

Gynäkologische Endokrinologie 2019 · 17:139–147  
<https://doi.org/10.1007/s10304-019-0262-y>  
Online publiziert: 7. August 2019  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2019

Redaktion  
B. Imthurn, Zürich  
B. Toth, Innsbruck



M. Pollak<sup>1</sup> · M. Nagler<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Universitätsspital, Bern, Schweiz

<sup>2</sup> Universitäres Institut für Klinische Chemie, Inselspital Universitätsspital und Universität Bern, Bern, Schweiz

<sup>3</sup> Universität Bern, Bern, Schweiz

# Thrombophilieabklärung im Hinblick auf östrogenhaltige Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie

**Die Wirkungen und der gesundheitliche Nutzen von östrogenhaltigen Kontrazeptiva sowie der Hormonersatztherapie werden weltweit von Millionen Frauen geschätzt. Verunsicherung besteht jedoch im Hinblick auf die Risiken. Östrogenhaltige Kontrazeptiva und die Hormonersatztherapie erhöhen das Risiko von Thrombosen, Lungenembolien und anderen Thromboembolien, und immer wieder berichten die Medien von tödlichen Ereignissen. Dürfen diese Präparate noch verabreicht werden? Und welche Frauen haben ein erhöhtes Risiko? Können Frauen mit Thrombophilien östrogenhaltige Präparate erhalten?**

## Definition der Thrombophilie

Thrombophilien sind Krankheitszustände, die das Risiko für venöse oder arterielle Thromboembolien erhöhen [1]. Meist steht jedoch das *venöse Thromboembolierisiko* im Vordergrund, also ein erhöhtes Risiko von Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Diese werden im vorliegenden Beitrag als „*venöse Thromboembolien*“ zusammengefasst. Zum Teil werden hierunter jedoch zusätzlich auch seltenere Ereignisse wie Sinusvenenthrombosen, Pfortaderthrombosen und Thrombosen der oberen Extremitäten verstanden. Erstmals verwendet wurde der Begriff „Thrombophilie“

im Jahre 1937 bei der Beschreibung von Patienten mit wiederkehrenden Thrombosen [2].

» Thrombophilien sind in der Regel keine Erkrankungen an sich, sondern Risikozustände

Da die Risikoerhöhung nur gering ausgeprägt sein kann, handelt es sich bei Thrombophilien in der Regel nicht um Erkrankungen an sich, sondern um Risikozustände. Thromboembolien sind immer multifaktoriell bedingt, daher müssen weitere Faktoren bei der Bestimmung des Erkrankungsrisikos beachtet werden. Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass es Fälle von klarer familiärer, also hereditärer Thromboseeigung gibt, bei denen mit heutigen Labormethoden keine Störung gefunden werden kann.

Thrombophilien können angeboren oder erworben sein. Im engeren Sinne wird der Begriff „Thrombophilie“ für labordiagnostische Veränderungen verwendet, die direkt die Hämostase beeinflussen; in diesem Beitrag verwenden wir den Begriff in diesem Sinne. Im weiteren Sinne werden jedoch auch allgemeine klinische Risikosituationen einbezogen, die wir weiter unten beschreiben.

## Hereditäre und erworbene Thrombophilien

Die bekannten hereditären Thrombophilien erhöhen das Risiko venöser Thromboembolien über eine Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung. So kann es zu einem Funktionsverlust der sogenannten „natürlichen Antikoagulanzen“ Antithrombin, Protein C und Protein S kommen [3–5]. Die Faktor-V-Leiden(FVL)-Mutation oder die Prothrombingenmutation (G20210A) hingegen führt zu einer verstärkten prokoagulatorischen Wirkung [6, 7].

Diese hereditären Thrombophilien unterscheiden sich im Hinblick auf ihr Risiko venöser Thromboembolien. So ist das Risiko venöser Thromboembolien – insbesondere erneuter Thrombosen nach Auftreten einer ersten Beinvenenthrombose bzw. Lungenembolie – bei der häufigen heterozygoten FVL-Mutation oder Prothrombingenmutation gering (relatives Risiko etwa 1,4; **Tab. 1**). Bei sogenannten „Hochrisikothrombophilien“ wie Protein-S-Mangel, Protein-C-Mangel oder homozygoter FVL-Mutation ist das Risiko deutlich höher. Es muss jedoch angemerkt werden, dass viele zugrunde liegende epidemiologische Untersuchungen mit relevanten methodischen Limitationen verbunden sind und das Ausmaß der Risikoerhöhung wahrscheinlich überschätzt wird.

**Tab. 1** Prävalenz häufiger Thrombophilien und Risiko venöser Thromboembolien. (Adaptiert nach [1])

Thrombophilie	Prävalenz	Risiko einer ersten venösen Thromboembolie	Risiko einer erneuten Thrombose	Klinische Relevanz
	%	Odds Ratio <sup>a</sup>	Relatives Risiko	
Faktor-V-Leiden-Mutation (heterozygot)	2–7	5–7	1,4	Niedrig
Prothrombingenmutation (heterozygot)	1–4	2–3	1,4	Niedrig
Lupusantikoagulans	1–8	3–10	2–6	Hoch <sup>b</sup>
Anticardiolipinantikörper	5	1	1–6	Unklar <sup>b</sup>
Anti-β2-Glykoprotein-Antikörper	3,4	2,4	–	Unklar <sup>b</sup>
Antithrombinmangel	0,02	?	1,9–2,6	Unklar <sup>c</sup>
Protein-C-Mangel	0,2	?	1,5	Unklar <sup>c</sup>
Protein-S-Mangel	0,1	?	1–1,4	Unklar <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Cave: Daten aus Fall-Kontroll-Studien mit entsprechenden methodischen Schwierigkeiten

<sup>b</sup>Nur im Rahmen eines Antiphospholipidantikörpersyndroms

<sup>c</sup>In Spezialfällen

**Tab. 2** Wichtige Risikofaktoren venöser Thromboembolien. Die Primärprävention zielt auf die Vermeidung von Erstereignissen und die Sekundärprävention auf die Vermeidung von erneuten Ereignissen. (Adaptiert nach [12])

