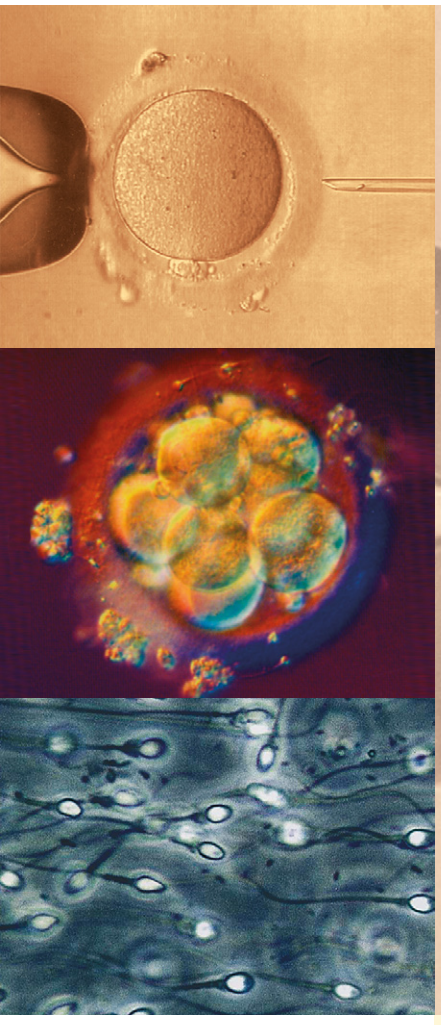
Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Thrombophilie in der Gynäkologie und Geburtshilfe

Rabe T, Ludwig M, Luxembourg B, Bauersachs R

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (4), 156-164

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

Thrombophilie in der Gynäkologie und Geburtshilfe *

T. Rabe[1], M. Ludwig[2], B. Luxembourg[3], R. Bauernsachs[4]

Was führt schließlich zur Thrombose?

Durch Fortentwicklung der modernen Gendiagnostik hat die differenzierte Untersuchung der verschiedenen Faktoren des Blutgerinnungssystems im Hinblick auf deren Bedeutung für das kardiovaskuläre Risiko der Patientin eine immer größere Bedeutung erlangt.

Die Beurteilung des individuellen Thromboserisikos und die Möglichkeiten der Prävention ernsthafter Komplikationen spielen sowohl bei Frauen im reproduktiven Alter, die orale hormonale Kontrazeptiva einnehmen möchten, als auch bei Frauen, die sich für die Hormonersatztherapie entschieden haben, eine Rolle. Weiterhin ist die Kenntnis von Störungen im Gerinnungssystem wichtig für die Beratung von Frauen hinsichtlich des Thromboserisikos in der Schwangerschaft und im Wochenbett sowie zur Prävention habitueller Aborte.

Unabhängig von Hormontherapien oder einer Schwangerschaft ist bei entsprechender Vorgeschichte die Kenntnis des individuellen Thrombophilie-Risikos wichtig für die Planung von Operationen, das Verhalten bei Langstreckenflügen und die Vermeidung von Risikofaktoren (z. B. Bewegungsarmut, Fehlernährung, Rauchen).

Eine Thrombophilie-Diagnostik erfolgt in mehreren Schritten, wobei zunächst die Familienanamnese und die Eigenanamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen erhoben wird und anschließend entschieden werden muss, ob und welche labordiagnostischen Maßnahmen erforderlich sind.

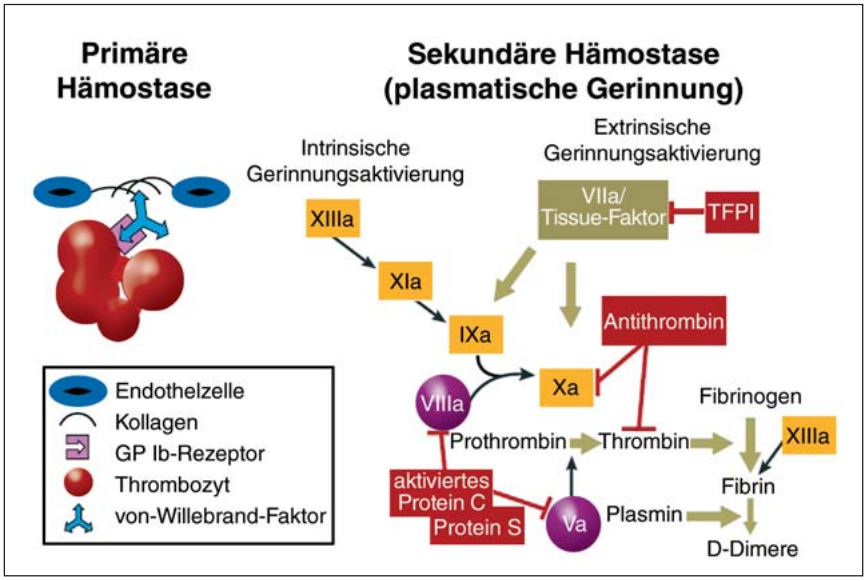


Abbildung 1: Schematische Darstellung der primären und sekundären Hämostase (nach Luxembourg et al., 2007)

Was heißt Hämostase?

Der komplexe Prozess der Hämostase wird durch das Zusammenspiel von Endothelzellen, Thrombozyten sowie plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Gerinnungsinhibitoren gewährleistet.

Extrinsische Gerinnungsaktivierung

- Eine Gefäßverletzung aktiviert das Hämostasesystem. Komponenten des Blutes wie Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren treten mit denen der subendothelialen Matrix wie Kollagen in Kontakt (Abb. 1, 2).
- Vermittelt durch den von-Willebrand-Faktor kommt es zur Thrombozytenadhäsion, durch Aktivierung der Thrombozyten zur Thrombozytenaggregation. Das heißt: Es entsteht ein Thrombozytenthrombus. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als primäre Hämostase.
- Parallel beginnt mit der Freisetzung von Gewebethromboplastin („tissue factor“) aus verletzten Gewebszellen die plasmatische Gerinnung. Dieser Vorgang wird auch als sekundäre Hämostase bezeichnet (Abb. 1, 2).

