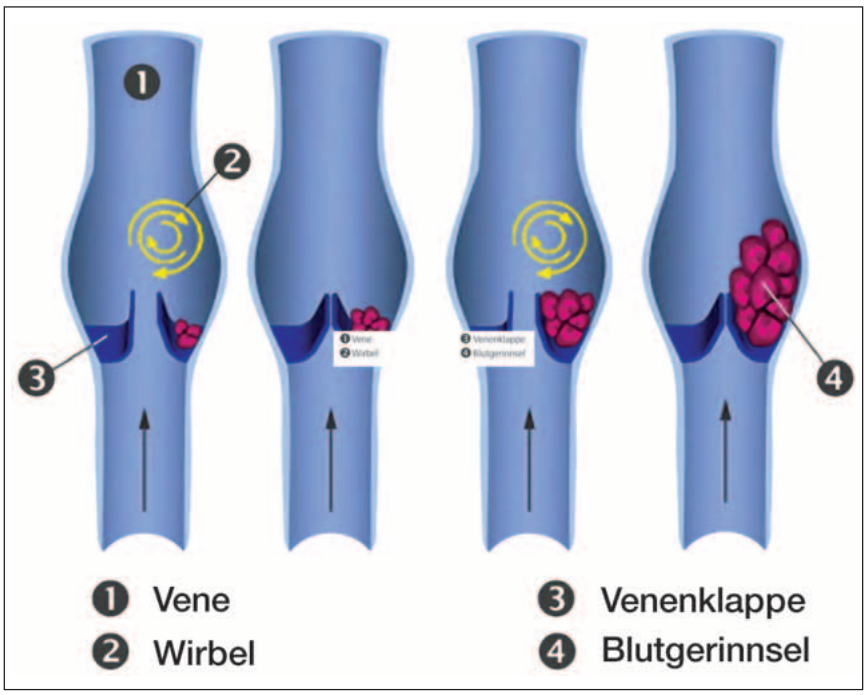


Abbildung 2: Entstehung einer venösen Thrombose. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von www.internisten-im-netz.de).

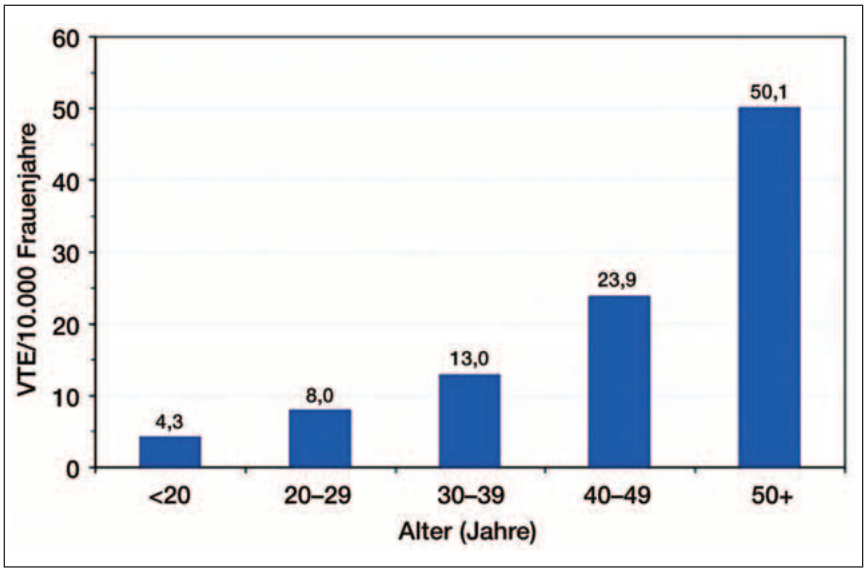


Abbildung 3: Altersabhägigkeit des Venenthromboserisikos (pro 10.000 Frauen/Jahr) bei Frauen unter Anwendung von kombinierten oralen hormonalen Kontrazeptiva (Quelle: Zwischenergebnisse der LASS-Studie: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676065) [Dinger, 2010 persönliche Mitteilung].

Hirn- oder Retinalgefäße). Man unterscheidet venöse Thromboembolien, die provoziert, durch reversible Risikofaktoren auftreten (sekundäre VTE) von unprovozierten (idiopathischen) VTE. Reversible auslösende Risikofaktoren beinhalten (als starke Risikofaktoren): Operation, Hospitalisierung, Ruhigstellung in Gips- und anderen fixierenden Verbänden (jeweils innerhalb des letzten Monats), Malignom; andere, schwächere Faktoren beinhalten Östrogentherapie, Schwangerschaft, Langstreckenreise (z. B. > 8) und die erstgenannten starken Risikofaktoren in einem Zeitraum von 1–3 Monaten vor der Diagnosestellung. Gemeinsam ist allen Definitionen, dass zu den nicht-idiopathischen VTE alle Ereignisse gezählt werden, für die sich akute Gründe identifizieren lassen (z. B. chirurgische Eingriffe, Trauma, Immobilisierung). Die praktische Relevanz einer Unterscheidung ist jedoch begrenzt, da (1) mit zunehmender wissenschaftlicher Erkenntnis der Anteil sogenannter idiopathischer VTE abnimmt, (2) die Erhebung der Inzidenz idiopathischer VTE im Zusammenhang mit COCs vermutlich häufig gebiast ist, da in der klinischen Praxis beim Vorliegen des „Risikofaktors" COC die weitere Suche nach Risikofaktoren im Sinne der Definition häufig unterbleibt. Hierbei ist insbesondere zu bedenken, dass venöse Thrombosen, aber auch Lungenembolien, häufig unerkannt bleiben. Da sie oft nur unspezifische, leichte Symptome hervorrufen, werden diese häufig von Patientinnen auch nicht richtig gedeutet. D. h. eine Diagnosestellung erfolgt nur, sofern gezielt gesucht wird; diese Suche ihrerseits wird häufig durch das Vorliegen von Risikofaktoren ausgelöst. Insgesamt handelt es sich bei den Thromboembolien daher um ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild mit hoher Dunkelziffer.

2.1.1. Inzidenz venöser Thrombosen

Die Inzidenz, d. h. die Anzahl der Neuerkrankungen in einem Zeitraum, liegt in Deutschland bei 1–1,8 pro 1000 Einwohnern pro Jahr (Frauen erkranken häufiger als Männer). In den vergangenen Jahrzehnten wurde ein Anstieg der Inzidenz beobachtet. Hierbei spielen sowohl die Zunahme von Risikofaktoren (z. B. Übergewicht) als auch Fortschritte in der Diagnostik eine Rolle. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter an (Abb. 3) (vgl. auch [5]).

Die Inzidenz arterieller Verschlüsse liegt bei fertilen Frauen ebenfalls niedrig. Im Alter < 50 Jahren erleiden 20 von 100.000 Frauen einen Schlaganfall [9]. Das Risiko einer venösen Thrombose und Embolie bzw. eines arteriellen Gefäßverschlusses ist abhängig vom Geschlecht und vom Alter eines Menschen. Venöse Thrombosen und Thromboembolien kommen bei jungen Frauen ohne Risikofaktoren selten vor. Ernsthafte Komplikationen (z. B. Lungenembolien) treten ca. um den Faktor 10 seltener auf als eine akute tiefe Beinvenenthrombose. Todesfälle aufgrund thromboembolischer Komplikationen sind bei COC-Nutzerinnen überaus selten. Sie werden ohne sonst erkennbare Ursache bei Pillennehmerinnen in ca. 1–4 auf 1 Million Frauen pro Jahr gesehen. Das Mortalitätsrisiko wird im Wesentlichen durch das Nichterkennen der Grunderkrankung (venöse Thrombose oder Lungenembolie) bestimmt. Bei einer Beschränkung auf VTE ergibt sich:

Tabelle 1: Risiko für eine venöse Thrombose bei Thrombophilie, ohne und mit oraler Kontrazeption. Aufgrund der zum Teil geringen Datenlage stammen die Zahlen mit und ohne OC aus verschiedenen Studien. Das Risiko ohne und mit OC ist daher nicht direkt vergleichbar, die Spalten müssen separat betrachtet werden (z.B. darf bei heterozygoter Prothrombin-Mutation G20210A nicht geschlussfolgert werden, dass sich das Risiko durch OC von 3 auf 6 verdoppelt).

Thrombophilie	TVT-Risiko, OR	TVT-Risiko mit OC, OR
Faktor-V-Mutation Leiden heterozygot	5	16
Faktor-V-Mutation Leiden homozygot	10	(Daten entsprechend einer Meta-Analyse, in die Hetero- und wenige Homozygote einbezogen wurden. Das VTE-Risiko Homozygoter unter OC ist bisher nicht ausreichend untersucht, dürfte aber deutlich höher liegen)
Prothrombin-Mutation G20210A heterozygot	3	6
Prothrombin-Mutation G20210A homozygot	wg. Seltenheit keine Daten	(Daten entsprechend einer Meta-Analyse, in die Hetero- und wenige Homozygote einbezogen wurden. Das VTE-Risiko Homozygoter unter OC ist bisher nicht ausreichend untersucht, dürfte aber deutlich höher liegen)
Prothrombin-Mutation G20210A heterozygot + Faktor V-Mutation Leiden heterozygot	4–15	8–17
Kongenitaler Protein-S-Mangel	5–11	5
Kongenitaler Protein-C-Mangel	3–15	6–24
Kongenitaler Antithrombin-Mangel Typ I/II	4–50 je nach Typ des AT-Mangels	13 28 % der OC-Anwenderinnen erleiden eine Thrombose
Faktor-VIII-Erhöhung	5–8	9–13
Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-AK, Anti-β2-Glykoprotein-I-AK)	je nach vorliegendem AK bzw. AK-Kombination 2–16	keine ausreichende Datenlage
Hyperhomocysteinämie	je 5 µmol Erhöhung Steigerung des Risikos um 1,3	keine ausreichende Datenlage
Lipoprotein (a) > 300 mg/l	1,8	keine Daten
MTHFR C677T-Polymorphismus	nicht erhöht	nicht erhöht

Inzidenz ~0,0008, Letalität ~0,005, Todesfälle ~ 4 auf 1 Million Frauenjahre [9]. Durch die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva wird das Risiko um den Faktor 2–6 erhöht [10].

2.2. Entstehung von Thromboembolien

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer thrombophilen Genveränderung (z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation G20210A, angeborener Mangel von Antithrombin, Protein C, Protein S etc.) ist das grundsätzliche Thromboserisiko erhöht und wird durch die Einnahme von COC noch weiter verstärkt; siehe hierzu Tabelle 1 [11, 12]. Bei der Thromboembolie handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Mit der Zahl der Risikofaktoren steigt das Risiko zum Teil multiplikativ an. Es gibt neben der Art des COC und dem Vorliegen von Thrombophilien verschiedene weitere Gründe, die das Risiko für eine venöse Thrombose oder arterielle Gefäßverschlüsse erhöhen. Bei über der Hälfte der Personen mit angeborenen Anomalien tritt die venöse Thrombose nicht spontan auf. Hinzu kommen zusätzliche Risikofaktoren als Auslöser (Tab. 2) wie:

- **Alter (s. o.):** Das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, nimmt mit dem Alter exponentiell zu. Im Alter < 40 Jahren beträgt das Risiko eines solchen Ereignisses ca. 1 zu 10.000 (0,01 %), im Alter von 60 Jahren ca. 1 zu 1000 (0,1 %) und > 80 Jahre ca. 1 zu 100 (1 %)/Jahr [13–15]. Mit zunehmendem Alter, durch mangelnde Bewegung, Alterung des Blutgefäßsystems und andere Faktoren nimmt das Risiko für Thrombosen zu. Bei angeborenen Thromboseneigungen (Thrombophilie) treten Thrombosen oft schon vor dem 45. Lebensjahr auf.
- Einnahme oraler **hormonaler Kontrazeptiva (OC), Hormonersatztherapie**
- **Zigarettenrauchen:** Ein erhöhtes VTE-Risiko wurde jedoch nicht in allen Studien bestätigt; z. B. konnte dies in der EURAS-Studie nicht gezeigt werden, wenn man für andere Risikofaktoren adjustiert [Dinger, pers. Mitteilung 2010].
- **Übergewicht, allgemeiner Bewegungsmangel,** langes Sitzen mit angewinkelten Beinen (Flug- und Autoreisen, Computertätigkeit)
- **Immobilisierung:** Krankheiten mit Bettlägerigkeit, Verletzungen bei Unfällen, Knochenbrüche, Operationen, Gipsverbände
- **Verschiedene** weitere Erkrankungen: Malignome und myeloproliferative Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Infektionen, nephrotisches Syndrom
- **Zentraler Venenkatheter**
- **Schwangerschaft**, **Wochenbett**

Das Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse oder eines zerebrovaskulären Insults steigt mit:

- zunehmendem Alter
- Zigrettenrauchen
- einer positiven Familienanamnese, d. h. Auftreten von arteriellen throm-

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung venöser Thromboembolien [13]. (Quelle: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/section10.html)

Alter
Exponentieller Risikoanstieg mit dem Alter in der Allgemeinbevölkerung
Alter < 40 Jahre: Jährliches Risiko 1/10.000
Alter 60–69 Jahre: Jährliches Risiko 1/1000
Alter > 80 Jahre: Jährliches Risiko 1/100
(in Abhängigkeit von Mobilität und etwaiger Gerinnungsaktivierung)
Übergewicht
3-fach erhöhtes Risiko bei Übergewicht (Body-mass-Index > 30)
(in Abhängigkeit von Mobilität und etwaiger Gerinnungsaktivierung)
Varizen
1,5-fach erhöhtes Risiko nach einer größeren allgemeinen oder orthopädischen Operation, aber geringes Risiko nach Venenoperationen
Frühere venöse Thromboembolie (VTE)
Rezidivrate: 5%/Jahr, Anstieg nach Operationen
Thrombophilie
Geringe Konzentration von Inhibitoren der Gerinnung (Antithrombin, Protein C oder S)
Aktivierte Protein-C-Resistenz (z. B. bei Faktor-V-Leiden-Mutation)
Hohe Konzentration von Gerinnungsfaktoren (I, II, VIII, IX, XI), Prothrombin-Mutation G20210A
Antiphospholipid-Syndrom
Hoher Spiegel an Homocystein
Andere Risiken für thrombotische Zustände
Maligne Erkrankungen: 7-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung
Herzinsuffizienz
Kürzlich zurückliegender Myokardinfarkt/Schlaganfall
Schwere Infektionen
Entzündliche Darmerkrankung, nephrotisches Syndrom
Polyzythaemie, Paraproteinämie
M. Behcet, paroxysmale nächtliche Hämoglubinurie
Hormontherapien
Orale kombinierte Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie
Raloxifen, Tamoxifen (3-fach erhöhtes Risiko)
Hochdosierte Gabe von Gestagenen zu therapeutischen Zwecken (6-fach erhöhtes Risiko)
Schwangerschaft, Wochenbett
10-fach erhöhtes Risiko*
Immobilität
Bettruhe länger als 3 Tage, Gips, Paralyse (10-fach erhöhtes Risiko)
Risikoanstieg mit der Dauer
Langstreckenreisen
Siehe Text
Hospitalisation
Akutes Trauma, akute Erkrankung, chirurgische Eingriffe (10-fach erhöhtes Risiko)
Anästhesie
2-fach erhöhtes Risiko bei Allgemeinnarkose vs. Spinal-/Epiduralanästhesie

* Risiko Wochenbett > Schwangerschaft

boembolischen Ereignissen bei einem Geschwister oder Elternteil < 50 Jahre. Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung einer Kombinationspille (COC) entschieden wird.

- Adipositas (BMI > 30 kg/m^2)
- Dyslipoproteinämie
- Arterielle Hypertonie
- Migräne
- Herzklappenerkrankung; Vorhofflimmern; Herzinsuffizienz
- Postpartum

Abbildung 4: Klinischer Befund bei Beinvenenthrombose (Quelle: R. Bauersachs).

- Diabetes mellitus
- Verschiedene weitere Erkrankungen: Malignome und myeloproliferative Erkrankungen, Vaskulitiden, chronische entzündliche Erkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis.

Anmerkung: Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige für die Verordnung von COCs darstellen.

2.3. Klinische Diagnostik von Thromboembolien

2.3.1. Symptome

Typische Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose sind:

- zunehmende Schwellung mit Vergrößerung des Beinumfanges (Abb. 4).
- spontane und belastungsabhängige Schmerzen, die sich durch Hochlagerung bessern- ein Druckschmerz an der Innenseite des Fußes und im Verlauf der thrombosierten Vene.
- Wadenschmerzen bei Druck und Beugung des Fußes.
- sowie eine verstärkte Zeichnung der sichtbaren Venen unter der Haut.

Typische Symptome einer Lungenembolie:

- plötzliche oder auch schleichend auftretende Dyspnoe, je nach Ausdehnung nur bei Belastung oder auch schon in Ruhe.

Tabelle 3: Wells-Score zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Beinvenenthrombose. Nach [S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie, 2010].

Klinische Charakteristik	Score
Aktive Krebserkrankung	1,0
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (> 3 Tage); große Chirurgie (< 12 Wochen)	1,0
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung ganzes Bein	1,0
US-Schwellung > 3 cm gegenüber Gegenseite	1,0
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
Frühere, dokumentierte tiefe Venenthrombose	1,0
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	–2,0

Score ≥ 2: Wahrscheinlichkeit für eine Beinvenenthrombose hoch
Score < 2: Wahrscheinlichkeit für eine Beinvenenthrombose nicht hoch

Tabelle 4: Wells-Score zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie. Nach [S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie, 2010].

Klinische Charakteristik	Score
Frühere Venenthrombose oder Lungenembolie	+1,5
Frische Operation oder Immobilisation	+1,5
Krebserkrankung	+1
Hämoptyse	+1
Herzfrequenz > 100 pro Minute	+1,5
Klinische Zeichen einer Venenthrombose	+3
Alternative Diagnose weniger wahrscheinlich als Lungenembolie	+3

Score 0–4: Lungenembolie unwahrscheinlich
Score > 4: Lungenembolie wahrscheinlich

– atemabhängiger Thoraxschmerz.
– therapieresistente Pneumonie unklarer Genese.
– Husten, blutig tingiertes Sputum.
– Tachykardie.
– Synkope.

Merke: Die Symptomatik ist extrem variabel, alle Symptome können einzeln oder in Kombination auftreten, auch symptomlose tiefe Thrombosen bzw. Lungenembolien sind beschrieben worden.

Symptome einer venösen (Sinusvenenthrombose) oder arteriellen Thrombose (Insult) im Zentralnervensystem können sein:
– ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen,
– Sehstörungen: plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust, Diplopie,
– ZNS-Symptome: undeutliche Sprache oder Aphasie, Vertigo, plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils; Störungen der Motorik,
– Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall.

Seltener kommt es zu Thrombosen anderer Lokalisation (Armvenenthrombose mit z. B. schmerzhafter oder schmerzloser Armschwellung) sowie Mesenterialvenenthrombosen (ggf. akutes Abdomen) oder zu Myokardinfarkten.

Anwenderinnen von Kombinationspillen (COC) sind besonders darauf hinzuweisen, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen.

2.3.2. Rezidivierende venöse Thromboembolie

Bei etwa 30 % der Patienten mit einer VTE in der Anamnese tritt ein Rezidiv innerhalb von 10 Jahren auf, wobei im ersten Jahr nach der Erstdiagnose das Risiko am höchsten ist [16, 17].

2.3.3. Zusammenfassung

– Die Erkennung von venösen Thrombosen und auch den hieraus resultierenden Lungenembolien ist ausschlaggebend für rasch einzuleitende therapeutische Maßnahmen. Eine unerkannte tiefe Venenthrombose stellt ein hohes Risiko für eine Lungenembolie, eine unerkannte Lungenembolie ist mit hoher Mortalität verbunden.
– Typische Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose wie das Vorliegen von Schmerzen, Beinschwellung und/oder Spannungsgefühle sollen dem Arzt vom Patienten so rasch wie möglich mitgeteilt werden, damit eine Diagnostik eingeleitet werden kann. Mit dem Wells-Score kann die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Beinvenenthrombose (Tab. 3) bzw. Lungenembolie (Tab. 4) eingeschätzt werden. Er umfasst den Untersuchungsbefund sowie Risikofaktoren für das Auftreten einer VTE [18]. Da auch der Wells-Score nicht geeignet ist, eine Thrombose zuverlässig zu diagnostizieren oder auszuschließen, darf er nur in Zusammenhang mit weiteren diagnostischen Parametern (siehe Algorithmus zur Diagnose einer Beinvenenthrombose bzw. Lungenembolie, Abb. 5) eingesetzt werden.
– Als Merkformel für die Patientin zur Früherkennung von Gefäßverschlüssen sei auf die Merkformel ACHES hingewiesen (Tab. 5).

2.4. Klinische Risikofaktoren zur Beurteilung des KHK- bzw. VTE-Risikos

2.4.1. Familienanamnese

Bedeutung der Familienanamnese für venöse Thrombosen als prädiktiver Faktor zur Bewertung des individuellen Risikos sowie hinsichtlich möglicher Thrombophiliefaktoren. Eine positive Familiengeschichte in Bezug auf eine Venenthrombose kann auf das Vorhandensein von genetischen Risikofaktoren in der Familie hinweisen. Bei Trägern genetischer Risikofaktoren besteht ein erhöhtes Risiko einer ersten venösen Thrombose, vor allem dann, wenn zusätzlich Umweltfaktoren als Auslöser hinzukommen. Zum Beispiel erhöht eine Faktor-V-Leiden-Mutation synergistisch das Risiko von Venenthrombosen bei Frauen, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva einnehmen [19]. Da ein allgemeines Screening hinsichtlich der Thrombophiliefaktoren, die durch Labordiagnostik erfasst werden können, nicht kosteneffektiv ist [20, 21], konzentriert sich die Forschung auf die Aus-

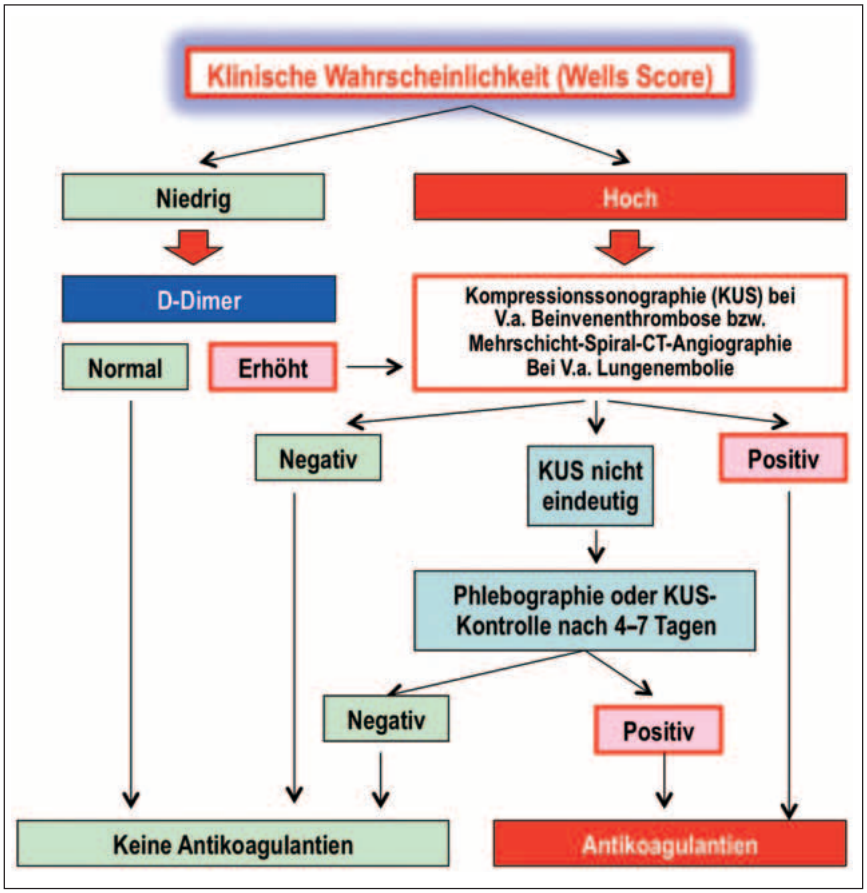


Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus bei V. a. eine Beinvenenthrombose oder Lungenembolie bei hämodynamisch stabilem Patienten. Mod. nach [S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie, 2010; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-02_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_06-2015.pdf].

Tabelle 5: Merkformel für typische Symptome von Gefäßverschlüssen: ACHES (engl. Schmerzen) = Hinweiszeichen für arterielle oder venöse Thrombosen

A = Abdominal pain	Bauchschmerzen
C = Chest pain	Brustschmerzen; plötzlich auftretend mit Ausstrahlung in den linken Arm; plötzlich starker Husten ohne erkennbare Ursache; plötzliche Atemnot
H = Headache	Kopfschmerzen, neu auftretend, langanhaltend, einseitig, Verschlechterung einer Migräne, Crescendo-Charakter, Skotom, Sprachschwierigkeiten
E = Eye problems	Sehstörungen: partielle oder vollständige Erblindung oder Doppelbilder
S = Swelling of the leg	Schwellung der Beine: starke Schmerzen und oder Schwellung eines Beins
Weitere Symptome	Schwäche, fremdartiges Gefühl oder Taubheit in einem Körperteil; Schwindelgefühl oder Ohnmachtsanfall

wahlkriterien, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, bei der Labordiagnostik einen genetischen Risikofaktor zu finden. Die Familienanamnese ist hierbei einer dieser Faktoren. Mehrere Autoren haben den Wert der Familiengeschichte als Surrogatparameter zur Erkennung von bekannten genetischen Risikofaktoren für venöse Thrombosen untersucht [22–26]. Diese Studien weisen darauf hin, dass die Familienanamnese wenig geeignet ist, um bekannte genetische Risikofaktoren zu erkennen. Einige Studien konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen der Familiengeschichte und dem Auftreten von venösen Thrombosen zeigen [27, 28]. Dies gilt auch für OC-Nutzer.

In der LASS-Studie (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676065) hatten COC-Nutzerinnen mit einer positiven Familienanamnese für VTE ein 3-fach höheres VTE-Risiko als COC-Nutzerinnen mit negativer Familienanamnese [Dinger, persönliche Mitteilung]. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob die Familiengeschichte von zusätzlichem Wert bei der Vorhersage des individuellen Risikos einer Venenthrombose ist, wenn bereits zuvor ein genetischer Risikofaktor identifiziert wurde. Hierüber gibt die Fall-Kontroll-Studie von Bezemer et al. [29] Aufschluss.

Fall-Kontroll-Studie von Bezemer et al. [29]:

- **Studienziel:** Es wurde die Bedeutung der Familiengeschichte hinsichtlich des Risikos von venösen Thrombosen im Zusammenhang mit bekannten Risikofaktoren untersucht.
- **Studienkollektiv:** In einer Multivarianzanalyse wurden Umweltfaktoren und genetische Risikofaktoren für eine venöse Thrombose in einer bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie anhand von Blutproben und Informationen über Familien- und Umweltfaktoren bei insgesamt 1605 Patienten mit einer ersten venösen Thrombose und 2159 Kontrollpersonen untersucht.
- **Definition des Begriffs Familienanamnese:** Die Patientin wurde gefragt, ob bei ihren Eltern, Brüdern oder Schwestern eine Venenthrombose aufgetreten war und wenn ja, in welchem Lebensalter. Da die Partner der Patienten als Kontrolle dienten, wurden Nachkommen bei dieser Definition der Familieanamnese nicht berücksichtigt. Eine Familienanamnese wurde als positiv angesehen, wenn mindestens 1 dieser Verwandten ersten Grades in der Anamnese eine Venenthrombose hatte.
- **Ergebnisse** (Tab. 6): Insgesamt haben 505 Patienten (31,5 %) und 373 Kontrollpersonen (17,3 %) angegeben, dass sie einen oder mehr Verwandte ersten Grades haben, bei denen eine Venenthrombose in der Anamnese vorkommt. Eine positive Familienanamnese erhöht das Risiko einer venösen Thrombose mehr als 2-fach (Odds Ratio [95 %-CI: 2,2 [1,9–2.6]) und bis zu 4-fach (3,9 [2,7–5,7]), wenn mehr als 1 Verwandter betroffen war. Die Familienanamnese korrelierte nur schlecht mit bekannten genetischen Risikofaktoren. Sowohl bei Patienten mit und ohne genetische oder umweltbedingte Risikofaktoren korrelierte die Familienanamnese mit

Tabelle 6: Familienanamnese und VTE (aus [29])

Familienanamnese [a]	Fallzahl (%)		Odds Ratio (95 % CI)	
	Patienten mit VTE	Kontrollgruppe	Nach Stratum und Risikotyp	Relativ zur Gruppe ohne bekannte Risikofaktoren und negativer Familienanamnese
Keine bekannten Risikofaktoren				
Alle	n = 389	n = 1538		
Negative	261 (67,1)	1286 (83,6)	1 (Referenzwert)	1 (Referenzwert)
Positive				
Verwandte	128 (32,9)	252 (16,4)	2,5 (1,9–3,2)	2,5 (1,9–3,2)
Verwandte < 50 Jahren	53 (13,6)	98 (6,4)	2,7 (1,9–3,8)	2,7 (1,9–3,8)
> 1 Verwandte	23 (5,9)	27 (1,8)	4,2 (2,4–7,4)	4,2 (2,4–7,4)
Umweltrisikofaktoren [b]				
Alle	n = 823	n = 378		
Negative	596 (72,4)	310 (82,0)	1 (Referenzwert)	9,5 (7,8-11,5)
Positive				
Verwandte	227 (27,6)	68 (18,0)	1,7 (1,3–2,4)	16,4 (12,2–22,2)
Verwandte < 50 Jahren	107 (13,0)	27 (7,1)	2,1 (1,3–3,2)	19,5 (12,5–30,4)
> 1 Verwandte	39 (4,7)	4 (1,1)	5,1 (1,8–14,3)	48,0 (17,0–135,6)
Genetische Risikofaktoren [c]				
Alle	n = 130	n = 196		
Negative	71 (54,6)	150 (76,5)	1 (Referenzwert)	2,3 (1,7–3,2)
Positive				
Verwandte	59 (45,4)	46 (23,5)	2,7 (1,7–4,1)	6,3 (4,2–9,5)
Verwandte < 50 Jahren	33 (25,4)	15 (7,7)	4,6 (2,4–9,1)	10,8 (5,8–20,2)
> 1 Verwandte	14 (10,8)	6 (3,1)	4,9 (1,8–13,4)	11,5 (4,4–30,2)
Umwelt- und genetische Risikofaktoren				
Alle	n = 263	n = 47		
Negative	172 (65,4)	40 (85,1)	1 (Referenzwert)	21,2 (14,7–30,6)
Positive				
Verwandte	91 (34,6)	7 (14,9)	3,0 (1,3–7,0)	64,1 (29,4–139,8)
Verwandte < 50 Jahren	47 (17,9)	4 (8,5)	2,7 (0,9–8,0)	57,9 (20,7–162,1)
> 1 Verwandte	21 (8,0)	3 (6,4)	1,6 (0,5–5,7)	34,5 (10,2–116,5)

CI = Konfidenzintervall; [a] Venöse Thrombosen bei den Eltern, Brüdern und Schwestern; [b] Operationen, Unfälle, Immobilisierung, Schwangerschaft und Wochenbett innerhalb von 3 Monaten vor dem Indexzeitpunkt, Einnahme von oralen hormonalen Kontrazeptiva oder einer Hormontherapie zum Zeitpunkt des Indexzeitpunkt und Diagnose einer Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor und innerhalb von 6 Monaten nach dem Indexzeitpunkt; [c] Niedrige Spiegel an Antithrombin, Protein C, oder Protein S, Faktor-V-Leiden-Mutation bzw. Prothrombin-20210A-Mutation.

dem Auftreten von venösen Thrombosen. Das Risiko steigt mit der Anzahl der nachgewiesenen Risikofaktoren. Für Personen mit genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren und einer positiven Familienanamnese, war das Risiko bis zu 64-fach erhöht im Vergleich zu denjenigen, bei denen keine bekannten Risikofaktoren nachgewiesen wurden und eine negative Familienanamnese vorlag.

– **Schlussfolgerungen:** Die Familienanamnese ist ein Risikoindikator für eine erste Venenthrombose, unabhängig davon, ob andere Risikofaktoren nachgewiesen werden konnten. In der klinischen Praxis könnte die Familiengeschichte zur Risikobewertung von venösen Thrombosen nützlicher sein als die Thrombophiliediagnostik mit Labortesten.