Risikofaktor	Evidenzniveau	Klinische Relevanz
<i>Erstereignisse</i>		
Chirurgische Eingriffe	Hoch	Groß
Krebserkrankungen	Hoch	Groß
Medizinische Erkrankungen mit Hospitalisation	Hoch	Groß
Trauma mit Frakturen	Hoch	Groß
Schwangerschaft und Stillzeit	Hoch	Groß
Östrogenhaltige Kontrazeptiva	Hoch	Groß
Östrogenhaltige Hormonersatztherapie	Moderat	Unklar
Neurologische Erkrankungen mit Lähmungen	Moderat	Unklar
Endovaskuläre Katheter	Moderat	Mäßig
Pflegeheimaufenthalt	Schwach	Unklar
Thrombophilien	Schwach <sup>a</sup>	Gering
<i>Erneute Ereignisse</i>		
Krebserkrankungen	Hoch	Groß
Idiopathisches Erstereignis <sup>b</sup>	Hoch	Groß
Proximales Ereignis <sup>c</sup>	Hoch	Groß
Männliches Geschlecht	Hoch	Groß
Weiterführung einer Östrogentherapie	Hoch	Groß
Vena-cava-Filter	Hoch	Groß
Erhöhte D-Dimere	Hoch	Groß
Residuelle Venenthrombose	Hoch	Gering
Erhöhter Faktor VIII	Hoch	Unklar
Antiphospholipidantikörpersyndrom	Moderat	Unklar <sup>d</sup>
Thrombophilien	Moderat	Niedrig

<sup>a</sup>Beschränkt auf Fall-Kontroll-Studien

<sup>b</sup>Abwesenheit eines vorübergehenden Risikofaktors wie eines chirurgischen Eingriffs

<sup>c</sup>Oberschenkelvenenthrombose oder Lungenembolie

<sup>d</sup>Im Hinblick auf venöse Thromboembolien und verschiedene Laborkonstellationen

Die häufigste erworbene Thrombophilie ist das Antiphospholipidantikörpersyndrom (APS), eine systemische Autoimmunerkrankung, die zur Bildung von Antikörpern gegen Komplexe aus Phospholipiden und Plasmaproteinen wie β2-Glykoprotein I führt [8]. Verschiedene Mechanismen führen zu

- Inflammation,
- Vaskulopathie,
- Thrombosen und
- Schwangerschaftskomplikationen.

Die Diagnosekriterien erfordern sowohl die Erfüllung von klinischen Kriterien (Thromboembolien bzw. genau definierte Schwangerschaftskomplikationen) als auch von Laborkriterien (Lupusantikoagulans und/oder Anticardiolipin-/β2-Glykoprotein-I-Antikörper; [9]). Die verwendeten Labortests und Grenzwerte sind jedoch Gegenstand von Diskussionen [8].

Auch hereditäre Thrombophilien wie ein Mangel an Antithrombin, Protein S und Protein C können erworben auftreten. So wird die Entstehung der disseminierten intravasalen Gerinnung bei Patienten mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit einem Protein-C-Mangel in Verbindung gebracht [10]. Ein anderes Beispiel ist der durch L-Asparaginase ausgelöste Antithrombinmangel bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie [11]. In vielen weiteren Fällen ist die klinische Bedeutung eines erworbenen Mangels an Antithrombin, Protein S und Protein C jedoch unklar.

### Risikofaktoren venöser Thromboembolien

Im Kontrast zu den oben genannten Betrachtungen konnten epidemiologische Untersuchungen Thrombophilien nicht als häufige Risikofaktoren venöser Thrombophilien etablieren, insbesondere im Hinblick auf Rezidivereignisse nach erstmaliger Thromboembolie [12, 13].

Die Inzidenz venöser Thromboembolien entspricht mit 150 pro 100.000 Patientenjahre etwa derjenigen von ischämischen Schlaganfällen, diese Inzidenzrate ist bei Männern etwas höher als bei Frauen [13]. Welches sind nun Risiko-

faktoren? Das Risiko venöser Thromboembolien steigt mit dem Alter [14]. In Populationsstudien wurden als wichtigste Risikofaktoren ermittelt [13]:

- Chirurgische Eingriffe (Odds Ratio [OR] 19)
- Krebserkrankungen (OR 15)
- Neurologische Erkrankungen mit Lähmungen (OR 6)
- Hospitalisationen aufgrund einer akuten Erkrankung (OR 5)
- Pflegeheimaufenthalt (OR 4,6)
- Trauma bzw. Frakturen (OR 4,6)
- Schwangerschaft und Stillzeit (OR 4,2)
- Östrogenhaltige Kontrazeptiva (OR 4,0)
- Östrogentherapie (OR 2,0)

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor sind endovaskuläre Katheter. Für einige dieser Situationen wie medizinisch hospitalisierte Patienten, Patienten mit Krebserkrankung und Patienten im Umfeld von Operationen wurden Vorhersagemodelle entwickelt, um das Risiko abschätzen und eine medizinische Prophylaxe evaluieren zu können. Eine Übersicht bietet **Tab. 2**.

### » Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko benötigen eine dauerhafte Antikoagulation

Die oben genannten Risikofaktoren für *erstmalige* venöse Thromboembolien unterscheiden sich von denjenigen für *erneute* Ereignisse, also nach einer ersten Thrombose oder Lungenembolie. Dies ist im Hinblick auf die Sekundärprophylaxe eine wichtige Fragestellung. Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko benötigen eine dauerhafte Antikoagulation, bei Patienten mit einem niedrigen Risiko kann darauf verzichtet werden [12, 15].