Intrinsische Gerinnungsaktivierung

Alternativ zur Aktivierung durch Gewebethromboplastin (extrinsische Aktivierung) kann die plasmatische Gerinnung durch Kontaktaktivierung von Faktor XII eingeleitet werden (intrinsische Aktivierung). Ribosenukleinsäure (RNS), freigesetzt aus nekrotischen Zellen, und Polyphosphate, die bei der Aktivierung aus Thrombozyten freigesetzt werden, wurden kürzlich als physiologische Oberflächen für die Kontaktaktivierung des Gerinnungssystems identifiziert [1, 2]. Ziel der plasmatischen Gerinnung ist die Stabilisierung des Thrombozyten-

* Nachdruck aus: gyne Ausgabe 8-2008, August 2008; 226–229 und gyne Ausgabe 9-2008, September 2008; 244–249. Urheberrecht und uneingeschränktes Nutzungsrecht liegen bei DGGEF.

Die Stellungnahme beruht im Wesentlichen auf zwei Übersichtsarbeiten:
1. Luxembourg B et al. Basiswissen Geringslabor. Dtsch Ärztebl 2007; 104: 1489–98.
2. Willeke A et al. Rationelle Thrombophiliediagnosik. Dtsch Ärztebl 2002; 99 (31–32): A-2111 – A-2118.

Aus der [1]Univ.-Frauenklinik Heidelberg, dem [2]Endokrinologikum Hamburg, der [3]Med. Universitätsklinik Frankfurt/M., und der [4]Angiologischen Klinik, Darmstadt
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Univ.-Frauenklinik Heidelberg, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas.rabe@med.uni-heidelberg.de

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

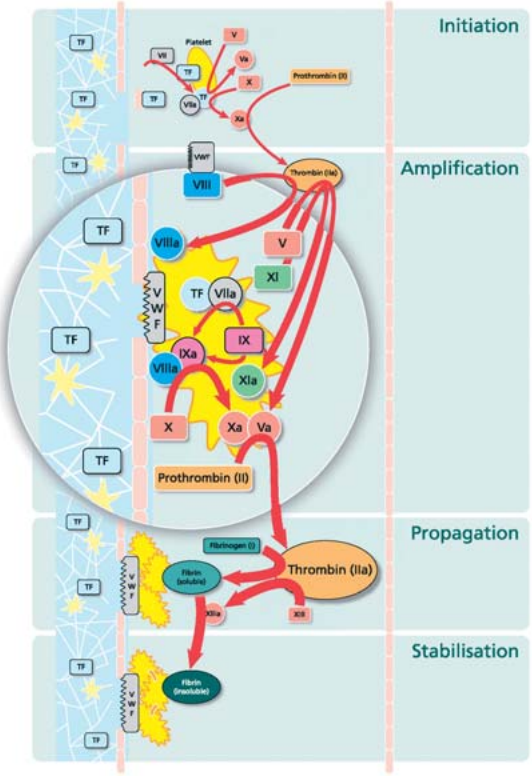


Abbildung 2: Gerinnungskaskade (Grafik freundlicherweise von Novartis Behring, Marburg, zur Verfügung gestellt).

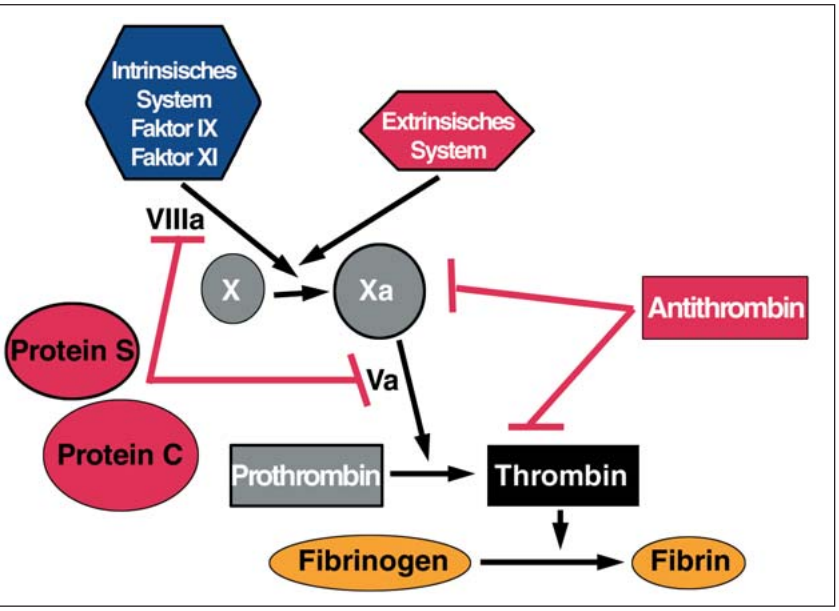


Abbildung 3: Plasmatische Gerinnung, Einfluss von Inhibitoren: Die Aktivierung von Serinproteasen des extrinsischen und intrinsischen Systems führt zu einer Faktor-X-Aktivierung, die wiederum zur Spaltung von Prothrombin und damit zur Entstehung von Thrombin führt. Bei dieser Reaktionskette wirken Faktor V und VIII als Kofaktoren. – Antithrombin inaktiviert durch irreversible Komplexbildung Thrombin und hemmt auch andere Serinproteasen wie Faktor Xa. – Die Wirkung von Protein C beruht auf der Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa (nach [4]).

thrombus, indem ein Fibrinnetz ausgebildet wird. Thrombin katalysiert dabei die Fibrinbildung. Fibrin wird durch aktivierten Faktor XIII kovalent verknüpft. Der Faktor XIII bewirkt dadurch sowohl eine mechanische Stabilisierung des Gerinnsels als auch eine Verankerung des Fibringerinnsels mit der extrazellulären Matrix durch Quervernetzung mit Adhäsivproteinen.

Inhibitoren der Gerinnung

Parallel zum Gerinnungsprozess setzen Regulierungsmechanismen ein, die eine weitere Gerinnungsaktivierung kontrollieren und die Gerinnungskaskade hemmen (Abb. 3 und 5). Hierzu gehören
- der „tissue factor pathway Inhibitor“ (TFPI)
- das Protein-C-System und
- das Antithrombin.

Das Protein-C-System wird durch die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin (TM), einen membranständigen Thrombinrezeptor, aktiviert. Durch die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin verliert Thrombin den prokoagulatorischen Effekt und überführt das Proenzym Protein C in die aktive Form, die als das aktivierte Protein C (APC) bezeichnet wird. Aktiviertes Protein C führt in Anwesenheit von Phospholipiden zur Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa und blockiert damit die Bildung des Prothrombinasekomplexes (Faktor Xa und Faktor Va) und die weitere Thrombinbildung.