Zusammenfassung

– Eine positive Familiengeschichte für venöse Thrombosen und Lungenembolien, die bei ca. 3 % der Frauen in fertilem Alter vorliegt, ist ein Risikofaktor für VTE.
– Familienanamnese für KHK: Erkrankungen bei den Eltern < 45 bzw. 50 Jahren: Herzinfarkt bei der Mutter, bei beiden Elternteilen: Schlaganfall, Thrombose, Thromboembolie, Herzinfarkt.
– Additiv können Erkrankungen bei den Großeltern und den Geschwistern der Eltern, sowie Geschwistern der Patientin gewertet werden.
– Bei der über das VTE-Risiko hinausgehenden KHK-Risikobewertung spielen noch Stoffwechselerkrankungen u. a. Fettstoffwechsel, Diabetes mellitus sowie Hypertonie etc. eine Rolle. Die positive Familienanamnese für einen fatalen Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor dem 50. Lebensjahr wird von ca. 2 % der Frauen in fertilem Alter berichtet und ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [9].
– Bei positiver Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, Frage der weiteren Abklärung per Labordiagnostik (z. B. Thrombophilie-Parameter bei venösen Thromboembolien;

Lipidstatus bei arteriellen Thromboembolien); evtl. Familiendiagnostik.
– Treffsicherheit der Familienanamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen als prädiktiver Parameter zur Beurteilung der Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Familie und bei der Patientin.

2.4.2. Risikofaktor Reisethrombose

Die folgende Analyse beruht auf einer Internetpublikation des Center of Disease Control 2010 (http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/deep-vein-thrombosis-pulmonary-embolism.aspx) unter Berücksichtigung von Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen von Anderson et al. [30], Goodacre et al. [31], Kuipers et al. [32, 33] und Geerts et al. [34].

Bekannte Risikofaktoren und verschiedene Formen des Reisens wurden untersucht. Eine bevölkerungsbezogene Fall-Kontrollstudie mit Erwachsenen, die wegen einer (ersten) VTE in der Vorgeschichte behandelt wurden, zeigte, dass Fernreisen (> 4 Stunden) das VTE-Risiko verdoppeln. Die Risikoerhöhung war in der ersten Woche nach der Reise am größten, blieb aber für 2 Monate weiterhin bestehen. Bei Flugreisen unterschied sich das Risiko nicht von Fahrten mit Bus, Bahn oder Auto, was darauf hindeutet, dass das erhöhte Risiko bei Flugreisen vor allem auf die längere Immobilität zurückzuführen ist. Zusätzliche Risikofaktoren sind eine Faktor-V-Leiden-Mutation, orale Kontrazeptiva bei Frauen, BMI > 30 kg/m^2 und eine Körpergröße > 190 cm. Einige dieser Effekte äußerten sich am stärksten bei Flugreisen. Darüber hinaus hatten Personen mit einer Körpergröße < 160 cm erst nach längeren Flugreisen ein erhöhtes VTE-Risiko. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass zusätzliche Faktoren im Zusammenhang mit Flugreisen für das erhöhte Risiko einer VTE eine Rolle spielen.

2.4.2.1. Klinische Studien

Zwei neuere retrospektive Kohortenstudien befassen sich mit der Frage der Flugreisen-assoziierten Häufigkeit einer VTE.

Die erste Studie ist eine Kohortenstudie mit 2630 gesunden, niederländischen Verkehrspiloten [35]. Die Inzidenz von VTE in dieser Gruppe betrug 0,3 pro 1000 Personenjahre. Wenn die Daten nach Alter und Geschlecht adjustisiert wurden, war die Rate nicht anders als in der allgemeinen niederländischen Bevölkerung. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der VTE-Indzidenz bei den Piloten und den Flugstunden.

Die zweite Studie untersuchte 8755 Beschäftigte mehrerer internationaler Organisationen [32]. Die Häufigkeit einer VTE nach Flügen > 4 Stunden betrug 1,4 pro 1000 Personenjahre. Das absolute Risiko für VTE wurde mit 1 pro 4656 Flügen angegeben. Die VTE-Rate bei Frauen war höher, insbesondere, wenn diese orale hormonale Kontrazeptiva einnahmen. Die Inzidenz war auch höher bei Personen mit einem BMI > 25 kg/m^2 und einer Körpergröße < 1,65 m oder > 1,85 m. Das VTE-Risiko steigt mit der Flugdauer und mit der Anzahl der Flüge, die der Arbeitnehmer während eines 8-wöchigen Zeitraums machte; das VTE-Risiko war verdreifacht bei Personen, die 5 oder mehr Langstreckenflüge (> 4 Stunden) machten. Jeder weitere Flug erhöhte das Risiko für VTE um das 1,4-Fache. Das VTE-Risiko war am höchsten in den ersten 2 Wochen nach einem Langstreckenflug und sank nach 8 Wochen wieder auf das Niveau der Ausgangswerte. Beide Studien untersuchten Bevölkerungsgruppen, die jünger (Durchschnittsalter 35–40 Jahre) und gesünder waren als die allgemeine Bevölkerung und sind daher nicht übertragbar auf eine Bevölkerungsgruppe mit einem erhöhten Risiko.

2.4.2.2. Vorbeugende Maßnahmen für Reisende

Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien wurden durchgeführt, um die Wirkung von prophylaktischen Maßnahmen auf das VTE-Risiko nach einer Flugreise zu beurteilen [36]: Alle Studien untersuchten das Risiko einer asymptomatischen tiefen Venenthrombose (DVT) bei Reisenden bei Flügen > 7 Stunden. Alle Reisenden wurden aufgefordert, während des Fluges regelmäßig Übungen zu machen und nur alkoholfreie Getränke zu trinken. Durch Ultraschalluntersuchung im Zeitfenster von 90 Minuten bis 48 Stunden nach dem Flug wurde untersucht, ob eine tiefe Beinvenenthrombose aufgetreten war. Als Interventionsmaßnahmen wurde die Wirkung von Kompressionsstrümpfen, Aspirin, niedermolekularem Heparin und verschiedenen natürlichen Extrakten mit gerinnungshemmenden Eigenschaften untersucht. Ein signifikanter Effekt wurde bei keiner der pharmakologischen Interventionen gesehen. Durch Kompressionsstrümpfe (10–20 mmHg und 20–30 mmHg) wurde das Risiko von asymptomatischen DVT reduziert. Allerdings entwickelten 4 Reisende nach Tragen von Kompressionsstrümpfen in einer Studie eine oberflächliche Thrombophlebitis. Eine symptomatische DVT und Lungenembolie wurde bei keinem der Reisenden beobachtet, die an den Studien teilnahmen. Alle Reisende sollten genügend Flüssigkeit trinken, locker sitzende Kleidung tragen, und sich bemühen, die Füße in regelmäßigen Abständen während Fernreisen zu beugen und zu strecken. Kompressionsstrümpfe erwiesen sich günstig, wenn noch andere Risikofaktoren für eine VTE vorlagen. Derzeit liegen keine überzeugenden Daten vor, dass pharmakologische Interventionen das Risiko einer VTE während Reisen signifikant verringern.

Zusammenfassende Empfehlungen zur Vermeidung einer VTE bei Fernreisen [34, 37]:
– Für Reisende, die > 8 Stunden im Flugzeug sind, werden folgende allgemeine Maßnahmen empfohlen: Vermeidung einer zu engen Bekleidung um die unteren Extremitäten oder die Taille, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und häufige Kontraktionen der Wadenmuskulatur (Grad 1C).
– Für Fernreisende mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine VTE werden im Allgemeinen die oben aufgeführten Maßnahmen empfohlen. Wird eine aktive Thromboseprophylaxe wegen eines erhöhten VTE-Risikos in Betracht gezogen, können ordnungsgemäß angepasste Kompressionsstrümpfe (GCS), die im Bereich des Sprunggelenks einen Kompressionsdruck von 15–30 mmHg erzeugen (Grad 2C), oder die Gabe eines niedermolekularen Heparins (NMH) als Spritze in Einzeldosis vor dem Abflug empfohlen werden (Grad 2C).
– Für Fernreisende wird der Einsatz von Aspirin zur Prävention von Venenthrombosen nicht empfohlen (Grad 1B).

Risikogruppen für eine Reise-assoziierte Thromboembolie entsprechend dem internationalen Konsensuspapier von Schobersberger et al. [38]:

Gruppe 1: Niedriges Risiko

Langstreckenreisende ohne Risikofaktoren aus der Gruppe 2 oder 3

Tabelle 7: VTE-Risiko bei verschiedenen Operationen ohne vorherige Prophylaxe (nach [39, 40])

Risikokategorie	Tiefe Venenthrombose (%)		Lungenembolie (%)	
	Unterschenkel	Proximal	Klinisch	Tödlich
Niedriges Risiko	2,0 %	0,4 %	0,2 %	< 0,01 %
kleinere operative Eingriffe, Alter < 40 Jahre, keine zusätzlichen Risikofaktoren*				
Mittleres Risiko	10–20 %	2–4 %	1–2 %	0,1–0,4 %
kleinere operative Eingriffe mit zusätzlichen Risikofaktoren* oder operative Eingriffe bei Personen im Alter von 40–60 Jahren ohne zusätzliche Risikofaktoren				
Hohes Risiko	20–40 %	4–8 %	2–4 %	0,4–1,0 %
operative Eingriffe bei Patienten > 60 Jahre oder operative Eingriffe bei Patienten im Alter von 40–60 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren*				
Höchstes Risiko	40–80 %	10–20 %	4–10 %	0,2–5 %
operative Eingriffe bei Patienten > 40 Jahre mit multiplen Risikofaktoren* oder Hüft- oder Knieoperationen, Hüftfrakturen oder Polytrauma oder operative Eingriffe an der Wirbelsäule				

* Zusätzliche Risikofaktoren (einer oder mehrere): höheres Lebensalter, Krebserkrankung, venöse Thromboembolie in der Anamnese, Übergewicht, Herzerkrankung, Paralyse oder nachgewiesene Thrombophilie-Faktoren (z. B. Protein-C-Mangel, Faktor-V-Leiden u. a.)

Gruppe 2: Mittleres Risiko
Vorliegen von 2 oder mehr der folgenden Faktoren:
- Orale Kontrazeption
- Hormonersatztherapie
- Schwangerschaft oder Wochenbett
- Familienanamnese für eine venöse Thromboembolie
- Dokumentiere Thrombophilie
- Ausgeprägte Varikosis, chronische venöse Insuffizienz
- Adipositas (BMI > 30)
- Alter > 60 Jahre

Gruppe 3: Hohes Risiko
- Z. n. venöser Thromboembolie
- Manifeste maligne oder andere schwere Erkrankung
- Immobilisation, z. B. durch einen Gips
- kürzlich durchgeführte große OP.

2.4.3. Risikofaktor Operationen

Perioperativer Umgang mit hormonellen Kontrazeptiva:

Das *American College of Chest Physicians* [34] unterscheidet 3 Risikokategorien von Operationen:

Niedriges Risiko: Kleinere operative Eingriffe bei ansonsten gesunden, mobilen Patienten.

Mittleres Risiko: Die meisten allgemeinchirurgischen, offenen gynäkologischen und urologisch-operativen Eingriffe.

Hohes Risiko: Hüft- und Kniegelenkendoprothesen, Hüftfrakturen und Verletzungen des Rückenmarks. Die Thromboserisiken sind in Tabelle 7 wiedergegeben [40].

Jede Form der kombinierten hormonellen Kontrazeption erhöht das Thromboserisiko.

Im Einklang mit der aktuellen deutschen Leitlinie für Thromboseprophylaxe wird jedoch ein Absetzen der COC vor operativen Eingriffen nicht mehr empfohlen. Grund für diese Empfehlung ist der lange hyperkoagulatorische Überhang von etwa 6 Wochen nach Absetzen dieser Präparate und das Risiko ungeplanter Schwangerschaften. Vielmehr soll den Patientinnen postoperativ eine suffiziente Thromboseprophylaxe angeboten werden (lt. aktuell gültiger Leitlinie für Thromboseprophylaxe).

Zitat aus der AWMF-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ (www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/ll-liste/deutsche-gesellschaft-fuer-chirurgie.html). „Prospektive Daten zeigen, dass Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva in der postoperativen Phase einen leichten Anstieg der Thromboserate von 0,5 % auf 0,96 % haben [41]. Trotz eines großen Patientinnenkollektives von mehr als 17.000 Frauen erreicht dies keine statistische Signifikanz.“ „Das Risiko einer ungeplanten Schwangerschaft bei Absetzen der oralen Kontrazeptiva vor einem operativen Eingriff sollte in Bezug auf die Senkung des Thromboserisikos abgewogen werden [42]. Eine Unterbrechung der Einnahme der Kontrazeptiva ist nicht zu empfehlen. Anwenderinnen von hormonalen Kontrazeptiva sollten bei größeren operativen Eingriffen eine medikamentöse und physikalische Thromboseprophylaxe erhalten [42].

In der LASS-Studie (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676065) wurde ein 7-fach erhöhtes VTE-Risiko bei OC-Nutzerinnen in den ersten 3 Monaten nach großen chirurgischen Eingriffen beobachtet [43]. Aus Sicht der Autoren sollte daher in den (seltenen) Fällen, in denen bei fertilen Frauen große operative Eingriffe langfristig geplant werden (z. B. Hüft- oder Kniegelenkersatz), ein Absetzen des OCs mindestens 6 Wochen vor OP erwogen werden. In diesen Fällen sollte mit dem Wiederbeginn der COC-Nutzung auch 3 Monate gewartet werden.Ein Wiederbeginn oder Erstbeginn der hormonalen Kontrazeption nach kleineren Eingriffen könnte 14 Tage nach einer Entlassung aus stationärer Behandlung oder nach einem ambulanten Eingriff erfolgen.

2.4.4. Zusammenfassung
- Nach Absetzen oraler hormonaler Kontrazeptiva normalisieren sich bestimmte Gerinnungsfaktoren erst während 2–3 Monaten.
- Vor jeder Operation sollte der Operateur die Patientin über die Anwendung der Pille, Vaginalring oder Kontrazeptionspflaster sowie andere Formen der hormonalen Kontrazeption befragen.
- Bei Frauen mit oralen Kontrazeptiva ist auf eine perioperative Thromboembolieprophylaxe entsprechend der deutschen S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboemoblie zu achten.

2.5. Diagnose der Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Die korrekte Diagnostik einer Beinvenenthrombose ist Voraussetzung für eine adäquate Therapie und zur Vermeidung nachfolgender Lungenembolien.

Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Beinvenenthrombose und Lungenembolie werden von den Fachgesellschaften Diagnose-Algorithmen empfohlen, durch deren konsequenten Einsatz die Letalität von VTE gesenkt werden kann [44]. Diese Algorithmen umfassen:
- **Klinische Diagnostik:** Die klinische Wahrscheinlichkeit einer Beinvenen-

thrombose oder Lungenembolie kann durch den Wells-Score (Tab. 3, 4) ermittelt werden und sollte dokumentiert werden. Der Wells-Score umfasst typische klinische Symptome einer VTE und schließt die Begutachtung des betroffenen Körperteils, den Tastbefund sowie Risikofaktoren für eine VTE ein. Da die klinische Untersuchung allein nicht geeignet ist eine VTE nachzuweisen oder auszuschließen, schließt sich eine weitere Diagnostik (bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit die D-Dimer-Bestimmung bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit die bildgebende Diagnostik) an.

– **Labordiagnostik:** Hilfreich zum Ausschluss einer VTE ist die Bestimmung der D-Dimer-Konzentration im Blut. Der Test soll erst nach Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer VTE eingesetzt werden. D-Dimere entstehen als Spaltprodukte bei der Proteolyse von quervernetztem Fibrin. Sie zeigen eine gesteigerte Fibrinbildung mit sekundärer Fibrinolyse, wie sie bei einer VTE auftritt, an. Ist der Test negativ, schließt dies das Vorliegen einer Venenthrombose mit hoher Sicherheit aus. Aber die Sensitivität einzelner D-Dimer-Teste für den Nachweis einer VTE ist unterschiedlich und meist nicht 100 %. Daher ist zum Ausschluss einer VTE die Kombination mit einem Score (Wells-Score) für die klinische Wahrscheinlichkeit einer VTE notwendig. Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit einer VTE nach Wells-Score und einer D-Dimer-Konzentration im Normalbereich kann eine VTE ausgeschlossen werden. Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit aber erhöhten D-Dimeren muss eine weitere Diagnostik veranlasst werden. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für eine VTE und D-Dimeren im Normalbereich muss ebenfalls eine weitere Diagnostik zum Ausschluss oder Nachweis einer VTE durchgeführt werden. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit kann demzufolge auf eine Bestimmung der D-Dimere verzichtet und direkt eine weitere bildgebende Diagnostik durchgeführt werden.
Erhöhte D-Dimer-Werte müssen jedoch nicht immer Zeichen einer Venenthrombose sein. Sie können auch aus anderen Gründen erhöht sein, z. B. nach einer Operation, bei einer Infektion, nach einer Verletzung oder bei Tumorerkrankungen. Ist der D-Dimer-Test positiv, muss eine weitere Diagnostik zum Ausschluss bzw. Nachweis einer VTE durchgeführt werden.

– **Bildgebende Verfahren:** Die eigentliche Diagnostik einer Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie erfolgt durch bildgebende Verfahren. Goldstandard für die TVT-Diagnose in der täglichen Praxis ist die nicht-invasive Bildgebung per Ultraschall, die Kompressionssonographie (Abb. 6). Im Gegensatz zur Röntgendiagnostik mit Kontrastmittel (Phlebographie) ist sie für den Patienten deutlich weniger belastend.
– Zur **Diagnose** der Lungenembolie wird bei hämodynamisch stabilen Patienten in der Regel die Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie eingesetzt. Auch die Bildgebung per Ventilations-/Perfusionsszintigraphie ist möglich. Bei der Szintigraphie ist allerdings mit einem höheren Anteil diagnostisch nicht verwertbarer Befunde zu rechnen. Eine Pulmonalisangiographie ist heute nur noch selten indiziert. Die Echokardiographie dient dem Nachweis bzw. Ausschluss einer Rechtsherzbelastung.

Zusammenfassung
– Zur **Diagnostik** der Beinvenenthrombose und Lungenembolie sollten Algorithmen eingesetzt werden, die die klinische Wahrscheinlichkeit einer VTE, die Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sowie bildgebende Verfahren umfassen.
– **Tiefe Beinvenenthrombose:** Goldstandard für die TVT-Diagnose in der täglichen Praxis ist die nicht-invasive Bildgebung per Ultraschall als eine Kompressionssonographie.
– **Lungenembolie:** Nicht-invasive bildgebende Diagnostik der Lungenembolie durch Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie oder Ventilations-/Perfusionsszintigraphie. Echokardiographie zum Nachweis einer Rechtsherzbelastung

2.6. Zusammenfassung

Häufigkeit und Bedeutung:
In der Europäischen Union treten geschätzt pro Jahr ca.1,1 Millionen venöse Thromboembolien (einschließlichTVT und Lungenembolie) auf, verbunden mit über 150.000 Todesfällen [2]. Danach ist die VTE als schwerwiegendes Gesundheitsproblem charakterisiert, dem in der EU jährlich mehr Menschen zum Opfer fallenals durch Brustkrebs, HIV/AIDS und Verkehrsunfälle. Allerdings ist das Risiko in sehr hohem Maße mit Alter und Hospitalisierung [3–5, 7] assoziiert, sodass VTE für bestimmte Bevölkerungsgruppen ein immenses Risiko darstellen, während der überwiegende Teil der jüngeren Bevölkerung nur ein sehr geringes Risiko trägt.

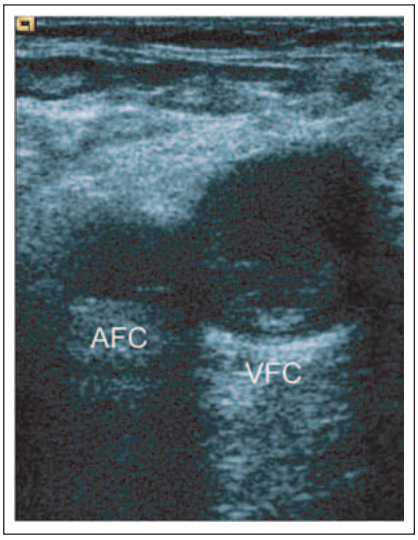


Abbildung 6: Diagnose einer Beinvenenthrombose durch Kompressionssonographie. Thrombose der V. femoralis communis (VFC) rechts. Die rechte V. femoralis communis ist aufgetrieben und lässt sich im Querschnitt nicht komprimieren. (AFC = Arteria femoralis communis). (Quelle: B. Luxembourg).

Mortalität:
Bei rund jedem zehnten Patienten, der im Krankenhaus stirbt (1 % aller aufgenommenen Patienten), ist eine Lungenembolie die Ursache [8].

Altersabhängigkeit bei Frauen (pro 10.000 Frauen/Jahr):
< 20: 4,3; 20–29: 8; 30–39: 13; 45–50: 23,9; > 50: 50,1) [9].

Symptome der TVT und Lungenembolie:
– Die venöse Thromboembolie ist ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild, da Symptome oft unspezifisch sind oder sogar initial fehlen können.
– Typische Symptome einer Beinvenenthrombose sind Schmerz, Druckempfindlichkeit, Ödem, Umfangsdifferenz zyanotische Verfärbung der Haut und/oder dilatierte oberflächliche Venen am betroffenen Bein.
– Bei bettlägerigen Patienten verläuft die TVT wegen des verminderten hy-

drostatischen Drucks oft asymptomatisch.
– Das größte mit einer TVT verbundene Risiko ist die Entwicklung einer Lungenembolie. Typische Symptome einer Lungenembolie sind Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Husten, Hämoptoe, therapieresistente Pneumonie, Tachykardie und/oder die Synkope. Die Lungenembolie ist oft ein mehrzeitiges Geschehen und die Symptome sind oft initial nur vage oder gar nicht vorhanden. Der Tod kann plötzlich und unerwartet eintreten.

Risikofaktoren:
– Zahlreiche angeborene und erworbene Risikofaktoren können zu einer VTE beitragen. Typischerweise ist es mehr als ein Faktor, der zur Pathogenese einer VTE beiträgt, die VTE ist ein multifaktorielles Geschehen.
– Das Risikoprofil sollte für jeden Patienten ermittelt und in typischen Risikosituationen wie z. B. Operation, Immobilität, an eine Thromboseprophylaxe gedacht werden
– Zahlreiche Thrombophiliefaktoren erhöhen das individuelle Risiko.
– Orale hormonale Kontrazeptiva und eine Hormonersatztherapie erhöhen ebenfalls das Risiko um den Faktor 2–6 bei Gesunden und wirken multiplikativ bei Patientinnen mit nachgewiesen Thrombophiliefaktoren.

Risikofrüherkennung:
– Familienanamnese: Die Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen auch in Bezug auf VTE ist ein wichtiges Instrument zur Früherkennung einer familiären Belastung.
– Reisethrombose: Das VTE-Risiko wird durch Langstreckenreisen ab 4 Stunden, egal ob im Flugzeug, Auto oder Bus, erhöht. Bei Reisen > 8 h wird stets empfohlen Allgemeinmaßnahen (z. B. Bewegung, ausreichende Hydratation) zu beachten. Nur bei Hochrisikopatienten wird zusätzlich eine Thromboseprophylaxe mit geeigneten Kompressionsstrümpfen oder eine Heparinprophylaxe (NMH) empfohlen; Aspirin wird nicht empfohlen. Für Patientinnen mit oralen Kontrazeptiva ohne weitere TVT-Risikofaktoren besteht i. d. R. nur niedriges bis mittleres Thromboserisiko bei Langstreckenreisen. Vor Reisen sollte darauf geachtet werden, ob weitere Risikofaktoren vorliegen, die eine andere Risikoeinstufung begründen könnten.

Diagnostik:
– Zur Diagnostik der Beinvenenthrombose und Lungenembolie sollten Algorithmen eingesetzt werden, die die klinische Wahrscheinlichkeit einer VTE (Wells-Score), die Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sowie bildgebende Verfahren umfassen.
– Tiefe Beinvenenthrombose: Goldstandard für die TVT-Diagnose in der täglichen Praxis ist die nicht-invasive Bildgebung per Ultraschall als eine Kompressionssonographie.
– Lungenembolie: Nicht-invasive bildgebende Diagnostik der Lungenembolie durch Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie oder Ventilations-/Perfusionsszintigraphie. Echokardiographie zum Nachweis einer Rechtsherzbelastung.

Leitlinien zur Thromboseprophylaxe:
Die Konsensusleitlinien des *„American College of Chest Physicians“* (ACCP) [34] werden alle 2–3 Jahre überarbeitet und gelten international als Standard. Nationale Leitlinien, publiziert durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), müssen vorrangig beachtet werden. Die deutsche S3-Leitlinie zur Thromboseprophylaxe wurde 2009 erstellt [45]. Die deutsche S2-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie wurde 2010 durch die AWMF veröffentlicht.

2.7. Wichtige Internetadressen
– Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)
http://www.awmf. org/
www.internisten-im-netz.de/_was-ist-eine-thrombose_472.html
– Deutsche Venen-Liga e.V. Sonnenstraße 6, D-56864 Bad Bertrich, Tel.: 02674/14 48, Fax: 02674/91 01 15, E-Mail: info@venenliga.de
www.venenliga.de
– Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin, Luisenstr. 58/59, D-10117 Berlin, E-Mail: info@dga-gefaessmedizin.
www.dga-gefaessmedizin.de
– Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e.V., Postfach 4038, D-69254 Malsch, Tel.: 07253/262 28, Fax: 07253/27 81 60
www.geocities.com/HotSprings/1546/ Liga.html
– Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V., Friedrich-Ebert-Ring 38, D-56068 Koblenz, Tel.: 0261/30 92 31, Fax: 0261/309232, E-Mail: info@dgpr.de
www.dgpr.de
– Thrombose-Initiative e.V. c/o Euro RSCG ABC GmbH, Kaiserswerther Str. 135, D-40474 Düsseldorf, Tel.: 0211/91 49-711, Fax: 0211/91 49-855, E-Mail: info@thrombose-initiative.de
www.thrombose-initiative.de
– Deutsche Gesellschaft für Phlebologie
www.phlebology.de

3. Labordiagnostik und Beratung der Patientin

3.1. Allgemeine Vorbemerkungen
Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der Umweltfaktoren, erworbene Risikofaktoren wie Alter, Übergewicht, orale Kontrazeptiva und Immobilisation, sowie familiär vererbbare Risikofaktoren eine Rolle spielen. Zur Abklärung der genetischen Faktoren einer VTE wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die von Kandidatengen-Studien bis zu genomweiten Assoziationsstudien reichen. Hierbei fand man, dass genetische Varianten entweder zu einem Überschuss eines prothrombotischens Faktors oder zu einem Mangel eines antithrombotischen Faktors führen. Die Faktor-V-Leiden-Mutation ist der häufigste und am besten untersuchte, genetische Prädispositionsfaktor für VTE, gefolgt von der Prothrombin-Mutation G20210A und einem Mangel an Protein S, Protein C und Antithrombin [46].

Es wurde eine Vielzahl weiterer Laborparameter und genetischer Varianten in Bezug auf das Risiko für venöse Thromboembolien untersucht. Diese haben bisher keinen Eingang in das Thrombophilie-Screening in der Routine gefunden, da ihre Bedeutung für Therapieentscheidungen in der täglichen Praxis unklar ist. So ist zum Beispiel bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem VTE-Risiko besteht. Träger mit der Blutgruppe 0 oder A2 weisen ein

Tabelle 8: Indikationen für die Thrombophilie-Diagnostik

- Thromboembolie in jungem Lebensalter
- Abklärung unklarer rezidivierender Thromboembolien
- Patientin mit Z. n. Thrombose in atypischer Lokalisation (Sinusvenen-, Mesenterialvenenthrombose etc.)
- Verdacht auf Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern (z. B. Patientin mit systemischem Lupus erythematodes) oder ein Antiphospholipid-Syndrom
- 3 oder mehr Spontanaborte (bei individueller Fragestellung und erheblichem Leidensdruck ggf. auch schon nach 2 Spontanaborten)
- Nach einer Totgeburt
- Vor oraler Kontrazeption bei familiärer Thromboseneigung (Angehörige 1. und ggf. 2. Grades mit Thromboembolien vor dem 50. Lebensjahr)
- Patientin mit Z. n. Thromboembolie und Schwangerschaft bzw. Schwangerschaftswunsch

Tabelle 9a: Klinisch relevante Thrombophilie-Marker

- APC-Resistenz als Suchtest für das Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation, alternativ gleich genetische Testung auf Faktor-V-Mutation-Leiden
- Prothrombin-Mutation G20210A
- Antithrombin-Aktivität
- Protein-C-Aktivität
- Protein-S-Aktivität
- Faktor VIII
- Antiphospholipid-AK (Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-AK, Anti-β2-Glykoprotein-I-AK)

niedrigeres VTE-Risiko auf im Vergleich zu Personen mit anderen Blutgruppen [47]. Diese Assoziation beruht unter anderem auf höheren von-Willebrand-Faktor- und Faktor VIII-Spiegeln – 2 bekannte Risikofaktoren für eine VTE – bei Patienten, die nicht die Blutgruppe 0 oder A2 aufweisen. Wie und ob sich das VTE-Risiko unter oralen Kontrazeptiva verändert, ist unklar. Bei der Verordnung oraler Kontrazeptiva spielt die Blutgruppe daher keine Rolle. Genetische Polymorphismen sind oft nur mit einem gering erhöhten Thromboserisiko assoziiert. Zum Beispiel wurde vor Kurzem eine Assoziation zwischen Polymorphismen in der *CYP4V2*-Region und dem VTE-Risiko beschrieben, allerdings war das VTE-Risiko nur gering erhöht (Odds Ratios zwischen 1,14 und 1,39) [48]. Darüber hinaus wurde das VTE-Risiko durch Adjustierung für andere VTE-Risikofaktoren weiter abgeschwächt [48].

Diese Beispiele zeigen, dass eine Vielzahl genetischer Determinanten am VTE-Risiko beteiligt ist, diese in der klinischen Praxis aber keine Rolle spielen, da völlig unklar ist, welchen Einfluss sie auf das VTE-Risiko unter oraler Kontrazeption haben.Verschiedene individuelle Risiken erhöhen im Zusammenspiel mit den genetischen Thrombophiliefaktoren das VTE-Risiko. Zum Beispiel haben Träger der Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-Mutation G20210A ein mehrfach erhöhtes VTE-Risiko, wenn die Patientinnen gleichzeitig orale hormonale Kontrazeptiva [49, 50], oder eine Hormonersatztherapie einnehmen [51] oder Zigaretten rauchen [52]. Dies spricht dafür, dass bei vielen Individuen ein genetischer Thrombophiliefaktor allein nicht ausreicht, um eine VTE auszulösen. Die Akkumulation von Risikofaktoren, die ggf. auch nur passager auftritt, kann jedoch eine VTE auslösen. Wichtiger als die Bestimmung einer Vielzahl von Polymorphismen ist daher im klinischen Alltag eine Erhöhung des VTE-Risikos durch erworbene Risikofaktoren zu erkennen und zu vermeiden.

3.2. Indikationen zur Thrombophiliediagnostik

Eine Thrombophilie-Diagnostik sollte nur dann durchgeführt werden, wenn das Ergebnis in Hinblick auf Familie, Lebenssituation der Patientin, Alter, Kinderwunsch etc. eine klinische Konsequenz hat. Aus Sicht des Frauenarztes sollte eine Thrombophiliediagnostik bei einem der folgenden Symptome oder Krankheitsbilder durchgeführt werden, siehe Tabelle 8.

