

Kontrazeption und venöse Thromboembolie

DR. MED. HANNELORE ROTT, GERINNUNGSZENTRUM RHEIN-RUHR, DUISBURG

*Etwa 20 Millionen Frauen in Deutschland befinden sich aktuell im reproduktiven Alter. Ein Drittel von ihnen wendet **kombinierte hormonelle Kontrazeptiva an (KHK)**, welche meist aus Ethinylestradiol (EE) und einem synthetischen Gestagen bestehen. Das Grundrisiko für venöse Thromboembolien (VTE) für Frauen im reproduktiven Alter ist gering, steigt aber deutlich unter Anwendung von KHK oder auch in der Schwangerschaft/Wochenbett. Dies gilt auch für nicht orale KHK. Hierdurch haben junge Frauen bis zum Alter von 35 Jahren ein merklich höheres VTE-Risiko als Männer, danach gleicht sich das VTE-Risiko zwischen den Geschlechtern an.*

*Die Erhöhung des VTE-Risikos hängt vom verwendeten KOK (**kombiniertes orales Kontrazeptivum**) ab. Ältere KOK mit Norethisteron oder Levonorgestrel als Gestagen bergen ein niedrigeres VTE-Risiko als neuere KOK. In vielen internationalen Leitlinien gelten daher mittlerweile die älteren Präparate als erste Wahl. Neuere KOK sollten daher nur noch verordnet werden, wenn besondere Gründe hierfür vorliegen. Das VTE-Risiko von Kontrazeptiva mit Estradiol bzw. Estradiolvalerat statt EE ist noch ungeklärt. Die Anwendung von rein gestagenhaltigen Substanzen erhöht das VTE-Risiko nicht signifikant. Eine Ausnahme bildet Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA). Die Notfallkontrazeptiva („Pille danach“), welche keine Östrogene, sondern nur Levonorgestrel bzw. Ulipristalacetat enthalten, beeinflussen das VTE-Risiko nicht.*

Orale reine Gestagenkontrazeptiva (mit Desogestrel oder Levonorgestrel), Intrauterine Kontrazeption und Etonogestrel-Implantate sind die Verhütungsmittel der Wahl bei Frauen mit gesteigertem VTE-Risiko.

Ein Thrombophilie-Screening ist nicht bei jeder Frau mit Kontrazeptionswunsch indiziert. Die Testung sollte auf Frauen mit positiver VTE-Eigenanamnese oder auf Frauen mit VTE-Fällen in der nächsten Verwandtschaft im Alter von unter 50 Jahren limitiert werden.

Systematik der Kontrazeptiva

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK)

Die oralen kombinierten Kontrazeptiva (KOK) sind die am häufigsten verordneten Kontrazeptiva und stellen also den weitaus größten Teil der „klassischen Antibabypille“ dar. KOK bestehen aus einem Östrogenanteil und einem synthetischen Gestagen. Das verwendete Östrogen ist ganz überwiegend Ethinylestradiol (EE), ein synthetisches Östradiol mit verlängerter Halbwertszeit. Nur zwei neuere KOK enthalten das natürliche Östradiol (Zoely®) oder Östradiolvalerat (Qlaira®).

Kombinierte Kontrazeptiva sind auch transdermal als Pflaster (Evra®) oder vaginal als Ring (Nuvaring®) erhältlich.

Man unterscheidet bei den KOK die Gruppe der älteren KOK mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron von den neueren KOK mit den Gestagenen Desogestrel, Gestoden, Drospirinon sowie auch Diengest, Chormadinon und Nomegestrol. Eine Sonderstellung nehmen Präparate mit 35 µg EE und Cyproteronacetat ein. Diese sind nicht

als Kontrazeptiva (obwohl sie eine kontrazeptive Wirkung besitzen), sondern nur zur Behandlung von Akne und Hirsutismus zugelassen.

Die Bezeichnung KHK = kombinierte hormonelle Kontrazeptiva umfasst auch die nicht oralen kombinierten Kontrazeptiva.

Gestagenmonopräparate (GM)

Deutlich seltener werden Gestagenmonopräparate (GM) verordnet; hier fehlt der Östrogenanteil. GM können auf den unterschiedlichsten Wegen appliziert werden. Zum einen gibt es orale Präparate (z.B. Cerazette®, Microlut®), aber auch solche zur intrauterinen Applikation (z.B. Mirena®, Jaydass®, Kyleena®), zur intramuskulären Gabe als sogenannte 3-Monatsspritze (z.B. Depot-Clinovir®, Sayana®), als Verhütungsstäbchen zur Implantation in den Oberarm (z.B. Implanon®) oder als orale Notfallkontrazeption (z.B. EllaOne®, PiDaNa®).