Das Vorhandensein einer Krebserkrankung bei Erstereignis ist ein bedeutender und gut etablierter Risikofaktor für erneute Ereignisse; verschiedene Vorhersagemodelle wurden dafür entwickelt [16]. Patienten mit Krebserkrankung erhalten in der Regel langfristig eine Antikoagulation [15]. Der zweite wichtige Risikofaktor sind idiopathische Erstereignisse. Eine große Anzahl von metho-

Gynäkologische Endokrinologie 2019 · 17:139–147 <https://doi.org/10.1007/s10304-019-0262-y>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

M. Pollak · M. Nagler

## Thrombophilieabklärung im Hinblick auf östrogenhaltige Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie

### Zusammenfassung

Östrogenhaltige Kontrazeptiva und eine Hormonersatztherapie werden weltweit von Millionen Frauen genutzt. Obwohl die Verträglichkeit generell sehr gut ist, besteht ein Risiko venöser und arterieller Thromboembolien. Im vorliegenden Beitrag werden nicht nur häufige Thrombophilien beschrieben, sondern Risikofaktoren für Thrombosen und Lungenembolien erklärt. Das thromboembolische Risiko unter verschiedenen Präparaten wird diskutiert und Risikofaktoren unter einer entsprechenden

Therapie beschrieben. Zudem werden Handlungsanweisungen für die tägliche Praxis präsentiert.

### Schlüsselwörter

Epidemiologie der venösen Thromboembolie · Prävention der venösen Thromboembolie · Unerwünschte Wirkungen kombinierter oraler Kontrazeptiva · Unerwünschte Wirkungen der Östrogensersatztherapie · Thrombophilieabklärung

## Thrombophilia, combined oral contraceptives and hormone replacement

### Abstract

Combined oral contraceptives (COC) and hormone replacement treatment are used by millions of women worldwide due to the reliable contraception and other health benefits they offer. Although side effects are few, the treatment puts patients at risk for venous and atrial thromboembolism. The following article describes common thrombophilic situations and risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The thromboembolic risk of patients treated with different types of

estrogen-containing drugs is summarized and related risk factors discussed. Guidance for use in clinical practice is also provided.

### Keywords

Venous thromboembolism/epidemiology · Venous thromboembolism/prevention and control · Contraceptives, oral, combined/adverse effects · Estrogen replacement therapy/adverse effects · Thrombophilia/diagnosis

disch guten epidemiologischen Studien zeigte konsistent, dass das Rezidivrisiko bei Patienten mit fehlenden temporären Risikofaktoren zum Zeitpunkt des Erstereignisses deutlich erhöht ist [17, 18]. Auch in diesem Fall wird häufig eine dauerhafte Antikoagulation empfohlen [1, 15].

Männer haben ein deutlich höheres Risiko für Rezidivereignisse als Frauen. Auch für diese Beobachtung gibt es sehr gute Daten [19]. Im Falle eines proximalen Erstereignisses, das heißt bei einer Lungenembolie oder Oberschenkelvenenthrombose, ist das Rezidivrisiko höher als bei distalen Ereignissen wie einer Unterschenkelvenenthrombose [20].

Gut etabliert sind weiterhin erhöhte D-Dimere nach Absetzen der initialen Antikoagulation [18, 21, 22]. Die oben

genannten Kriterien haben Eingang in verschiedene Vorhersagemodelle und die klinische Praxis gefunden [23]. Weitere wichtige Risikofaktoren sind in **Tab. 2** dargestellt.

## Thromboembolierisiko unter östrogenhaltiger Therapie

Das absolute Risiko einer venösen Thromboembolie für Frauen, die kombinierte Kontrazeptiva einnehmen, wird von der European Medicines Agency (EMA) auf etwa 6 pro 10.000 Patientenjahre geschätzt [24]. Während das jährliche Risiko für Frauen, die nicht schwanger sind und keine Kontrazeptiva einnehmen, 0,0002 beträgt, beläuft es sich bei Frauen mit östrogenhaltigen Kontrazeptiva auf 0,0006 pro Jahr.

**Tab. 3** Risiko venöser Thromboembolien bei verschiedenen Kontrazeptiva. Gezeigt werden approximative Zahlen. (Adaptiert nach [12])

Art der Kontrazeptiva	Approximatives Risiko einer venösen Thromboembolie <sup>a</sup> (Inzidenz pro 100 Patientinnenjahre)
Nichtschwangere Frauen ohne Kontrazeptivum	0,02
Kombinierte Kontrazeptiva, die Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten	0,06
Kombinierte Kontrazeptiva, die Etonogestrel oder Norelgestromin enthalten	0,09
Kombinierte Kontrazeptiva, die Drospirenon, Gestoden oder Desogestrel enthalten	0,1
Kombiniertes transdermales Pflaster	0,06
Kombinierter Vaginalring	≥0,06

<sup>a</sup>Von diesen ist etwa 1 % fatal**Tab. 4** Risikofaktoren für venöse Thromboembolien bei Patientinnen unter östrogenhaltigen Kontrazeptiva bzw. unter Hormonersatztherapie

Faktor	Kommentar
Frühere venöse Thromboembolien	Insbesondere idiopathische sowie schwangerschafts- bzw. hormonassoziierte Thromboembolien
Positive Familienanamnese <sup>a</sup>	Vor allem erstgradig Verwandte mit idiopathischen oder schwangerschafts- bzw. hormonassoziierten Thromboembolien
Vorhandensein einer Thrombophilie	Das Ausmaß der Risikoerhöhung ist unklar
Alter	Je älter die Patientinnen, umso höher das Risiko für venöse Thromboembolien
Adipositas	Frauen mit einem Body-Mass-Index >30 kg/m <sup>2</sup> haben ein erhöhtes Risiko
Orale Einnahme <sup>b</sup>	Die transdermale Applikation ist im Falle der Hormonersatztherapie mit einem niedrigeren Risiko verbunden (nicht im Falle der Kontrazeptiva!)

<sup>a</sup>Idiopathische venöse Thromboembolien bei Verwandten ersten Grades, <sup>b</sup>betrifft nur Hormonersatztherapie, nicht östrogenhaltige Kontrazeptiva

Obwohl es sich hierbei um eine Verdreifachung handelt, ist das absolute Risiko immer noch ausgesprochen klein. Das höchste Risiko besteht dabei in den ersten Monaten nach Beginn der Therapie [25]. Aus diesen Zahlen wird schnell klar, dass die allergrößte Mehrheit der Frauen kombinierte Kontrazeptiva gefahrlos einnehmen kann. Sogar die meisten Frauen mit einer heterozygoten FVL-Mutation werden nie eine Thromboembolie erleiden.