3.3. Labordiagnostik zur Abklärung des Thrombophilierisikos

Bei laboranalytischer Testung auf Thrombophilie sollten folgende Parameter untersucht werden (Tab. 9b) [53]. Während also von einem allgemeinen Screening der Bevölkerung abgeraten wird, ist ein Thrombophilie-Screening bei Risikogruppen, z. B. Frauen mit positiver Familienanamnese (gehäuftes Auftreten von Thromboembolien bei Verwandten 1. Grades oder Thromboembolien in jungem Lebensalter bei Verwandten 1. Grades) vor Verordnung oraler Kontrazeptiva sinnvoll. Auch die Kumulation von Risikofaktoren kann eine Kontraindikation für die Verordnung oraler Kombinationskontrazeptiva darstellen. Hier sind v. a. kardiovaskuläre Risikofaktoren zu nennen, die mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien einhergehen (z. B. Alter > 35 Jahre plus starker Nikotinabusus oder Vorliegen multipler kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Adipositas, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus oder bekannte Hyperlipidämie). Je nach Situation ist daher eine Zusatzdiagnostik sinnvoll: u. a. Blutzucker, ggf. HbA1c, Lipidstatus, Lipoprotein (a), Schilddrüsenhormone, Homocystein, CRP, Blutbild, Kreatinin. Bei erhöhtem Homocystein ggf. Abklärung der Ursache der Hyperhomocysteinämie; therapeutischer Nutzen einer Behandlung mit Folsäure, Vitamin B6 und B12 bei leichter bis mittelschwerer Hyperhomocysteinämie nicht belegt für Gefäßverschlüsse. Auch für eine Vitaminbehandlung zur Senkung des Abortrisikos gibt es keine randomisierten Interventionsstudien.

3.4. Präanalytik bei Thrombophilie-Diagnostik

Was muss bei der Blutabnahme bzw. bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden?Viele Zustände und Medikamente beeinflussen einige Thrombophilie-Parameter. Dies sind insbesondere Schwangerschaft und Wochenbett, Einnahme von Ovulationshemmern und Anwendung bzw. Einnahme von Antikoagulantien sowie Akut-Phase-Reaktionen. Die möglichen Beeinflussungen sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Nicht beeinflusst werden folgende Parameter:

- Molekulargenetik (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation G20210A)
- Antiphospholipid-AK (Antikardiolipin-Antikörper, β2-Glykoprotein-Antikörper) außer Lupus-Antikoagulans.

Tabelle 9b: Diagnostische Tests zur Feststellung einer Thrombophilie. Nach [53].

Test	Genetische Grundlage der Untersuchung	Beeinflussung des Laborergebnisses durch bestimmte Erkrankungen oder Situationen	Störgrößen, die die korrekte Bestimmung der Thrombophilie-Parameter stören können
Große Bedeutung			
Erhöhte APC-Resistenz	Faktor-V-Leiden-Mutation (andere Polymorphismen/ Mutationen spielen in der Routinediagnostik keine Rolle), Protein-S-Mangel.	Lupus-Antikoagulantien, Autoantikörper gegen Protein C. Nur in bestimmten Testverfahren: Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, erhöhte Faktor-VIII-Spiegel, Gerinnungsfaktorenmangel.	Lupus-Antikoagulantien, Thrombin-Inhibitoren, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, Vitamin-K-Antagonisten, Heparin in hoher Konzentration.
Faktor-V-Leiden-Mutation (heteroygot/homozygot)	G1691A im Exon 10 des Faktor-V-Gens.		Genanalytik bei Z.n. Lebertransplantation und allogener Stammzelltransplantation nicht geeignet.
Prothrombin-Mutation	G20210A im nicht-kodierenden Bereich des Prothrombin-Gens.		Genanalytik bei Z.n. Lebertransplantation und allogener Stammzelltransplantation nicht geeignet.
Erhöhter Faktor-VIII-Spiegel		Körperlicher und psychischer Stress, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, höheres Lebensalter, Akut-Phase-Reaktion, Lebererkrankungen, Therapie mit Kortikoiden, Cushing-Syndrom, Hyperthyreose.	Lupus-Antikoagulantien, unfraktioniertes Heparin in therapeutischer Dosierung. Thrombin-Inhibitoren und direkte Faktor-Xa-Inhibitoren können Testverfahren zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität stören.
Lupus-Antikoagulantien		Infektionen	Heparine in hoher Konzentration, Vitamin-K-Antagonisten, Thrombin-Inhibitoren, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren.
Antikardiolipin- und β2-Glykoprotein-Antikörper		Infektionen	
Mittlere Bedeutung			
Protein-C-Mangel	> 250 verschiedene Mutationen.	Akute Thrombose, Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, Vitamin-K-Mangel, Lebererkrankungen, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung, Autoantikörper gegen Protein C.	
Protein-S-Mangel	> 200 verschiedene Mutationen.	Akute Thrombose, Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, Vitamin-K-Mangel, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Lebererkrankungen, Malignome, Therapie mit Asparaginase, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung, chron. entzündliche Darmerkrankungen, HIV, nephrotisches Syndrom, Autoantikörper gegen Protein S (z. B. bei Lupus erythematodes).	Lupus-Antikoagulantien, Thrombin-Inhibitoren. Heparin und die Faktor-V-Leiden-Mutation können Testverfahren zur Bestimmung der Protein-S-Aktivität stören.
Antithrombin-Mangel	> 200 verschiedene Mutationen.	Akute Thrombose, Heparin-Therapie, Präeklampsie, Lebererkrankungen, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung, nephrotisches Syndrom, Therapie mit Asparaginase, exsudative Enteropathie, große Operation.	Thrombin-Inhibitoren und direkte Faktor-Xa-Inhibitoren können Testverfahren zur Bestimmung der AT-Aktivität stören.
Geringe Bedeutung			
Erhöhter Homocystein-Spiegel	Mutationen der Gene, die für die Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) und die Cystathionin-β-Synthase kodieren.	Mangel an Folsäure, Vitamin B6, Vitamin B12, höheres Lebensalter, Nierenerkrankung, Rauchen, Hypothyreose, Malignome, Medikamente (z. B. MTX, Phenytoin).	
Dysfibrinogenämie	> 200 verschiedene Mutationen.	Lebererkrankungen, disseminierte intravasale Gerinnung.	Thrombin-Inhibitoren

Tabelle 10: Einfluss von verschiedenen Gestagenen der zweiten und dritten Generation, reinen Gestagen-Präparaten, Schwangerschaft, Vitamin-K-Antagonisten und Akute-Phase-Reaktion während einer Thrombose auf verschiedene Gerinnungsparameter

	Protein S	Protein C	Antithrombin	D-Dimere	Lupus-Antikoagulans	Faktor VIII
OVH 2. Generation	Abfall möglich	Leichter Anstieg möglich	–	Leichter Anstieg möglich	–	Leichter Anstieg möglich
OVH 3. Generation	Abfall	Leichter Anstieg möglich	Leichter Anstieg möglich	Leichter Anstieg möglich	–	Anstieg
Reine Gestagen-Pille	Anstieg möglich	Leichter Abfall möglich	–	–	–	–
Schwangerschaft und Wochenbett (bis 6 Wochen postpartal)	Starker Abfall möglich	– (Leichter Anstieg am Ende der Schwangerschaft möglich)	–	Deutlicher Anstieg mit zunehmender Schwangerschaftsdauer	–	Deutlicher Anstieg
Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin)	Deutlicher Anstieg	Deutlicher Anstieg	–	Nach Absetzen der Medikation Anstieg möglich	Falsch positive Ergebnisse möglich, falls diagnostische Vorgaben nicht beachtet werden (Bestätigungs- und Mixing teste)	–
Heparinbehandlung	–	–	Abfall möglich	Nach Absetzen der Medikation Anstieg möglich	Falsch positive Ergebnisse möglich, falls diagnostische Vorgaben nicht beachtet werden (Bestätigungs- und Mixing teste)	Test meist aPTT-abhängig, daher bei unfraktionierten Heparinen Beeinflussung möglich, wenn kein Heparinneutralisator verwendet wird
Akute Phase, akute Thrombose	Verbrauchsbedingter leichter Abfall möglich	Verbrauchsbedingter leichter Abfall möglich	Leichter Abfall möglich	Erhöht	–	Oft stark erhöht

OVH = Ovulationshemmer; – = kein Einfluss

In Abhängigkeit vom verwendeten Testverfahren kann die APC-Resistenz durch Schwangerschaft und orale Kontrazeptiva sowie hohe Dosen unfraktioniertes Heparin beeinflusst werden. Allerdings stehen auch Testverfahren zur Verfügung, die diesen Einflüssen nicht unterliegen (dies kann vom jeweiligen Labor mitgeteilt werden). Es sollte daher darauf geachtet werden, falls möglich, die Thrombophilie-Diagnostik außerhalb o. g. Beeinflussungen durchzuführen. **Falls dies nicht möglich ist, bitte immer dem untersuchenden Labor die klinische Situation mitteilen (z. B. Schwangerschaftswoche, aktuelle Medikation)** und den Befund von einem erfahrenen Hämostaseologen beurteilen lassen.

3.4.1. Welches Material muss eingesandt werden?

Welches Material eingesandt werden muss, ist aus Tabelle 11 zu entnehmen.

3.4.2. Kostenübernahme

Die Labordiagnostik Thrombophilie bei einem Verdacht (Eigen- oder Familienanamnese positiv) ist eine GKV-Leistung, das reine Screening eine IGeL-Leistung. Die Thrombophiliediagnostik belastet das kassenärztliche Budget über die Ausnahmeziffer 32011 nicht. Diese Ausnahmeziffer betrifft „die therapiepflichtige hämolytische Anämie, Diagnostik und Therapie der hereditären Thrombophilie, des Antiphospholipidsyndroms oder der Hämophilie."

3.5. Beratung in Abhängigkeit der Risikofaktoren

3.5.1 Allgemeines

Entscheidend für die richtige Beratung und Entscheidung der Patientin im Hinblick auf die Auswahl der geeigneten Behandlungsmethode bzw. Kontrazeption ist eine entsprechende differenzierte Aufklärung. Vor und nach Durchführung von gendiagnostischen Untersuchungen von Thrombophiliedefekten ist generell seit dem 01.02.2010 eine umfassende Aufklärung der Patientin vor und nachher vom Gesetzgeber vorgeschrieben. Bei der Beratung müssen indikationsbezogen die in Tabelle 9b zusammengestellten Laborbefunde sowie die folgenden klinischen Parameter berücksichtigt werden. Bei Akne-Patientinnen ist bei jeder Risikoerhöhung die Frage nach nicht-hormonellen dermatologischen Interventionen zu stellen, um das Risiko für die einzelne Patientin so gering wie möglich zu halten. Klinische Parameter, die bei der Beratung von Patientinnen vor einer hormonalen Kontrazeption berücksichtigt werden müssen:

Alter: Das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, nimmt mit dem Alter exponentiell zu. Im Alter < 40 Jahren beträgt das Risiko eines solchen Ereignisses ca. 1 zu 10.000 (0,01 %), im Alter von 60 Jahren ca. 1 zu 1000 (0,1 %) und > 80 Jahre ca. 1 zu 100 (1 %) pro Jahr [13–15, 54]. Allerdings wurde die Inzidenzrate von VTE für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hormonalen Verhütungsmittel nehmen, in den vergangenen Jahren nach oben korrigiert; die Inzidenz beträgt etwa 4 VTE auf 10.000 Frauenjahre [9].

Tabelle 11: Hinweise zur Abnahme und zum Versand von Blutproben für die Thrombophilie-Diagnostik

Test	Material	Anmerkung
Molekulargenetik (Factor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin G20210A-Mutation) und ggf. andere PCR-Analysen	1–5 ml EDTA-Blut, Probe ist transportstabil, für Postversand geeignet	EDTA-Blut nicht zentrifugieren oder einfrieren!
Gerinnungstests (Protein C, Protein S, Antithrombin, Lupus-Antikoagulans, APC-Resistenz, Faktor VIII)	1–3 ml gefrorenes Citratplasma, Citratröhrchen (Gerinnungsröhrchen) nach Entnahme 2× scharf abzentrifugieren und Überstand zellfrei in neutrales Röhrchen pipettieren. Bei –20 °C lagern und transportieren.	Alternativ kann das Citratblut innerhalb von 4 h per Fahrdienst des Labors als Vollblut ins Labor gebracht werden. Citratvollblut nie einfrieren oder im Kühlschrank lagern!
Homocystein	1–3 ml EDTA-Blut. Blutröhrchen sofort abzentrifugieren und Plasma getrennt lagern, da sonst Homocystein aus den Erythrozyten ins Plasma übertritt und falsche hohe Werte resultieren! Falls eine sofortige Zentrifugation nicht gewährleistet ist, Probe auf Eis lagern. Verwendung von Spezialröhrchen (saures Citrat, Fluorid) kann die Stabilität der Probe erhöhen.	Nüchtern-Messung empfohlen.

Familienanamnese: Risikozunahme bei positiver Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen bei den Eltern < 45 Jahren.

Eigenanamnese: Status nach venöser oder arterieller Thromboembolie; Lokalisation und Schweregrad der Thromboembolie; kausaler Zusammenhang mit exogenem Ereignis; Bewertung im Kontext mit Familienanamnese, körperlichem Status, weiteren Risikofaktoren und der Thrombophiliediagnostik.

Dauer der Antikonzeption: Im ersten Anwendungsjahr der OC am höchsten [9, 54].

Im Folgenden einzelne Risikofaktoren aus der Eigenanamnese (*CAVE:* bei Langzeittherapie muss das Neuauftreten dieser Symptome/Krankheitsbilder immer wieder erfragt und die Indikation für die Fortsetzung einer Behandlung überprüft werden).

Herzerkrankungen: KHK, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankung, Vorhofflimmern (Hyperthyreose ausschließen).

Schilddrüse: Schilddrüsendysfunktion (Unter- und Überfunktion).

Zigarettenrauchen: VTE-Risikozunahme durch Zigarettenrauchen; Nikotinabusus wurde in einigen Studien als Risikofaktor beschrieben [4, 55–63], kann aber insgesamt wohl nicht als relevantes Risiko angesehen werden [64–66]. Ein erhöhtes Risiko für arterielle kardiovaskuläre Erkrankungen muss jedoch berücksichtigt werden.

Adipositas: Risikozunahme für venöse Thromboembolien und ggf. arterielle Thromboembolien beachten. Zusätzlich nimmt die kontrazeptive Sicherheit von Implanon® (bei übergewichtigen Frauen Entfernung oder Wechsel vor dem Ende des 3. Anwendungsjahres) (siehe Fachinformation) und Evra® (ab 90 kg) (siehe Fachinformation) mit dem Körpergewicht ab; dies ist auch für die OC diskutiert worden. In der EURAS-Studie konnte ein solcher Zusammenhang nicht gefunden werden. In der INAS-Studie zeigte sich jedoch in den USA, bei hohem Anteil von Übergewichtigen, ein statistisch signifikanter, klinisch jedoch wenig relevanter Abfall bei Frauen mit einem BMI von > 35 [67, 68].

Immobilisierung: Risikozunahme bei Immobilisierung (z. B. nach Unfällen oder Operationen mit längerer Bettruhe), Gips, sowie Immobilisierung bei akuten Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen. Vor Operationen ist bei Hinweis des Operateurs und entsprechender prä- und postoperativer Heparinisierung eine hormonelle Kontrazeption nicht abzusetzen (siehe auch Abschnitt 2.4.3.).

Fettstoffwechselstörung: Bei Fettstoffwechselstörungen erhöhtes Risiko arterieller kardiovaskulärer Erkrankungen.

Diabetes mellitus: Erhöhtes Risiko arterieller kardiovaskulärer Erkrankungen. Siehe auch Hinweise zur Anwendung von Kontrazeptiva bei Patientinnen mit Diabetes mellitus.

Arterielle Hypertonie: Erhöhtes Risiko arterieller kardiovaskulärer Erkrankungen.

Malignome, myeloproliferative Erkrankungen: Erhöhtes venöses Thromboembolie-Risiko, z. T. auch erhöhtes arterielles Thromboembolierisiko.

Nephrotisches Syndrom: Erhöhtes venöses und arterielles Thromboembolie-Risiko.

Migräne: Beim ersten Auftreten oder bei Verschlechterung der Migräne, häufigerem Auftreten, ausgeprägte Halbseitensymptomatik und Cresendo-Form, sowie Skotome.

Lupus erythematodes: Erhöhtes Risiko bei entzündlichen Veränderungen, die alle Körperpartien betreffen können, einschließlich Haut, Gelenke und innere Organe. Erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien v. a. bei Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern.

Postpartum: Kurz nach der Geburt erhöhtes VTE-Risiko! Das Risiko beträgt in den ersten 3 Monaten postpartum 51 pro 10.000 Geburten [69]. Siehe auch Anwendungsempfehlungen bei Frauen, die stillen!

3.5.2. Patientenaufklärung vor Gendiagnostik

Vor Durchführung der genetischen Diagnostik muss eine entsprechende Aufklärung und schriftliche Einwilligung nach Gendiagnostikgesetz ab dem 01.02.2010 erfolgen und nach Vorlage der Ergebnisse eine entsprechende Aufklärung erfolgen, die entsprechend dokumentiert werden muss. Die Aufklärung muss durch einen speziell hierfür qualifizier-

ten Arzt erfolgen (z. B. Humangenetiker, aber auch andere Fachrichtungen mit entsprechender Zusatzqualifikation).

Wesentliche Informationen zum Gendiagnostikgesetz: www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf und für englische und deutsche Versionen des Textes siehe https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Germany-GenDG-Law-German-English.pdf.

Am 01.02.2010 ist das **Gendiagnostikgesetz (GenDG)** in Kraft getreten. Ziel des Gesetzes ist es, „die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen zu bestimmen und eine Benachteiligung auf Grund genetischer Eigenschaften zu verhindern, um insbesondere die staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung zu wahren“ (§ 1 GenDG). Für alle Kolleginnen und Kollegen, die genetische Analysen durchführen oder in die Wege leiten, hat dieses Gesetz besondere Konsequenzen. Generell gilt sowohl für die Veranlassung wie auch die Durchführung genetischer Untersuchungen und die genetische Beratung ein allgemeiner Arztvorbehalt. Es ist zwischen diagnostischen und prädiktiven Untersuchungen zu unterscheiden. Prädiktive Analysen bedürfen einer genetischen Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik.

Aufklärung (§ 9): Vor jeder genetischen Untersuchung muss durch den verantwortlichen Arzt eine Aufklärung des Patienten über Zweck, Art, Umfang und Bedeutung der Untersuchung erfolgen. Das GenDG schreibt eine sofortige Vernichtung restlichen Probenmaterials nach Abschluss der Diagnostik sowie der Unterlagen nach 10 Jahren vor. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie über längere Aufbewahrungen entscheiden können. Zusätzlich müssen die Patienten über Risiken der Untersuchung, ihr Recht auf Nichtwissen und auf die Widerrufsmöglichkeit ihrer Einwilligung informiert werden. Diese Aufklärung kann schriftlich durch entsprechendes Informationsmaterial oder mündlich erfolgen. Die Inhalte der Aufklärung müssen schriftlich dokumentiert werden.

Einwilligung (§ 8): Der Patient muss durch seine Unterschrift dokumentieren, dass eine entsprechende Aufklärung erfolgt und dass er mit der geplanten genetischen Analyse einverstanden ist. Des Weiteren ist zu klären, ob außer dem behandelnden Arzt weitere Personen eine Befundmitteilung erhalten sollen. Auch in diesem Punkt haben die Patienten ein Recht auf Widerruf.

Genetische Beratung (§ 10): Nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses soll der verantwortliche Arzt dem Patienten eine fachgebundene genetische Beratung anbieten. Falls sich bei der Anamneseerhebung Hinweise für andere genetisch bedingte Erkrankungen ergeben, die nicht mit der Indikation für die genetische Untersuchung übereinstimmen, ist eine genetische Beratung durch den Facharzt für Humangenetik anzubieten. Vor und nach einer **prädiktiven** genetischen Diagnostik ist die genetische Beratung durch den Facharzt für Humangenetik oder hierfür qualifizierte Fachärzte anderer Fachrichtungen verpflichtend. Die genetische Beratung soll insbesondere die Erörterung möglicher medizinischer, psychischer und sozialer Fragen, die im Zusammenhang mit der Indikation stehen, berücksichtigen. Außerdem sollen dem Patienten Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen angeboten werden. Der Inhalt der genetischen Beratung muss durch den beratenden Arzt dokumentiert werden.

3.5.3. Interpretation der Laborbefunde

Hier wird auf die Grundlagen, die Prävalenz, das VTE-Risiko, sowie die Veränderung von Thrombophilie-Parametern unter hormoneller Kontrazeption und die Indikationen für eine Thromboseprophylaxe eingegangen. Neben der hier beschriebenen medikamentösen Thromboseprophylaxe in Risikosituationen für eine VTE (z. B. Operationen, Immobilisierung bei akuten Erkrankungen, z. B. Infektionen, Ruhigstellung einer Extremität, z. B. im Gips) sollte immer auch auf eine physikalische Thromboseprophylaxe geachtet werden (wenn möglich Frühmobilisierung bzw. Vermeidung von Immobilität bei Erkrankungen sowie Thromboseprophylaxestrümpfe). Hormonelle Kontrazeptiva erhöhen das VTE-Risiko, v. a. bei Frauen mit vorbestehender Thrombophilie. Da eine kontinuierliche medikamentöse Thromboseprophylaxe aufgrund der Nebenwirkungen und Kosten nicht sinnvoll ist, um das VTE-Risiko unter Kontrazeption zu senken, kommt der Auswahl der kontrazeptiven Methoden bei Frauen mit Thrombophilie eine besondere Bedeutung zu.

3.5.3.1. Faktor-V-Leiden-Mutation

Normalerweise wird Faktor Va durch aktiviertes Protein C (APC) inaktiviert. Die Faktor-V-Leiden-Mutation ist durch den Austausch von Guanin zu Adenin in Nukleotidposition 1691 im Faktor-V-Gen charakterisiert. Im Faktor-V-Molekül wird dadurch eine Spaltstelle für APC zerstört (FVR506Q). Durch die veränderte Struktur des Faktor-V-Leiden wird der Abbau von Faktor Va durch APC beeinträchtigt (Faktor V wird „resistent“ gegenüber der Inaktivierung durch APC) und Faktor Va behält seine gerinnungsfördernde Wirkung. Hierdurch kommt es zu einem Ungleichgewicht an gerinnungshemmenden und gerinnungsfördernden Einflüssen, wodurch die Neigung Thrombosen zu entwickeln, zunimmt (Thrombophilie). Der Phänotyp der APC-Resistenz kann in Plasmaproben nachgewiesen werden. Testverfahren zum Nachweis des Phänotyps der APC-Resistenz weisen eine Sensitivität und Spezifität für die Faktor-V-Leiden-Mutation von 98–100 % auf. Der Genotyp (Faktor-V-Mutation-Typ Leiden heterozygot oder homozygot) wird durch eine molekulargenetische Untersuchung bestimmt. Die Vererbung ist autosomal dominant.

Heterozygote finden sich in der Allgemeinbevölkerung Europas mit einer Häufigkeit von 3–13 %, Homozygote mit 0,2–1 % [70]. Bei Asiaten und Afrikanern ist die Mutation dagegen insgesamt sehr selten (< 1 %, [70]. Bei europäischen Patienten mit VTE findet sich die Faktor-V-Leiden-Mutation häufig (10–50 %). Heterozygote Anlageträger haben ein ca. 5-fach erhöhtes Risiko für eine VTE (95 %-CI: 4,4–5,5) [12]. Das Thromboserisiko bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation wurde lange Zeit überschätzt. In einer Studie von Rosendaal et al. 1995 wurde ein 80-fach erhöhtes VTE-Risiko für homozgygote Anlageträger berechnet [71]. Mehrere Studien sowie eine Meta-Analyse von Gohil et al. [12] haben dagegen gezeigt, dass das relative VTE-Risiko Homozygoter „nur“ ca. 10-fach erhöht ist (95 %-CI: 6,7–13,3) [12, 72]. In einer Meta-Analyse von Segal et al. [73] wurde ein relatives Risiko von 17,8 (7,98–39,89)

für das Auftreten einer VTE bei homozygoten Familienmitglieder von Patienten mit bekannter Faktor-V-Leiden-Mutation ermittelt.In einer Meta-Analyse von Wu et al. (2005) [11] wurde das VTE-Risiko (Odds Ratio) unter oraler Kontrazeption bei Vorliegen der Faktor-V-Leiden-Mutation berechnet. Leider konnte in dieser Meta-Analyse aufgrund der Seltenheit homozygoter Anlageträger das Risiko nicht getrennt für Hetero- und Homozygote angegeben werden. In einer „gepoolten" Analyse für hetero- und homozygote Anlageträger (bei allerdings insgesamt nur geringer Anzahl Homozygoter) zeigte sich unter oraler Kontrazeption ein 15,6-fach erhöhtes VTE-Risiko (95 %-CI: 8,7–28,2) [11]. Das Risiko einer VTE für homozygote Träger bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ist bisher nicht ausreichend untersucht, aber vermutlich deutlich höher als in der gepoolten Analyse angegeben. Eine kontinuierliche Thromboseprophylaxe ist bei Patienten, die noch keine VTE erlitten haben, nicht notwendig. Die Thromboseprophylaxe erfolgt in VTE-Risikosituationen mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux. Die Dosierung erfolgt jeweils entsprechend der S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie" (http://www.awmf.org).

3.5.3.2. Prothrombin-Mutation G20210A
Prothrombin ist das Proenzym der Serinprotease Thrombin, die Fibrinogen zu Fibrin umwandelt. Der Austausch der Base Guanin zu Adenin in Position 20210 des Prothrombin-Gens, führt zu erhöhten plasmatischen Prothrombinspiegeln und ist bei Heterozygoten mit einem ca. 3-fach (95 %-CI: 2,2–3,5) erhöhten Thromboserisiko assoziiert [12]. Der Nachweis der Mutation erfolgt ausschließlich durch molekularbiologische Methoden. Heterozygote Anlageträger finden sich in der Allgemeinbevölkerung Europas mit einer Häufigkeit von 1,7–3,0 %. Homozygote Anlageträger sind sehr selten (< 0,1 %, [74]). Aufgrund dieser niedrigen Prävalenz gibt es bis heute keine ausreichende Datenlage zur Einschätzung des VTE-Risikos Homozygoter. Bei Patienten mit venöser Thromboembolie findet sich die heterozygote Prothrombin-Mutation G20210A in 7–16 % der Fälle. Für Frauen unter oraler Kontrazeption wurde in einer Meta-Analyse von Emmerich et al. [50] ein relatives Risiko für eine VTE von 7,14 (95 %-CI: 3,4–15,0), in einer Meta-Analyse von Wu et al. ein relatives Risiko von 6,1 (95 %-CI: 0,8–45,6) nachgewiesen [11]. In die Meta-Analysen wurden allerdings Daten von hetero- und homozygoten Anlageträgern einbezogen, bei nur geringer Anzahl Homozygoter. Das Risiko einer venösen Thromboembolie für homozygote Träger bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ist bisher nur wenig untersucht, aber vermutlich deutlich höher. Für die Thromboseprophylaxe gilt gleiches wie für die Faktor-V-Leiden-Mutation.

3.5.3.3. Compound Heterozygote für die Faktor-V-Leiden-Mutation und die Prothrombin-Mutation G20210A
Liegen gleichzeitig die Prothrombin-Mutation G20210A und die Faktor-V-Leiden-Mutation vor, besteht ein 4- bis 15-fach erhöhtes relatives Risiko für eine VTE (Wu et al. [11]: OR = 4,0 bei einem 95 %-CI: 1,0–16,0, Emmerich et al. [50]: OR 14,7 bei einem 95 %-CI: 3,5–62,0; in diese Analyse wurden hetero- und homozygote Anlageträger einbezogen, bei insgesamt aber nur kleiner Fallzahl Homozygoter). Die Odds Ratio für eine venöse Thromboembolie unter oraler Kontrazeption bei gleichzeitigem Vorliegen von Prothrombin-Mutation G20210A und Faktor-V-Leiden-Mutation beträgt 8–17 [11] OR = 7,9 bei einem 95 %-CI von 1,7–37,4; Emmerich et al. [50]: OR = 17,0 bei einem 95 %-CI: 3,6–72,8; in diese Analyse wurden hetero- und homozygote Anlageträger einbezogen, bei insgesamt aber nur kleiner Fallzahl Homozygoter). Für die Thromboseprophylaxe gilt gleiches wie für die Faktor-V-Leiden-Mutation.

3.5.3.4. Antithrombin-Mangel
Antithrombin (AT) ist wichtigster Gegenspieler von Thrombin, hemmt aber auch andere Gerinnungsfaktoren wie Faktor IXa, Xa und XIa. Die Wirkung von AT wird durch Heparin um ein Vielfaches potenziert. Ein angeborener AT-Mangel kann durch die verminderte Bildung von AT bedingt sein. Im Blut ist eine parallele Verminderung von AT-Antigen und AT-Aktivität nachweisbar (Typ-I-AT-Mangel). Beim Typ-II-AT-Mangel werden AT-Moleküle gebildet die eine eingeschränkte Heparin- oder Thrombinbindungsfähigkeit aufweisen; er ist durch eine Verminderung der AT-Aktivität charakterisiert, die Antigen-Konzentration ist weitgehend normal. Bis auf seltene Ausnahmen sind betroffene Patienten heterozygote Anlageträger. Bisher sind nur wenige homozygote Anlageträger mit Typ-II-AT-Mangel beschrieben [75]. Dies ist durch die embryogene Letalität eines schweren kongenitalen AT-Mangels bedingt. Ein angeborener AT-Mangel findet sich mit ca. 0,2 % in der Allgemeinbevölkerung und bei Patienten mit VTE in ca. 1–3 % der Fälle.Die Diagnose des AT-Mangels erfolgt durch die wiederholte Bestimmung der AT-Aktivität. Mit diesem Testverfahren wird sowohl ein Typ-I- als auch ein TypII-AT-Mangel erfasst. Ggf. können zusätzlich eine Bestimmung der AT-Antigen-Konzentration und eine molekularbiologische Untersuchung notwendig sein um den Typ des AT-Mangels zu bestimmen.

Familienuntersuchungen können hilfreich sein, um die Heredität des AT-Mangels nachzuweisen. Auch der Nachweis einer Homozygotie ist sicher nur durch die Genanalytik möglich, da homozygote Träger vergleichbar hohe AT-Aktivitäten aufweisen können wie heterozygote Anlageträger. Bisher sind mehr als 270 verschiedene Mutationen im AT-Gen (*SERPINC1*) bekannt, die einen AT-Mangel hervorrufen können [75]. Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant. Bevor jedoch eine aufwändige und teure Diagnostik veranlasst wird, sollte ein erworbener AT-Mangel ausgeschlossen werden. Antithrombin ist häufig bei einer akuten Thromboembolie vermindert. Ebenso unter Heparin-Therapie, bei Lebersynthesestörung, erhöhtem AT-Verbrauch durch OP oder Trauma und Eiweißverlusten über Niere (nephrotisches Syndrom) oder Darm. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie ist abhängig vom Typ des AT-Mangels. Patienten mit einem AT-Mangel Typ-II-HBS (Heparinbindungsdefekt) haben ein niedrigeres Thromboserisiko als Patienten mit einem AT-Mangel Typ I oder anderen Formen des AT-Mangels. Das relative Risiko für eine Thrombose wird mit 4–50 angegeben. Das Risiko für eine VTE unter oraler Kontrazeption bei angeborenem AT-Mangel ist bislang nur wenig untersucht. In der Meta-Analyse von Wu et al. [11], die nur 2 Studien umfasste und in denen keine Differenzierung des AT-Mangels erfolgte, wurde eine Odds Ratio von 12,6 (95 %-CI: 1,4–115,8) für Frauen mit AT-Mangel unter oraler Kontrazep-

tion berechnet. Eine kontinuierliche Thromboseprophylaxe ist bei Patienten, die noch kein thromboembolisches Ereignis erlitten haben, in der Regel nicht notwendig. In Situationen mit einem erhöhtem Thromboserisiko muss jedoch sorgfältig auf eine ausreichende Thromboseprophylaxe geachtet werden. Dabei ist wichtig zu beachten, dass eine Thromboseprophylaxe mit Heparin bei AT-Mangel nur vermindert wirksam sein kann, da Heparin für seine Wirkung AT benötigt. Es empfiehlt sich die Art, Dauer und Dosierung einer Thromboseprophylaxe, z. B. bei operativen Eingriffen, in Rücksprache mit einem erfahrenen Hämostaseologen festzulegen.