Der Kofaktor Protein S beschleunigt diesen Prozess. Das Protein-C-System stellt somit einen negativen Rückkopplungsprozess dar, der die Thrombinbildung kontrolliert. Antithrombin (AT) führt vor allem zur Inhibition von Thrombin und Faktor Xa. Das fibrinolytische System stellt einen Regulationsmechanismus dar, der das Ausmaß der Fibrinbildung kontrolliert und die Auflösung des fibrinvernetzten Thrombus bewirkt. Als fibrinspezifisches Abbauprodukt entsteht D-Dimer [3].

Wie entsteht eine Thrombose?

Die Entwicklung einer Thrombose basiert auf der von Rudolf Virchow bereits 1856 formulierten pathogenetischen Trias „Gefäßwandverletzung, Stase und Veränderung der Blutzusammensetzung“, deren Gültigkeit bis heute unbestritten ist. Spätestens seit der Identifizierung thrombophiler Hämostasestörungen, die entweder mit einer erhöhten Plasmaaktivität von Prokoagulanzien oder einer Funktionseinschränkung von Gerinnungsinhibitoren verbunden sind, wird der Begriff der Thrombophilie enger gefasst und auf den letzten Punkt der Virchow-Trias, die Hyperkoagulabilität, fokussiert. Mit zunehmender Kenntnis der molekularen Veränderungen werden heute unter dem Begriff Thrombophilie genetisch determinierte Störungen der Hämostase, die hereditäre Thrombophilie und verschiedene Formen einer erworbenen Thrombophilie subsumiert.

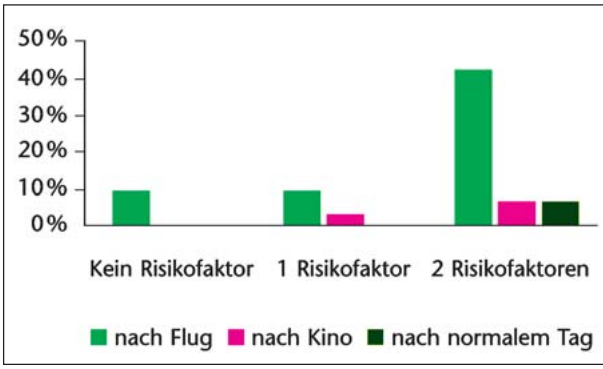


Abbildung 4: High Responder in einer Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von Flugreisen auf Thrombophilie-Parameter, d. h. auf Thrombin-Antithrombin-Komplexe: Gezeigt ist der Anteil der High responder in Bezug auf die Zahl der Risikofaktoren (keine erhöhten Risiken, Faktor-V-Leiden-Mutation oder orale hormonelle Kontrazeption bzw. beide Faktoren) (nach [15]).

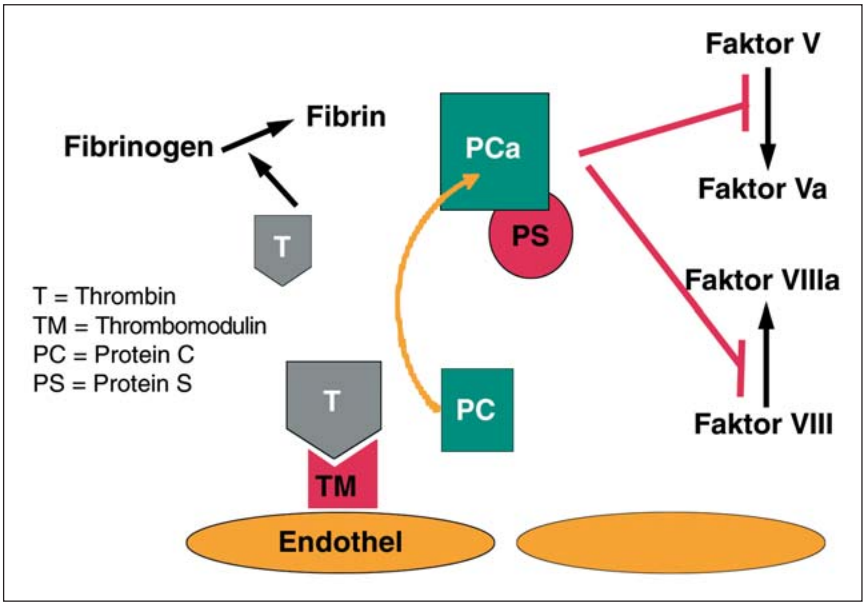


Abbildung 5: Mechanismen bei angeborener Thrombophilie (nach A. Tiede: www.haemophiliehannover.de/uploads/media/Teil1.pdf).

Tabelle 1: Prävalenz von Thrombophilien in der kaukasischen Normalbevölkerung und bei Patienten mit venöser Thrombose* (nach B. Luxembourg et al., 2007)

Koagulopathie	Normalbevölkerung (%)	Patient mit Thrombose (%)	Relatives Risiko**
Faktor-V-Leiden-Mutation (heterozygot, G1691A)	7	10–64	5–10
Prothrombin-Mutation (heterozygot, G20210A)	2	6–18	3
Faktor-V-L- + Prothrombin-Mutation (heterozygot)	< 0,05	2,3	20
Faktor-V-Leiden-Mutation (homozygot)	0,02	3	50–100
Persistierend erhöhter Faktor VIII	11	20–30	5
Protein-C-Mangel	0,4	2–5	7–10
Protein-S-Mangel	0,7–2,3	1–7	5–11,5
Antithrombinmangel	0,16	1	20–50
Antiphospholipid-Antikörper (erworben)	1–2	5–15	9

* Im Vergleich zu Patientenkollektiven mit venösen Thrombosen, für die Angaben zum jeweiligen relativen Risiko für venöse Thrombosen vorliegen: Bei etwa 40% der Patienten kann eine Thrombophilie mit den bisher verfügbaren Testmethoden nicht nachgewiesen werden.

** Aufgrund der Herkunft der Daten aus verschiedenen Studien ergeben sich Inkonsistenzen zwischen den Angaben zur Häufigkeit des Auftretens venöser Thrombosen und den Angaben zum relativen Risiko für Thrombosen.