### » Das absolute Risiko venöser Thromboembolien ist bei allen Gestagenpräparaten sehr gering

Was sind nun Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie unter östrogenhaltigen Kontrazeptiva? Nicht nur in der

Fachliteratur, sondern insbesondere in der Laienpresse wurde die Art der Gestagene ausführlich und emotional diskutiert. In **Tab. 3** ist das approximative Risiko für verschiedene kombinierte Kontrazeptiva dargestellt. Auch wenn sich das Risiko für einzelne Präparate und Gestagene unterscheidet, ist das absolute Risiko für alle Präparate sehr gering. Bei Fehlen weiterer Risikofaktoren kann sich die Auswahl des Präparats nach den anderen Eigenschaften richten. Im Falle kombinierter transdermaler Präparate gibt es einen Unterschied zwischen östrogenhaltigen Kontrazeptiva und der Hormontherapie. Während das thromboembolische Risiko bei transdermalen Präparaten zum Zwecke der Antikonzep-tion vergleichbar mit jenem von oralen Produkten ist, ist das thromboembolische Risiko bei transdermalen Produkten

zum Zwecke der Hormontherapie niedriger als bei oraler Applikation [24, 26]. Rein gestagenhaltige Präparate sind nach heutigem Kenntnisstand nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden.

Deutlich wichtiger als diese Kriterien sind jedoch patientenassoziierte Risikofaktoren, **Tab. 4** gibt einen Überblick. Zur Vereinfachung wurden diejenigen für östrogenhaltige Kontrazeptiva und diejenigen für eine Hormontherapie zusammengefasst.

Der wichtigste Risikofaktor ist eine venöse Thromboembolie in der Vorgeschichte [26]. Dies betrifft vor allem idiopathische oder schwangerschaftsassozierte bzw. hormonassoziierte Thrombosen. Auch eine positive Familienanamnese gilt als wichtiger Risikofaktor, wobei es sich um Verwandte ersten Grades und/oder mehrere Familienangehörige handeln sollte. Verschiedene Studien zeigten auch eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer Thrombophilie und einem erhöhten Risiko von Ereignissen. Obwohl ein Teil der Untersuchungen eine deutliche Risikoerhöhung zeigt, bleibt das Ausmaß der Risikoerhöhung unklar [27]. Das Alter ist ein weiterer Risikofaktor. Bei Patientinnen über 70 Jahre ist das Risiko höher als bei jüngeren Patientinnen.

### Labordiagnostische Thrombophilieabklärung

Ob und bei welchen Patienten nun eine labordiagnostische Thrombophilieabklärung durchgeführt werden soll, wird kontrovers beurteilt [12, 15]. Es konnte weder gezeigt werden, dass die Durchführung einer Thrombophilieabklärung zu einer Verminderung von Komplikationen führt, noch, dass Medikamente oder Kosten gespart werden. Generell akzeptiert ist die Empfehlung, dass keine „routinemäßige“ Thrombophilieabklärung durchgeführt werden soll und dass sie Spezialfällen vorbehalten sein soll, in denen „das Ergebnis der Thrombophilieabklärung das klinische Vorgehen beeinflusst“ [1]. Wie diese Spezialfälle definiert sind und nach welchen Kriterien sich das klinische Vorgehen ändert, ist jedoch völlig unklar. Bei den häufigen Thrombophilien ist die Risikoerhöhung

**Tab. 5** Initiale Labortests für die Thrombophilieabklärung

Labortest	Kommentar
Blutbild	Hinweise auf Polycythaemia vera, essenzielle Thrombozythämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, APS oder Systemerkrankung
Quick/International Normalized Ratio	Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	Screeningtest für Lupusantikoagulans
Thrombinzeit	Antikoagulation mit Heparin oder anderen Thrombininhibitoren (Dabigatran)
Fibrinogen (Claus)	Disseminierte intravasale Gerinnung; Dysfibrinogenämie
APC-Resistenz/ Faktor-V-Leiden-Mutation	Faktor-V-Leiden-Mutation (hetero- und homozygot)
Prothrombingenmutation	Prothrombingenmutation (G20210A)
Freies Protein S	Protein-S-Mangel
Protein C (koagulometrisch)	Protein-C-Mangel
Antithrombin (funktionell)	Antithrombinmangel
D-Dimere	Risikofaktor für erneute Thromboembolien
Faktor VIII	Risikofaktor für erneute Thromboembolien
Urinstatus	Nephrotisches Syndrom
Lupusantikoagulans	APS
Anticardiolipinantikörper	APS
Anti-β2-Glykoprotein-I-Antikörper	APS

APC Aktiviertes Protein C, APS Antiphospholipidantikörpersyndrom

**Tab. 6** Risikoabschätzung vor Beginn einer Therapie mit östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie. (Adaptiert nach FSRH [24])

Klare Kontraindikationen	Risikofaktoren
Frühere venöse Thromboembolien	Positive Familienanamnese
Deutlich positive Familienanamnese <sup>a</sup>	Alter >35 Jahre <sup>b</sup> ; >60 Jahre <sup>c</sup>
Vorhandensein einer Thrombophilie	Body-Mass-Index >30 kg/m <sup>2</sup>
4 Wochen postpartal (6 Wochen nach Sectio)	Arterielle Hypertonie
4 Wochen postoperativ (bei Immobilisation länger)	Andere Herzerkrankungen
Koronare oder zerebrovaskuläre Erkrankung	Andere Risikofaktoren für Thromboembolien

Bei Vorliegen einer Kontraindikation oder mehrerer Risikofaktoren soll auf eine Therapie verzichtet werden

<sup>a</sup>≥1 Verwandter ersten Grades, insbesondere bei idiopathischen Thrombosen/Lungenembolien

<sup>b</sup>Im Hinblick auf östrogenhaltige Kontrazeptiva

<sup>c</sup>Im Hinblick auf eine Hormontherapie

moderat (zumindest in der Sekundärprävention), und bezüglich der seltenen „Hochrisikothrombophilien“ ist die Datenlage schwach.