3.5.3.5. Protein-C-Mangel

Protein C bindet zusammen mit Thrombin an den Endothelzellrezeptor Thrombomodulin und wird dadurch zu aktiviertem Protein C (APC). Es wirkt antithrombotisch durch die Spaltung der Faktoren Va und VIIIa sowie durch Aktivierung der Fibrinolyse. Zusätzlich hemmt Protein C Entzündungen und die Apoptose. Ein angeborener Mangel an Protein C findet sich mit einer Häufigkeit von 0,2–0,4 % in der Allgemeinbevölkerung und bei 2–5 % der Patienten mit venöser Thromboembolie. Der Nachweis eines angeborenen Protein-C-Mangels erfolgt durch die wiederholte Bestimmung der Protein-C-Aktivität sowie Ausschluss erworbener Ursachen eines Protein-C-Mangels. Ein erworbener Protein-C-Mangel ist am häufigsten bei akuten Thromboembolien, Lebersynthesestörung und Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zu beobachten. Auch bei einer Sepsis, v. a. bei Meningokokkensepsis, kommt es zu einem z. T. schweren erworbenen Protein-C-Mangel. Eine molekularbiologische Untersuchung ist nur selten notwendig um die Heredität des Protein-C-Mangels nachzuweisen. Im Protein-C-Gen (*PROC*) sind bisher mehr als 250 verschiedene Mutationen bekannt, die einen Protein-C-Mangel hervorrufen können. Betroffene sind in der Regel heterozygote Anlageträger (autosomal dominanter Erbgang) und erleiden Thromboembolien häufig schon im frühen Erwachsenenalter. Homozygote Anlageträger zeigen einen schweren Protein-C-Mangel (Protein-C-Aktivität oft < 1 %) und entwickeln meist bereits in der Neonatalperiode eine Purpura fulminans, disseminierte intravasale Gerinnung und venöse Thromboembolien. Die Angaben zum Risiko einer venösen Thromboembolie bei Protein-C-Mangel schwanken stark. Die Odds Ratio wird mit 3–15 angegeben. Das Thromboserisiko Einzelner in betroffenen Familien (Protein-C-Mangel plus Thromboembolie bei mindestens einem Familienmitglied) ist in der Regel größer als in unselektierten Patientenkollektiven. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie unter oraler Kontrazeption bei angeborenem Protein-C-Mangel ist bislang nur wenig untersucht. In der Meta-Analyse von Wu et al. wurde eine Odds Ratio von 6,3 (95 %-CI: 1,7–23,9) berechnet [11]. Allerdings wurde in dieser Analyse das Risiko für eine Thromboembolie bei Protein-C-Mangel ohne Kontrazeption, basierend auf den Daten von einer Studie, auch nur mit 2,5 (95 % CI: 1,2–5,1) angegeben [11]. In einer Untersuchung von Familienangehörigen von Protein-C-Mangel-Patienten war die Einnahme hormonaler Kombinationskontrazeptiva mit einem relativen Risiko für eine Thrombose von 23,6 (3,7–535,6) verbunden [76]. Die VTE-Prophylaxe in Situationen mit einem erhöhten Thromboserisiko erfolgt bei einem Protein-C-Mangel in der Regel mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux. Ist eine VTE eingetreten, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden soll, muss beachtet werden, dass der rasche Abfall des bereits vorbestehend niedrigen Protein C zu einer Kumarin-Nekrose führen kann. Um dies zu vermeiden, darf das Kumarin initial nur niedrig dosiert werden und Heparin muss in therapeutischer Dosierung bis Erreichen des therapeutischen INR-Bereichs gegeben werden. Die Gabe eines Protein-C-Konzentrats (Ceprotin®) ist bei schwerem Protein-C-Mangel indiziert bei Purpura fulminans oder Kumarin-Nekrose sowie zur Kurzzeitprophylaxe bei Operationen oder Beginn einer Kumarin-Therapie.

3.5.3.6. Protein-S-Mangel

Protein S zählt ebenfalls zu den Gerinnungsinhibitoren. Protein S ist Kofaktor bei der Inaktivierung von Faktor Va und VIIIa durch aktiviertes Protein C. Wesentlich häufiger als ein angeborener ist ein erworbener Protein-S-Mangel. Dieser findet sich unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva, in der Gravidität, bei akuter Thromboembolie, Lebersynthesestörung, Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, chronischen entzündlichen Darmerkrankungen oder HIV.

Der Nachweis eines angeborenen Protein-S-Mangels erfolgt durch die wiederholte Bestimmung des freien Protein-S-Antigens oder der Protein-S-Aktivität im Plasma sowie den Ausschluss erworbener Ursachen eines Protein-S-Mangels. Eine molekularbiologische Untersuchung des Protein-S-Gens (*PROS1*) ist nur selten notwendig, kann aber helfen, einen erworbenen von einem angeborenen Protein-S-Mangel abzugrenzen oder eine Homozygotie nachzuweisen. Problematisch ist dabei, dass mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden in nur ca. 50 % der Fälle eine Mutation nachgewiesen werden kann. Familienuntersuchungen können daher hilfreich sein um die Heredität eines Protein-S-Mangels nachzuweisen. Im *PROS1*-Gen sind bisher mehr als 200 verschiedene Mutationen bekannt, die einen Protein-S-Mangel hervorrufen können. Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant, Betroffene sind meist heterozygote Mutationsträger. Homozygote oder compound heterozygote Anlageträger sind sehr selten und erleiden oft bereits in der Neonatalperiode eine Purpura fulminans und rezidivierende venöse Thromboembolien. Ein angeborener Protein-S-Mangel findet sich bei 0,2–2 % der Allgemeinbevölkerung und bei 1–7 % der Patienten mit venöser Thromboembolie. Die Angaben zum Risiko einer venösen Thromboembolie bei Protein-S-Mangel schwanken stark. Die Odds Ratio wird mit 5–11 angegeben. Das Thromboserisiko Einzelner in betroffenen Familien (Protein-S-Mangel plus Thromboembolie bei einem Familienmitglied) ist dabei in der Regel größer als in unselektierten Patientenkollektiven. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie unter oraler Kontrazeption bei angeborenem Protein-S-Mangel ist bislang nur wenig untersucht. In der Meta-Aanalyse von Wu et al. [11] wurde eine Odds Ratio für eine venöse Thromboembolie bei Protein-S-Mangel unter oraler Kontrazeption von 4,9 (95 %-CI: 1,4–17,1) berechnet.

Eine kontinuierliche Thromboseprophylaxe ist bei Patienten die noch keine VTE erlitten haben nicht notwendig. Die Thromboseprophylaxe erfolgt in VTE-Risikosituationen mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux. Die Dosierung erfolgt jeweils entsprechend der S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ (http://www.awmf.org). Auch bei Protein-S-Mangel

kann es zu Beginn einer Kumarin-Therapie zur Kumarin-Nekrose kommen, sodass analog zum Protein-C-Mangel auf eine einschleichende Kumarin-Dosierung zu Beginn der Therapie geachtet werden muss.

3.5.3.7. Faktor-VIII-Erhöhung

Faktor VIIIa ist Kofaktor bei Aktivierung von Faktor X durch Faktor IXa. Er wirkt also prokoagulatorisch. Der Nachweis einer Faktor-VIII-Erhöhung erfolgt durch die wiederholte Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma. Eine Vielzahl von Faktoren kann zu einer vorübergehenden Erhöhung des Faktor VIII führen, z. B. Akutphase-Reaktionen, insbesondere akute und chronische Infektionen sowie Autoimmunerkrankungen, eine akute Thromboembolie, Gravidität, Malignome, Lebererkrankungen und Medikamente. Darüber hinaus wird der Faktor VIII durch die Blutgruppe, Alter und Körpergewicht (Anstieg mit steigendem Alter und BMI) beeinflusst. Eine persistierende Faktor-VIII-Erhöhung ist mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert. Eine Erhöhung der Faktor-VIII-Aktivität findet sich bei ca. 5–10 % der Allgemeinbevölkerung und bei ca. 10–30 % der Patienten mit VTE. Patienten mit einer Erhöhung des FVIII haben ein ca. 5- bis 8-fach erhöhtes Risiko für eine VTE [11, 77]. Das relative Risiko für eine VTE unter oraler Kontrazeption bei Faktor-VIII-Erhöhung beträgt 8,8 (4,1–18,8)–13,0 (4,9–34,3) [11, 77, 78]. Die Prophylaxe einer VTE erfolgt in Risikosituationen für eine VTE bei einer Faktor-VIII-Erhöhung in der Regel mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux. Die Dosierung erfolgt jeweils entsprechend der S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ (http://www.awmf.org).

3.5.3.8. Antiphospholipid-Syndrom

Die Bezeichnung Antiphospholipid-Antikörper umfasst eine heterogene Gruppe von Antikörpern (AK), die gegen Phospholipid-Protein-Komplexe gerichtet sind. Die nach heutigem Kenntnisstand relevanten Antiphospholipid-AK sind Lupus antikoagulantien, Anticardiolipin-AK und β2-Glykoprotein I-AK. Sie sind mit dem Antiphospholipid-Syndrom, kurz APS, assoziiert. Das APS ist definiert durch den persistierenden Nachweis von Antiphospholipid-AK bei Patienten mit venösen oder arteriellen Thromboembolien oder Schwangerschaftskomplikationen (≥ 3 sonst nicht erklärbare Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche (SSW), ≥ 1 Abort oder Totgeburt eines morphologisch unauffälligen Feten in der ≥ 10. SSW, oder einem Partus prematurus vor der 34. SSW infolge Plazentainsuffizienz oder (Prä)eklampsie). Lupus-Antikoagulantien wurden erstmals bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes (SLE) beschrieben. Der Begriff ist irreführend, da die AK nicht nur bei SLE auftreten und v. a. weil keine Blutungsneigung vorliegt, sondern eine Thromboseneigung. Es besteht eine Neigung zu venösen und arteriellen Thromboembolien. Daher stellt der Lupus erythematodes eine absolute Kontraindikation für KOK dar.

80 % der Patienten mit APS sind Frauen. In der Allgemeinbevölkerung finden sich Lupus-Antikoagulantien mit einer Häufigkeit von 0–1,7 % [79], Antikardiolipin-AK mit einer Häufigkeit von 2,7–23,5 % [79] und β2-Glykoprotein-I-AK mit einer Häufigkeit von ca. 3 % [80]. Bei Patienten mit venöser Thromboembolie finden sich Antiphospholipid-AK in 2–10 % der Fälle.

Lupus-Antikoagulantien werden durch 2 Screening-Tests, gefolgt von 2 Bestätigungstests diagnostiziert. Antikardiolipin-AK sowie β2-Glykoprotein-I-AK werden mithilfe von ELISA-Testverfahren bestimmt. Antikardiolipin-AK werden nur als Kriterium für ein APS gewertet, wenn Antikardiolipin-IgG oder IgM-AK in mindestens mittlerem bis hohem Titer (> 40 GPL bzw. MPL oder Titer > 99. Perzentile) vorliegen. Antiphospholipid-AK treten in ca. 50 % der Fälle, assoziiert mit anderen Erkrankungen, auf (Autoimmunerkrankungen, v. a. bei systemischem Lupus erythematodes, Malignome, Infektionen, medikamentenassoziiert). Im Rahmen von Infektionen können Antiphospholipid-AK transient auftreten. Um transiente Antikörper auszuschließen, ist daher die Wiederholung der Antikörper-Diagnostik nach 12 Wochen entsprechend der internationalen Leitlinien vorgeschrieben. *CAVE:* Lupus-Antikoagulantien verlängern die aPTT. Dabei handelt es sich um ein In-vitro-Phänomen, das typischerweise nicht mit einer Blutungsneigung assoziiert ist. Trotz verlängerter aPTT besteht eine Thromboseneigung! Bei Patienten ohne zugrundeliegende Autoimmunerkrankung beträgt das relative Risiko

– für eine VTE bei Vorliegen von:
  - Lupus-Antikoagulantien: 4,1–16,2 [81]
  - Antikardiolipin-AK (mittlerer bis hoher Titer): 0–2,5 [81]
  - β2-Glykoprotein I-AK: 2–4 [80, 82]
– für eine arteriellen Thromboembolie bei Vorliegen von:
  - Lupus-Antikoagulantien: 8,7–10,8 [81]
  - Antikardiolipin-AK (mittlerer bis hoher Titer): 0–18,0 [81]
  - β2-Glykoprotein I-AK: 0–8 [81].

Patienten mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern in mehreren Testen (Lupus-Antikoagulantien + Antikardiolipin-AK + β2-Glykoprotein I-AK) haben das höchste Thromboserisiko [83].

Das Risiko für venöse und arterielle Thrombosen durch orale Kontrazeptiva bei Vorliegen von Antiphospholipid-AK ist bisher nicht ausreichend untersucht. Für das Auftreten von zerebralen Ischämien wurde eine Erhöhung des bereits vorbestehenden Risikos um das ca. 5-Fache, für Myokardinfarkte um das ca. 4-Fache beschrieben [84].

Prävention:

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und persistierend nachweisbaren Antiphospholipid-AK sollte die Gabe von Acetylsalicylsäure zur Thromboembolie-Prophylaxe erwogen werden [85]. Gegebenenfalls Modifikation klassischer reversibler kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie zur Senkung des auch arteriellen Thromboembolie-Risikos [85].

Da Antiphosphopholipid-AK in 50 % der Fälle sekundär auftreten, sollte in unklaren Fällen auch an eine Abklärung der Genese der Antiphospholipid-AK gedacht werden. Die Thromboseprophylaxe bei Patienten die noch keine Thromboembolie erlitten haben, erfolgt in VTE-Risikosituationen mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux. Die Dosierung erfolgt jeweils entsprechend der S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ (http://www.awmf.org). Bei Z. n. VTE durch ein Antiphospholipid-Syndrom besteht die Indikation zur langfristigen Anti-

koagulation. Bei der Therapie einer VTE muss beachtet werden, dass Lupus antikoagulantien meist die aPTT verlängern und die aPTT bei der Gabe von unfraktioniertem Heparin nicht zum Monitoring geeignet ist.

3.5.3.9. Leichte Hyperhomocysteinämie
Homocystein ist ein Intermediärprodukt des Aminosäurestoffwechsels. Homocystein wird aus der Aminosäure Methionin durch Demethylierung gebildet. Durch das Enzym Cystathion-β-Synthetase (CBS) kann aus Homocystein die Aminosäure Zystein gebildet werden. Durch das Enzym Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR) kann Methionin aus Homocystein resynthetisiert werden. Folsäure und die Vitamine B12 und B6 sind als Kofaktoren am Homocysteinstoffwechsel beteiligt. Die Hyperhomocysteinämie ist mit venösen Thromboembolien (Beinvenenthrombose, Lungenembolie) und kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert.

Mögliche Ursachen für eine Hyperhomocysteinämie sind: Mangel an Folsäure und/oder Vitamin B12 oder B6, Polymorphismen/Mutationen in den Genen der Enzyme MTHFR oder CBS, Niereninsuffizienz, Nikotinabusus, hoher Kaffeekonsum, Medikamente (z. B. Methotrexat, Theophyllin, Antikonvulsiva), Hypothyreose u. a.

Eine leichte Hyperhomocysteinämie findet sich bei ca. 11 % der 20–40-jährigen Frauen in Europa [86]. Bei Patienten mit venöser Thromboembolie findet sich eine milde Hyperhomocysteinämie in 6– 30 % der Fälle. Eine Erhöhung des Homocysteins um 5 µmol/l ist mit einem Risiko von 1,3 (95 %-CI: 1,0–1,6) für eine venöse Thrombose verbunden [87]. Die Odds Ratio für eine koronare Herzerkrankung beträgt 1,2 (95 %-CI: 1,1–1,3) und für einen ischämischen zerebralen Insult 1,8 (95 % CI: 1,6–2,0 [88].

Das Thromboembolie-Risiko unter oraler Kontrazeption bei Hyperhomocysteinämie ist nicht ausreichend untersucht. Aufgrund des nur gering erhöhten venösen Thromboserisikos in Zusammenhang mit einer milden Hyperhomocysteinämie und der unzureichenden Datenlage bei hormoneller Kontrazeption kann auf die Homocystein-Bestimmung im Zusammenhang mit der Pilleneinnahme in der Regel verzichtet werden. In einer Studie von Martinelli et al. war allerdings das Risiko für eine zerebrale Ischämie bei Hyperhomocysteinämie unter oraler Kontrazeption erhöht (OR 6,2; 95 %-CI: 1,7–22,0; [89].

Prävention bei bekannter leichter bis mittelstarker Hyperhomocysteinämie: Durch eine Substitution von Folat, Vitamin B12 und Vitamin B6 kann zwar der Homocystein-Spiegel gesenkt werden, nicht aber das Auftreten venösen Thromboembolien oder kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall). Der Nutzen einer Vitamingabe ist nicht belegt [90–93]. Ggf. Abklärung der Genese einer Hyperhomocysteinämie zum Ausschluss kausal therapierbarer Ursachen. Ggf. Modifikation klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Wegen der homocysteinerhöhenden Wirkung, Verzicht auf Nikotin und starken Kaffeekonsum.

3.5.3.10. Homozygoter Methyltetrahydrofolatreduktase- (MTHFR-) C677T-Polymorphismus
Der C677T-Polymorphismus führt zu einer verminderten Enzymaktivität der MTHFR. TT-Träger haben im Vergleich zu CC-Genotypträgern ca. 25 % (ca. 2,5 µmol/l) höhere Homocystein-Konzentrationen im Plasma. Dabei ist der Effekt auf den Homocystein-Spiegel von der Folataufnahme abhängig. Ca. 10 % der Europäer sind MTHFR-677-TT-Träger [94].

Das VTE-Risiko wird auch bei Vorliegen des MTHFR677-Polymorphismus in homozygoter Form nicht signifikant beeinflusst (Odds Ratio bei Europäern: 1,1 bei einem 95 %-CI: 0,97–1,2, nicht signifikant [12]). Das relative Risiko eines ischämischen zerebralen Insults beträgt 1,4 (95 %-CI: 1,1–1,8, TT s. CT-und CC-Genotypträger bei Europäern [95]). Das Risiko für einen Myokardinfarkt ist nicht erhöht [96]. Der Einfluss des MTHFR-C677T-Polymorphismus auf das Thromboserisiko unter oraler Kontrazeption ist nicht ausreichend untersucht. Aufgrund der unzureichenden Datenlage hat die molekular-genetische Untersuchung zum Nachweis des MTHFR-C677T-Polymorphismus im Zusammenhang mit der Pilleneinnahme in der Routine aktuell keinen Stellenwert. Ob der MTHFR-C677T-Polymorphismus bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Ischämien vor Verordnung relevant ist, muss in weiteren Studien geklärt werden. In einer Studie von Slooter et al. [97] wurde für homozygote Anlageträger des MTHFR-677-Polymorphismus unter oraler Kontrazeption ein relatives Risiko für einen ischämischen zerebralen Insult von 5,4 (95 %-CI: 2,4–12,0) berechnet. In einer Studie von Pezzini et al. [98] betrug die OR 8,9 (95 %-CI: 3,7–21,1).

3.5.3.11. Bedeutung von Thrombophilie-Parametern bei Z. n. VTE
Für die Prothrombin-Mutation G20210A konnte eine Erhöhung des Risikos für das Rezidiv einer VTE nicht eindeutig nachgewiesen werden [73, 99]. Träger einer hetero- oder homozygoten Faktor-V-Leiden haben ein gering erhöhtes Risiko für das Rezidiv einer VTE (Odds Ratio 1,56, 95 %-CI: 1,14–2,12 bzw. 2,65, 95 %-CI: 1,2–6,0) [73]. Träger eines Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangels weisen ein höheres VTE-Rezidivrisiko auf [100]. Bislang fehlen allerdings Studien, die den Nutzen einer verlängerten Antikoagulation bei Vorliegen dieser Thrombophilie-Parameter nachweisen. Daher findet die Thrombophilie-Diagnostik in nationalen und internationalen Leitlinien zur Zeit keine Berücksichtigung bei der Festlegung der Dauer der Antikoagulation nach einer VTE. Bei Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom wird dagegen eine Langzeitantikoagulation empfohlen (http: //www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/ll-liste/deutsche-gesellschaft-fuer-angiologie-gesellschaft-fuer-gefaessmedizin.html) [101].

3.6. Allgemeine Empfehlungen bei offensichtlich gesunden Frauen

Auch bei scheinbar gesunden Frauen ohne Risiko (d. h. Familien- und Eigenanamnese sowie Labordiagnostik unauffällig) kann im Einzelfall durch Gabe hormoneller Kontrazeptiva eine Thrombose ausgelöst werden, die zur Lungenembolie und in seltenen Fällen zum Tode führen kann. Hierbei spielen genau wie beim Risikokollektiv weitere Faktoren eine Rolle, z. B. Exsikkose bei Durchfallerkrankungen und starkem Erbrechen, Immobilisierung, Bewegungsarmut und Druckabfall bei Langstreckenflügen. Daher sollten eigentlich alle Frauen (auch Männer – bei diesen ist die Risikokonstellation ähnlich – auch wenn

diese keine Pille einnehmen!) Folgendes beachten:

3.7. Allgemeine Patientenempfehlungen

3.7.1. Immobilisierung

Operationen, Gipsbehandlung, aber auch Immobilisierung bei „internistischen" Krankheitsbildern, z. B. Infektionen: Prophylaktische Antikoagulation entsprechend der S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie. Flug- oder Autoreisen > 4 Std.: Thrombose-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin nur bei Risikopatienten! Je nach Risikokonstellation Stützstrümpfe. Bei Autoreisen auf regelmäßige Pausen mit Bewegung achten (http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/ll-liste/deutsche-gesellschaft-fuerchirurgie.html)!

3.7.2. Flugreisen

Bei Flugreisen kann eine Beratung und Therapie in den Airport-Kliniken in München und Frankfurt erfolgen. Bei Langstreckenflügen darauf achten, rechtzeitig einzuchecken und beim Boarding gleich in das Flugzeug zu gehen, damit das Handgepäck nicht unter dem Vordersitz, sondern oben im Gepäcknetz verstaut werden kann und Beinfreiheit besteht. Ein Venengymnastikprogramm ist sinnvoll. Hierzu gehört regelmäßige Bewegung der Beine und wenn möglich zwischenzeitliches Aufstehen. Nach Möglichkeit Plätze an Ausgängen oder Notausgang mit vermehrter Beinfreiheit wählen. Alkoholische Getränke und Schlaftabletten auf Langstreckenreisen meiden. Generell empfiehlt es sich, bei langem beengten Sitzen (z. B. auf Reisen und bei Immobilität) auf einen ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt (siehe unten) zu achten. Bei Flugreisen ist auf eine Flüssigkeitszufuhr von mindestens 0,25 Liter Wasser pro 2 Stunden achten [38].

3.7.3. Flüssigkeitszufuhr

Der menschliche Körper besteht bis zu 70 % aus Wasser. Bei Frauen ist der Anteil aufgrund des relativ höheren Fettgehalts des Gewebes etwas geringer als bei Männern. Um nicht zu dehydrieren, muss man also täglich mindestens 1–3 Liter Wasser trinken (mindestens 3 % vom Körpergewicht täglich). Bereits ab einem Flüssigkeitsverlust von 2 % nehmen die körperliche Leistungsfähigkeit, die Konzentration und das Kurzzeitgedächtnis merklich ab (http://www.medizin-welt.info/aktuell/druck.asp?newsID=137;1.12.2012).

Ein Flüssigkeitsverlust von 1–2 % des Gesamtkörpergewichts führt schon zu einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bei 4–5 % Flüssigkeitsverlust sinkt die körperliche Leistungsfähigkeit auf ca 50 % ab (http://www.gesund-in-hessen.info/ca/l/sd;1.1.2012).

Der Körper eines Erwachsenen verliert täglich über die Haut 200–400 ml, über die Lungen 400–600 ml, über den Urin 1500 ml und über den Darm 100 ml Wasser. In bestimmten Situationen verliert der Körper über die Haut (Schwitzen) wesentlich mehr Flüssigkeit, zum Beispiel bei körperlicher Anstrengung oder Fieber. Der tägliche Flüssigkeitsbedarf bei Erwachsenen mit normalem Volumenstatus beträgt 30–40 ml/kg KG/Tag. Bei 70 kg Körpergewicht wären das ca. 2,5 Liter/Tag. Bei Fieber ist der tägliche Flüssigkeitsbedarf bei Erwachsenen um ca. 10 ml/Kg KG/1 °C Temperatur über 37 °C erhöht (S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin: http://www.awmf.org). Auch bei Durchfall und Erbrechen können starke Wasserverluste auftreten, die rasch ausgeglichen werden sollten.

Bei einer niedrigeren Einfuhr- als Ausfuhrmenge, besteht die Gefahr der Exsikkose: Durstgefühl, trockene Haut und Schleimhäute, verminderter Hautturgor, verminderte Venenfüllung, verminderte Urinproduktion, erhöhte Serum- und Urinosmolarität, Kopfschmerzen, Übelkeit, Parästhesien, Muskelspasmen, Tachykardie, Hypotonie, Temperatursteigerung, Gewichtsverlust, später Unruhe bis zum Delirium. Die klinischen Symptome nehmen mit dem Ausmaß des Wasserverlusts zu. Eine nützliche Faustregel zur Vermeidung von Dehydrierung in heißer Umgebung oder während anstrengender Tätigkeiten umfasst die Überwachung der Häufigkeit und Art des Wasserlassens. Die Entleerung einer vollen Blase mindestens alle 3–5 Stunden und leicht gefärbter oder farbloser Urin zeigen an, dass keine Dehydratation vorliegt. Ist die Einfuhrmenge größer als die Ausfuhrmenge, besteht die Gefahr von Ödemen (Beine, Lunge), Aszites, verbunden mit Gewichtszunahme und ggf. arterieller Hypertonie. Bei Erkrankungen wie Herz-, Leber-, Niereninsuffizienz oder Ödemen ist oft eine Trinkmengenbegrenzung notwendig.

3.7.4. Risikofaktoren

Zusätzliche Risikofaktoren vermeiden, wie Zigarettenrauchen, Übergewicht, Fehlernährung. Regelmäßige Bewegung ist äußert sinnvoll. Sollten außer der Faktor-V-Leiden-Mutation noch andere Gerinnungsstörungen festgestellt werden, sollte zusätzlich eine individuelle Beratung durch einen Hämostaseologen erfolgen.

3.7.5. Kontrazeption

Durch die Anwendung insbesondere oraler hormonaler Kombinationskontrazeptiva, aber auch durch den Vaginalring zur Kontrazeption (NuvaRing®), das Hormonpflaster (Evra®) oder andere Steroidhormone erhöht sich das Thromboserisiko. Geeignete Kontrazeption in Abhängigkeit vom Risikoprofil in Absprache mit dem Frauenarzt und ggf. Hämostaseologem finden.

3.7.6. Schwangerschaften

Patientinnen mit Z. n. venöser oder arterieller Thromboembolie oder familiärer Thromboseneigung sollten sich bereits bei geplanter Schwangerschaft mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, damit eine Einschätzung des Thromboserisikos sowie ggf. eine weitere Abklärung von Risikofaktoren und eine Beratung bezüglich therapeutischer bzw. prophylaktischer Maßnahmen in Schwangerschaft und Wochenbett erfolgen kann. Patientinnen, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, müssen auf die Teratogenität dieser Präparate hingewiesen werden.

3.7.7. Patienteninformationen

Gerinnungsdefekte wie z. B. die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation sind häufig, die Faktor-V-Leiden-Mutation findet sich bei 5 % der Bevölkerung. Die Mehrzahl der Faktor-V-Leiden-Mutationsträger weiß nicht, dass bei ihnen das individuelle Risiko erhöht ist. Venöse Thromboembolien sind meist multifaktoriell bedingt, daher kommt der Erkennung zusätzlicher erworbener Risikofaktoren große Bedeutung für die Prophylaxe venöser Thromboembolien zu. Insbesondere Patientinnen mit hormoneller Kontrazeption sollten über zusätzliche Risikofaktoren für Thromboembolien aufgeklärt werden, damit

in Situationen mit einem erhöhten Thromboserisiko eine an die Situation angepasste Thromboseprophylaxe erfolgen kann.

3.8. Zusammenfassung

3.8.1. Laborscreening

- Ein Thrombophilie-Screening aller Frauen vor hormoneller Kontrazeption ist nicht gerechtfertigt.
- **Indikationen für eine Thrombophilie-Diagnostik:** Thromboembolien in jungem Lebensalter, Abklärung unklarer rezidivierender Thrombosen/Embolien, Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen, vor oraler Kontrazeption bei positiver Familiengeschichte in Bezug auf thrombotische Erkrankungen, V. a. Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern, Patientin mit Z. n. Thromboembolie und Schwangerschaft bzw. Schwangerschaftswunsch, ≥ 3 Spontanaborte, nach einer Totgeburt (vgl. Tab. 8). Die Thrombophilie-Diagnostik spielt bei der Entscheidung über die Dauer einer Antikoagulation nach VTE nur eine untergeordnete Rolle.
- **Gendiagnostikgesetz:** Die genetische Thrombophilie-Diagnostik erfordert die Beachtung des Gendiagnostikgesetzes mit Aufklärung vor der Diagnostik einschließlich Dokumentation und Beratung nach Vorlage der Befunde.
- **Kosten:** Bei entsprechender, medizinisch begründeter Indikation GKV, sonst Igel-Leistung. Über Ziffer 32011 außerhalb des kassenärztlichen Praxisbudgets.

3.8.2. Beratung der Patientin

- Allgemeine Empfehlungen zur Vermeidung von Thrombosen bei Gesunden wurden ausführlich beschrieben.
- Die venöse Thromboembolie ist in der Regel multifaktoriell bedingt. Bei asymptomatischen Trägern einer Thrombophilie ist eine kontinuierliche Thromboseprophylaxe nicht notwendig. Zusätzliche erworbene Risikofaktoren können eine VTE auslösen. Daher sollte über Risikofaktoren für eine VTE aufgeklärt werden und sorgfältig auf eine Thromboseprophylaxe in Risikosituationen geachtet werden.
- Kontrazeptiva, insbesondere orale Kombinationskontrazeptiva, erhöhen das VTE-Risiko. Da eine kontinuierliche Thromboseprophylaxe unter hormoneller Kontrazeption zur Senkung des VTE-Risikos nicht in Frage kommt, ist bei der Entscheidung pro oder contra eine hormonelle Kontrazeption die Einschätzung des individuellen Thromboembolie-Risikos entscheidend.
- Als Grundlage für eine Beratung von Frauen vor Kontrazeption wurde in diesem Artikel das VTE-Risiko klinisch relevanter Thrombophilie-Parameter ohne und mit Kontrazeption zusammengestellt.
- Aufgrund der Seltenheit einiger Thrombophilie-Paramter, z. B. homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation oder homozygote Prothrombin-Mutation G20210A, ist die Datenlage teilweise noch nicht ausreichend um das VTE-Risiko unter oraler Kontrazeption exakt einschätzen zu können.
- Darüber hinaus ist die Auswahl eines Kontrazeptivums mit möglichst geringem kardiovaskulären Risiko entscheidend.
- In jedem Fall ist die Entscheidung für oder gegen eine orale Kontrazeption bei Patientinnen mit Thrombophilie eine Einzelentscheidung und die hier vorgestellten Diagnose- und Therapieleitlinien haben nur informierenden Charakter.
- Das Ausstellen eines Thrombophiliepasses (incl. Familienanamnese, Eigenanamnese, Labordiagnostik, Risikobewertung (vgl. Allergiepass, Cortisonpass etc.) ist hilfreich um in Risikosituationen, z. B. bei Operationen, das Thromboserisiko richtig einschätzen zu können.

4. Auswahl der Kontrazeption bei Thrombophilie und/oder Z. n. Thromboembolie

4.1. Allgemeine Vorbemerkungen

In der folgenden Stellungnahme wird insbesondere auf venöse thromboembolische Komplikationen bei Frauen mit und ohne gleichzeitige Anwendung von verschiedenen Formen der Kontrazeption eingegangen. Epidemiologische Studien haben die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (COCs) auch mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien (Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Deshalb wird am Rande auch auf arterielle thromboembolische Ereignisse eingegangen. Die Stellungnahme zielt speziell auf das Thrombophilierisiko ab – andere mögliche Risikokonstellationen wie Adipositas, starkes Rauchen, PCO-Syndrom, Diabetes mellitus, Insulinresistenz etc. müssen individuell in Erwägung gezogen werden – ebenso die hieraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen. Die Empfehlungen entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht im Einzelfall, einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen; ebenso übernehmen weder die Autoren noch der Verlag irgendwelche Haftungsansprüche. Wichtig für die Bewertung des VTE-Risikos verschiedener Kontrazeptiva ist die VTE-Inzidenz in einer gesunden Bevölkerung in unterschiedlichen Altersgruppen und bei Hinzukommen von bestimmten Risikofaktoren wie Adipositas, Alter, positive Familienanamnese etc. Die Inzidenzraten für Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva nutzen, wurden in den letzten Jahren nach oben korrigiert [9, 54, 102]. Ebenso musste der Vergleich mit dem VTE-Risiko in der Schwangerschaft und im Wochenbett revidiert werden, da die Inzidenzzahlen (20–30 VTE/10.000 Frauenjahre) offensichtlich höher als früher angenommen liegen [69, 103–105]. Die WHO hat in ihren „Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use“ 2004 und den Updates 2008, 2009 und 2010 die unterschiedlichen gesundheitlichen Situationen der Patientin analysiert und danach einen Vorschlag für die Auswahl der geeigneten kontrazeptiven Methode gegeben. Hierbei wurden die Empfehlungen von Kategorie 1–4 eingeteilt (Tab. 12) [106–109].