Statistische Daten

In Deutschland befinden sich ca. 20 Millionen Frauen im reproduktiven Alter, ca. ein Drittel von ihnen verhütet mit KOK. Andere hormonelle Kontrazeptiva werden deutlich seltener angewendet (1). Je nach Lebensalter verhüten bei den bis 20-jährigen Frauen bis zu 74% mit hormonellen Kontrazeptiva. Die deutlich seltenere Verordnung von Gestagenmonopräparaten könnte mit der besseren Menstruationskontrolle

der KOK sowie erwünschten Nebenwirkungen der KOK wie Besserung von Akne und Hirsutismus zusammenhängen.

Es handelt sich also um einen Massenmarkt. Insbesondere bei den jungen Frauen werden immer noch vorwiegend neuere KOK mit erhöhtem VTE-Risiko verordnet.

Tabelle 1: Häufigkeit der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva bei jungen Frauen in Prozent (Pillenreport Techniker Krankenkasse 2015)

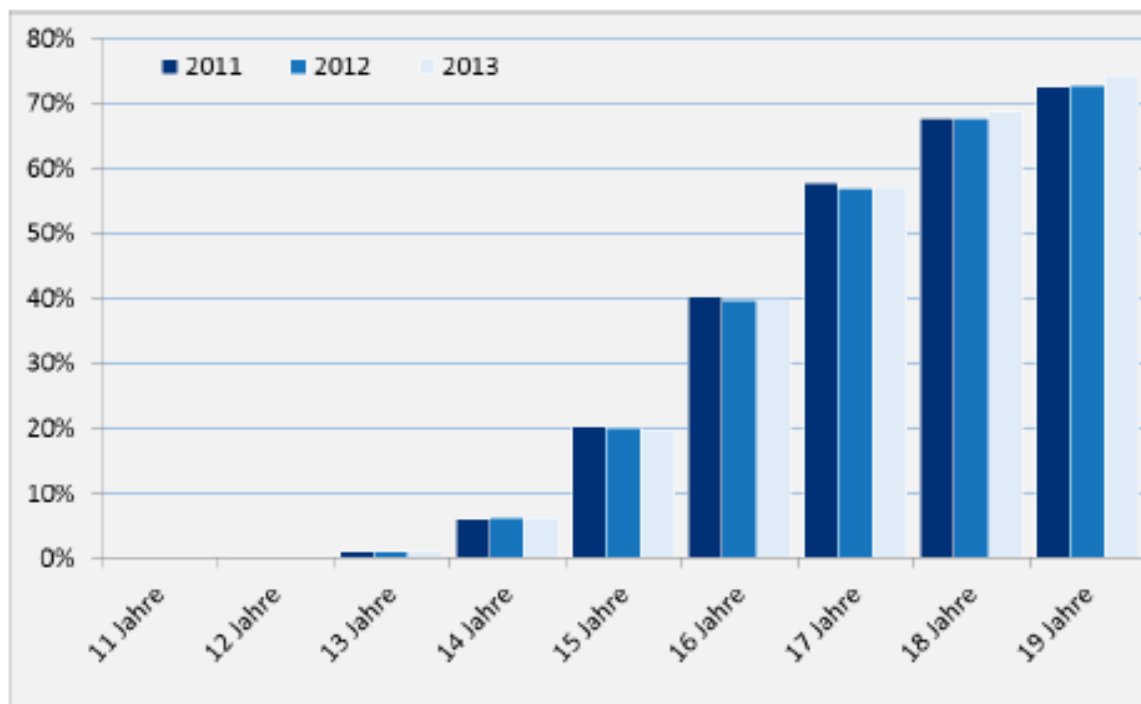
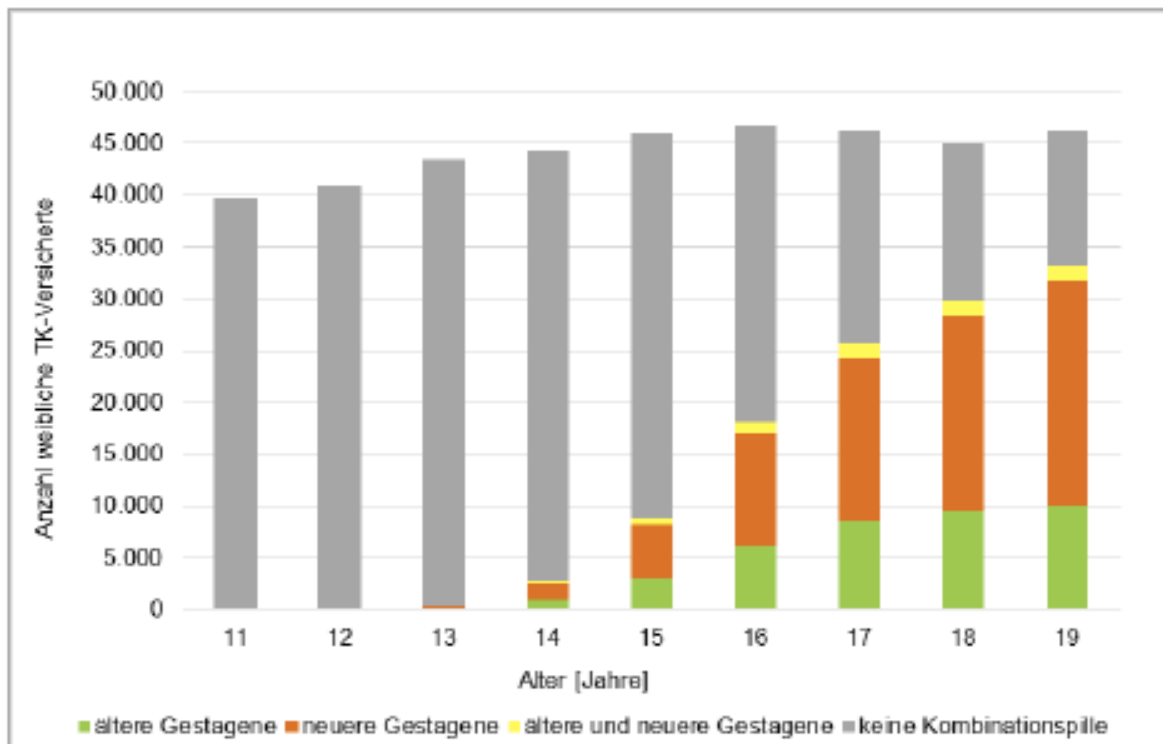