Die in unserer klinischen Praxis durchgeführten initialen Labortests sind in **Tab. 5** aufgeführt. Neben den klassischen Thrombophilien bestimmen wir einige weitere Parameter. Die D-Dimere (klassischerweise einen Monat nach Absetzen der Antikoagulation bestimmt) sowie der Faktor VIII sind etablierte

Risikofaktoren für erneute Ereignisse in der Sekundärprävention. Ein Blutbild soll allenfalls vorliegende hämatologische Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko von Thromboembolien erfassen (Polycythaemia vera, essenzielle Thrombozythämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie). Anhand des Gerinnungsstatus kann eine (chronische) disseminierte intravasale Gerinnung erkannt werden und mithilfe des Urinstatus kann ein nephrotisches Syndrom

abgegrenzt werden. Ein erniedrigtes Fibrinogen (nach Claus) kann Hinweis auf eine (sehr seltene) Dysfibrinogenämie sein.

## Thrombophilieabklärung für die Primärprävention

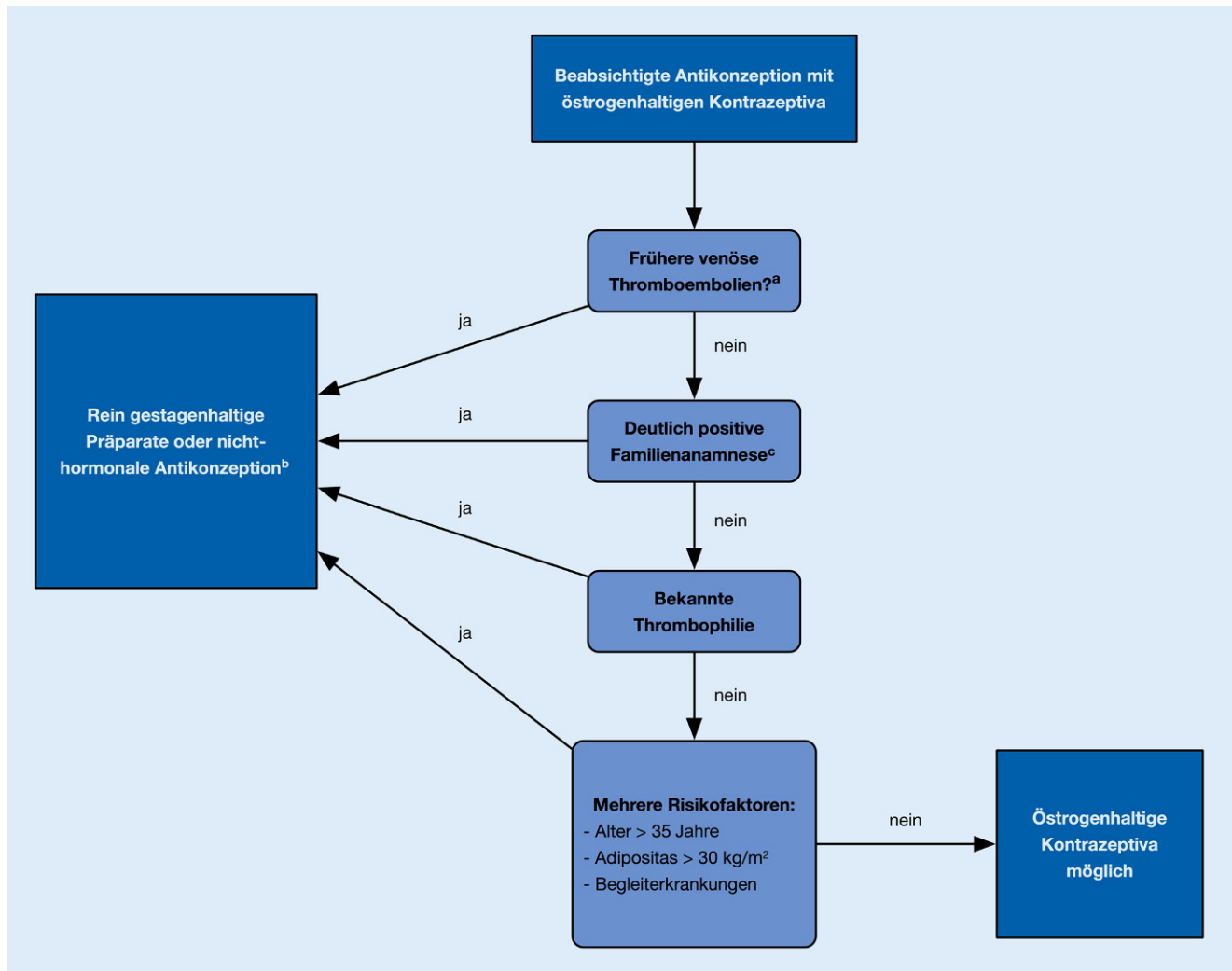
Insbesondere in der Primärprävention, also zur Verhinderung erstmaliger venöser Ereignisse ist der Nutzen der Thrombophilieabklärung limitiert. Bei Patienten, die noch nie eine Thromboembolie erlitten haben, kann ein positives Testresultat eine Thromboseneigung nicht bestätigen; die allermeisten Patienten mit einer Thrombophilie werden nie eine Thrombose oder Lungenembolie erleiden. Und ein negatives Ergebnis kann eine Thromboseneigung nicht ausschließen, da auch bei vielen Patienten mit einer hohen Thromboseneigung keine Thrombophilie nachgewiesen werden kann.