Am Ende der Publikation wird auf die WHO-Empfehlung zu tiefen Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, bekannten thrombogenen Mutationen, oberflächlichen Venenthrombosen, ischämischen Herzerkrankungen, Schlaganfall, Hyperlipidämie und systemischem Lupus erythomatosus einschließlich Antiphospholipid-Antikörpern eingegangen (Tab. 13).

4.2. Thrombophilierisiko verschiedener Kontrazeptiva

4.2.1. Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva (COC)

Zigarettenrauchen: Das VTE-Risiko unter Einnahme oraler hormonaler Kon-

Tabelle 12: WHO-Kriterien zur Verordnung von Kontrazeptiva bei Patientinnen mit bestimmten medizinischen Risiken [106–109].

Kategorie	Klinische Beurteilung	Merkhilfe
1	Unbeschränkte Anwendung der Methode	Immer anwendbar
2	Risiken > Nutzen	Fast immer anwendbar
3	Risiken > Nutzen *(Auf Patientenwunsch ist die Anwendung möglich, wenn die Risiken nach ausführlicher Aufklärung akzeptiert werden, eine entsprechende alternative Methode nicht angewendet werden kann)* Sorgfältige Überwachung notwendig!	Warnhinweis/Beratung
4	Keine Anwendung der Methode wegen inakzeptabler Gesundheitsrisiken	Keine Anwendung

trazeptiva nimmt in Abhängigkeit der pro Tag gerauchten Zigaretten kontinuierlich zu [110] (Abb. 7). Bei mehr als 20 Zigaretten beträgt die Odds Ratio 1,9. Allerdings zeigten nicht alle Studien ähnlich eindeutige Ergebnisse und es ist fraglich, ob Rauchen tatsächlich ein relevantes Risiko für VTE darstellt (vgl. 2.5.1.).

Alter und BMI: Die EURAS-Studie zeigte bei Frauen ohne Übergewicht eine VTE-Inzidenz (VTE/10.000 Frauenjahre) von 1,7 im Alter < 25 Jahren, von 4,9 im Alter 25–39 Jahre bzw. von 19,9 ab einem Alter von 40 Jahren (Abb. 8) [111]. In allen 3 Altersgruppen nimmt das Risiko weiterhin zu, wenn bei der Patientin ein erhöhter BMI-Wert besteht. So beträgt das Risiko bei < 25-jährigen Frauen mit einem BMI < 25 1,7 VTE/10.000 Frauenjahre, bei Frauen mit einem BMI zwischen 25–30 7,7 VTE/10.000 Frauenjahre und bei einem BMI > 30 14,9 VTE/10.000 Frauenjahre [Dinger 2008, persönliche Mitteilung].

Das Risiko von COC ist darüber hinaus von folgenden Einflussfaktoren abhängig:

Einnahmedauer: Das maximale Risiko kombinierter oraler Kontrazeptiva besteht innerhalb der ersten 3 Monate nach Einnahmebeginn [9, 110, 112, 113]. Im ersten halben Jahr findet man eine 6–8-fache Erhöhung des Thromboserisikos gegenüber dem Basisrisiko einer gleichaltrigen Vergleichsgruppe [114]. Wichtig ist, dass nach einer Einnahmepause (z. B. wegen einer geplanten Schwangerschaft, Ende einer Partnerschaft, fehlendes Rezept) wieder ein erhöhtes Risiko besteht. Dies ist unabhängig davon, ob nach der Pause das selbe Präparat oder ein neues eingenommen wird [110].

Kurzfristige (z. B. 1–2 Zyklen) Unterbrechungen der Einnahme sind deshalb kritisch zu bewerten. Im Gegensatz hierzu ist der Präparatewechsel ohne Einnahmepause nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden [113]. Die durch COCs verursachten Veränderungen der Hämostase bilden sich in etwa 6 Wochen nach Absetzen zurück [115]. In Übereinstimmung hiermit konnte in der LASS-Studie [113] nach 2 Monaten kein erhöhtes Risiko mehr festgestellt werden.

Das VTE-Risiko ist bei Einnahmebeginn von OCs am höchsten und nimmt mit der Zeit ab. Wird eine Pillenpause von 4 Wochen eingelegt und dann die Einnahme der Pille erneut begonnen, ist das VTE-Risiko genauso hoch wie zu Beginn der ersten Pillenphase und nimmt dann auch wieder kontinuierlich ab (Abb. 9, 10) [113].

Östrogendosis: Das Risiko ist abhängig von der enthaltenen Ethinylöstradioldosis (EE) [110, 116].

- **Dosisreduktion von 50 auf 30–40 µg EE:** Eine Risikoreduktion bei einer Dosisreduktion von 50 auf 30–40 µg Ethinylestradiol konnte gezeigt werden, auch wenn die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich sind [110, 117]. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von venösen Thromboembolien (VTE) bei Frauen ohne andere VTE-Risikofaktoren die kombinierte orale Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt (< 50 µg EE) anwenden, 20–40 Fälle/100.000 Frauenjahre beträgt. In der typischen Population von OC-Nutzern hingegen beträgt die Inzidenz etwa 90 Fälle/100.000 Frauenjahre [9].
- **Dosisreduktion von 30–40 auf 20 µg EE:** Die weitere Senkung der Ethinylestradioldosis auf 20 µg EE scheint zu einer weiteren, allerdings nur geringfügigen Senkung des VTE-Risiko zu führen [9, 54].
- **Dosisreduktion von 30–40 µg auf EE-freie COC:** Lidegaard et al. [54] weisen darauf hin, dass Gestagen-Monopräparate bei Frauen im fertilen Alter nicht mit einem erhöhten venösen Thromboembolierisiko assoziiert sind; Minipillen mit Levonorgestrel oder Norethisteron: RR für VTE: 0,59 (0,33–1,03) (Datenbasis: 65.820 Frauenjahre) oder mit 75 µg Desogestrel RR 1,12 (0,36–3,49) (Datenbasis: 9044 Frauenjahre) (Anmerkung der Autoren: Es liegen keine gesicherten Erkenntnisse darüber vor, ob diese Ergebnisse auf Frauen mit ausgeprägten Risikofaktoren uneingeschränkt übertragbar sind.)
- **Risikobewertung von COC mit Estradiol oder Estradiolvalerat:** Im Vergleich zu Ethinylestradiol-haltigen Präparaten führen Estradiol und Estradiolvalerat zu geringerer Leber enzyminduktion und geringerer Beeinflussung der Hämostase**. Zurzeit ist noch unklar, ob dieser theoretische Vorteil tatsächlich auch zu einer niedrigeren VTE-Inzidenz führt.**

Gestagene und deren Dosis: Der Einfluss von verschiedenen Gestagenen auf das VTE-Risiko ist umstritten. Meistens wird für den Vergleich zwischen verschiedenen Gestagenen Levonorgestrel als Referenz verwendet. Die VTE-Inzidenz von Levonorgestrel-haltigen COCs mit weniger als 50 µg EE liegt nach den besten zurzeit verfügbaren Studien [9] bei ca. 8 VTE pro 100.000 Frauenjahre. Hierbei handelt es sich um einen Wert, der zwar das Risiko der typischen OC-Nutzer-Population beschreibt, aber wegen der starken Altersabhängigkeit des Risikos im Einzelfall nur begrenzte Aussagekraft hat. Die Altersabhängigkeit des Risikos geht aus Abbildung 6 hervor.

Die Inzidenzraten für Norethisteron, Norethisteronazetat und Norgestimat sind ähnlich wie für Levonorgestrel [54]. Mitte der 1990er-Jahre erschienene Studien zeigten im Vergleich zu Levonorgestrel ein höheres Risiko für die sogenannten Gestagene der dritten Generation, Gestoden und Desogestrel (siehe Meta-Analyse von Kemmeren et al. 2001 [118]. Studien, die für die Zeitabhängigkeit des Risikos (erhöhtes Risiko in den ersten Monaten der Exposition

Tabelle 13: Risikoklassifikation von hormonalen Kontrazeptiva und Intrauterinpessaren* (Kategorien siehe Tabelle 12). Quelle: [106–109].

Krankheitsbild	COC/P/R	POP	DMPA	Implantate	LNG-IUD	Cu-IUD
Rauchen						
a) Alter < 35 Jahre	2	1	1	1	1	1
b) Alter ≥ 35 Jahre						
i) < 15 Zigaretten/Tag	3	1	1	1	1	1
ii) ≥ 15 Zigaretten/Tag	4	1	1	1	1	1
Übergewicht						
a) ≥ 30 kg/m² BMI	2	1	1	1	1	1
b) Menarche bis <18 Jahre und ≥ 30 kg/m² BMI	2	1	2	1	1	1
Kardiovaskuläre Erkrankung Multiple Risikofaktoren für arterielle kardiovaskuläre Erkrankungen (wie Alter, Rauchen, Diabetes und Hypertonie)	3/4	2	3	2	2	1
Hypertonie						
a) Adäquat kontrollierte Hypertonie	3	1	2	1	1	1
b) Erhöhter Blutdruck (richtig ausgeführte Messungen)						
i) Systolisch 140–159 mmHg oder diastolisch 90–99 mmHg	3	1	2	1	1	1
ii) Systolisch ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 100 mmHg*	4	2	3	2	2	1
c) Vaskuläre Erkrankung	4	2	3	2	2	1
Anamnestisch Bluthochdruck während der Schwangerschaft (wobei der aktuelle Blutdruck messbar und normal ist)	2	1	1	1	1	1
Tiefe Beinvenenthrombose (DVT)/ Lungenembolie (PE)						
a) DVT/PE in der Anamnese, ohne Antikoagulationstherapie						
i) Höheres Risiko für wiederkehrende DVT/PE (≥ 1 Riskofaktoren)	4	2	2	2	2	1
– Anamnese einer östrogen-assoziierten DVT/PE						
– Schwangerschafts-assoziierte DVT/PE						
– Idiopathische DVT/PE						
– Bekannte Thrombophilie, einschließlich Antiphospholipid-Syndrom						
– Aktiver Krebs (Metastasen, in Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach klinischer Remission), ohne nicht melanomartigen Hautkrebs						
– Anamnese von wiederkehrender DVT/PE						
ii) Geringeres Risiko für wiederkehrende DVT/PE (keine Risikofaktoren)	3	2	2	2	2	1
b) Akute DVT/PE	4	2	2	2	2	2
c) DVT/PE und eingestellte Antikoagulationstherapie seit mindestens 3 Monaten						
i) Höheres Risiko für wiederkehrende DVT/PE (≥ 1 Riskofaktoren)	4	2	2	2	2	2
– Bekannte Thrombophilie, einschließlich Antiphospholipid-Syndrom						
– Aktiver Krebs (Metastasen, in Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach klinischer Remission), ohne nicht melanomartigen Hautkrebs						
– Anamnese von wiederkehrender DVT/PE						
ii) Geringeres Risiko für wiederkehrende DVT/PE (keine Risikofaktoren)	3	2	2	2	2	2
d) Familienanamnese (Verwandte 1. Grades)	2	1	1	1	1	1
e) Größere Operationen						
i) Mit längerer Immobilisierung	4	2	2	2	2	1
ii) Ohne längere Immobilisierung	2	1	1	1	1	1
f) Kleinere chirurgische Eingriffe ohne Immobilisierung	1	1	1	1	1	1
Bekannte thrombogene Mutationen* (z.B. Faktor-V-Leiden; Prothrombinmutation; Protein-S-, Protein-C- und Antithrombin-Mangel)	4	2	2	2	2	1
Oberflächliche Venenthrombose						
a) Varizen	1	1	1	1	1	1
b) Oberflächliche Thrombophlebitis	2	1	1	1	1	1
Ischämische Herzerkrankung* (derzeit oder in der Anamnese)	4	**I** 2 **C** 3	3	**I** 2 **C** 3	**I** 2 **C** 3	1
Schlaganfall* (zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese)	4	**I** 2 **C** 3	3	**I** 2 **C** 3	2	1
Bekannte Hyperlipidämie	2/3	2	2	2	2	1
Rheumatische Erkrankung						
Systemischer Lupus Erythematodes*			**I** **C**			**I** **C**
a) Positive (od. nicht bekannte) Antiphospholipid-Antikörper	4	3	3 3	3	3	1 1
b) Schwere Thrombozytopenie	2	2	3 2	2	2	3 2
c) Immunsuppressive Behandlung	2	2	2 2	2	2	2 1
d) Keine der oben genannten	2	2	2 2	2	2	1 1

I = Beginnn; C = Fortsetzung; COC = kombinierte orale Kontrazeptiva; P = kombiniertes hormonales Pflaster; R = kombinierter hormonaler Vaginalring; POP = klassische Minipille; DMPA = Depotmedroxyprogesteronazetat; IUD = Intrauterinpessar; LNG-IUD = Levonorgestrel-Intrauterinpessar; Cu-IUD = Kupfer-Intrauterinpessar; BMI = Body-mass-Index.

* Krankheitsbild, das eine Frau einem erhöhten Risiko als Folge einer ungeplanten Schwangerschaft aussetzt.

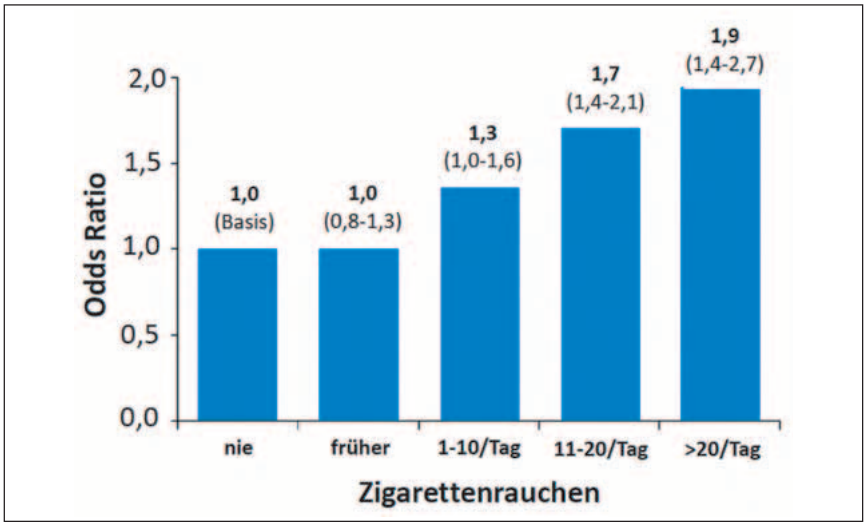


Abbildung 7: Zigarettenrauchen als Risikofaktor für venöse Thromboembolien (VTE) unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva (OC). Mod. nach [110].

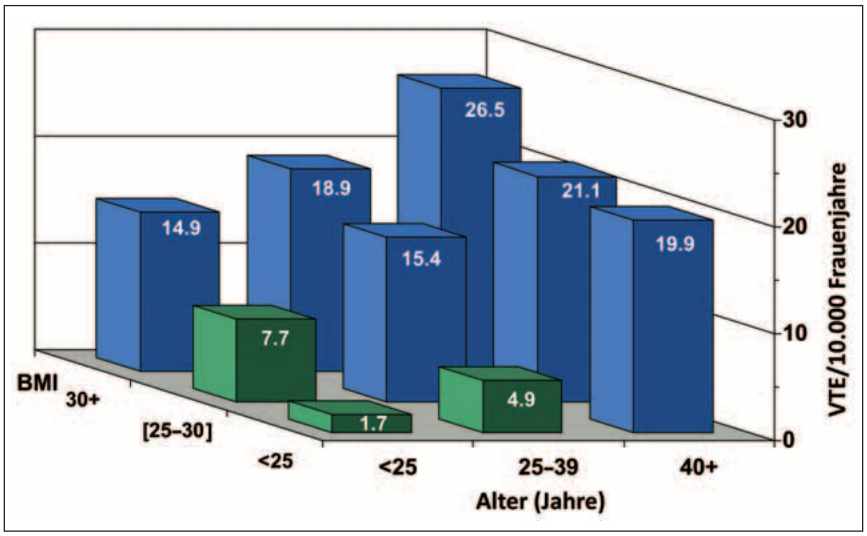


Abbildung 8: BMI und Alter als Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva (OC). Übergewicht und Alter als jeweils unabhängige Risikofaktoren wirken additiv. Mod. nach [111].

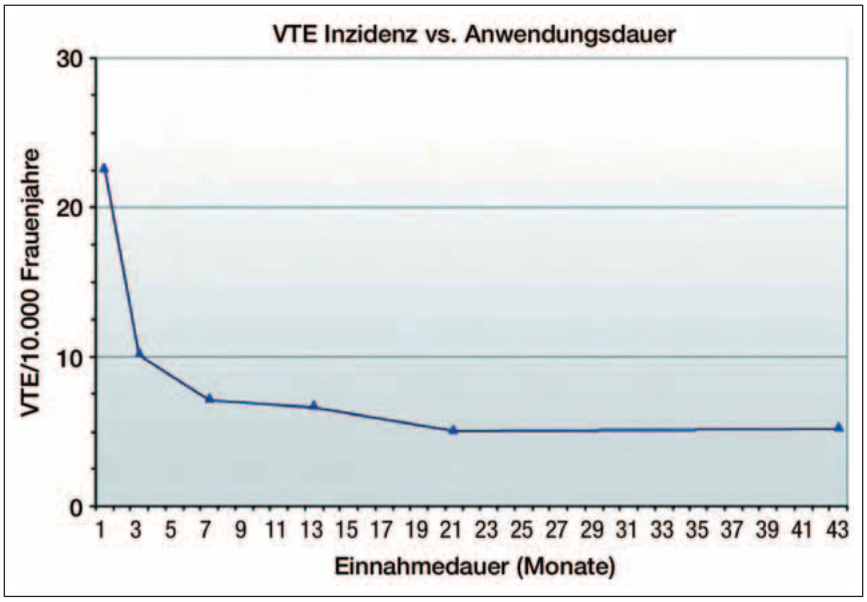


Abbildung 9: Zeitverlauf des VTE-Risikos nach Beginn der COC-Einnahme. Mod. nach [113].

bei Erstanwendung bzw. Wiederanwendung nach einer Unterbrechung) und quantitativ korrekt für Altersunterschiede adjustieren, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den damals neuen und den etablierten Gestagenen. Allerdings lassen die vorhandenen methodologischen Mängel aller verfügbaren Studien keine eindeutigen Schlüsse auf einen Kausalzusammenhang zu. Auch die Ergebnisse zu Cyproteronazetat (CPA) sind widersprüchlich. Dies gilt sogar für Ergebnisse der selben Arbeitsgruppe, die zu verschiedenen Zeitpunkten mit unterschiedlicher Methodologie die selbe Datenquelle ausgewertet hat. So fand Lidegaard 2003 im dänischen Patientenregister eine Inzidenz von 31 VTE/100.000 Frauenjahre mit einem Vertrauensbereich von 13–49; 6 Jahre später [54] lag der Punktschätzer der Inzidenz mit 71 VTE/100.000 Frauenjahre deutlich außerhalb des Vertrauensbereiches von 2003. Im gleichen Zeitraum stieg das relative Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel von 0,7 auf 1,9. Diese Unterschiede sind nicht leicht durch Zufall zu erklären und machen die großen methodologischen Schwierigkeiten bei der Durchführung und Auswertung von Studien zum VTE-Risiko von OC-Nutzerinnen deutlich.

Bezüglich **Chlormadinonacetat (CMA)** gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes VTE-Risiko **im Vergleich zu COC mit Levonorgestrel** [119]. Dies gilt auch für Ethinylestradiol-haltige COC mit **Dienogest** [120]. Auch zu **Drospirenon** liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Zwei große prospektive Kohortenstudien [9] (Abb. 11), [121] und eine deutsche Fallkontrollstudie [120] zeigten kein erhöhtes Risiko, während zwei 2009 veröffentlichte Studien – eine retrospektive Kohortenstudie in Dänemark [54] und eine niederländische Fall-Kontroll-Studie – ein leichtgradig erhöhtes Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen Präparaten zeigten [112]. Die beiden letzteren Studien haben jedoch erhebliche methodologische Mängel [67, 122]. Die niederländische Studie war statistisch nicht signifikant und weder hinsichtlich der Fälle noch der Kontrollen repräsentativ. In der dänischen Studie, wurde Kurzzeitnutzung und Langzeitnutzung in erheblichem Umfang missklassifiziert und Informationen zu wichtigen Risikofaktoren lagen nicht vor. Darüber hinaus zeigte eine unabhängige

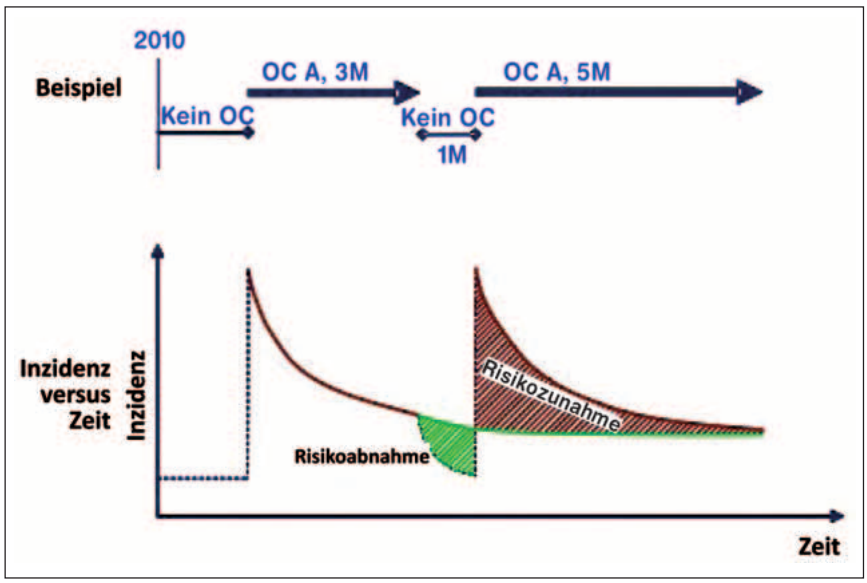


Abbildung 10: Einfluss kurzfristiger Pillenpausen auf das VTE-Risiko. Mod. nach [113].

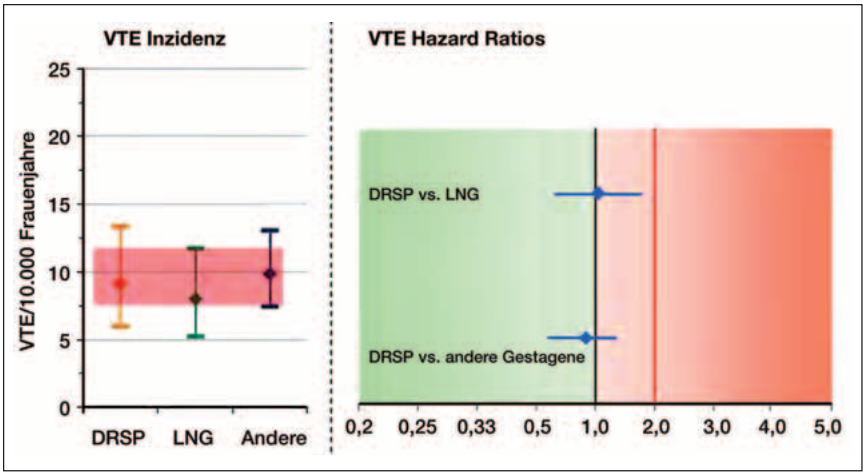


Abbildung 11: Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva (OC): VTE-Risiko von Drospirenon-haltigen OC vergleichbar mit Levonorgestrel und anderen OC. Mod. nach [112].

Validierungsstudie, dass vermutlich ca. 30 % der Diagnosen, die von den Autoren aus dem dänischen Patientenregister übernommen wurden, falsch waren [123]. Darüber hinaus veröffentlichte eine Bostoner Arbeitsgruppe („*Boston Collaborative Drug Surveillance Program*“) kurz vor Redaktionsschluss dieser Stellungnahme die Ergebnisse zweier retrospektiver Fallkontrollstudien, die in den USA und England in der PharMetrics- [124] bzw. in der GPRD-Datenbank [125] durchgeführt wurden. Beide Studien zeigten erhöhte Risikoschätzer für Drospirenon-haltige COC mit 30 µg EE. Auch diese Studien weisen erhebliche Mängel auf. Die GPRD-Ergebnisse, die auf bestätigten VTE beruhen, sind nicht statistisch signifikant. Die insgesamt zu niedrigen Inzidenzraten zeigen, dass nur ein Teil der VTE in der Datenbank erfasst wurde (möglicher „Ascertainment Bias“). Darüber hinaus weisen die substantiell unterschiedlichen Risikoschätzer für Lungenembolien und tiefe Beinvenenthrombosen (Faktor 4) auf einen erheblichen differentiellen Diagnose-Bias hin. Die PharMetrics-Studie beruht auf nicht validierten VTE, die aus einer Datenbank stammen, die Daten zur Leistungsabrechnung enthält, und ohne Validierung der Diagnosen über Krankenakten keine verlässliche wissenschaftliche Grundlage bilden. Die Studie konnte bekannte Risiken, wie die Abhängigkeit des VTE-Risikos von der Einnahmedauer (s. o.) nicht reproduzieren und hatte keinen Zugang zu Informationen über wichtige prognostische Faktoren. Insgesamt kann das VTE-Risiko von Drospirenon- gegenüber Levonorgestrel-haltigen COCs nicht abschließend beurteilt werden. Die methodologisch besten Studien ergeben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Drospirenon, jedoch haben auch diese epidemiologischen Studien methodologische Limitierungen und können eine leichtgradige Risikoerhöhung nicht ausschließen. Die PhVWP („Pharmacovigilance Working Party) der European Medicines Agency (EMA) (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106708.pdf) hat am 26.05.2011 ein Stellungnahme zum möglichen Risiko venöser Thromboembolien (VTE) verbunden mit Drospirenon-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (COC), wie Yasmin® und Yasminelle®, vorgelegt, bei der alle verfügbaren Daten, einschließlich einiger Re-Analysen, überprüft wurden, einschließlich der jüngsten Veröffentlichungen und Informationen zu weiteren Analysen. Insgesamt haben sich bisher sieben epidemiologische Studien [54, 112, 120, 121, 124, 125] mit dem Zusammenhang zwischen Drospirenon und VTE befasst. Beim neuen EMA-Bericht ändert sich nichts an der Schlussfolgerung, dass das VTE-Risiko unter jedem COC (einschließlich solcher mit Drospirenon) sehr niedrig ist. Das PhVWP kommt zu dem Schluss, dass das VTE-Risiko unter Drospirenon-haltigen COC höher ist als bei Levonorgestrel-haltigen COC und dem Risiko von COC mit Desogestrel oder Gestoden entspricht. Die PhVWP hat empfohlen, die Produktinformationen für alle Drospirenon-haltige COC zu aktualisieren, um o. g. Schlussfolgerungen wiederzugeben. Es gibt jedoch derzeit keinen Grund für Frauen, die Einnahme von Drospirenon-haltigen COC wie Yasmin® und Yasminelle®, oder anderen COC auf der Grundlage dieser Überprüfung abzubrechen. In Deutschland hat das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (2011) (http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2011/ drospirenon.html) eine ähnliche Erklärung auf ihrer Homepage veröffentlicht.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Anwendung jedes kombinierten oralen hormonellen Kontrazeptivums (COC) immer mit einem erhöhten VTE-Risiko verbunden ist. Das Risiko ist abhängig von der Östrogendosis und wird durch

Tabelle 14: Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) unter der Anwendung des Kontrazeptionspflasters Evra® (http://www.rxlist.com/ortho-evra-drug.htm) (Stand: 4.5.2011)

Epidemiologische Studien zu Evra & VTE	OC-Vergleichspräparat	Odds Ratio (95 % CI)
i3 Ingenix NGM Study in Ingenix [Cole et al. 2007, Dore et al. 2010, Cole et al. 2008, Dore et al. 2009]	NGM/35 µg EE[a]	2,2* (1,2–4,0)[b]
BCDSP[c] NGM Study in Pharmetrics database [Jick et al. 2006, Jick et al. 2007, Jick et al. 2010b]	NGM/35 µg EE	1,2 (0,9–1,8)[d]
BCDSP LNG Study in Pharmetrics database [Jick et al. 2010]	LNG[e]/30 µg EE	2,0 (0,9–4,1)[f]
Pharmetrics database [Jick et al. 2010]	LNG/30 µg EE	1,3 (0,8–2,0)[g]

* Anstieg des VTE-Risikos ist statistisch signifikant; [a] NGM = Norgestimat; EE = Ethinylestradiol; [b] Odds Ratio (gepoolt) von Cole et al. 2007, Dore et al. 2010 (Anfangsdaten von 33 Monaten: Odds Ratio (95 %-CI) = 2,5* (1,1–5,5); separate Schätzung von 24 Monaten Datensammlung neuer Fälle, die nicht in der vorherigen Schätzung enthalten sind: Odds Ratio (95 %-CI) = 1,4 (0,5–3,7); [c] BCDSP = Boston Collaborative Drug Surveillance Program; [d] Odds Ratio (gepoolt) von Jick et al. 2006, Jick et al. 2007, Jick et al. 2010b). Anfangs Daten von 36 Monaten: Odds Ratio (95 %-CI) = 0,9 (0,5–1,6); separate Schätzung von 17 Monaten Datensammlung neuer Fälle, die nicht in der vorherigen Schätzung enthalten sind: Odds Ratio (95 %-CI) = 1,1 (0,6–2,1); separate Schätzung von 14 Monaten Datensammlung neuer Fälle, die nicht in der vorherigen Schätzung enthalten sind: Odds Ratio (95 %-CI) = 2,4* (1,2–5,0); [e] LNG = Levonorgestrel; [f] Daten von 48 Monaten; [g] Daten von 69 Monaten

die Wahl des Gestagens möglicherweise moduliert. Ob es tatsächlich klinisch relevante Unterschiede im Thromboembolierisiko verschiedener Gestagene gibt, ist immer noch Gegenstand der Diskussion.

In Tabelle 15 wurde eine Bewertung der unterschiedlichen hormonellen Kontrazeptiva hinsichtlich ihres Thrombose- bzw. venösen Thromboembolierisikos bei gesunden Frauen im reproduktiven Alter ohne zusätzliche Risikofaktoren im Vergleich zu Schwangerschaft und Wochenbett vorgenommen.

4.2.2. Kontrazeptionspflaster (Evra®)

Produktbeschreibung: 20 cm^2 großes kontrazeptives Hormonpflaster mit Wirkstofffreisetzung von Ethinylestradiol und Norelgestromin, einem Metaboliten von Norgestimat. Die Wirkstofffreisetzung von Ethinyestradiol wurde ursprünglich mit 20 µg/die angegeben, aber ab 2009 in der Fachinformation auf 33,9 µg/die korrigiert [126]. Das Pflaster hat eine Wirkdauer von 1 Woche und wird 3 Wochen lang geklebt, danach eine Woche Pause. Im November 2005 wurden in den USA aufgrund von FDA-Empfehlungen zum ersten Mal über die vermehrte Östrogenexposition unter Evra® im Vergleich zu oralen hormonalen Kontrazeptiva mit 35 µg Ethinylestradiol berichtet. Im Beipackzettel wurden im September 2006 weitere Informationen ergänzt, nachdem die Ergebnisse der ersten beiden epidemiologischen Studien zum VTE-Risiko von Evra® vorlagen. Im Januar 2008 wurden auch die Ergebnisse einer dritten epidemiologischen Studie in den Beipackzettel aufgenommen.