Tabelle 2: Verteilung der Verordnung von KOK an junge Frauen im Jahre 2013, Pillenreport Techniker Krankenkasse 2015



Allgemeines VTE-Risiko bei jungen Frauen

Das Risiko einer VTE ist bei Frauen im gebärfähigen Alter mit etwa 2 – 5/10.000 pro Jahr eher niedrig (2). Die Schwangerschaft ist mit einem deutlich erhöhten

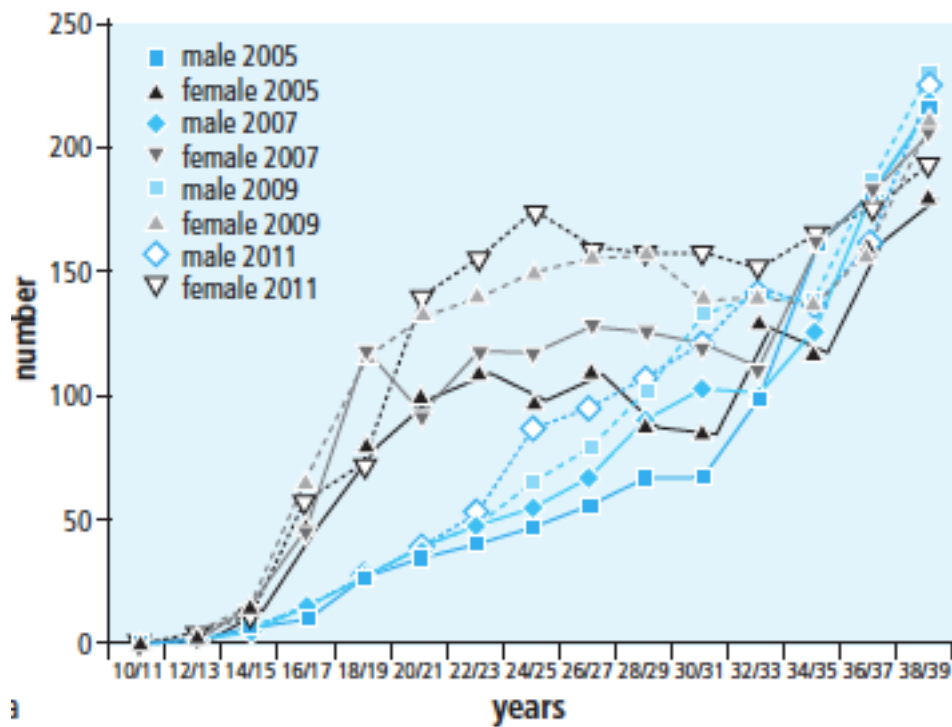
VTE-Risiko etwa um den Faktor 6 verbunden, das Wochenbett sogar mit einem um den Faktor 22 erhöhten VTE-Risiko (3, 4).