Eine Ausnahme in der Familienabklärung asymptomatischer Angehöriger bilden die sogenannten Hochrisikothrombophilien. Sofern bei Familienangehörigen mit klinisch klarer Thrombose eine solche Hochrisikothrombophilie gefunden wird, kann diese bei asymptomatischen Angehörigen gesucht und damit eine Thromboseneigung bestätigt werden. Ein Problem ist, dass diese Gruppe von Erkrankungen heterogen ist. Zudem sind die Patienten sehr selten und die Datenlage ausgesprochen begrenzt. Die Abgrenzung zu „Niedrigrisikothrombophilien“ ist schwierig und die therapeutischen Implikationen unklar. Ein weiteres Problem ist, dass mit der Suche nach Hochrisikothrombophilien auch eine große Zahl von Niedrigrisikothrombophilien diagnostiziert wird. Die folgenden Thrombophilien werden üblicherweise zu den Hochrisikothrombophilien gezählt:

- Homozygote FVL-Mutation
- Antithrombinmangel
- Protein-S-Mangel
- Protein-C-Mangel
- Dysfibrinogenämie

In jedem Fall müssen die prognostischen Unsicherheiten der erhaltenen Resultate gut mit den Patienten diskutiert werden.





**Abb. 1** ▲ Risikoabschätzung vor der Verabreichung östrogenhaltiger Kontrazeptiva. Bei Unklarheiten wird eine hämostaseologische Beratung empfohlen. <sup>a</sup>Insbesondere idiopathische oder östrogen- bzw. schwangerschaftsassozierte Thrombosen. <sup>b</sup>Rein gestagenhaltige Kontrazeptiva sind nicht mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert. <sup>c</sup>≥1 Verwandter ersten Grades mit idiopathischer Thrombose/Lungenembolie

## Thrombophilieabklärung für die Sekundärprävention

Die Thrombophilieabklärung wird häufig in der Sekundärprävention venöser Thromboembolien eingesetzt, also zur Risikoeinschätzung nach erstmaligem Ereignis. Wie **Tab. 1** zeigt, ist die Risikoerhöhung im Falle des Nachweises einer dieser Thrombophilien allenfalls moderat. Auch hier sind die klinischen Risikofaktoren und die Bestimmung der D-Dimere deutlich wichtiger. Keines der vorgeschlagenen Vorhersagemodelle hat daher die Bestimmung der Thrombophilieparameter eingeschlossen [23] und alle Fachgesellschaften empfehlen, sich in dieser Frage auf die klinischen

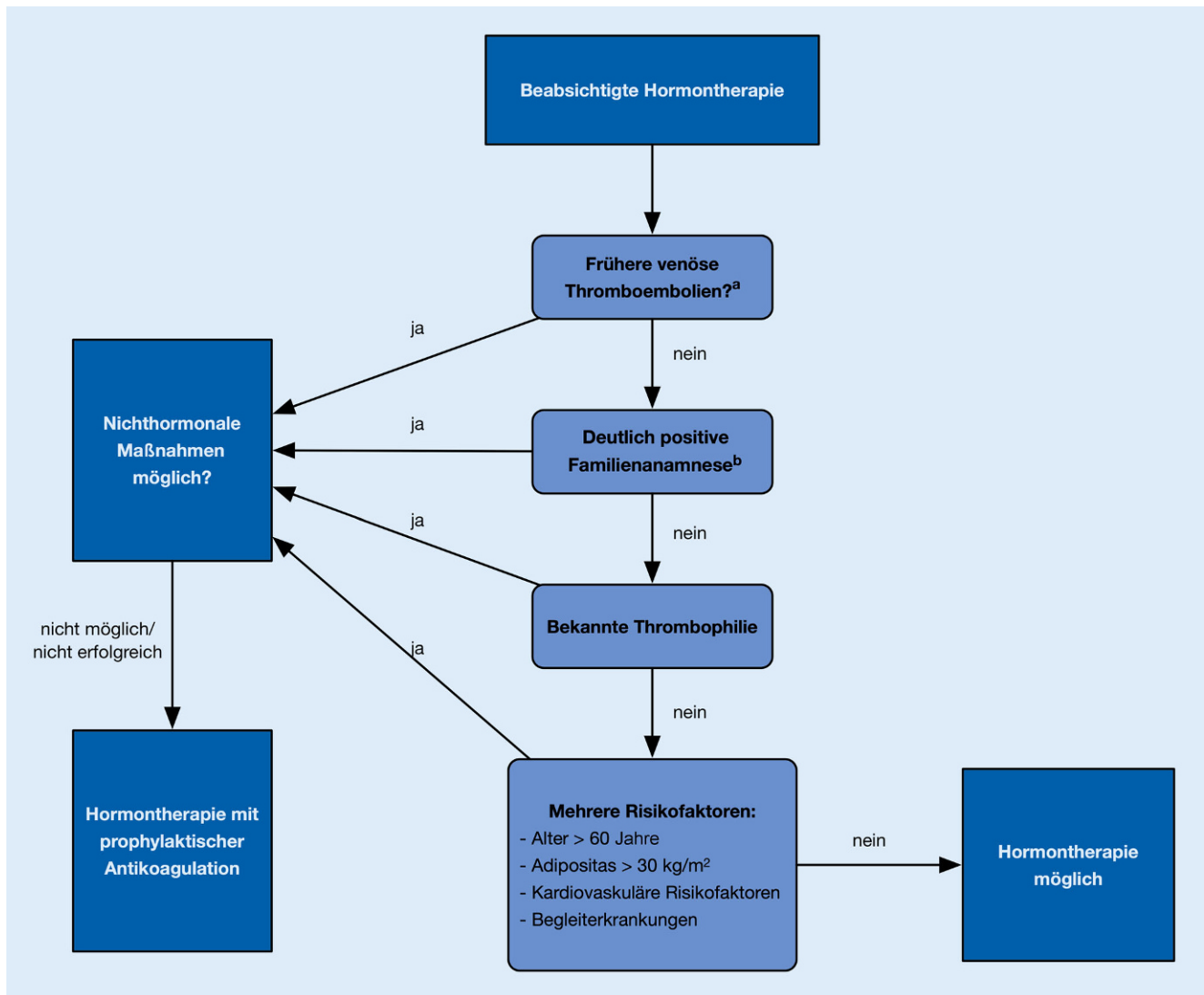
Risikofaktoren zu stützen (**Tab. 2**; [1, 15]).