Ein möglicherweise erhöhtes Thromboserisiko bei Evra® wurde auf folgende Faktoren zurückgeführt (Tab. 14): Unter Evra® ist die Fläche unter der Kurve für Ethinylestradiol-Spiegel im „steady state“ ca. 60 % höher als unter oralen Präparaten. Im Gegensatz hierzu sind die Spitzenkonzentrationen von Ethinylestradiol unter Evra® um 25 % niedriger. Die inter-individuelle Variabilität der Ethinylestradiol-Spiegel ist bei Evra® höher als bei OCs. Es ist nicht bekannt, ob ernsthafte Nebenwirkungen auf die Unterschiede in der Pharmakokinetik zurückzuführen sind (Amerikanische Fachinformation RxList, 08.09.2010). Tatsächlich gibt es in der Literatur wenig Daten darüber, ob sich diese qualitativen pharmakokinetischen Unterschiede auf das VTE-Risiko auswirken.

Zu den Studienergebnissen im Einzelnen: Die erste epidemiologische Studie wurde vom „Boston Colloborative Drug Surveillance Program“ (BCDSP) durchgeführt. Die Studie ergab, dass das Risiko von nicht-tödlichen VTE-Ereignissen in Zusammenhang mit Evra® vergleichbar ist mit den Risiken bei der Einnahme von COCs mit 35 µg Ethinylestradiol und dem Gestagen Norgestimat. Die ursprünglich publizierten Fälle wurden später durch neu hinzugekommene Fälle ergänzt. Die Risikoschätzer für die später identifizierten Fälle liegen höher als bei den früheren Fällen (Tab. 14). Der gesamte Datensatz enthält 162 Fälle und 626 Kontrollen. Das Odds Ratio für den Vergleich des VTE-Riskos von Evra® zu einer Norgestimat-haltigen Pille betrug 1,23 (0,86–1,77).

Die zweite Studie, bei der auch Patientenakten durchgesehen wurden, wurde von i3 Ingenix durchgeführt. Ergebnisse dieser Studie zeigten einen nahezu zweifachen Anstieg des Risikos von medizinisch nachweisbaren VTE-Ereignissen bei Anwendung von Evra® im Vergleich zu einer 35 µg Ethinylestradiol-haltigen Pille mit dem Gestagen Norgestimat [127]. Das untere Konfidenzintervall für das Odds Ratio liegt mit 1,1 allerdings nur geringfügig oberhalb von 1.

Eine dritte Studie, die ebenfalls von BCDSP durchgeführt wurde, verglich das Risiko von nicht-tödlichen VTE-Ereignissen unter Anwendung von Evra® mit dem Risiko von COCs mit 30 µg Ethinylestradiol und dem Gestagen Levonorgestrel. In dieser Studie untersuchten [128] idiopathische VTE-Fälle und altersgematchte Kontrollen in den PharMetrics- und MarketScan-Datenbanken. Die Odds ratios des VTE-Risikos von Evra® im Vergleich zu den Levonorgestrel-haltigen Pillen betrugen 2,0 (0,9–4,1) und 1,3 (0,8–2,1) Bei Frauen > 40 Jahren wurde in der PharMetrics-Datenbank ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko gefunden, wobei allerdings für multiples Testen nicht adjustiert worden war. Die Autorinnen kommen zum Schluss, dass in dieser Altersgruppe ein erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der beschriebenen Studienergebnisse finden sich in der Roten Liste als auch in der deutschen und amerikanischen Fachinformation Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes VTE-Risiko. Rote Liste (Stand 09.09.2010): „Die Daten aus einer retrospektiven Kohortenstudie mit Frauen von 15–44 Jahren lassen vermuten, dass die Inzidenz VTE bei Frauen, die Evra® angewandt haben, gegenüber Anwenderinnen eines oralen Kon-

Tabelle 15: Einteilung der Kontrazeptiva nach VTE-Risiko bei gesunden Frauen im reproduktiven Alter ohne zusätzliche Risikofaktoren (z. B. Übergewicht, Immobilisierung, pos. Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, Zigarettenrauchen)

Risiko	Alter (Jahre)	Inzidenz (VTE/10.000 Frauenjahre)	Verhütungsmethode/ Bevölkerungsgruppe	Datenlage	Laufende Studien
Referenz	≤ 19 20–29 30–39 40–49 **15–49**	1–2 2–3 3–4 5–7 **3–4**	Gesunde, nicht-schwangere Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption Nicht-hormonale kontrazeptive Methoden – Tubensterilisation – Kondom, Spermizide – Verhaltensmethoden – Kupfer-IUDs	Lidegaard 2009: I = 3,0 (2,9–3,2); Ex = 4813 TF Dinger 2007: I = 4,4 (2,4–7,3); Ex = 65 TF Übersichtsarbeit: Heinemann 2007	INAS-SCORE und INAS-OC (Studien vom EURAS-Typ; Ende 2013 bzw. 2014)
Unverändert oder geringfügig erhöht	**15–49**	**3–4**	Gestagenhaltige Verhütungsmittel (geringfügige Risikoerhöhung gegenüber nicht-hormonalen Methoden nicht auszuschließen; deshalb bei gesicherter Thrombophilie nicht-hormonale Methoden bevorzugt einsetzen) – Levonorgestrel-IUS – Minipille – Estrogen-freier Ovulationshemmer	Lidegaard 2009: Levonorgestrel-IUS I = 3,4 (2,3–4,7); Ex = 101 TF Minipille I = 2,0 (1,1–3,3); Ex = 75 TF	EURAS-IUD (Studie vom EURAS-Typ; Ende 2012) LASS (Studie vom EURAS-Typ; Ende 2011)
Mäßig erhöht – Stufe 1	≤ 19 20–29 30–39 40–49 **15–49**	3–4 5–8 8–10 15–22 **6–10**	Kombinationspillen mit < 50 µg Ethinylestradiol und – Levonorgestrel (LNG), Norethisteron, Norethisteronazetat oder Norgestimat (NGM)	Lidegaard 2009: I = 5,5 (4,7–6,3); Ex = 367 TF (Unterschätzung u. a. wg. Missklassifikation der Nutzungsdauer) Dinger 2007: I = 8,0 (5,2–11,7); Ex = 31 TF	LASS (Studie vom EURAS-Typ; Ende 2011)
			– Chlormadinonazetat (vermutlich kein höheres Risiko als mit LNG-haltigen Kombinationspillen, ein geringfügig höheres Risiko ist jedoch nicht auszuschließen)	Waldmann-Rex 2009: I = 2,4 (0,9–5,2); Ex = 25 TF (Unterschätzung wg. method. Mängel)	Keine Studie vom EURAS-Typ
			– Dienogest (vermutlich kein höheres Risiko als mit LNG-haltigen Kombinationspillen, ein geringfügig höheres Risiko ist jedoch nicht auszuschließen)	Dinger 2010: OR vs. LNG: 1,0 (0,6–1,8); 95 F/303 K	INAS-SCORE (Studie vom EURAS-Typ; Ende 2014)
			MPA-Depotspritze (Einstufung beruht auf einer methodisch schwachen Studie mit kleiner Fallzahl; Überschätzung des Risikos gegenüber anderen gestagenhaltigen Verhütungsmitteln möglich)	van Hylckama Vlieg 2010: OR vs. Nichtnutzung hormonhaltiger Verhütungsmittel: 3,6 (1,8–7,1); 15 K/20 F (OR vs. LNG ~1)	Keine Studie vom EURAS-Typ
			Kombinationspille mit Estradiol und Dienogest (geringere Hämostasebeeinflussung als durch Ethinylestradiol/ Dienogest; Risikoeinstufung sollte sich bis zum Vorliegen robuster VTE-Inzidenzen an Ethinylestradiol/Dienogest orientieren)		INAS-SCORE (Studie vom EURAS-Typ; Ende 2014)
			NuvaRing® (vorläufige Einstufung aufgrund von Zwischenergebnissen der TASC-Studie)		TASC (Studie vom EURAS-Typ; Ende 2012)
– Stufe 2	**15–49**	**6–14**	Kombinationspillen mit < 50 µg Ethinylestradiol und – Drospirenon (DRSP) (widersprüchliche Studienergebnisse; 2 prospektive Kohorten- und 1 retrospektive Feldstudie zeigten im Ggs. zu retrospektiven Datenbankstudien kein erhöhtes Risiko gegenüber LNG-haltigen Kombinationspillen; ein geringfügig höheres Risiko ist auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse nicht auszuschließen)	Lidegaard 2009: I = 7,8 (6,4–9,5); Ex = 131 TF (keine Missklassifikation der Nutzungsdauer; potentielle Überschätzung des Risikos im Vgl. zu LNG; s. LNG) Dinger 2007: I = 9,1 (5,9–13,3); Ex = 29 TF Dinger 2010: OR vs. LNG: 1,0 (0,5–1,8); 281 K/85 F Jick et al. 2011: OR vs. LNG: 2,2 (1,5–3,4); 550 K/166 F Parkin et al. 2011: OR vs. LNG: 2,9 (1,1–7,4); 176 K/57 F	LASS (Studie vom EURAS-Typ; Ende 2011) INAS-OC (Studie vom EURAS-Typ; Ende 2013)
			– Desogestrel (DSG), Gestoden (GSD) oder Cyproteroneazetat (CPA) (VTE-Risiko im Vergleich zu LNG-haltigen Präparaten wissenschaftlich umstritten, ein gering- bis mäßiggradig höheres Risiko ist jedoch möglich)	Lidegaard 2009: DSG/GSD I = 6,8 (6,5–7,2); Ex = 2008 TF CPA I = 7,1 (5,7–8,7); Ex = 127 TF (tendenziell geringere Unterschätzung als bei LNG, s.o.) Fallkontrollstudien mit bzw. ohne Adjustierung für Einnahmedauer ergaben ORs von ~2 bzw. ~1. Zahlreiche Übersichtsarbeiten verfügbar; neutralste Darstellung bei High Court of Justice 2002	LASS (Studie vom EURAS-Typ; Ende 2011)
			Kontrazeptionspflaster Evra® (VTE-Risiko im Vergleich zu Kombinationspillen mit LNG oder NGM umstritten, ein gering- bis mäßiggradig höheres Risiko ist jedoch möglich)	Dore 2010: OR vs. NGM: 2,0 (1,2–3,3); 102 F/353 K Jick 2010: ORs vs. LNG aus 2 Quellen mit 46 F/207 K & 97 F/382 K: 2,0 (0,9–4,1) & 1,3 (0,8–2,1)	Keine Studie vom EURAS-Typ
Stark erhöht	**15–49**	**20–30**	Schwangerschaft und die ersten 3 Monate nach Entbindung; Risiko nach Kaiserschnitt deutlich höher als nach Spontangeburt	Heit 2005: I = 29,3 (23,8–35,6); Ex = 50 TF Lidegaard 2011: RR vs. 'non-pregnant non-users' 10,6 (9,4–12,0); 265 Fälle	Keine Studie vom EURAS-Typ

Ex = Exposition in 1000 Frauenjahren; F = Zahl der relevanten Fälle in einer Fallkontrollstudie; I = Inzidenz in VTE/10.000 Frauenjahre mit 95 %-CI; K = Zahl der relevanten Kontrollen in einer Fallkontrollstudie; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; TF = 1000 Frauenjahre.

trazeptivums, das Levonorgestrel enthält, erhöht ist."

Deutsche Fachinformation (003648 C647) (Recherche vom 08.09.2010): Hier findet sich der gleiche Text wie in der Roten Liste. Es wird darauf hingewiesen, dass die Inzidenz bei Frauen mit und ohne andere Risikofaktoren für VTE um das 1,4-Fache (95 %-CI: 0,9–2,3) und bei Frauen ohne weitere Risikofaktoren für VTE um das 1,5-Fache (95 %-CI: 0,8–2,7) erhöht seien.

Amerikanische Fachinformation: Drei Fall-Kontroll-Studien [127, 129–133] untersuchten das VTE-Risiko bei Frauen im Alter von 15–44 Jahren, die das Kontrazeptionspflaster Evra® verwendet hatten im Vergleich zu Frauen, die orale Kontrazeptiva mit 30–35 µg Ethinylestradiol (EE) und Norgestimat bzw. Levonorgestrel verwendet hatten. Hierbei wurden elektronische Patientendaten aus sog. „healthcare claims" Datenbanken verwendet. Norgestimat ist das ProDrug für Norelgestromin, das Gestagen in Ortho Evra®. Diese Studien (Tab. 14) sind im Studienaufbau leicht unterschiedlich und ergaben Odds Ratios zwischen 0,9–2,5. Die Interpretationen dieser Odds Ratios reichen von einem nicht erhöhten Risiko bis zu einer annähernden Verdoppelung des Risikos. In einer Studie (i3 Ingenix) wurden die Krankenakten der Fälle mit VTE eingesehen und ausgewertet. In den 3 großen klinischen Studien (n = 3330 mit 1704 Frauenjahren nach der Exposition) trat ein Fall einer nicht-tödlichen Lungenembolie unter Ortho Evra® auf. Darüber hinaus wurde ein Fall einer post-operativen nicht tödlich verlaufenden Lungenembolie unter Ortho Evra® (http://www.rxlist.com/ortho-evra-drug.htm) gemeldet.

Mögliche Bias-Faktoren bei den VTE Studien unter Evra®: Die Daten aller 3 Studien beruhen auf Datenbanken, die nicht für alle relevanten Risikofaktoren (z. B. BMI, Familienanamnese) Daten bzw. valide Daten enthalten. Aufgrund der anderen Darreichungsform und der Marktpositionierung von Evra® ist davon auszugehen, dass sich die Nutzerpopulationen und damit auch die Risikoprofile deutlich unterscheiden. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass in den Auswertungen der Einfluss dieser unterschiedlichen Risikoprofile auf das VTE-Risiko völlig berücksichtigt werden konnte. Darüber hinaus ist es nicht unwahrscheinlich, dass in den USA durch die Berichte in den Medien als auch durch intensive Werbung und Videobotschaften von Rechtsanwälten, die mit Hinweis auf ein 2-fach erhöhtes VTE-Risiko neue Mandaten suchten (z.B. YouTube), durch häufigere diagnostische Maßnahmen bei Evra®-Patienten zu einer höheren Detektionsrate von VTEs gekommen ist („detection bias"). Anderseits ist es auch wahrscheinlich, dass es in der Folge zu einem sorgfältigeren Ausschluss von Risikopatientinnen gekommen ist (healthy user effect). Der Nettoeffekt dieser gegenläufigen Effekte ist schwer abzuschätzen.

WHO Medical Eligibility Criteria: Bei bekannten thrombophilen Mutationen (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation G20210A, Protein S-, Protein C- oder Antithrombin-Mangel): **Klassifikation als Empfehlung Grad 4 = Evra® kontraindiziert.**

Zusammenfassung in Bezug auf VTE
- Die Datenlage ist nicht eindeutig, weist aber im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen OCs auf ein möglicherweise bis zu 2-fach erhöhtes Risiko hin. Solange nicht hinreichend valide Daten vorliegen, sollte im Interesse des Patientenschutzes ein erhöhtes Risiko unterstellt werden.
- Bei Verordnung ist die Patientin über das möglicherweise erhöhte Risiko aufzuklären.
- Bei Patientinnen mit erhöhtem VTE-Risiko ist Evra® kontraindiziert.

4.2.3. Vaginalring (NuvaRing®)

Produktbeschreibung: Kontrazeptiver Vaginalring, der über 21 Tage pro Tag 0,120 mg Etonogestrel (Metabolit von Desogestrel) und 15 µg Ethinylestradiol freisetzt und so wie ein Ovulationshemmer wirkt.

Fachinformation: Die Anwendung des NuvaRings® wird lt. Herstellerangaben bzgl. des Thromboembolierisikos mit der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (COC) gleichgesetzt. Der NuvaRing® stellt eine einfache Form der Kontrazeption mit Ovulationshemmung ohne tägliche Anwendung einer Pille da.

Datenlage: Leider liegen zurzeit noch nicht die Ergebnisse der Transatlantic Active Surveillance on Cardiovascular Safety of NuvaRing (TASC) vor (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00524771). Zwischenergebnisse auf der Basis von etwa 30.000 Frauenenjahren und 29 VTE zeigten im Vergleich zu COC-Nutzerinnen auch nach Ausschluss von Desogestrel- und Gestoden-haltigen COCs kein erhöhtes Risiko für Frauen, die den NuvaRing® verwendeten. Das zuständige „Safety Monitoring und Advisory Council" kam zu dem Schluss, dass die Daten keinerlei Hinweis auf ein erhöhtes Risiko geben, belastbare Schlussfolgerungen hinsichtlich eines ggf. geringfügig erhöhten Risikos zurzeit jedoch noch nicht getroffen werden können [43].

Aufgrund der bekannten Risikoerhöhung für Thrombosen unter östrogenhaltigen Kombinationspräparaten **gilt daher auch für NuvaRing® eine „bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose" als Kontraindikation**.

Stoffwechselstudien: Die Auswirkungen von NuvaRing® auf Hämostaseparameter wurden in einer offenen, vergleichenden Studie mit 87 Frauen untersucht [134]. Die Vergleichsgruppe erhielt ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel). Die Daten zeigen, dass der NuvaRing® nur geringe Auswirkungen auf die Gerinnungsparameter hat, welche mit denen des Levonorgestrel-haltigen oralen Kontrazeptivums vergleichbar sind.

WHO Medical Eligibility Criteria: Der NuvaRing® wird oralen Kombinationskontrazeptiva gleichgestellt. Bei bekannten thrombophilen Mutationen (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation G20210A, Protein S-, Protein C- oder Antithrombin-Mangel): **Klassifikation als Empfehlung Grad 4 = kontraindiziert.**

Zusammenfassung in Bezug auf VTE
- Es gibt zurzeit keine aussagekräftigen Befunde zum NuvaRing®, die im Vergleich zu COC auf ein erhöhtes VTE-Risiko hinweisen. Auf der Grundlage der Zwischenergebnisse der TASC-Studie kann vorläufig davon ausgegangen werden, dass das VTE-Risiko mit dem kombinierter oraler hormonelle Kontrazeptiva vergleichbar ist (Tab. 15).

– Bei Verordnung ist die Patientin über das erhöhte VTE-Risiko wie bei COCs aufzuklären.
– Nach der Fachinformation gilt eine bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose als Kontraindikation.

4.2.4. Rein gestagenhaltige Kontrazeptiva

4.2.4.1. Cerazette® (Östrogenfreier Ovulationshemmer)

Produktbeschreibung: Reine Desogestrel-haltige Pille (pro Tablette 75 µg Desogestrel), deren Gestagenmenge knapp oberhalb der Ovulationshemmdosis des Gestagens (Ovulationshemmdosis von Desogestrel: 60 µg/Tag) liegt und daher wie ein Ovulationshemmer wirkt. Nachteil: bei einem Teil der Patientinnen treten Blutungsstörungen auf. Im Gegensatz zur klassischen Minipille kann dieses Präparat bis 12 Stunden später eingenommen werden.

Fachinformationen: In den Herstellerangaben der Fachinformation werden keine Angaben zum VTE- und KHK-Risiko gemacht. Es liegen keine aussagefähigen Studien vor.

Stoffwechselstudien: Eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde Studie verglich die hämostaseologischen Wirkungen von Cerazette® mit einer Minipille mit 30 µg Levonorgestrel. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beide Präparate ähnliche und im Sinne des VTE-Risikos günstige Wirkungen auf die Hämostase haben [135]. Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass die Erhöhung des VTE-Risikos durch COCs in allererster Linie durch das Estrogen verursacht wird.

Epidemiologische Studien: Lidegaard et al. [54] weisen darauf hin, dass Gestagen-Monopräparate bei Frauen im fertilen Alter ohne Vorerkrankungen nicht mit einem erhöhten venösen Thromboembolierisiko assoziiert sind; Minipillen mit Levonorgestrel oder Norethisteron: RR für VTE: 0,59 (0,33–1,03) (Datenbasis: 65.820 Frauenjahre) oder mit 75 µg Desogestrel RR 1,12 (0,36 3,49) (Datenbasis: 9044 Frauenjahre).

WHO Medical Eligibility Criteria: Bei bekannten thrombophilen Mutationen (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation G20210A, Protein S-, Protein C- oder Antithrombin Mangel): **Klassifikation als Empfehlung Grad 2 (Methode im Allgemeinen anwendbar).**

Aus grundsätzlichen Erwägungen sollte bei Risikopatientinnen (Faktor-V-Leiden-Mutation) nach Möglichkeit eine nicht hormonelle Methode zur Kontrazeption angewendet werden. Ist dies nicht möglich, kann nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung und ausführlicher Aufklärung und Dokumentation u. U. eine reine Gestagenpille eingesetzt werden. Hier ist zunächst an eine Levonorgestrel-haltige, „klassische" Minipille zu denken, da die hierzu vorliegenden Ergebnisse auf der solidesten Datenbasis beruhen.

Zusammenfassung in Bezug auf VTE

– Cerazette® ist ein reines Gestagenpräparat, das aufgrund der im Vergleich zur „klassischen" Minipille relativ hohen Dosis des darin enthaltenen Gestagens Desogestrel ovulationshemmend wirkt. Genau wie die Kombinationspille kann es bis zu 12 Stunden später eingenommen werden. Im Gegensatz zu COC kann es auch im Wochenbett eingesetzt werden. Genau wie bei OCs darf das maximale Zeitfenster zwischen zwei Tabletteneinnahmen 36 Stunden nicht überschreiten, damit die kontrazeptive Zuverlässigkeit gewährleistet ist.
– Cerazette® hat nach der **Lidegaard-Studie** [54] kein erhöhtes Thromboserisiko, obgleich bei der relativ kleinen Anzahl von Cerazette®-Anwenderinnen in der Studie und der großen Spannweite der Vertrauensgrenzen ein höheres Risiko als bei der „klassischen" Minipille nicht ausgeschlossen werden kann.

4.2.4.2. „Klassische" Minipille

Ohne ovulationshemmende Wirkung; klassische Minipille; „progestin-only pill".

Produktbeschreibung: Die „klassische" Minipille ist ein reines Gestagenpräparat mit Norethisteron (Dosis: 0,35 mg/Tag) oder Levonorgestrel (Dosis: 0,03 mg/Tag), dessen Gestagendosis unterhalb der Ovulationshemmdosis liegt und daher nicht ovulationshemmend wirkt. Sie muss mit einer Zeitkonstanz von 3 Stunden pro Tag eingenommen werden. Häufige Zwischenblutungen sind die wichtigste Nebenwirkung. Der Einsatz im Wochenbett ist nur mit Einschränkungen möglich, da die Substanzen in die Muttermilch übertreten.

Fachinformation: Lt. Herstellerinformationen in den Fachinformationen keine Angaben zum VTE- bzw. KHK-Risiko.

Datenlage: Aussagekräftige Studien und Postmarketing-Studien liegen nicht vor.

Stoffwechselstudien: Eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde Studie verglich die hämostaseologischen Wirkungen von Cerazette® (s. o.) mit einer Minipille mit 30 µg Levonorgestrel. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beide Präparate ähnliche und im Sinne des VTE-Risikos günstige Wirkungen auf die Hämostase haben [135]. Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass die Erhöhung des VTE-Risikos durch COCs in allererster Linie durch das Estrogen verursacht wird.

Epidemiologische Studien: Lidegaard et al. [54] weisen darauf hin, dass Gestagen-Monopräparate bei Frauen im fertilen Alter ohne Vorerkrankungen nicht mit einem erhöhten venösen Thromboembolierisiko assoziiert sind; Minipillen mit Levonorgestrel oder Norethisteron: RR für VTE: 0,59 (0,33–1,03) (Datenbasis: 65.820 Frauenjahre) oder mit 75 µg Desogestrel RR 1,12 (0,36–3,49) (Datenbasis: 9044 Frauenjahre).

WHO Medical Eligibility Criteria: Bei bekannten thrombophilen Mutationen (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation G20210A, Protein S-, Protein C- oder Antithrombin-Mangel): **Klassifikation als Empfehlung Grad 2 (Methode im Allgemeinen anwendbar).**

Hier ist zunächst an eine „klassische" Minipille zu denken, da hierzu Studien vorliegen. Ist die Compliance (3-Stunden-Fenster) nicht gewährleistet, so ist nach Meinung von Experten in nächster Abstufung eine Anwendung von Cerazette® zu diskutieren. Letztlich liegt die Entscheidung und Verantwortung zur Aufklärung bei der verschreibenden Frauenärztin oder dem verschreibenden Frauenarzt.

Zusammenfassung in Bezug auf VTE

– Die klassische Minipille hat nach der **Lidegaard-Studie** [54] bei Frauen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankun-

gen kein erhöhtes Thromboserisiko. Der Stichprobenumfang ist für beide der o. g. Gestagene wesentlich höher als für die Desogestrel-haltige Pille Cerazette®. Theoretisch könnten die günstigen Studienergebnisse dadurch verfälscht worden sein, dass überwiegend ältere Patientinnen nach vorheriger COC-Einnahme Minipillen nutzen und Frauen bei denen eine bestehende Disposition bereits zu VTEs geführt hatte, vermutlich geringere Chancen auf eine „Minipillen"-Verschreibung hatten („healthy user effect"). Quantitativ kann dieser Effekt die Ergebnisse allerdings nur geringfügig verfälscht haben. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass klassische Minipillen kein erhöhtes Thromboserisiko aufweisen.

4.2.4.3. Hormonimplantat (Implanon®)
Produktbeschreibung: Implanon® ist ein reines Gestagenpräparat (Etonogestrel), das subkutan an der Oberarminnenseite eingesetzt wird und durch konstante Steroidfreisetzung über 3 Jahre kontrazeptiv wirkt. Die maximalen Steroidspiegel im Serum nach 4 Tagen liegen bei 814 pg/ml, nach 4–6 Monaten im „steady state" bei 200 pg/ml und sind auch nach 3 Jahren noch ausreichend zur Ovulationshemmung [136]. Derzeit kommt eine neue Implanon®-Version auf den Markt, Implanon NXT®, die durch eine Röntgen-Weichteilaufnahme lokalisierbar ist, und aufgrund des neuen Inserters einfacher und sicherer subkutan eingesetzt werden kann.

Fachinformation: Lt. Herstellerinformationen in den Fachinformationen keine Angaben zum VTE- bzw. KHK-Risiko.

Stoffwechselstudien: Eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde Studie verglich die hämostaseologische Wirkung von Implanon mit einem entsprechenden Levonorgestrelhaltigen Präparat. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beide Präparate ähnliche und insgesamt nur geringfügige Wirkungen auf die Hämostase hatten [137].

Epidemiologische Studien: Es gibt keine epidemiologischen Studien zum KHK bzw. VTE-Risiko unter Implanon®. Daher versucht man, die epidemiologischen Daten unter oraler Einnahme des entsprechenden Gestagens auf die Anwendung von Implanon® zu extrapolieren. Dies erfolgt unter der Annahme, dass die durchschnittlichen Serumspiegel sich entsprechen. Eine vollständige Vergleichbarkeit ist jedoch nicht gegeben, da unklar ist, ob die konstanten Steroidspiegel in einem „steady state" unter Implanon® ähnliche Wirkungen auf das VTE-Risiko haben wie die täglich stark schwankenden Spiegel bei oraler Einnahme von Gestagenen. Lidegaard et al. [54] weisen darauf hin, dass Gestagen-Monopräparate bei Frauen im fertilen Alter nicht mit einem erhöhten venösen Thromboembolierisiko assoziiert sind; Minipillen mit Levonorgestrel oder Norethisteron: RR für VTE: 0,59 (0,33–1,03) (Datenbasis: 65.820 Frauenjahre) oder mit 75 µg Desogestrel RR 1,12 (0,36–3,49) (Datenbasis: 9044 Frauenjahre).

WHO Medical Eligibility Criteria: Bei bekannten thrombophilen Mutationen (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation G20210A, Protein S-, Protein C- oder Antithrombin-Mangel) (Analogie: Minipille): **Klassifikation als Empfehlung Grad 2 (Methode im Allgemeinen anwendbar).**

Zusammenfassung in Bezug auf VTE
- Implanon® wurde bezüglich VTE nicht untersucht. Extrapoliert man die VTE-Daten der Lidegaard-Studie [54] (siehe Kommenar oben) ergibt sich kein erhöhtes Thromboserisiko, allerdings ist eine Vergleichbarkeit mit oralen Präparaten nur bedingt gegeben. Deswegen wäre im Zweifelsfall oralen Monopräparaten der Vorzug zu geben.
- Im Vergleich zu den von der WHO als „vertretbar" (Klassifikation 2) eingestuften „Depotgestagenen" lässt sich Implanon® bei evtl. auftretenden Komplikationen sofort wieder entfernen.
- Bei der Patientenaufklärung muss auf das erhöhte Risiko von Blutungsstörungen aufgeklärt werden; Probleme bei der Implanonentfernung sollten bei Verwendung des neuen Inserters (Implanon NXT®) nicht mehr auftreten.

4.2.4.4. Levonorgestrelhaltiges Intrauterinsystem (Mirena®)
Produktbeschreibung: Levonorgestrelhaltiges Intrauterinsystem mit einer Wirkdauer von 5 Jahren. Die mittlere Freisetzungsrate von Levonorgestrel liegt bei 20 µg/24 Std. im ersten Jahr und beträgt ca. 10 µg/24 Std. nach 5 Jahren. Die durchschnittliche Freisetzungsrate von Levonorgestrel während einer Einlagezeit von 5 Jahren beträgt 14 µg/24 Std. Systemische Levonorgestrel-Spiegel sind niedriger als bei der Minipille. Unter Mirena® nehmen Blutungsstärke und -dauer, Dysmenorrhoe, aufsteigenende transzervikale Infektionen ab. Die Amenorrhoerate beträgt bei Erstanwendung 20 %, bei Mehrfachanwendung bis 60 %.

Fachinformation: Lt. Herstellerinformationen in den Fachinformationen keine Angaben zum VTE- bzw. KHK-Risiko.

Stoffwechselstudien: Hämostaseologische Untersuchungen liegen für orale Levonorgestrelgabe vor. (s. „Minipille").

Epidemiologische Studien: Lidegaard et al. [54] fanden auf der Grundlage von 101,351 Frauenjahre kein erhöhtes VTE-Risiko für Mirena®-Nutzerinnen: RR 0,89 (0,64–1,26). Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Autoren die durchschnittliche Anwendungsdauer nur schätzen konnten. Der Quervergleich zu oralen Levonorgestrel-Präparaten (s. „Minipille") bei gleichzeitiger Berücksichtigung der geringeren systemischen Serumspiegel bei Mirena®-Nutzerinnen unterstützt jedoch die Vorstellung, dass Mirena® kein erhöhtes VTE-Risiko aufweist.

In einer Fall-Kontroll-Studie verglichen van Hylckama Vlieg et al. [138] bei prämenopausalen Frauen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren das VTE-Risiko unter Depotmedroxyprogesteronacetat bzw. Levonorgestrel-IUS mit nicht hormonalen Kontrollen. Das VTE-Risiko bei Frauen, die Levonorgestrel-IUS anwandten, war nicht erhöht (Odds Ratio 0,3 (0,1–1,1).

WHO Medical Eligibility Criteria: Klassifikation als Empfehlung Grad 2 (Methode im Allgemeinen anwendbar).

Sonderfall Patientin mit oraler Antikoagulation: Experten empfehlen, das Intrauterinsystem frühestens 4 Wochen nach Beginn der Antikoagulation einzulegen [139].

Zusammenfassung in Bezug auf VTE
- Nach der Studie von Lidegaard et al. [54] besteht keine Erhöhung des

VTE-Risikos: RR 0,90 (0,64–1,26) (Datenbasis: 101.351 Frauenjahre).
– Einlage 4 Wochen nach Beginn der Antikoagulation nach Expertenmeinung möglich (Achtung: „off-label"-Use).

4.2.4.6. Depotgestagene

Produktbeschreibung: Depotgestagene sind Gestagene, die nach i. m. oder s. c. Applikation über einen Zeitraum von 2–3 Monaten freigesetzt werden. Derzeit gibt es 2 alte Präparate,
– Noristerat® von Bayer-Schering mit Norethisteronenanthat (200 mg),
– Depo-Clinovir® von Pfizer mit 150 mg Depotmedroxyprogesteronacetat

und ein 2009 neu eingeführtes niedriger dosiertes und s.c. anwendbares Präparat Sayana® (104 mg DMPA).

Fachinformation: Lt. Herstellerinformationen in den Fachinformationen keine Angaben zum VTE- bzw. KHK-Risiko (2 Studien).