Im Gegensatz zu den angeborenen Störungen kann die erworbene Thrombophilie reversibel sein und muss nicht zwangsläufig zu einer permanenten Erhöhung des Thromboserisikos führen. Die jährliche Inzidenz der Phlebothrombose beträgt 1:1000, und bei etwa der Hälfte aller Patienten mit einer venösen Thrombose lässt sich heute eine hereditäre Thrombophilie nachweisen [4] (Tab. 1). Für den klinisch tätigen Arzt ist es daher wichtig einschätzen zu können, in welcher Situation, mit welcher Intention, zu welchem Zeitpunkt und vor allem in welchem Umfang ein Thrombophilie-Screening – auch unter dem Aspekt der Kosteneffizienz – sinnvoll ist. Im Folgenden wird ein Überblick über die relevanten thrombophilen Risikofaktoren für die Entstehung einer venösen Thrombose und eine Orientierungshilfe bei der Diagnostik, Beratung und Therapie für die ärztliche Praxis gegeben.

Störungen der Hämostase als Risikofaktoren

Im höheren Lebensalter steigt die Inzidenz der Phlebothrombose dramatisch an: Sie beträgt im Alter < 20 Jahre 1:100.000 pro Jahr, im Alter 20–40 Jahre 1:10.000 pro Jahr, im Alter 40–75 Jahre 1:1000 pro Jahr und im Alter > 75 Jahre 1:100 pro Jahr. An das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie sollte insbesondere dann gedacht werden,

- wenn sich eine thromboembolische Komplikation vor dem 45. Lebensjahr, aber auch bis zum 60. Lebensjahr manifestiert,
- wenn es sich um spontane, besonders schwerwiegende oder rezidivierende Ereignisse handelt,
- wenn eine atypische Lokalisation vorliegt und in der Familienanamnese Thromboembolien beschrieben werden [5].

Bei Frauen sollte zudem bei wiederholt aufgetretenen Aborten eine hereditäre Thrombophilie in Betracht gezogen werden [6].

Zudem sollte zwischen Veränderungen, die als Risikofaktoren etabliert sind und solchen, deren Bedeutung noch nicht abschließend zu beurteilen ist, unterschieden werden. Das Augenmerk sollte somit auf jene Thrombophilie-Parameter konzentriert werden, die eindeutig als rele-

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung venöser Thromboembolien (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)
Antiphospholipid-Syndrom
Hoher Spiegel an Homocystein
Andere Risiken für thrombotische Zustände
Maligne Erkrankungen: 7-fach erhöhtes Risiko in der Allgemeinbevölkerung
Herzfehler
Kürzlich zurückliegender Myokardinfarkt/Schlaganfall
Schwere Infektionen
Entzündliche Darmerkrankung, nephrotisches Syndrom
Polyzythaemie, Paraproteinämie
Bechet's disease, paroxysmale nächtliche Hämoglubinurie
Hormontherapien
Orale kombinierte Kontrazeptiva, HRT
Raloxifen, Tamoxifen (3-fach erhöhtes Risiko)
Hochdosierte Gabe von Gestagenen (6-fach erhöhtes Risiko)
Schwangerschaft, Pubertät
10-fach erhöhtes Risiko
Immobilität
Bettruhe länger als 3 Tage, 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)

vante Risikofaktoren für venöse Thrombosen identifiziert wurden (Tab. 2).

Genetisch determinierte Risikofaktoren

Zu diesen Faktoren zählen der Antithrombinmangel, der Protein-C-Mangel, der Protein-S-Mangel und die APC-Resistenz. Ferner ist die Prothrombin-Mutation G20210A ein ausschließlich hereditärer Risikofaktor. Daneben ist eine Erhöhung des Homocystein-Spiegels schon lange als Risikofaktor für arterielle Thrombosen bekannt. Die Hyperhomocysteinämie basiert mit Ausnahme der extrem seltenen Homocysteinurie entweder auf einer Genmutation, die in homozygoter Form die Methylen-Tetrahydrofolatreduktase betrifft (MTHFR-Mutation), oder auf einer alimentären Störung des Homocystein-Metabolismus infolge eines Folsäure-, Vitamin-B12- oder Vitamin-B6-Mangels.

Eine leichte Hyperhomocysteinämie findet man bei 5–15 % der Bevölkerung; die Assoziation mit venösen Thrombosen wird jedoch kontrovers diskutiert [7, 8]. Aus diesem Grund zählen Willeke et al. [4] diese leichte Form der Hyperhomocysteinämie nicht zu den etablierten Risikofaktoren für venöse Thrombosen.

Auch die groß angelegte MEGA-Studie (4375 Patienten mit einer primären tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie und 4856 Kontrollen) ergab, dass die MTHFR-Mutation 677C > T nicht mit einem erhöhten Risiko von venösen Thrombosen in Zusammenhang steht (RR 0,99 [0,91–1,08] für den CT-Genotyp und RR 0,94 [0,81–1,08] für den TT-Genotyp) [9].

Zu den bedeutsamen Thrombophilieparametern, deren genetische Ursachen noch weitgehend unklar sind, gehören die persistierende Erhöhung von Faktor VIII und das Antiphospholipid-Syndrom (APS).

Welche Diagnostik ist bei Verdacht auf Phlebothrombose angezeigt?

Klinische Untersuchungen

Untypische und schwer zu beschreibende Beschwerden erschweren die Verdachtsdiagnose:

- Viele Betroffene geben im Bereich der unteren Extremitäten diffuse Beschwerden (Muskelkater, Schweregefühl, dumpfe Missempfindungen bis hin zu akuten Wadenschmerzen) an, die nicht immer gleich richtig gedeutet werden können.
- Deshalb ist es für den Arzt besonders wichtig, auch bei untypischen Beschwerden als mögliche Diagnose an eine „Phlebothrombose" zu denken und diese dann zu verifizieren oder auszuschließen (Diagnostik der Phlebothrombose: http://medizinfo.de/venen/Thrombose/diagnostik.shtml).

Tabelle 3: Well-Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Beinvenenthrombose. Nach [10].