Eine Ausnahme in der Sekundärprävention stellt das APS dar. Bei Vorliegen eines APS wird von einem hohen Risiko erneuter venöser Thromboembolien ausgegangen [8], auch wenn die Datenlage begrenzt ist [28]. Da Patienten mit einem APS nicht nur zu venösen Thromboembolien neigen, sondern auch zu arteriellen Ereignissen sowie bestimmten Schwangerschaftskomplikationen, wird die Bestimmung der entsprechenden Laborparameter empfohlen. Die optimalen Labortests und die damit verbundenen Grenzwerte sind jedoch Gegenstand von Diskussionen [28]. Wir empfehlen die Bestimmung

bei jungen Patienten mit idiopathischen Ereignissen oder bei klinischen bzw. labordiagnostischen Hinweisen auf ein APS bzw. auf eine assoziierte Systemerkrankung wie einen systemischen Lupus erythematodes.

## Thrombophilieabklärung im Hinblick auf eine östrogenhaltige Therapie

Das Vorhandensein einer Thrombophilie stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer venösen Thromboembolie unter östrogenhaltiger Therapie dar. Eine bekannte Thrombophilie wird als Kontraindikation für die Gabe von östrogen-



**Abb. 2 ▲** Risikoabschätzung vor der Verabreichung einer Hormonersatztherapie. Bei Unklarheiten wird eine hämostaseologische Beratung empfohlen. <sup>a</sup>Insbesondere idiopathische oder östrogen- bzw. schwangerschaftsassozierte Thrombosen. <sup>b</sup>≥1 Verwandter ersten Grades mit idiopathischer Thrombose/Lungenembolie

haltigen Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie angesehen [24, 29].

Gleichwohl wird eine generelle Thrombophilieabklärung vor Einleitung einer derartigen Therapie nicht empfohlen. Grund ist, dass eine positive Thrombophilieabklärung eine Thromboseneigung nicht bestätigen kann und eine negative Thrombophilieabklärung eine mögliche Thromboseneigung nicht ausschließt. Wie oben diskutiert erleiden die allermeisten Frauen mit Thrombophilie trotz östrogenhaltiger Therapie keine Thromboembolie. Im Gegensatz dazu gibt es Frauen mit unauffälliger Thrombophilieabklärung, bei denen gleichwohl eine klare Thrombosenei-

gung vorliegt. Ausnahme ist auch hier die seltene Situation einer positiven Familienanamnese mit Thromboseneigung und Hochrisikothrombophilie. Hier ist davon auszugehen, dass die Hochrisikothrombophilie hauptverantwortlich für die Thromboseneigung ist und daher eine Bestimmung dieser Laborwerte die Thromboseneigung bestätigen oder ausschließen kann. Die entsprechenden diagnostischen Unsicherheiten müssen immer gut mit der Patientin diskutiert werden.

## Management von Patientinnen mit Thrombophilie

Vor jeder Verschreibung von östrogenhaltigen Kontrazeptiva und einer entsprechenden Hormontherapie muss eine gute Risikoeinschätzung durchgeführt werden. Die Kriterien sind in **Tab. 6** dargestellt [24, 29], vorgeschlagene Algorithmen sind in **Abb. 1 und 2** angegeben.

Bei Vorliegen von klaren Kontraindikationen oder mehreren Risikofaktoren kann eine entsprechende Therapie nicht durchgeführt werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren und im Hinblick auf eine Hormontherapie (nicht Kontra-

zeption) kann als Kompromiss allenfalls eine transdermale Applikation gewählt werden. In allen anderen Fällen müssen alternative, nichthormonale Therapien gewählt werden. In Einzelfällen kann bei einem hohen Leidensdruck eine Hormontherapie unter Gabe von Antikoagulanzen erfolgen. Je nach Situation stehen dafür inzwischen direkte orale Antikoagulanzen in reduzierter Dosis zur Verfügung (Rivaroxaban 10 mg; Apixaban 2-mal 2,5 mg).

### » Unter Antikoagulation ist eine östrogenhaltige Kontrazeption oder Hormontherapie nicht kontraindiziert

Wichtig ist weiterhin, dass eine laufende Antikoagulation keine Kontraindikation für die Gabe von östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder eine Hormontherapie darstellt. Wenn die Patientinnen also aufgrund eines hohen thromboembolischen Risikos unter einer dauerhaften Antikoagulation stehen, können problemlos östrogenhaltige Kontrazeptiva gegeben werden oder eine Hormontherapie erfolgen. Da die meisten Antikoagulanzen eine potenzielle teratogene Wirkung besitzen, muss bei Frauen im gebärfähigen Alter immer eine sichere Kontrazeption sichergestellt sein.

### Fazit für die Praxis

- Das absolute Risiko thromboembolischer Komplikationen unter östrogenhaltigen Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie ist gering.
- Eine gute Risikoabschätzung vor Beginn einer Therapie ist wichtig, um Komplikationen zu vermeiden.
- Wichtige Risikofaktoren sind frühere Thromboembolien, eine positive Familienanamnese und eine bekannte Thrombophilie.
- Eine Beratung durch einen hämostaseologischen Spezialisten kann in Spezialfällen helfen, das Risiko abzuschätzen.
- Auf eine labordiagnostische Abklärung kann oft verzichtet werden.