Stoffwechselstudien: In einer ägyptischen Studie mit 30 Frauen wurden nach 3- und 15-monatiger Behandlung mit Depotmedroxyprogesteron keine Veränderung der hämostatischen Parameter festgestellt [140]. Die „World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception" (1998) [141] hat in ihrer Auswertung das kardiovaskuläre Risiko von oralen hormonalen Kontrazeptiva im Vergleich zu reinen gestagenhaltigen Depotspritzen und kombinierten kontrazeptiven Depotspritzen untersucht. In dieser Studie wurden 3697 Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht (59 % Schlaganfall, 31 % VTE und 10 % akuter Herzinfarkt). 53, 37 bzw. 13 Frauen verwendeten zu diesem Zeitpunkt orale und injizierbare Gestagenpräparate und kombinierte injizierbare Kontrazeptiva. Die gesamte adjustierte Odds Ratio für alle kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zu Nichtanwenderinnen von steroidalen hormonalen Kontrazeptiva jeder Art im Zusammenhang mit der derzeitigen Einnahme oraler und injizierbarer reiner Gestagenpräparate und kombinierter Depotkontrazeptiva betrug 1,14 (0,79–1,63) 1,02 (0,68–1,54) und 0,95 (0,49–1,86). Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Odds Ratio zwischen Schlaganfall, VTE oder Herzinfarkt in Zusammenhang mit irgendeinem Typ der Kontrazeption gefunden werden. Jedoch fand sich ein geringer nicht signifikanter Anstieg der Odds Ratio für eine VTE in Zusammenhang mit einer derzeitigen Einnahme von oralen bzw. der Anwendung von reinen gestagenhaltigen Depotpräparaten. Bei Frauen mit einer Hypertonie in der Vorgeschichte stieg die Odds Ratio für Schlaganfall, verglichen mit der von Nicht-Anwenderinnen steroidaler hormonaler Kontrazeptiva, die keine Hypertonie in der Eigenanamnese aufwiesen, von 7,2 (6,1–8,5) bei Nicht-Anwenderinnen steroidaler Hormone auf 12,4 (4,1–37,6) bei Anwenderinnen aller oralen Gestagene an. Obgleich die Studie nur eine geringe Anzahl von Erkrankungsfällen umfasst (11 VTE-Fälle und insgesamt 37 venöse und arterielle thromboembolische Ereignissen), legen die Daten nahe, dass es nur einen geringen Risikoanstieg oder kein Risiko für Schlaganfall, VTE oder Herzinfarkt in Zusammenhang mit oralen oder injizierbaren reinen oder kombinierten gestagenhaltigen Kontrazeptiva gibt.

Im Gegensatz hierzu ergab die Subanalyse einer holländischen Fall-Kontroll-Studie [138] mit 20 VTE-Fällen und 15 Kontrollen bei Anwenderinnen von Depotmedroxyprogesteronacetat ein 3-faches VTE-Risiko (95%-CI: 1,2–7,5) gegenüber Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva verwenden, (d.h., die Studie fand ähnliche Risiken für Depotmedroxyprogesteronacetat und Levonorgestrel-haltige COCs). Die WHO-Studie und insbesondere die holländische Studie weisen jedoch erhebliche methodologische Mängel auf (z. B. keine ausreichende Informationen zu VTE-Risikofaktoren, um für die präferentielle Verwendung von Östrogen-freien Kontrazeptiva für Risikopatientinnen adäquat zu adjustieren, eingeschränkte Vergleichbarkeit von Fällen und Kontrollen). Daher ist eine abschließende Beurteilung des VTE- und KHK-Risikos auf der Basis dieser Studien nicht möglich.

Van Hylckama Vlieg et al. [138] untersuchten das Risiko einer tiefen Venenthrombose im Zusammenhang mit Depotmedroxyprogesteronacetat im Vergleich zu einem Levonogestrel-Intrauterinpessar. In einer Multivarianz-Analyse, bei der Umweltfaktoren und genetische Faktoren berücksichtigt wurden, wurden im Rahmen einer großen Fall-kontrollstudie die Risikofaktoren für venöse Thrombosen untersucht. In den vorliegenden Analysen wurden prämenopausale Frauen im Alter von 18–50 Jahren berücksichtigt, die weder schwanger noch vier Wochen post partum waren und keine oralen Kontrazeptiva anwandten. Es wurden 446 Patientinnen und 1146 Kontrollen in die Studie aufgenommen. Injizierbares Depotmedroxyprogesteronacetat wurde im Vergleich mit Nichtanwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva mit einem 3,6-fach (1,8–7,1-fach) erhöhten Risiko für venöse Thrombosen in Zusammenhang gebracht. Für das Levonorgestrel-Intrauterinpessar wurde kein erhöhtes Risiko gefunden (Odds Ratio 0,3; 0,1–1,1). Leider haben zu wenig Frauen ein kontrazeptives Pflaster oder ein Hormonimplantat angewandt, so dass hier keine Risikoabschätzung gegeben werden kann. Das Risiko für venöse Thrombosen war für Depotmedroxyprogesteronacetat erhöht, wohingegen ein erhöhtes Risiko für das Levonorgestrel-Intrauterinpessar ausgeschlossen werden konnte. Dieses Levonorgestrel-IUS zählt zu den sichersten kontrazeptiven Möglichkeiten in Bezug auf eine venöse Thrombose.

Zusätzlich kann man versuchen epidemiologische Daten unter oraler Einnahme des entsprechenden Gestagens auf die Anwendung von Depotgestagenen zu extrapolieren. Wie bereits erwähnt weisen Lidegaard et al. [54] darauf hin, dass Gestagen-Monopräparate bei Frauen im fertilen Alter ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen nicht mit einem erhöhten venösen Thromboembolierisiko assoziiert sind; Minipillen mit Levonorgestrel oder Norethisteron: RR für VTE: 0,59 (0,33–1,03) (Datenbasis: 65.820 Frauenjahre) oder mit 75 mg Desogestrel RR 1,12 (0,36–3,49) (Datenbasis: 9044 Frauenjahre). Eine Extrapolation dieser Daten geschieht unter der Annahme, dass die durchschnittlichen Serumspiegel sich entsprechen. Eine vollständige Vergleichbarkeit ist jedoch nicht gegeben, da unklar ist, ob die konstanten Steroidspiegel in einem „steady state" unter Depotgestagenen ähnliche Wirkungen auf das VTE-Risiko haben wie die täglich stark schwankenden Spiegel bei oraler Einnahme von Gestagenen.

Insgesamt gibt es keinen hinreichenden Beleg für ein erhöhtes VTE- bzw. KHK-

Risiko von Depotgestagenen. Ein leicht erhöhtes VTE-Risiko kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden.

WHO Medical Eligibility Criteria: Bei bekannten thrombophilen Mutationen (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation G20210A, Protein S-, Protein C- oder Antithrombin-Mangel) (Analogie: Minipille): **Klassifikation als Empfehlung Grad 2 (Methode im Allgemeinen anwendbar).** Aufgrund der möglichen Konversion von Norethisteronenanthat und Ethinylestradiol wird vom Autorenteam dieser Arbeit empfohlen, die Norethisteronenanthat-haltige Depotspritze (Noristerat®) als Empfehlung Grad 3 zu klassifizieren. Die Studie von Chu et al. [142] hatte gezeigt, dass die Konversion von Norethisteronacetat in Ethinylestradiol nach oraler Einnahme von 10–40 mg pro Tag 0,2– 0,33 % beträgt.

Zusammenfassung
- Ein erhöhtes VTE-Risiko bei der Anwendung von Depotgestagenen ist nicht hinreichend belegt, kann jedoch auch nicht völlig ausgeschlossen werden.
- Nach WHO können diese Präparate bei VTE-Risikopatientinnen als Klassifikation Grad 2 gegeben werden. Das Autorenteam dieses Artikels rät jedoch davon ab, da bei Auftreten unerwarteter Komplikationen das Gestagen 2–3, in Einzelfällen bis 12 Monate systemisch wirksam bleiben kann.

4.2.5. Pille danach

Hormonelle Methode zur Verschiebung bzw. Unterdrückung der Ovulation bei postkoitaler Anwendung nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr.

Produktbeschreibungen

Yuzpe-Methode (1,0 mg Levonorgestrel und 100 µg Ethinylestradiol): VTE und arterielle Thromboembolien in Zulassungsstudien: keine veröffentlicht. In der Studie von Vasilakis et al. [143] traten unter 2 Dosen von 100 µg Ethinylestradiol und 0,5 mg Levonorgestrel bei insgesamt 12.416 Frauenjahren keine VTE auf.

Stoffwechselstudien: In einer randomisierten klinischen Studie wurde der Einfluss der sogenannten Notfallkontrazeption mit Levonorgestrel allein und in Kombination mit Ethinylestradiol untersucht [144]. Beide Methoden führten zu einer Beschleunigung der Thrombinbildung im Hemker-Test, wobei die Effekte bei der Kombination mit Ethinylestradiol stärker ausgeprägt waren.

Levonorgestrel (0,75 bzw. 1,5 mg): Der FDA liegen insgesamt Daten aus 22 Studien mit etwa 15 000 Studienteilnehmern vor (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4015B1_12_FDA-Tab%205-1-Medical%20Officer%20Review.doc). Bei insgesamt guter Verträglichkeit wurden keine venösen oder arteriellen Thromboembolien berichtet.

Stoffwechselstudien: In einer randomisierten klinischen Studie wurde der Einfluss der sogenannten „emergency contraception" mit Levonorgestrel allein und in Kombination mit Ethinylestradiol untersucht [144]. Beide Methoden führten zu einer Beschleunigung der Thrombinbildung im Hemker-Test, wobei die Effekte bei der Kombination mit Ethinylestradiol stärker ausgeprägt waren.

ellaOne® (30 mg Ulipristalacetat): Venöse und arterielle Thromboembolien wurden in den Zulassungsstudien mit 4636 Studienteilnehmern nicht beobachtet (http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/eproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM215510.pdf). Weiterhin gab es keine Pharmakovigilanz-Meldung einer VTE für die mehr als 270.000 Frauen, die nach der Marktzulassung bereits ellaOne® eingenommen haben [Schuller, HRA Pharma GmbH, 2011, persönliche Mitteilung basierend auf Periodic Safety Update Report Juli 2011].

Stoffwechselstudien: Hämostaseologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

4.2.6. Kupfer-IUDs

Produktbeschreibung: Kupferhaltige Intrauterinpessare, die durch kontinuierliche Kupferfreisetzung im Uteruscavum die Spermaaszension und Befruchtungsfähigkeit der Spermien in Bezug auf die Eizelle hemmen. Weiterhin Hemmung der Implantation.

WHO Medical Eligibility Criteria: Klassifikation als Empfehlung Grad 1 (Methode immer anwendbar).

Einschränkungen durch Kontraindikationen für Intrauterinpessare (siehe Fachinformation): u. a. entzündliche Genitalerkrankungen, Anomalien des Uteruscavum (z. B. Myome, Septen) etc. Bei Nulliparen Einlage nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse.

4.2.7. Weitere Alternativen

Frau: Weitere passagere, nicht hormonelle Alternativen sind bei der Frau die Anwendung von chemischen Methoden (z. B. Spermizide), Barrieremethoden (z. B. Portiokappe, Diaphragma), und Methoden zur natürlichen Familienplanung (siehe weiterführende Literatur). Als permanente Methode steht die Tubensterilisation zur Verfügung.

Mann: Beim Mann kommen als passagere Methoden die Anwendung von Kondomen, als permanente Methode die Vasektomie in Betracht.

4.3. Kontrazeption bei bestimmten Patientengruppen

4.3.1. Kontrazeption bei Frauen unter kurzfristiger oder dauerhafter Antikoagulation

Die WHO (WHO Medical Eligibility Criteria) empfiehlt bei Frauen unter Antikoagulation nur den Einsatz rein gestagenhaltiger Präparate (Klassifikation als Empfehlung Grad 4). In Deutschland kann diese Empfehlung aus folgenden Gründen jedoch differenzierter betrachtet werden:
- In Deutschland ist die Kontrolle des INR jederzeit und engmaschig möglich. Wenn die antikoagulierte Patientin mittels engmaschiger INR-Kontrollen (mind. alle 2 Wochen) im therapeutischen Bereich gehalten wird, spricht nichts gegen die Verwendung eines Ovulationshemmers.
- Bei Verwendung eines Ovulationshemmers verhindert man das Auftreten von Ovulationsblutungen oder Endometrium-bedingten Blutungen. Es ist aber zu beachten, dass ein Ovulationshemmer wg. des Überhangs der gerinnungsaktivierenden Wirkung etwa 6 Wochen vor Beendigung einer Antikoagulation abgesetzt wird.

Generell sollte auf das nicht selten auftretende Problem der Hypermenorrhoe unter fortlaufender Antikoagulation geachtet und die Patientinnen aktiv hierauf angesprochen werden. Zudem sind auf

Zeichen wie Anämie und Eisenmangel zu achten und hierauf zu reagieren. Methoden zur Behandlung der Hypermenorrhoe unter Antikoagulation sind:
– Mirena®
– Ovulationshemmer
– ggf. COC ohne Pause durchgeben
– nach abgeschlossener Familienplanung: Endometriumablation.

In keinem Fall dürfen COC nach Absetzen von Vitamin-K-Antagonisten ohne Risikoevaluierung weiterhin eingenommen werden. Unter einer antikoagulatorischen Therapie (Phenprocoumon, Warfarin) besteht eine erhöhte Teratogenität inbesondere bei Einnahme in der 6.–8. Gestationswoche, OR 3,9. Die Rate der Fehlgeburten liegt bei 42 %, auch Frühgeburten mit 16 % und intrauterine Wachstumsretardierungen kommen häufiger vor. Eine geeignete sichere Empfängnisverhütung ist daher erforderlich und sollte aktiv mit der Patientin besprochen werden [145]. Optimalerweise sollte bei diesen Frauen eine Schwangerschaft sorgfältig geplant und ggf. die orale Antikoagulation ca. 2 Zyklen vor Empfängnis auf ein niedermolekulares Heparin umgestellt werden.

4.3.2. Kontrazeption vor operativen Eingriffen
Siehe Abschnitt 2.4.3

4.3.3. Kontrazeption im Wochenbett
Bei Frauen sollte bis zu 3 Wochen postpartal kein kombiniertes Kontrazeptivum angewendet werden. Falls die Patientin nicht mehr stillt, kann danach ein COC angewandt werden. Allerdings ist zu bedenken, dass das VTE-Risko in den ersten 3 Wochen nach Entbindung am höchsten ist, jedoch insgesamt etwa 3 Monate fortbesteht (http://www.lidegaard.dk/Slides/OC%20epidem/PP%2007-1120%20en.pdf,Folie16). Reine Gestagenpräparate können schon vor Tag 21 nach Entbindung und auch während der Stillzeit angewandt werden.

4.3.4. Notfallkontrazeption
Bei gesunden Frauen: Keine Einschränkung bei der Wahl des Präparates.

Bei Frauen mit erhöhtem VTE-Risiko: Aufgrund der umfangreichen Daten zu reinen Levonorgestrel-Präparaten und aufgrund des thrombogenen Potentials von Estrogenen empfehlen die Autoren auf Gestagen/Estrogen-Kombinationen zu verzichten und ein Levonorgestrel-Monopräparat zu verwenden.

4.3.5. WHO-Empfehlungen bei Risikopatientinnen
Die Weltgesundheitsorganisation hat Kriterien zur Verordnung von Kontrazeptiva bei Patientinnen mit bestimmten medizinischen Risiken sog. WHO Medical Eligibility Criteria als Internet-Leitlinie veröffentlicht (Tab. 12, 13). Die Tabelle 13 fasst die verschiedenen Risikosituationen und die entsprechenden Empfehlungen zur Anwendung von Kontrazeptiva zusammen. Hier finden sich auch die Empfehlungen zur Kontrazeption bei bekannten Thrombophiliefaktoren (z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation G20210A, Mangel an Protein S, Protein C und Antithrombin).

Aus Sicht der Autoren sollte allerdings die Empfehlung von Depotgestagenen bei Risikopatientinnen nur unter sorgfältigster Risiko-Nutzenanalyse erfolgen.

5. Zusammenfassung und Empfehlungen für die Praxis

5.1. Frauen ohne Thrombophilierisiko und Kontrazeptionswunsch

– **Kontrazeptionsberatung:** Alternativ kommen je nach Lebensalter, Familiengröße und Dauer der geplanten Kontrazeption die Pille (COC), der Vaginalring, Mirena®, das Kontrazeptionpflaster, Hormonimplantate, die Minipille oder Depotgestagene in Betracht. Es ist in jedem Fall eine Einzelfallentscheidung, wobei die individuelle Lebenssituation, Risikofaktoren, sog. „non-contraceptie benefits“ der einzelnen Methoden aber auch ein „shared decision making“ Berücksichtigung finden.
– **Östrogendosis:** Je geringer der Anteil an Ethinylestradiol, desto höher die Rate von Zwischenblutungen. Je höher die Dosis, um so höher der Einfluss auf das Gerinnungssystem und die Wahrscheinlichkeit einer thromboembolischen Komplikation. Fehlen spezifische VTE-Risikofaktoren sollte bei entsprechender Indikation ein Präparat mit einem möglichst geringen Anteil an Ethinylestradiol (30 µg Ethinylestradiol) ausgewählt werden. Beim Vorliegen von Kontraindikationen sollten Östrogen-freie Methoden zur Anwendung kommen.
– **Ethinylestradiol versus Estradiol bzw. Estradiolester:** Inwieweit eine weitere Risikominimierung durch Einsatz von Estradiol oder dessen Ester erreicht werden kann, müssen epidemiologische Studien zeigen.
– **Auswahl des Gestagens:** Das Gestagen wird unter dem Gesichtspunkt ausgewählt, ob bei der Patientin Androgenisierungserscheinungen (z. B. Akne vulgaris, Seborrhoe, Hirsutismus) bestehen. Sollte dies der Fall sein, werden antiandrogen wirksame Gestagene verordnet, z. B. Zyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest und Drospirenon.
– Auch wenn ein erhöhtes VTE-Risiko für die **Gestagene** Desogestrel, Gestoden und Cyproteronacetat nicht zweifelsfrei feststeht, sollte bei der Nutzen-Risiko-Abwägung im Sinne des Patientenschutzes ein etwas höheres Risiko als bei anderen Gestagenen unterstellt werden.

5.2. Frauen mit erhöhtem Thrombophilierisiko und Kontrazeptionswunsch

5.2.1. Familienanamnese
– Familienanamnese für KHK: Erkrankungen bei den Eltern < 45 Jahren: Herzinfarkt bei der Mutter, bei beiden Elternteilen: Schlaganfall, Thrombose, Thromboembolie. Additiv können Erkrankungen bei den Großeltern und den Geschwistern der Eltern, sowie Geschwistern der Patientin gewertet werden.
  Bei der über das VTE-Risiko hinausgehenden KHK-Risikobewertung spielen noch Stoffwechselerkrankungen wie z. B. Fettstoffwechsel, Diabetes mellitus sowie Hypertonie eine Rolle.
– In der Studie von Dinger [9] wurde bei ca. 2 % der Frauen im reproduktiven Alter eine positive Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades vor dem 50. Lebensjahr in Bezug auf einen tödlichen Herzinfarkt/Schlaganfall gefunden. Bei ca. 3 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter wird über eine positive Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades für tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolie berichtet.
– Bei positiver Familienanamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Erkran-

kungen Frage der weiteren Abklärung per Labordiagnostik; evtl. Familiendiagnostik.
– In der klinischen Praxis ist die Familiengeschichte zur Risikobewertung in Bezug auf venöse Thrombosen häufig nützlicher als die Thrombophiliediagnostik mit Labortesten [29].

5.2.2. Thrombophiliediagnostik (Labor)
– Thrombophilieparameter können helfen, das VTE-Risiko einzuschätzen. Allerdings ist auch bei Patienten mit Z. n. VTE nur in ca. 50–60 % der Fälle labordiagnostisch eine Thrombophilie nachweisbar. Ein unauffälliges Thrombophilie-Screening schließt daher ein erhöhtes VTE-Risiko nicht aus. Dies ist zur Risikoaufklärung wichtig, v. a. wenn bei positiver Familienanamnese keine pathologischen Laborveränderungen gefunden werden.

5.3. Kontrazeptionsberatung unter Berücksichtigung von VTE-Risikofaktoren

– **Nicht-hormonelle Kontrazeptionsmethoden:** Barrieremethoden, chemische Methoden, natürliche Familienplanung etc. Die kontrazeptive Sicherheit ist nicht so gut wie unter hormoneller Kontrazeption.
– **Kupfer-IUD** wird nach WHO auch bei erhöhtem Thrombophilierisiko als einzige Methode (Klassifikation 1) empfohlen; kommt aber nicht bei allen Patientinnen in Betracht.
– **Minipille oder estrogenfreier Ovulationshemmer**: Niedriges VTE-Risiko in epidemiologischen Studien bei Frauen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen [54].
Rein Gestagen-haltige Kontrazeptiva scheinen nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert zu sein und dürfen daher bei Thrombophilie bzw. Z. n. Thromboembolie verwendet werden. Dies gilt auch für Mirena®. Bei erhöhtem Thrombophilierisiko durch WHO als mögliche Methode zweiter Wahl (Klassifikation 2) empfohlen; bei der klassischen Minipille Zeitkonstanz der Einnahme: 3 Stunden, bei dem östrogenfreien Ovulationshemmer (Cerazette®) bis zu 12 Stunden. Vermehrt Blutungsstörungen im Vergleich zu COC. Die vorliegenden Daten für das rein Desogestrel-haltige Kontrazeptivum Cerazette® hinsichtlich des VTE-Risikos sind weniger robust als für rein Levonorgestrel-haltige Kontrazeptiva. Es ist daher unklar, ob es ggf. geringfügige Unterschiede zwischen diesen Östrogen-freien Präparaten gibt.
– **Hormonimplantate:** Implanon®: Epidemiologische Studien zum VTE-Risiko liegen nicht vor. Daten aus Zulassungsstudien liegen nicht vor. Risikobewertung wie bei Minipille; im Gegensatz zu Depotgestagenen kann Implanon® bei Nebenwirkung kurzfristig entfernt werden.
– **Depotgestagene**. Daten aus Zulassungsstudien liegen nicht vor. Nach WHO auch bei erhöhtem Thrombophilierisiko als mögliche Methode zweiter Wahl (Klassifikation 2) empfohlen; dennoch rät das Autorenteam zur Vorsicht, da Langzeitwirkung je nach Präparat von 3–12 Monaten nach letzter Injektion.
– **Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva, Vaginalring und das Kontrazeptionspflaster: Absolute Kontraindikationen:** Z. n. arterieller oder venöser Thromboembolie (ohne derzeitige Antikoagulation). **Relative Kontraindikationen als Einzelfallentscheidung.**

5.4. Limitierung der WHO-Empfehlung zur Verschreibung von Kontrazeptiva

Eine Einschränkung der WHO-Empfehlungen zur Verschreibung von Kontrazeptiva [106–109] für Frauen mit speziellen medizinischen Risiken besteht darin, dass die Empfehlungen für thrombogene Mutationen nicht unterscheiden, ob diese homozygot oder heterozygot (z.B. Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-G20210A-Mutation) sind. Weiterhin wird auf die Bedeutung von Polymorphismen oder die Stärke eines Protein C, Protein S oder Antihrombin-Mangels nicht eingegangen. Die WHO-Kriterien listen nur Thrombophiliebefunde ohne weitere Differenzierung auf als: „Known thrombogenic mutations (e.g. factor V Leiden, prothrombin mutation; protein S, protein C, and antithrombin deficiencies).“

Für die Behandlung spezieller Erkrankungen muss der Frauenarzt Hormonpräparate einsetzen, zu denen auch kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva zählen.

Tabelle 16 unterscheidet zwischen 2 Gruppen, einer Gruppe mit einem niedrigen und einem hohen VTE-Risiko, hinsichtlich der Anwendung von östrogenhaltigen Kontrazeptiva. Unter Berücksichtigung dieser Einteilung werden im Flussdiagramm der Abbildung 12 Empfehlungen für die Anwendung östrogenhaltiger oraler hormonaler Kontrazeptiva gegeben unter Berücksichtigung der Familienanamnese, der Patientenanamnese und der Thrombophiliediagnostik. Letztlich können orale hormonale Kontrazeptiva bei positiver Familienanamnese nur dann gegeben werden, wenn eine negative Eigenanamnese der Patientin und eine negative Thrombophiliediagnostik vorliegen.

Tabelle 16: Risikobewertung der verschiedenen Thrombophiliekonstellationen in ein niedrigeres (A) und ein höheres VTE-Risiko (B)

Risiko A
Mäßig erhöhtes TVT-Risiko
Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A ohne TVT in der Anamnese, ohne pos. Familienanamnese und ohne weitere Risikofaktoren
Heterozygote Prothrombin-Mutation G20210A ohne TVT in der Anamnese, ohne pos. Familienanamnese und ohne weitere Risikofaktoren
Heterozygoter Protein-C-Mangel ohne TVT in der Anamnese, ohne pos. Familienanamnese und ohne weitere Risikofaktoren
Heterozygoter Protein-S-Mangel ohne TVT in der Anamnese, ohne pos. Familienanamnese und ohne weitere Risikofaktoren
Risiko B
Stark erhöhtes TVT-Risiko
Z.n. venöser Thromboembolie oder arteriellem Gefäßverschluss
Thrombophilie und positive Familienanamnese
Thrombophilie und zusätzliche Risikofaktoren wie – Rauchen – Adipositas – Varikosis – regelmässige Kortikoideinnahme – chron. entzündliche Darmerkrankung
Homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auch ohne TVT-Anamnese
Homozygote Prothrombin-Mutation G20210A auch ohne TVT-Anamnese
Kombinierte heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation + Prothrombin-Mutation auch ohne TVT-Anamnese
Gesichertes Antiphospholipid-Syndrom
Antithrombinmangel
Andere Kombinationen aus Thrombophilien
Ungenügende Datenlage für Lipoprotein (a)
Keine Einschränkung der Kontrazeption bei Vorliegen eines MTHFR-Polymorphismus

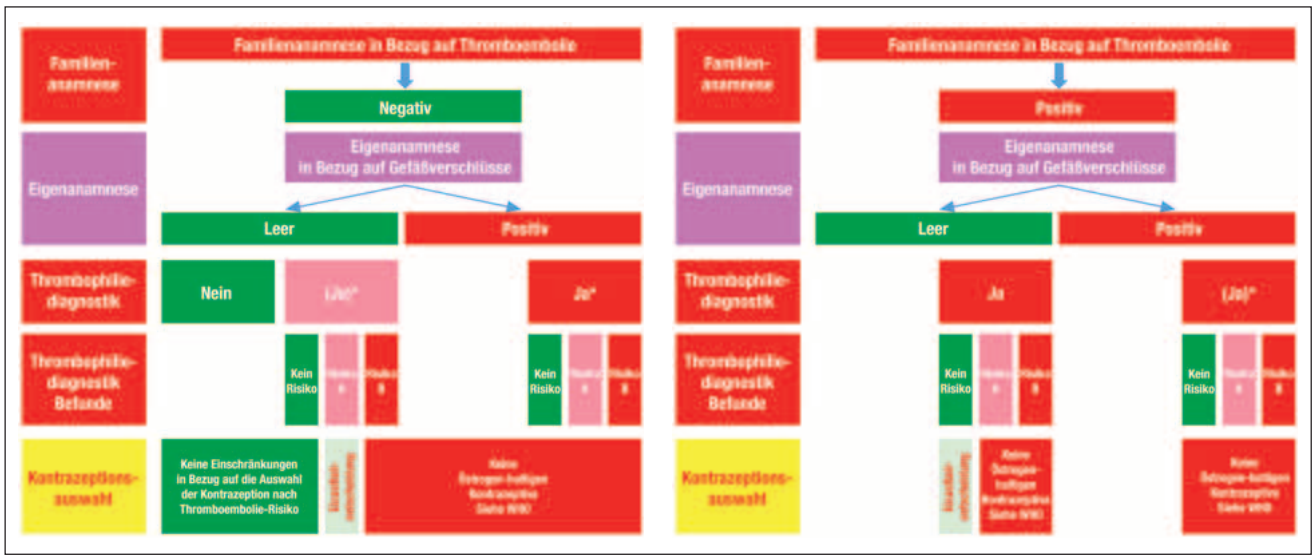


Abbildung 12: Flussdiagramm zur Bewertung des VTE-Risikos anhand der Familienanamnese, Eigenanamnese und der Thrombophiliediagnostik im Hinblick auf die mögliche Auswahl einer kontrazeptiven Methode. * Wenn sich aus einem positiven Befund therapeutische Konsequenzen ergeben.

Ein relevantes Thromboserisiko bei angeborenen Formen der Thrombophilie besteht höchstwahrscheinlich nur dann, wenn zusätzlich zu dem aktuellen (genetischen) Risikofaktor, z.B. bei einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation andere Faktoren hinzutreten, die derzeit nicht messbar sind. Diese können durch eine gezielte Anamnese möglicherweise erkannt werden: Patientenanamnese hinsichtlich Thrombose und Embolie, Familienanamnese, und/oder mehrere Fehlgeburten. Das trifft auch zu für die Beratung schwangerer Patienten, bei denen „nur" eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, aber keine klinische Vorgeschichte bekannt ist.

Eine Labordiagnostik hinsichtlich einer Thrombophilie sollte nur bei positiver Patienten- oder Familienanamnese erfolgen. Ansonsten sind die Laborergebnisse für die Bestimmung des individuellen Risikos von geringem Nutzen.

Für alle Patienten mit bekannter Thrombophilie, bei denen keine positive Eigen- oder Familienanamnese vorliegt, gilt: Die Entscheidung für eine Hormonbehandlung muss nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Diskussion und unter Einbeziehung der Meinung der Patientin („shared decision-making") erfolgen. Dies sollte auch vor dem Hintergrund psychosozialer Aspekte im Falle einer ungewollten Schwangerschaft, insbesondere bei Mädchen oder jungen Frauen und im Hinblick auf das möglicherweise erhöhte VTE-Risiko geschehen. Die Patientin sollte generell über die Möglichkeit von hormonalen Kontrazeptiva mit geringem VTE-Risiko aufgeklärt werden und wenn diese nicht in Betracht kommen, über die Alternativen zur hormonalen Kontrazeption informiert werden.

Die Autoren können nur Selektionsmodelle vorstellen; die Therapieentscheidung in jedem einzelnen Fall liegt beim behandelnden Arzt. Es erscheint wichtig, darauf hinzuweisen, dass Einzelfallentscheidungen nicht auf klinischen Studien und nicht auf WHO-Empfehlungen beruhen. Die folgenden Thrombophilie-Konstellationen stellen eine Kontraindikation für kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva dar, selbst wenn die Patientin eine negative Eigen- oder Familienanamnese aufweist:

- Faktor-V-Leiden homozygot
- Prothrombin G20210A homozygot
- Faktor-V-Leiden heterozygot und Prothrombin G20210A-Mutation
- Faktor-V-Leiden homozygot und Prothrombin G20210A-Mutation
- Antithrombin-Mangel*)
- Protein-C-Mangel*)
- Protein-S-Mangel*)

Für die folgenden pathologischen Laborbefunde sollte ein Spezialist für Innere Medizin oder ein Hämostaseologe, der sich auf Thrombophilie spezialisiert hat, hinzugezogen werden:

- Auftreten von Antiphospholid-Antikörpern.

Frühere Thrombose ohne auslösendes Ereignis (z. B. Unfall, Immobilisierung) und ohne laboranalytisch nachgewiesene Thrombophilie

Es gibt keine Daten, die zeigen, das COCs sicherer für Patientinnen sind, die in der Anamnese ein reversibles Risiko für eine Thrombose aufweisen, im Vergleich zu denjenigen mit einer idiopathischen Thrombose in der Anamnese. Die Entscheidung, ob das Rezidivrisiko nach einer Risiko-abhängigen Thrombose niedrig ist, sollte nicht durch den Frauenarzt erfolgen, sondern von einem Angiologen oder einem Hämostaseologen getroffen werden. In jedem Fall sollten solche Entscheidungen im Einzelfall auf der Basis einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Analyse und Patientenberatung zu Behandlungsoptionen und assoziierten Risiken erfolgen.

Frauen mit einer negativen Familienanamnese und laboranalytisch ausgeschlossener Thrombophilie, die eine Thrombose in Zusammenhang mit einem exogenen, nicht hormonabhängigen Ereignis hatten, sollten keine östrogenhaltigen hormonalen Kontrazeptiva verschrieben werden, da es derzeit keine Daten gibt, die zeigen, dass in dieser Situation östrogenhaltige Kontrazeptiva das Risiko für eine Rezidivthrombose nicht erhöhen. Aufgrund einer WHO-

*) Es gibt keine klaren Grenzwerte, um schwere von nicht schweren Formen bei einem Inhibitoren-Mangel zu unterscheiden [Luxembourg 2011, persönliche Information].