Klinik	Punkte
Malignom (vorhanden oder Therapie wegen eines Malignomes in den letzten 6 Monaten)	1
Lähmung, Gipsverband	1
Bettruhe > 3 Tage oder Operation in den letzten 4 Wochen	1
Schmerzen im Bein (entlang der tiefen Beinvenen)	1
Schwellung von Ober- und Unterschenkel	1
Umfangsdifferenz der Unterschenkel > 3 cm (gemessen 10 cm unterhalb der Tuberositas tibiae)	1
Einseitiges Ödem (betroffenes Bein)	1
Dilatierte oberflächliche Venen (keine Krampfadern), nur am betroffenen Bein	1
Alternative Diagnose wahrscheinlicher oder ebenso wahrscheinlich wie eine Beinvenenthrombose	–2
Klinische Wahrscheinlichkeit einer Beinvenenthrombose: bei 0 Punkten niedrig, bei 1–2 Punkten mittel, bei ≥ 3 Punkten hoch	

Tabelle 4: Wells-Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie

Klinische Daten	Punkte
Beinvenenthrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte	1,5
Herzfrequenz > 100/min.	1,5
Operation in den letzten 4 Wochen oder Immobilisation an > 3 aufeinander folgenden Tagen	1,5
Klinische Zeichen einer tiefen Venenthrombose	3
Alternative Diagnose weniger wahrscheinlich als eine Lungenembolie	3
Hämoptoe	1
Malignom	1
Klinische Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie: bei < 2 Punkten niedrig, bei 2–6 Punkten mittel, bei > 6 Punkten hoch	
Lungenembolie unwahrscheinlich: ≤ 4 Punkte Lungenembolie wahrscheinlich: ≥ 4 Punkte	

Diagnosestellung

– Frage nach Schmerzsymptomatik (z. B. Unterschied im Liegen/Stehen) (s. u.) und Verlauf der Schmerzsymptomatik).
– Frage nach Risikofaktoren in der Anamnese (z. B. Immobilisierung, Einnahme von Ovulationshemmern oder anderen Hormonpräparaten), die zeitlich in einem Zusammenhang mit den aktuellen Beschwerden stehen.
– Genaue Inspektion und Abtasten der Beine: Typische Zeichen einer tiefen Venenthrombose sind:
  + Im Stehen Schmerzen in der Wade oder in der Fußsohle;
  + Im Liegen verschwinden die Schmerzen, beim Gehen verstärken sie sich;
  + Der Umfang des betroffenen Beines ist an festgelegten Stellen mindestens 1 cm größer als am gesunden Bein;
  + Vortreten der Venen;
  + Induration des Gewebes;
  + Leicht überwärmte, rot bis bläulich verfärbte glänzende Haut;
  + Je nach Ort und Ausdehnung der Thrombose kann durch Druck örtlich Schmerz ausgelöst werden.

Bestimmung der D-Dimere

D-Dimere sind Fibrinspaltprodukte, die entstehen, wenn durch Faktor XIII quervernetztes Fibrin durch Plasmin aufgelöst wird. Sie zeigen eine gesteigerte Fibrinbildung mit sekundärer Fibrinolyse, wie sie bei Thromboembolien auftritt, an. Die D-Dimer-Bestimmung wird in Zusammenhang mit einem klinischen Wahrscheinlichkeitsscore (Wells-Score, Tab. 3, 4) zum Ausschluss von venösen Thromboembolien eingesetzt. Ein D-Dimer-Wert innerhalb des Normalbereichs besitzt einen hohen prädiktiven Wert zum Ausschluss einer Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie [11].

Die Spezifität der D-Dimer-Bestimmung zur Verifizierung von Thromboembolien ist allerdings gering. Erhöhte D-Dimere finden sich bei einer Vielzahl von Erkrankungen, unter anderem bei Infektionen, Traumen, Malignomen, Lebererkrankungen und in der Schwangerschaft. D-Dimer-Werte oberhalb des Normalbereichs sind daher in der Diagnostik von Thromboembolien nicht wegweisend.

Es steht eine Vielzahl kommerzieller Testverfahren zur D-Dimer-Bestimmung zur Verfügung. Aufgrund fehlender Standardisierung weisen die D-Dimer-Tests allerdings erhebliche Unterschiede bezüglich Cut-off, Sensitivität (51–100 %) und Spezifität (19–94 %) für den Ausschluss von Thromboembolien auf.

Bei Verdacht sichert eine Farb-Duplexsonographie die Diagnose „Phlebothrombose“

Eine Phlebothrombose ist ein potenziell gefährlicher Zustand. Deshalb muss bei einem entsprechenden Verdacht nach der ersten Untersuchung schnell eine apparative Diagnostik angeschlossen werden, um möglichst schnell Sicherheit zu erlangen.

Dabei gibt es verschiedene Verfahren, die zur Verifizierung einer Phlebothrombose eingesetzt werden können. Als höchster Standard hat sich die Kompressionssonographie ggf. mit farbkodierter Duplexsonographie herauskristallisiert. Bei entsprechenden Symptomen bietet dieses Verfahren eine sichere Möglichkeit, eine Thrombose nachzuweisen oder auszuschließen.

Die Farbduplexsonographie wird auch zur Vergleichskontrolle angewandt, denn sie erlaubt häufige Wiederholungen, ohne dem Betroffenen zu schaden.

Eine Phlebographie ist nur bei unklarer Sonographie notwendig

Bei unklarem Befund in der Farbduplexsonographie kann eine Phlebographie (Röntgen-Kontrastmittel-Untersuchung) durchgeführt werden. Beurteilt werden können die anatomischen Strukturen der Gewebe, der Ort und die Ausdehnung der Thrombose – bis zu einem gewissen Grad – auch das Alter der Thrombose.

Das Kontrastmittel kann auch bei Nicht-Allergikern zu leichten Nebenwirkungen z. B. Übelkeit, Erbrechen oder Hit-

Tabelle 5: Typische Ursachen eines erworbenen Mangels an Inhibitoren der Gerinnung

Antithrombinmangel	Protein-C-Mangel	Protein-S-Mangel
• Akute Thrombose/Embolie • Heparin-Therapie • Verminderte Lebersynthese • Sepsis, disseminerte intravasale Gerinnung • Große Operation, Trauma • Starke Blutungen (Verlustkoagulopathie) • Präeklampsie • Therapie mit Asparaginase • Nephrotisches Syndrom • Exsudative Enteropathie	• Akute Thrombose/Embolie • Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon)/Vitamin-K-Mangel • Verminderte Lebersynthese • Sepsis, disseminerte intravasale Gerinnung • HI-Virusinfektion • Chemotherapie	• Akute Thrombose/Embolie • Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon)/Vitamin-K-Mangel • Orale Kontrazeptiva • Gravidität • Verminderte Lebersynthese • Disseminierte intravasale Gerinnung • Malignome • Therapie mit Asparaginase • M. Crohn/Colitis ulcerosa • HI-Virusinfektion • Lupus erytheramtodes • Nephrotisches Syndrom

zegefühl führen; Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegenüber dem Kontrastmittel.