### Korrespondenzadresse

#### PD Dr. Dr. M. Nagler

Universitäres Institut für Klinische Chemie,  
Inselspital Universitätsspital und Universität  
Bern  
Freiburgerstrasse, 3010 Bern, Schweiz  
michael.nagler@insel.ch

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Pollak und M. Nagler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. Angelillo-Scherrer A, Nagler M (2016) Thrombophilieabklärung. *Ther Umsch* 73(10):626–634
2. Nygaard K, Brown G (1937) Essential thrombophilia, report of five cases. *Arch Intern Med* 59:82–106
3. Egeberg O (1965) Inherited Antithrombin deficiency causing Thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 13:516–530
4. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C (1981) Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 68(5):1370–1373
5. Comp PC, Esmon CT (1984) Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 311(24):1525–1528
6. Dahlback B, Hildebrand B (1994) Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(4):1396–1400
7. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88(10):3698–3703
8. Garcia D, Erkan D (2018) Diagnosis and management of the Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 378(21):2010–2021
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, De Groot PG, Koike T, Meroni PL et al (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295–306
10. Gando S, Levi M, Toh CH (2016) Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* 2:16037
11. Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC (2000) Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 24(7):559–565
12. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S (2010) Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 376(9757):2032–2039

13. Heit JA (2015) Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 12(8):464–474
14. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (1998) Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 158(6):585–593
15. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F et al (2012) Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e419S–e496S
16. Angelini D, Khorana AA (2017) Risk assessment scores for cancer-associated venous thromboembolic disease. *Semin Thromb Hemost* 43(5):469–478
17. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G (2010) Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 170(19):1710–1716
18. Nagler M, Ten Cate H, Prins MH, Ten Cate-Hoek AJ (2018) Risk factors for recurrence in deep vein thrombosis patients following a tailored anticoagulant treatment incorporating residual vein obstruction. *Res Pract Thromb Haemost* 2(2):299–309
19. Roach RE, Lijfering WM, Tait RC, Baglin T, Kyrle PA, Cannegieter SC, Rosendaal FR (2015) Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: a detailed analysis in four European cohorts. *J Thromb Haemost* 13(10):1815–1822
20. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B, Kyrle PA (2004) Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 164(1):92–96
21. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA (2003) D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 290(8):1071–1074
22. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tassetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S et al (2006) D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 355(17):1780–1789
23. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D (2016) Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 6(5):e11190
24. FSRH Guideline (2019) FSRH Guideline (January 2019) Combined Hormonal Contraception (Revision due by January 2024). *BMJ Sex Reprod Health* 45(Suppl 1):1–93
25. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C (2009) Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 339:b2890
26. Lekovic D, Miljic P, Dmitrovic A, Thachil J (2017) How do you decide on hormone replacement therapy in women with risk of venous thromboembolism? *Blood Rev* 31(3):151–157
27. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschuieren S, Monster TB, Meijer K (2016) Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 14(7):1393–1403



28. Garcia D, Akl EA, Carr R, Kearon C (2013) Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood* 122(5):817–824
29. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e691S–e736S

G. Gille

### **Mädchen fragen Mädchenfragen**

#### **Das Buch für Mädchen ab 11 Jahren**

**Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2019, 1. Auflage, 126 S., 80 farbige Abb., (ISBN: 978-3-662-58179-7), Softcover 19,99 EUR**



Nie wieder im Leben ist eine solche Fülle umwälzender Veränderungen in so kurzer Zeit zu verarbeiten wie in der Pubertät: Da geht es zunächst um die faszinierenden, aber auch verwirrenden körperlichen Veränderungen, die Entwicklung von Selbständigkeit, sozialer Kompetenz und Zukunftsperspektiven, aber auch um die Gestaltung intimer Beziehungen und den Beginn der Fortpflanzungsfähigkeit – das stellt Mädchen vor viele Fragen. Ob aber die Entwicklung in der weiblichen Pubertät zu persönlicher Entfaltung und einer stabilen weiblichen sexuellen Identität führt oder in psychischen oder gesundheitlichen Problemen mündet, hängt nicht zuletzt auch von der Qualität der Unterstützung ab, die Mädchen in dieser Lebensphase zuteil wird. Mädchen müssen im Vorfeld sexueller Beziehungen die Gelegenheit haben, ihren veränderten Körper kennen und schätzen zu lernen. Denn nur auf dieser wertschätzenden Basis werden Mädchen ihren Körper schützen können. Vernünftige Aufklärung legt damit auch die notwendige Basis für die Compliance hinsichtlich eines verantwortlichen Verhaltens bei der Kontrazeption, dem Schutz vor STI sowie dem Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum.

Die Autorin Dr. Gisela Gille stellt seit vielen Jahren dem schulischen Sexualkundeunterricht ihre ärztliche Kompetenz an die Seite und steht Mädchen im Rahmen einer Mädchensprechstunde für deren Fragen zur Verfügung.

Aufgelockert mit Originalfragen der Mädchen, die – wie aus einer Schulkladde – in Handschrift als „Zettel“ im ganzen Buch verteilt sind („Pickel ausdrücken – ja oder nein?“, „Kann das Jungfernhütchen beim Sport kaputt gehen?“, „Ehe ich meine Tage kriege, fühle ich mich nicht so wie sonst – friere und bin zickig in der Zeit“, „Ich habe Angst davor, dass ich meine Tage in der Schule bekomme“;

„Kann man Tampons von der 1. Menstruation an benutzen?“; „Kann man in zwei Jungen gleichzeitig verliebt sein?“) räumt Gille empathisch und mit einem akzeptierenden Zugang zu den Mädchen mit Vorurteilen auf und versucht, ihnen ein positives Körperbild zu vermitteln. Weil es toll ist, ein Mädchen zu sein!



Altersentsprechende Fragen zur Sexualität, zur Kontrazeption und zu den STI beantwortet Gille kompetent und empathisch. Dabei bietet sie Maßstäbe an, sozusagen ein Gelände, an dem sich junge Mädchen angesichts der Fülle verwirrender Medieninformationen beim Erwachsenwerden festhalten können. Der ausführliche Verweis auf die unterstützenden Angebote von Kinder- und Jugendärzt\*innen, Haus- und Hautärzt\*innen und natürlich von Frauenärzt\*innen durchzieht dabei hilfreich das gesamte Buch und findet auch in eigenen Kapiteln („Help, I need somebody“) Erwähnung.

Ein Buch, das sich einerseits an die Mädchen zwischen 11 und 14 richtet, aber auch uns alle sensibilisieren kann für die Fragen unserer jugendlichen Patientinnen und ein Lesevergnügen zur Eigennutzung und Weiterempfehlung an junge Patientinnen und/oder deren Mütter.

**K. Schaudig (Hamburg)**