Empfehlung ist die erste Präferenz ein Kupfer-IUD (und bei abgeschlossener Familienplanung eine Sterilisation von Mann oder Frau). Als weniger bevorzugte Alternative kommt die Gabe einer klassischen Minipille mit Norethisteron oder Levonorgestrel oder ein Levonorgestrel-haltiges IUS in Betracht. In solchen Fällen sollte eine Anwendung von Depotgestagen-Spritzen oder einer Desogestrel-haltigen Minipille (nicht östrogenhaltiger Ovulationshemmer), die nach WHO als Grad 2 klassifiziert werden, mit Vorsicht betrachtet werden. Bei Paaren mit seltenem Verkehr sollte eine Kombination von Kondomen und Spermiziden diskutiert werden, besonders dann, wenn Kondome zur Verhinderung sexuell übertragbarer Erkrankungen eingesetzt werden. Bei Anwendung unsicherer Methoden muss das durch nicht geplante Schwangerschaften deutlich erhöhte Risiko venöser Thrombosen berücksichtigt werden. Sollte jedoch im Einzelfall bei ernsthaften Störungen (z. B. schwere Zyklusstörungen, schwere Dysmenorrhoe, Akne vulgaris mit schwerem Leidensdruck nach Ausschöpfung dermatologischer Intervention etc.) die Anwendung östrogenhaltiger Kontrazeptiva erforderlich sein, muss die Patientin ausführlich über die Risiko-Nutzen-Analyse und mögliche Konsequenzen der Therapieoptionen informiert werden. Dies muss in Schriftform als „informed consent“ in der Patientenakte festgehalten werden.

Diese Stellungnahme beruht auf folgenden Beobachtungen bzw. Studien:

Das Risiko nach einem ersten VTE-Ereignis eine Rezidivthrombose innerhalb der nächsten 10 Jahre zu bekommen, beträgt ca. 20–30 % [146–150]. Eine Rezidivthrombose als Lebzeitrisiko tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen, bei denen ein längeres Intervall zwischen der ersten Thrombose und dem Rezidiv besteht. Lijfering et al. [151] führen dies darauf zurück, dass Frauen in jüngerem Alter ihre erste Thrombose aufgrund von hormonellen Faktoren bekommen. Im Gegensatz hierzu besteht nach Douketis et al. [152] hinsichtlich des Rezidivrisikos kein Unterschied bei Frauen und Männern mit oder ohne Zusammenhang mit einer hormonassoziierten VTE. Bei der Rezidivthrombose soll sich das Risikoprofil deutlich vom Risiko bei der ersten Thrombose unterscheiden [153].

Lediglich in einem kleinem Kollektiv (49 Frauen unter OC, 18 postmenopausal unter HRT) war das Rezidivrisiko für eine VTE niedriger bei Frauen mit einer nicht provozierten östrogenabhängigen VTE, aber auch nicht signifikant niedriger als bei Frauen ohne Östrogenanwendung [154]. Diese kleine Studie konnte in der o. g. Risikobewertung nicht berücksichtigt werden.

Letztlich ist unklar, ob bei bereits stattgehabter Thrombose/Embolie mit Triggerfaktoren und ohne Östrogeneinfluss das Risiko einer Rezidivthrombose unter Östrogeneinnahme erhöht ist. Aus diesem Grund gilt das generelle Prinzip, dass Frauen, die ein thromboembolisches Ereignis hatten, keine Östrogen-haltigen Kontrazeptiva einnehmen sollten.

5.6. Vorgehen bei bestimmten Risikogruppen

- **Frauen unter oraler Antikoagulation** sollten wegen Teratogenität und einer deutlich erhöhten Rate von Schwangerschaftskomplikationen aktiv eine Kontrazeption angeboten bekommen. Jede Kontrazeption ist hier unter der Voraussetzung einer stabil eingestellten therapeutischen Antikoagulation möglich. Ethinylöstradial-haltige Kontrazeptiva bitte 6 Wochen vor Beendigung der Antikoagulation absetzen. Auf eine sorgfältige INR-Einstellung und regelmäßige INR-Kontrollen mind. alle 2 Wochen ist zu achten.
- Bezüglich der Auswahl einer kontrazeptiven Methode bei Patientinnen mit Risikofaktoren sei auf die **WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use** [108, 109] hingewiesen, die unterschiedliche gesundheitliche Situationen der Patientin analysiert und danach einen Vorschlag für die Auswahl der geeigneten kontrazeptiven Methode gibt (Tab. 12, 13).
- Je nach Schweregrad von labordiagnostischen Befunden – sowohl als Einzelfund aber auch in Kombination - muss entschieden werden, ob die betroffenen Frauen auf hormonelle Verhütungsmethoden verzichten müssen.

5.7. Allgemeine Therapieempfehlungen

- Wenn orale kombinierte hormonelle Kontrazeption, dann Präparate mit niedriger EE-Dosis – je nach Verträglichkeit und Blutungsmuster – und Gestagen mit geringem VTE-Risiko (Tab. 15).
- Zigarettenrauchen einschränken oder besser aufgeben
- Gewichtsreduktion bei Übergewicht
- Vermeidung zusätzlicher Risikofaktoren z. B. Exsikkose, Immobilisierung auf Langstreckenreisen.

5.8. Weitere Hinweise zur Therapieentscheidung hinsichtlich Kontrazeption

Es wird eine kombinierte orale hormonale Kontrazeption zusätzlich benötigt, aufgrund der sog. „Non-contraceptive benefits“, zur Behandlung einer Erkrankung, die auf andere Weise nicht therapiert werden könnte.

- Bestimmte Formen der **Akne vulgaris** (nach zuvor erfolgter Vorstellung beim Dermatologen und Ausschöpfung nicht-hormoneller Behandlungsmethoden). Alternativ bei schwerer anderweitig therapieresistenter Akne als „Off-label“-Empfehlung im Einzelfall: Chlormadinonacetat (z. B. Chlormadinon 2 mg fem Jenapharm®) (Tag 1–25) plus transdermale Estrogengabe (z.B. Estreva® Gel, Gynokadin® Gel) – danach 3 Tage Pause [nach Rott, 2011, persönliche Mitteilung].
- **Zyklusstörungen:** nach erfolglosem Therapieversuch mit bestimmten Phytopharmaka zur Zyklusregulierung
- **Dysmenorhoe:** nach erfolglosem Therapieversuch mit bestimmten Phytopharmaka zur Zyklusregulierung und zur Behandlung einer Dysmenorrhoe.

Schließlich wäre es, im Falle einer positiven Eigen- oder Familienanamnese, eine klinische Ermessensfrage und Ergebnis einer individuellen, gut dokumentierten Beratung, ob man der einzelnen Patientin eine hormonelle Form der Kontrazeption verschreibt oder nicht. Als Alternative kommen nicht hormonale Kontrazeptiva in Frage:

- Spermizide, Kondome
- Kupfer-IUD
- Tubensterilisation
- Vasektomie

Kontrolluntersuchungen unter oraler hormonaler Kontrazeption:

- **Anamnese:** Frage nach VTE-Risikofaktoren, Symptomen kardiovasku-

lärer Erkrankungen (unklare Schmerzen (vgl. ACHES), Migräne, Sehbeschwerden, Medikamentenanamnese, Beinbeschwerden).
– **Klinische Untersuchung:** Blutdruck/Puls unter Ruhebedingungen.

Labordiagnostik:
– Nur bei entsprechender Indikation: z. B. HbA1c, Lipide, HOMA-Index, Leberwerte.
– D-Dimer-Bestimmung: Für die Einschätzung des Rezidivrisikos einer venösen Thrombose können die D-Dimere hilfreich sein.

Paraklinische Diagostik:
– **Ultraschall nur bei entsprechender Indikation:** Androgenisierung mit Verdacht auf PCO-Ovarien; Ovarialzysten, Endometriose etc.

5.9. Anmerkungen zur Bewertung medizinischer Studien zur Frage VTE und Kontrazeptiva

Bei Fall-Kontroll-Studien ist es wichtig, dass die Kontrollgruppe repräsentativ für die Nutzerpopulation ist. Darüber hinaus sollten Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Häufigkeit der wichtigsten prognostischen Faktoren vergleichbar sein. Dies ist grundsätzlich durch sogenanntes „matching" möglich. Allerdings ist es in der Praxis selten möglich, für jeden VTE-Fall Kontrollen zu finden, die in mehr als 2 oder 3 Prognosefaktoren übereinstimmen. Es ist deshalb notwendig, für die Unterschiede in nicht „gematchten" Prognosefaktoren zu adjustieren. Darüber hinaus müssen die Nutzerpopulationen der zu untersuchenden Präparate weitgehend vergleichbar sein. Nicht vermeidbare Unterschiede müssen durch Adjustierung ausgeglichen werden. Dies setzt voraus, dass Informationen zu den wichtigsten VTE-Prognosefaktoren – Geschlecht, Alter, Körpergewicht (BMI), Expositionsdauer, Zigarettenrauchen, Familienanamnese und Thrombophiliediagnostik – überhaupt verfügbar sind. Da bekannt ist, dass Frauen mit VTE in etwa der Hälfte der Fälle pathologische Thrombophiliediagnostikbefunde aufweisen, müssten eigentlich auch bei der Auswahl der Kontrollen zumindest Informationen über die Familienanamnese verfügbar sein. Dies ist in der Regel nur bei Feldstudien der Fall. Ohne Kenntnis der Thrombophiliediagnostik bzw. der Familienanamnese, wie dies bei allen in der Mitte der 1990er-Jahren durchgeführten Studien zum VTE-Risiko verschiedener Gestagene der 2. und 3. Generation der Fall war, ist eine zweifelsfreie Bewertung des VTE-Risikos nicht möglich. Weiterhin sollte bei künftigen Studien miterfasst werden, wie lange die Patientin die jeweilige Pille zum Zeitpunkt der Thrombose eingenommen hatte, ob sie bereits vorher andere OC-Präparate genutzt hatte und ob sie ggf. zwischen den Präparaten eine „Pillenpause" eingelegt hatte.

Die in Deutschland erfassten Berichte zu VTE unter Kontrazeptiva werden bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bzw. beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erfasst. Auf der Basis solcher Spontanberichte ist allerdings eine vergleichende Beurteilung der Risiken der verschiedenen Präparate nicht möglich. Eher lassen sich auf der Basis solcher Spontanberichte Risikosignale ableiten, die dann systematisch zu untersuchen sind.

Auf europäischer Ebene werden Daten zentral von der European Medicines Agency (EMA) in London, in den USA von der FDA erfasst und bewertet. In Spontanmeldesystemen werden auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nur zu einem geringen Prozentsatz berichtet. Dieser Prozentsatz wird erheblich durch äußere Einflüsse bestimmt. So kann das Spontanmeldeverhalten von Leistungserbringern im Gesundheitswesen durch mögliche Haftungsrisken negativ beeinflusst werden. Paradebeispiel ist hier die USA. Andererseits kann dort die aggressive Werbung von Rechtsanwälten Patienten dazu veranlassen ihrerseits unerwünschte Ereignisse zu berichten und dabei einen kausalen Zusammenhang zwischen möglicher Noxe und Erkrankung herzustellen. Den größten Einfluss hat jedoch unabhängig vom jeweiligen Land die Berichterstattung in den Massenmedien.

Übereilte Risikobewertungen aufgrund einzelner Studien sind gefährlich – die prospektive Datenerhebung in großen Feldstudien mit klaren Endpunkten (z. B. EURAS-Studie) liefert verlässlichere Ergebnisse zur Bewertung des VTE-Risikos von hormonalen Kontrazeptiva. Die Verwendung von Datenbanken ist bei anderen Fragestellungen häufig preisgünstig und schnell. Bei der Frage des VTE-Risikos der hormonalen Kontrazeption ist allerdings zu bedenken, dass die pri märe Datenerhebung in den Datenbanken nicht für wissenschaftliche Zwecke erfolgt: Diagnosen und Verdachtsdiagnosen müssen therapeutische und diagnostische Maßnahmen rechtfertigen – und die Validität von Diagnosen ist daher häufig begrenzt –, wichtige Risikofaktoren werden nur in einem kleinen Prozentsatz dokumentiert und die Expositionsdaten beruhen auf Verschreibungen, die im Falle von OCs keineswegs mit dem Expositionsbeginn gleichzusetzen sind; Falschzuordnungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Exposition sind daher nicht selten.

Interessenkonflikt

Das Autorenteam behält sich eine Aktualisierung des Dokuments nach 12 Monaten vor, sollten neue Studiendaten zu einer Veränderung der Sachlage führen.

T. Rabe hat Vorträge für Jenapharm, Bayer HealthCare, HRA, Gedeon Richter, CT Arzneimittel und MSD gehalten, hierfür Vortragshonorare erhalten und z.T. Reisekosten erstattet bekommen; Tätigkeit z.T. im Advisory Board. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin e.V. (DGGEF). Die **DGGEF e.V.** bekommt über Industriemitgliedschaften nicht zweckgebundene Zuschüsse u.a. von Jenapharm, MSD, Bayer HealthCare, HRA, CT Arzneimittel und Gedeon Richter.

M. Ludwig hat gemeinsam mit den Firmen Bayer HealthCare, Gedeon Richter und Jenapharm Veranstaltungen durchgeführt bzw. Honorare für Vortragstätigkeiten oder Beratungsfunktionen erhalten und ist Angestellter eines privaten Diagnostikdienstleisters (amedes), der u.a. diagnostische Dienstleistungen inkl. der Hämostaseologie anbietet.

H. Rott erhält keine Zuschüsse von der pharmazeutischen Industrie; sie gehört einer privaten Praxis- und Laborgemeinschaft an, die schwerpunktmäßig hämostaseologische Dienstleistungen anbietet.

J. Dinger führt als Leiter eines Privatinstituts (Berlin Center for Epidemiology and Health Research) epidemiologische Studien durch, die u. a. von

Herstellern von COCs Bayer HealthCare und MSD durch „unconditional grants“ finanziert werden. Einige dieser Studien werden in der vorliegenden Stellungnahme zitiert. Keine Vortrags- oder Beratertätigkeit auf Honorarbasis.

R. Bauersachs gibt im Zusammenhang mit dem Manuskript keinen Interessenkonflikt an.

A. O. Mueck hat Vorträge für Bayer HealthCare, MSD, Jenapharm, HRA gehalten, hierfür Vortragshonorare erhalten und z. T. Reisekosten erstattet bekommen. Tätigkeiten in den Advisory Boards der genannten Firmen. Präsident der Dt. Gesellschaft für Menopause.

B. Luxembourg arbeitet in der Abteilung Molekulare Hämostaseologie des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg/Hessen und der J.W. Goethe-Universität Frankfurt. Darüber hinaus bestehen keine persönlichen oder wirtschaftlichen Verknüpfungen, die einen Interessenkonflikt bedingen könnten.

Literatur:

1. Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. Basiswissen Gerinnungslabor; cme.aerzteblatt.de/kompakt, 2007; 14–5.

2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98: 756–64.

3. Heit J, Petterson T, Farmer S, Bailey K, Melton L. Trends in Indicdence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 35-year population-based study. Blood 2006; 108: 430.

4. Cushman M, Albert W, Tsai, Richard H, White G, Susan R, Heckbert S, D. W., Rosamond, Eright P, Folsom A. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Two Cohorts: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. Am J Med 2004; 117: 1925.

5. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. J Thromb Haemost 2010; 8: 210–12.

6. Heit J, Melton L, Lohse C, Petterson T, Silverstein M, Mohr D, OFallon W. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients versus community residents. Mayo Clin Proc 2001; 76: 1102–10.

7. Heit J, OFallon W, Petterson T, Lohse C, Silverstein M, Mohr D, Melton L. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162: 1245–8.

8. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiology 2006; 25: 101–61.

9. Dinger J, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European active surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007; 75: 344–54.

10. Rosendaal FR, Van Hylckama V, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. J Thromb Haemost 2003; 1: 1371–80.

11. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. Thromb Haemost 2005; 94: 17–25.

12. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving ~120,000 cases and 180,000 controls. Thromb Haemost 2009; 102: 360–70.

13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2002, 2005). Prophylaxis of Venous Thromboembolism. A national clinical guideline. Edinburgh (www.sign.ac.uk).

14. Moerchel C, Kroeger K. Prophylaxe tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose. Deutsches Ärzteblatt 2007; 104: A2886–93.

15. Merriman L, Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. Postgraduate Medicine Journal 2006; 82: 699–704.

16. Heit J, Mohr D, Silverstein M, Petterson T, OFallon W, Melton L. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2000; 160: 761–8.

17. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars S, Carlsson A, Nicol P, Svensson E, Ljungberg B, Viering S, Nordlander S, Leijd B, Jahed K, Hjorth M, Linder O, Beckmann, M. Postthrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. J Thromb Haemost 2006; 4: 732–42.

18. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of clinical management. Lancet 1997; 350: 17958.

19. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1994; 344: 1453–7.

20. Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? BMJ 1996; 313: 1127–30.

21. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Br J Haematol 2005; 131: 80–90.

22. Briët E, van der Meer FJM, Rosendaal FR, Houwing Duistermaat JJ, van Houwelingen HC. The family history and inherited thrombophilia. Br J Haematol 1994; 87: 348–52.

23. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. BMJ 2001; 322: 1024–5.

24. Aznar J, Mira Y, Vaya A, Ferrando F, Villa P. Is family history sufficient to identify women with risk of venous thromboembolism before commencing the contraceptive pill? Clin Appl Thromb Hemost 2002; 8: 139–141.

25. Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 30: 550–5.

26. van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, Tanck MW, Gerdes VEA, Büller HR. Family history and inherited thrombophilia. J Thromb Haemost 2006; 4: 2182–7.

27. Dowling NF, Austin H, Dilley A, Whitsett C, Evatt BL, Hooper WC. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study. J Thromb Haemost 2003;1: 80–7.

28. Noboa S, Le Gal G, Lacut K, et al; for the EDITH Collaborative Study Group. Family history as a risk factor for venous thromboembolism. Thromb Res 2008; 122: 624–9.

29. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CM. The Value of Family History as a Risk Indicator for Venous Thrombosis. Arch Intern Med 2009; 169: 610–5.

30. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; (23 Suppl) 1: I916.

31. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: the value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2005; 143: 129–39.

32. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, et al. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. PLoS Med 2007; 4: e290.

33. Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, et al. Travel and venous thrombosis: a systematic review. J Intern Med 2007; 262: 615–34.

34. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 381S–453S.

35. Kuipers S, Cannegieter SC, van Haften M, Rosendaal FR. The incidence of venous thrombosis in commercial airline pilots: a cohort study of 2630 pilots. 2007. https://openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/1887/14014/12/07.pdf

36. WHO 2007; http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/ 2010/chapter-2/deep-vein-thrombosis-pulmonaryembolism.aspx

37. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008;133: 71S–109S.

38. Schobersberger W, Toff WD, Eklöf B, Fraedrich G, Gunga HC, Haas S, Landgraf H, Lapostolle F, Partsch H, Perschler F, Schnapka J, Schobersberger B, Scurr JH, Watzke H. Traveller's thrombosis: International consensus statement. VASA 2008; 37: 311–7.

39. Geerts WH, Heit JA, Patrick Clagett G, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Brownell Wheeler H. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119: 132S–75S

40. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S–400S.

41. 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.

42. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. Br J Surg 1988; 75: 128-31.

43. Dinger, persönliche Mitteilung

44. Interdisziplinäre S2-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, AWMF 2010.

45. Encke A, Haas S, Sauerland S, Abholz HH, Beckmann MW, Bode C, Bootz F, Diener HC, Eggeling S, Gerlach H, Gogarten W, Hach-Wunderle V, Heger A, Krauspe R, Kujath P, Kussmann J, et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Finale Version vom 18. März 2009. Eur J Vasc Med 2009; 38 (Suppl 76): 1–131.

46. Shah SH, Becker RC. Genetics of Thrombosis. In: Askari AT, Lincoff AM. Antithrombotic Drug Therapy in Cardiovascular Disease. Humana Press, Inc, Totowa, NJ; 2009.

47. Trégouët DA, Heath S, Saut N, Biron-Andreani C, Schved JF, Pernod G, et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. Blood 2009; 113: 5298–303.

48. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, Arellano AR, Tong C, Rowland CM, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. JAMA 2008; 299: 1306–14.

49. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. N Engl J Med 1998; 338: 1793–7.

50. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, de Stefano V, Cumming T, Arruda V, Hillarp A, Reny J. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2001; 86: 809–16.

51. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. Br J Haematol 2002; 116: 851–4.

52. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. Ann Intern Med 2004; 40: 330–7.

53. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous Thrombosis. N Engl J Med 2001; 344: 1222–31.

54. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.

55. Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, Bradford DS. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. Spine 1999; 24: 1471–6.

56. Faunø P, Suomalainen O, Rehnberg V, Hansen TB, Kroner K, Soimakallio S, Nielsen E. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A comparison between unfractionated and low-molecularweight heparin. J Bone Joint Surg Am 1994; 76: 1814–8.

57. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hor-

mone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med 2000; 132: 689–96.

58. Greenfield LJ, Proctor MC, Rodriguez JL, Luchette FA, Cipolle MD, Cho J. Posttrauma thromboembolism prophylaxis. J Trauma 1997; 42: 100–3.

59. Harenberg J, Roebruck P, Stehle G, Habscheid W, Biegholdt M, Heene DL. Heparin Study in Internal Medicine (HESIM): design and preliminary results. Thromb Res 1992; 68: 33–43.

60. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. BMJ 1994; 309: 299–304.

61. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. Obstet Gynecol 1999; 94: 595–9.

62. Tincani E, Piccoli M, Turrini F, Crowther MA, Melotti G, Bondi M. Video laparoscopic surgery: is out-ofhospital thromboprophylaxis necessary? J Thromb Haemost 2005; 3: 216–20.

63. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med 2002; 162: 1833–40.

64. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG, Mannucci PM. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. European Concerted Action on Thrombosis. Thromb Haemost 1999; 81: 879–86.

65. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. Anesthesiology 2003; 99: 552–60.

66. Selby R, Geerts WH. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. Semin Respir Crit Care Med 2000; 21: 493–501.

67. Dinger J. Oral contraceptives and venous thromboembolism: old questions revisited. J Fam Plann Reprod Health Care 2009; 35: 211–3.

68. Dinger J, Thai DM, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of Oral Contraceptive Pills in a Large U.S. Cohort Comparing Progestogen and Regimen. Obst Gynecol 2011; 117: 33–40.

69. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population based study. Ann Intern Med 2005; 143: 697–706.

70. Rees D. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). Br J Haematol 1996; 95: 579–86.

71. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients ho-mozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood 1995; 85: 1504–8.

72. Kurnik D, Lubetsky A. Genetic variants and risk for venous thromboembolic events: summing up the evidence. Thromb Haemost 2009; 102: 183–4.

73. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. JAMA 2009; 301: 2472–85.

74. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. Thromb Haemost 1998; 79: 706–8.

75. Luxembourg B, Delev D, Geisen C, Spannagl M, Krause M, Miesbach W, Heller C, Bergmann F, Schmeink U, Grossmann R, Lindhoff-Last E, Seifried E, Oldenburg J, Pavlova A. Molecular basis of antithrombin deficiency. Thromb Haemost 2011; 105 [Epub ahead of print].

76. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral con-traceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. Arch Intern Med 2007; 167: 282–9.

77. Legnani C, Cini M, Cosmi B, Poggi M, Boggian O, Palareti G. Risk of deep vein thrombosis: interaction between oral contraceptives and high factor VIII levels. Haematologica 2004; 89: 1347–51.

78. Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. Thromb Haemost 1999; 82: 1024–7.

79. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies with-out underlying autoimmune disease or previous thrombosis. Lupus 1998; 7: 15–22.

80. de Groot PG, Lutters B, Derksen RH, Lisman T, Meijers JC, Rosendaal FR. Lupus anticoagu-lants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. J Thromb Haemost 2005; 3: 1993–7.

81. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Blood 2003; 102: 2717–23.

82. de Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IE, Ruffatti A, Rozman B, Kve-der T, de Moerloose P, Boehlen F, Rand J, Ulcova-Gallova Z, Mertens K, de Groot PG. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. J Thromb Haemost 2009; 7: 1767–73.

83. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. Blood 2009; 113: 985–94.

84. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. Lancet Neurol 2009; 8: 998–1005.

85. Metjian A, Lim W. ASH evidence-based guidelines: should asymptomatic patients with an-tiphospholipid antibodies receive primary prophylaxis to prevent thrombosis? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009: 247–9.

86. de Bree A, van der Put NM, Mennen LI, Verschuren WM, Blom HJ, Galan P, Bates CJ, Herrmann W, Ullrich M, Dierkes J, Westphal S, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD, Dekker JM, Nijpels GN, Araüjo F, Cunha-Ribeiro LM, Refsum H, Vollset S, Nygard O, Ueland PM. Prevalences of hyperhomocysteinemia, unfavorable cholesterol profile and hypertension in European populations. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 480–8.

87. den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. J Thromb Haemost 2005; 3: 292–9.

88. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, Furie KL. Homocysteine, MTHFR 677C → T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a metaanalysis. Neurology 2002; 59: 529–36.

89. Martinelli I, Battaglioli T, Burgo I, Di Domenico S, Mannucci PM. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. Haematologica 2006; 91: 844–7

90. den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, Rosendaal FR, Bos GM. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo controlled, double-blind trial. Blood 2007; 109: 139–44.

91. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for pre-venting cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev 2009; 7: CD006612.

92. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, Gaziano JM; Veterans Affairs Site Investigators. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized con-trolled trial. JAMA 2007; 298: 1163–70.

93. Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E; Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 761–7.

94. Franco RF, Araüjo AG, Guerreiro JF, Elion J, Zago MA. Analysis of the 677 C → T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in different ethnic groups. Thromb Haemost 1998; 79: 119–21.

95. Xin XY, Song YY, Ma JF, Fan CN, Ding JQ, Yang GY, Chen SD. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: A meta-analysis. Thromb Res 2009; 124: 619–24.

96. Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C → T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? BMJ 2005; 331: 1053.

97. Slooter AJ, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, van der Graaf Y, Algra A. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. J Thromb Haemost 2005; 3: 1213–7.

98. Pezzini A, Grassi M, Iacoviello L, Del Zotto E, Archetti S, Giossi A, Padovani A. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 271–6.

99. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. Haematologica 2007; 92: 1107–14.

100. Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. Thromb Haemost 2009; 101: 93–9.

101. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 454S–545S.

102. Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of VTE incidence in young women. Contraception 2007, 75: 328–36.

103. Bruce FC, Berg CJ, Hornbrook MC, Whitlock EP, Callaghan WM, Bachman DJ, Gold R, Dietz PM. Maternal morbidity rates in a managed care population. Obstet Gynecol 2008; 111: 1089–95.

104. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am J Hematol 2008; 83: 97–102.

105. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. Epidemiology 2001; 12: 456–60.

106. WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use: overview (2004) http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562668.pdf

107. WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use: 2008 update of the Guide http://whqlibdoc.who.int/hq/ 2008/WHORHR08.19eng.pdf

108. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition, 2009. WHO, 2009.

109. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use: 4th edition, 2009, WHO, 2010.

110. Lidegaard Ø, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. Contraception 2002; 65: 187–96.

111. Dinger J. Abstract auf dem Kongress der European Society of Contraception, Prag 2008.

112. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F M, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009; 339: b2921.

113. Dinger J, Moehner S, Do Minh T. Early use effects on the risk of venous thromboembolism after initiation of oral contraceptive use. Eur J Contracept Reprod Health Care 2010, 15 (Suppl 1): 43.

114. Gomes MP, Deitcher SR. SO, Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. Arch Intern Med 2004; 164: 1965–76.

115. Winkler UH. Hemostatic effects of third- and second generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. Contraception 2000; 62 (2 Suppl): 11S–20S.

116. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. Br J Haematol 2002; 116: 851–4.

117. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. Lancet 1995; 346: 1575–82.

118. Kemmeren J, Algra A, Grobbee D. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. Br Med J 2001; 323: 131–4.

119. Waldman-Rex S, Schramm G. VTE-Risiko unter oralen Kontrazeptiva: Fundierte Datenlage bei Belara® (2 mg CMA/0,03 mg EE). Gyne 2009; 10: 33.

120. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Do Minh T. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oralcontraceptives: results from a German case-control study Fam Plann Reprod Health Care 2010; 36: 123–9.

121. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford C, Robin MS, Cutone J, Walker A. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. Obstet Gynecol 2007; 110: 587–893.

122. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. J Fam Plann Reprod Health Care 2010; 36: 33–8.

123. Severinsen MT, Kristensen SR, Overvad K, Dethlefsen C, Tjønneland A, Johnsen SP. Venous thromboembolism discharge diagnoses in the Danish National Patient Registry should be used with caution. J Clin Epidemiol 2010; 63: 223–8.

124. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011; 340: d2151.

125. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011; 340: d2139.

126. European Medicines Agency. EVRA – Procedural steps taken and scientific information after the authorization. 2010. www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/EPAR–ProductInformation/human/000410/WC500031512.pdf

127. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. Obstet Gynecol 2007; 109: 339–46.

128. Jick S, Hagberg K, Kaye J. ORTHO EVRA® and venous thromboembolism: an update. Letter to the Editor. Web citation; Article in Press. Contraception 2010; 81: 452–3.

129. Evra Drug Safety Report. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction and ischemic stroke among women using the transdermal contraceptive system compared to women using norgestimate-containing oral contraceptives with 35 µg ethinylestradiol. Revised Final Report, January 2009.

130. Jick SS, Kaye JA, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 µg of EE. Contraception 2007; 76: 4–7.

131. Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. Postmarketing study of ORTHO EVRA® and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 µg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. Contraception 2010; 81: 16–21.

132. Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. Contraception 2010, 81: 408–13.

133. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 mcg of ethinyl estradiol. Contraception 2006; 73: 223–8.

134. Magnusdottir EM, Bjarnadottir RI, Onundarson PT, Gudmundsdottir BR, Geirsson RT, Magnusdottir DS, Dieben TO. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. Contraception 2004; 69: 4617.

135. Winkler UH, Howie H, Bühler K, Korver T, Geurts TBP, Coelingh Bennink HJT. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 µg desogestrel or 30 µg levonorgestrel. Contraception 1998, 57: 385–92.

136. Bennink HJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000 (5 Suppl 2): 12–20.

137. Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, Hulkko S, Hirvonen E, Larsson-Cohn U, Coelingh Bennink H. Effect of the hemostatic system and liver function in relation to Implanon® and Norplant®: A prospective randomized clinical trial. Contraception 1998, 58: 93–8.

138. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot medroxyprogesteroneacetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 2297–300.

139. Winkler U. Patientin mit multipler Thrombose. Welche Antikonzeption und wie abrechnen? Leser fragen Experten. Gynecol Tribune 20. Januar 2004; 5. Jahrgang, Nr. 1/2.

140. Fahmy K, Khairy M, Allam G, Gobran F, Alloush M. Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on coagulation factors and serum lipids in Egyptian women. Contraception 1991; 44: 431–44.

141. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular Disease and Use of Oral and Injectable Progestogen Only Contraceptives and Combined Injectable Contraceptives Results of an International, Multicenter, Case-Control Study. Contraception 1998; 57: 315–24.

142. Chu MC, Zhang X, Gentzschein E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Formation of ethinylestradiol in women during treatment with norethindroneacetate. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2205–7.

143.Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. Contraception 1999; 59: 79–83.

144. van Rooijen M, Berntorp E, Bremme K. Thrombin generation after emergency contraception. Thromb Res 2009, 123: 152.

145. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi M, Rodriguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. Thromb Haemost 2006; 95: 949–57.

146. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and costeffectivenessanalysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 2006; 10: 1–110.

147. Hansson, PO, Sorbo J, ErikssonH. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. Arch Intern Med 2000; 160: 769–74.

148. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125: 1–7.

149. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 2003; 362: 523–6.

150. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA 2005; 293: 2352–61.

151. Lijfering Willem M, Nic J, Veeger GM, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. Blood 2009; 114: 2031–6.

152. Douketis J D, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. BMJ 2011; 342: d813, doi:10.1136/bmj.d813.

153. Christiansen SC, Fering WMJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. J Thromb Haemost 2010; 8: 2159–68.

154. Gal GG, Kovacs MJ, Carrier M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study, Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis. Thromb Haemost 2010; 104: 498–503.

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**