Nach Verifizierung einer Thrombose ist die weitere Abklärung der Ursachen angezeigt

Nach Stellen der Diagnose „Phlebothrombose“ sollte versucht werden, die Ursache zu klären. Bei älteren Betroffenen sollte eine Tumorerkrankung ausgeschlossen werden.

Bei jüngeren Betroffenen kann eine Thrombophilie zugrunde liegen. Diese kann mithilfe spezieller Bluttests festgestellt werden.

Wird eine Thrombophilie nachgewiesen, so kann eine Untersuchung der engeren Blutsverwandten sinnvoll sein.

Risikofaktoren für venöse Thromboembolien

Die Risikofaktoren für VTE können angeboren und erworben sein. Eine Übersicht gibt Tabelle 2.

Immobilisierung bei Langstreckenflügen

Für gesunde Menschen mittleren Alters ist das Risiko, während eines Langstreckenfluges (ein Flug ab 6 Stunden Dauer) eine Thrombose zu entwickeln, sehr gering. Nach einer großen Untersuchung des australischen Gesundheitsministeriums kommt eine Thrombose auf etwa 40.000 Langstreckenflüge; nur bei einem von 2 Millionen Flügen stirbt ein Passagier daran [12]. Die Gefahr, in einem Jahr bei einem Autounfall zu sterben, sei etwa 100-mal höher, wurde seitens der australischen Forscher ebenfalls berechnet.

Bei den erworbenen Risikofaktoren, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind, spielt u. a. die Immobilisierung bei Langstreckenflügen bzw. Reisen durchaus eine Rolle.

Schon seit längerer Zeit werden Langstreckenreisen als Risikofaktor für eine Thrombose gewertet [13]. Ganz allgemein wird das Fliegen mit einem 2–4-fach erhöhten Risiko für eine Lungenembolie in Zusammenhang gebracht [12]. Als Hauptursache wurde stets das längere Sitzen, also die Immobilisierung, diskutiert [14].

In einer jüngst erschienenen Studie wird dies aber in Zweifel gezogen und das gynäkologisch relevante Problem bei Anwendung von oralen Kontrazeptiva als Risikofaktor in den Vordergrund gestellt [15]. In dieser Cross-over-Studie wurden 71 Freiwillige konsekutiv mit jeweils 2–3 Wochen Pause über jeweils 8 Stunden 3 Situationen unterzogen:
– 8-Stunden-Flug (von/nach Amsterdam)
– 8-Stunden-„Marathon“-Kino
– ein normaler „All“-Tag.

Die Untersucher fanden eine signifikante Erhöhung der Thrombin-Antithrombin-Komplexe ausschließlich nach Abschluss des Fluges. Diese Erhöhung ergab sich am ausgeprägtesten bei den Frauen, die bei heterozygoter Anlage für eine Faktor-V-Leiden-Mutation ein orales Kontrazeptivum einnahmen. Ähnliche Ergebnisse erbrachte die Untersuchung auf Prothrombin-Fragmente und D-Dimere.

Schließlich identifizierten die Untersucher noch sogenannte „high responder“ als diejenigen, die bzgl. der Thrombophilieparameter einen Anstieg zeigten, der höher als die 3-fache Standardabweichung des Mittelwertes lag (Abb. 4).

Während der 3 Studiensituationen wurde exakt darauf geachtet, dass die körperliche Aktivität, die Flüssigkeitsaufnahme sowie anderer Parameter vergleichbar waren.

Die Autoren kamen aufgrund ihrer Befunde zu dem Schluss, dass beim Fliegen weniger die Immobilisierung das Problem darstellt, sondern vielmehr andere Umgebungsparameter wie z. B. die hypobare Hypoxie, wobei eine genetische Veranlagung bzw. zusätzliche Risikofaktoren die thrombophile Situation triggern können [15].

Eine Übersicht der wichtigsten Studien zur Reisethrombose findet sich unter http://www.flugmed.org/reisemedizin/tagesinfo2.html.

Allgemeine Vorsorgemaßnahmen zur Vermeidung von Thrombosen bei Langstreckenflügen [16]

Gruppe 1: Niedriges Risiko

Bei vielstündigen Reisen in sitzender Position besteht für jeden Reisenden ein Risiko.

Maßnahmen: Bewegungsübungen, Sitzplatzwahl (Gangsitz), „Flyrobic“, Aufnahme von ausreichend Flüssigkeit, Zurückhaltung bei Alkohol, Seditiva und Hypnotika.

Gruppe 2: Mittleres Risiko
Ein mittleres Risiko besteht, wenn zur vielstündigen Reisedauer die Situation von Gravidität, Wochenbett oder mindestens 2 der folgenden Faktoren hinzukommen:
Alter > 60 Jahre, klinisch relevante Herzerkrankung, Thrombophilie oder familiäre Thromboseneigung (Prävalenz 5–10 %), größere Varizen, chron. venöse Insuffizienz, Anwendung von Ovulationshemmern, postmenopausale Hormonersatztherapie, Adipositas (BMI > 30), Exsikkose.

Maßnahmen: Kompressionsstrümpfe Klasse 1–2, in Einzelfällen (Gravidität oder Thrombophilie) niedermolekulares Heparin am Tag der Reise.

Gruppe 3: Hohes Risiko
Bei venösen Thromboembolien in der Anamnese, bei manifesten malignen oder sonstigen schweren Erkrankungen, bei gelenkübergreifender Ruhigstellung einer unteren Extremität, bei rezentem operativen Eingriff mit hohem Thromboserisiko besteht ein hohes Risiko für die Entstehung einer Phlebothrombose.

Maßnahmen: Niedermolekulares Heparin, bei Rundreisen auch täglich, evtl. auch Hochrisikodosierung. Beginn: Einen Tag vor Reiseantritt; Ende: ein oder 2 Tage bis eine Woche nach Reiseende.

Die Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose, aber vor allem einer Lungenembolie sind auch noch bis zu 2 Wochen nach der Ferienreise beobachtet worden. Auch am Zielort sollte auf ein fortbestehendes Thromboserisiko geachtet werden.

Diese Empfehlungen beruhen auf Analogieschlüssen vorwiegend aus der perioperativen Thromboseprophylaxe. Kontrollierte Studien zur Fernreisethrombose liegen noch nicht vor. Es wird damit gerechnet, dass ca. 20 % der Flugpassagiere im mittleren und 10 % im hohen Risikobereich liegen (www.aeksh.de/shae/200204/h024058a.html). Die Bedeutung der verschiedenen Faktoren und Genmutationen, die im Rahmen der Thrombophiliediagnostik bestimmt werden können, ist in Tabelle 6 zusammengefasst (Prävalenz einer Thrombophilie s. Tab. 1).

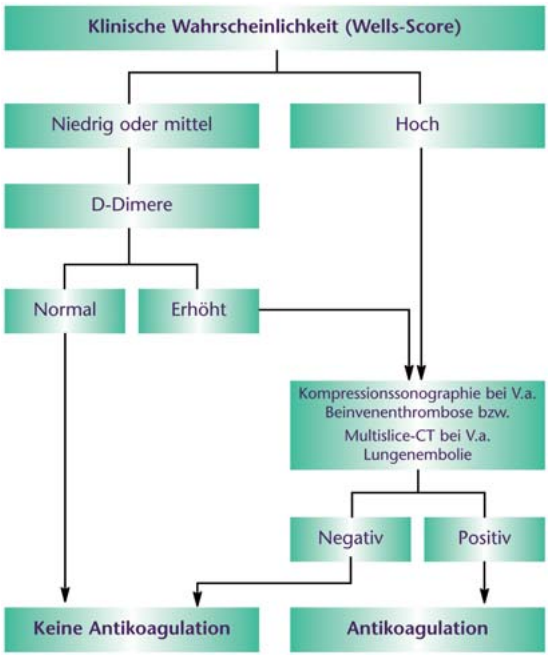


Abbildung 6: Möglicher diagnostischer Algorithmus bei V. a. Beinvenenthrombose bzw. V.a. Lungenembolie (nach [11]).

Präanalytik und Laboranalytik bei V. a. Thrombophilie

Präanalytik
Um eine exakte hämostaseologische Labordiagnostik zu gewährleisten, ist es wichtig, Einflussgrößen und Störfaktoren auf das Messergebnis zu kennen. Ein zu langer Venenstau sowie ein zu starker Sog sollten bei der Blutabnahme vermieden werden. Die standardisierten Citratröhrchen müssen bis zur Markierung gefüllt und sofort gemischt werden (kippen, nicht schütteln). Auf die Blutabnahme aus einem Zugang, über den eine Antikoagulanzientherapie erfolgt, sollte verzichtet werden. Die Bestimmung der Gerinnungsparameter, insbesondere der Globalgerinnung und der Einzelfaktoren, muss in einem Zeitfenster von 4 Stunden nach Blutabnahme durchgeführt werden [17–19].

Bei der Bestimmung der Thrombophilieparameter müssen – über die bereits erwähnten Konditionen der Präanalytik hinaus – Gerinnungsveränderungen, zum Beispiel durch die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten oder durch eine frische Thrombose berücksichtigt werden. Der optimale Zeitpunkt für die gesamte Analytik ist dann gegeben, wenn Vitamin-K-Antagonisten mindestens seit einem Monat abgesetzt sind (Tab. 6).

Laboranalytik
In der Thrombophiliediagnostik sind zu unterscheiden (Tab. 5, 6):
– Funktionstests zur Beurteilung der Blutgerinnung (im Hinblick auf eine APC-Resistenz) (Einsendematerial: Röhrchen mit 2 ml Citratplasma);
– Gentests zur Untersuchung auf Gendefekte (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Gen, MTHFR) (Anmerkung: Eine Gensequenzierung des Protein-C- und Protein-S-Gens ist nicht sinnvoll, da homozygote Gendefekte bezüglich Protein C und Protein S mit dem Leben nicht vereinbar sind) (Einsendematerial: 5 ml Blut im EDTA-Röhrchen)
– Quantitative Bestimmung von Faktoren des Blutgerinnungssystems (Protein C, Protein S, Antithrombin, Faktor VIII (Einsendematerial: Röhrchen mit 2 ml Citratplasma);
– Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulantien, Antikardiolipin- und Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper) (Einsendematerial: Röhrchen mit 10 ml Citratplasma, für die Bestimmung von Anticardiolipin- und Beta-2-Glykoprotein-I-AK auch Röhrchen mit Serum);
– Homocystein (Einsendematerial: 2 ml Blut im EDTA-Röhrchen; gekühlt auf 0 °C).

Die zur Untersuchung notwendigen Materialien, wie Blut und Serum, sowie die

Tabelle 6: Diagnostische Tests zur Feststellung einer Thrombophilie. Nach [6].

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).	Lupus-Antikoagulantien, Autoantikörper gegen Protein C. Nur in bestimmten Testverfahren: Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, erhöhte Faktor-VIII-Spiegel, Protein-S-Mangel.	Lupus-Antikoagulantien, Thrombin-Inhibitoren, Vitamin-K-Antagonisten, Heparin in hoher Konzentration, Mangel an Gerinnungsfaktoren (z.T. nur in bestimmten Testverfahren).
Faktor-V-Leiden-Mutation (heteroygot/homozygot)	G169 im Exon 10 des Faktor-V-Gens.		Genanalytik bei Z.n. Lebertransplantation nicht geeignet.
Prothrombin-Mutation	G20210A im nicht-kodierenden Bereich des Prothrombin-Gens.		Genanlytik bei Z.n. Lebertransplantation nicht geeignet.
Erhöhter Faktor-VIII-Spiegel	In der Routinediagnostik nicht von Bedeutung.	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 können Testverfahren zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität stören.
Lupus-Antikoagulantien		Infektionen	Heparine in hoher Konzentration, Vitamin-K-Antagonisten, Thrombin-Inhibitoren.
Antikardiolipin- und β2-Glykoprotein-Antikörper		Infektionen	
Mittlere Bedeutung			
Protein-C-Mangel	> 161 verschiedene Mutationen.	Akute Thrombose, Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, Vitamin-K-Mangel, Lebererkrankungen, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung, Autoantikörper gegen Protein C.	
Protein-S-Mangel	> 131 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	> 180 verschiedene Mutationen.	Akute Thrombose, Heparin-Therapie, Präeklampsie, Lebererkrankungen, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung, nephrotisches Syndrom, Therapie mit Asparaginase, exsudative Enteropathie, große Operation.	Thrombin-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	> 75 verschiedene Mutationen.	Lebererkrankungen, disseminierte intravasale Gerinnung.	Thrombin-Inhibitoren

entsprechenden Laborröhrchen sind bei der jeweiligen Gruppe in Klammer dahinter gestellt.

Hinweise zur Durchführung der Labordiagnostik bei Thrombophilie

- Die Patientin sollte bei der Blutabnahme stressfrei sein.
- Nüchtern braucht sie nur zur Homocystein-Bestimmung sein.
- Stauung der Vene für maximal eine Minute
- Nadel: 0,8–1,0 mm (Kinder: 0,6 mm)
- Citratblut
- Reihenfolge bei der Blutentnahme: Das Probengefäß für hämostaseologische Untersuchungen sollte bei der Blutabnahme als zweites Gefäß gefüllt werden, damit nicht die durch die Gefäßverletzung freigesetzten Gewebsthromboplastine die Gerinnungsanalytik stören. Bei Entnahme mehrerer Blutproben muss eine Verschleppung von EDTA, Heparin oder z. B. Kaolin aus Serumröhrchen vermieden werden, da sie hämostaseologische Untersuchungen verfälschen (Verschleppung z. B. möglich bei Kippen von Blutabnahmeröhrchen möglich, da dann die das Probengefäß perforierende Kanüle mit dem im Probengefäß enthaltenen Antikoagulans in Berührung kommt).
- Keine Blutabnahme aus Kathetern, die mit Antikoagulantien gespült wurden.
- Füllhöhe in den Röhrchen beachten! Gut mischen (aber Schaumbildung vermeiden).
- Zentrifugation: mindestens 2500 × g, 15 Minuten zur Gewinnung thrombozytenarmen Plasmas. Zur Gewinnung von thrombozytenfreiem Plasma (wie es z. B. für Lupus-Antikoagulantien-Diagnostik notwendig ist) ist die zweimalige Zentrifugation nötig.
- Lagerung: Vollblut oder ungefrorenes Citratplasma bei Raumtemperatur (22 ± 2 °C) max. für 4 Stunden oder Citratplasma gefroren bei –20 °C, besser bei –70 °C; Lagerung also nicht im Kühlschrank (Kälteaktivierung von Komponenten des Hämostasesystems).
- Proben für die Molekulargenetik (EDTA): keine Zentrifugation bzw. kein Einfrieren erforderlich.
- CAVE: Medikamentenanamnese (orale Kontrazeptiva, andere Hormonpräparate, Heparine, Kumarine, Infusionen, Transfusionen, Kathetersysteme).

Medikamente

Die molekularbiologischen Untersuchungen sind immer durchführbar und werden durch Medikamenteneinnahme nicht beeinflusst.

Die unterschiedlichen Faktoren des Blutgerinnungssystems werden durch Antikoagulantien beeinflusst (z. B. Protein C und Protein S durch Marcumar, Antithrombin durch Heparin). Die entsprechenden Bestimmungen sollten daher nach Absetzen bzw. Umstellung der Medikation (z. B. von Marcumar auf Heparin bzw. umgekehrt) durchgeführt werden.

Abrechnung GKV

- Zu Lasten der GKV darf die Labordiagnostik im Hinblick auf die Thrombophilie nur bei entsprechender Indikation, so z. B. bei Thrombose oder einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese der Patientin durchgeführt werden. Keine Screeninguntersuchungen erlaubt. Als Ausnahmeziffer wurde die 32011 etabliert, sodass die Untersuchungen bei entsprechender Indikation das Laborbudget des Arztes nicht belasten.
- Vor einigen Jahren wurde vom Bewertungsausschuss der Krankenkassen und Ärzte mitgeteilt, dass Fachgesellschaften nicht für die Durchführung einer Thrombophiliediagnostik werben dürfen, auch nicht bei einer positiven Familienanamnese.
- IGeL-Leistung: Ohne kardiovaskuläre Erkrankungen in der Eigenanamnese der Patientin sind die Untersuchungen zur Bewertung des Thrombophilierisikos als individuelle Gesundheitsleistungen einzustufen.

Literatur:

1. Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, Trusheim H, Ruppert C, Markart P, Song Y, Tzima E, Kennerknecht E, Niepmann M, Bruehl MK, Sedding D, Massberg S, Günther A, Engelmann B, Preissner KT: Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 6388–93.

2. Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, Rohloff P, Docampo R, Morrissey JH. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 903–8.

3. McFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biological amplifier. Nature 1964; 202: 498–9.

4. Willeke A, Gerdsen F, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Rationelle Thrombophiliediagnostik. Dtsch Arztebl 2002; 99 (31–32): A-2111/B-1790/C-1685.

5. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Inherited Thrombophilia: Part 1. Thromb Haemost 1996; 76: 651–62.

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

7. Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, Emmerich J. Venous Thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. Thromb Haemost 1999; 81: 506–10.

8. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous Thromboembolic disease. Arch Intern Med 1998; 158: 2101–6.

9. Bezemer ID, Doggen CJM, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677-T polymorphism and venous Thrombosis. Arch Intern Med 2007; 167: 497–501.

10. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein Thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795–8.

11. Righini M, Perrier A, de Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous Thromboembolism diagnosis: 20 years later. J Thromb Haemost 2008; 6: 1059–71.

12. Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, Li Z, Mathews JD, Guest CS, Holman CD. Deep vein Thrombosis and air travel: record linkage study. BMJ 2003; 327: 1072.

13. Dalen JE. Economy class syndrome. Arch Intern Med 2003; 163: 2674–6.

14. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. N Engl J Med 1954; 50: 148–9.

15. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, Middeldorp S, Buller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. Lancet 2006; 367: 832–8.

16. Partsch H, Niessner H, Bergau L, Blättler W, Cerny J, Gerlach H, Haas P, Haas S, Hirschl M, Korninger H, Kyrle P, Landgraf H, Mahler F, Minar E, Pabinger I, Prinz A, Rabe E, Radner A, Ramelet AA, Schobersberger S, Schuller-Petrovic S, Stöberl Ch, Zinnagl N. Reisethrombose 2001 Konsensuspapier. Phlebologie 2001; 30: 101–3.

17. Spannagl M, Moessmer G. Hämostaseologische Globalteste. Hämostaseologie 2006; 1: 27–37.

18. Barthels M, von Depka M. Das Gerinnungskompendium. Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.

19. Pötzsch B, Madlener K. Gerinnungskonsil. Rationelle Diagnostik und Terapie von Gerinnungsstörungen. Thieme Verlag, Stuttgart, 2002.

Wird fortgesetzt.

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**