Junge Frauen erleiden aufgrund der Verordnung von KOK wesentlich häufiger Lungenembolien als junge Männer. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ver-

schwindet etwa ab dem Lebensalter von 32 bis 33 Jahren, also dem Alter, in dem viele Frauen wegen Erfüllung des Kinder-

wunsches in der Regel die Anwendung von Kontrazeptiva beenden (5).

Abbildung 1: Absolutzahlen stationär behandelter Lungenembolien bei jungen Patienten in Deutschland der Jahre 2005 – 2011 nach Geschlecht (5)



3

Tabelle 3: Risikobewertung der Gestagene im Vergleich zu Levonorgestrel

Gestagen, welches im KHK enthalten ist (kombiniert mit Ethinylestradiol, sofern nicht anders angegeben)	Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Geschätzte Inzidenz (pro 10 000 Frauen und Anwendungsjahr)
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen	-	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat/Norethisteron	1,0	5–7
Gestoden/Desogestrel/Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel/Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinonacetat/Dienogest /Nomegestrol- acetat (E2)	Noch zu bestätigen ¹	Noch zu bestätigen ¹

E2: Estradiol

¹Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser Präparate erheben zu können, werden weitere Studien durchgeführt oder sind geplant.

Auch für KOK mit Drospirenon und Cyproteronacetat konnte in Studien ein doppelt so hohes VTE-Risiko im Vergleich zu KOK mit Levonorgestrel nachgewiesen werden (14). Als mögliche Ursache wird hier die unterschiedliche Hemmwirkung verschiedener Gestagene auf Ethinylestradiol diskutiert, die wiederum zu unterschiedlichen Effekten auf Pro- und Antikoagulatoren führt. Beispielsweise verursacht Desogestrel-KOK einen stärkeren Konzentrationsanstieg einiger

Gerinnungsfaktoren und einen stärkeren Konzentrationsabfall von Protein S (13) (15).

Eine Sonderstellung nehmen die KOK mit Estradiol/Nomegestrolacetat („Zoely®“) bzw. Estradiolvalerat/Dienogest („Qlaira®“) ein. Der Verzicht auf Ethinylestradiol führt zu einer verminderten Rezirkulation des Östrogens in der Leber und damit auch zu einer geringeren Aktivierung der Gerinnung

vergleichbar mit den älteren KOK (16, 17). Erste klinische Daten ergaben bei Verwendung der Kombination Estradiolvalerat/Dienogest ein ähnliches oder sogar geringeres Risiko für Gefäßverschlüsse im Vergleich zu KOK mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel (18).

Die transdermalen (Ethinylestradiol + Norelgestromin = „Evra®“) bzw. transvaginalen Präparate (Ethinylestradiol + Etonogestrel = „Nuvaring®“ bzw. „Circlet®“) führen ebenfalls zu einer Verdoppelung des VTE-Risikos im Vergleich zu älteren KOK mit Levonorgestrel oder zu KOK mit Norgestimat (19, 20).

In Frankreich wurden KOK mit Desogestrel und Drospirenon 2013 aus dem Erstattungskatalog der Krankenkassen herausgenommen, was zu einem Einbruch der Verordnungszahlen um 45% führte; die KOK der 1. und 2. Generation wurden dagegen um ca. 30% häufiger verschrieben. Gleichzeitig sank die Zahl der Klinikaufenthalte wegen Lungenembolie bei 15- bis 49-jährigen Frauen um 11,2%, bei den 15- bis 19-Jährigen sogar um 27,9%. Die Einweisungsraten von gleichaltrigen Männern und von älteren

Frauen änderten sich dagegen nicht. Dies wertete die französische Arzneimittelbehörde als Bestätigung, dass sich die VTE-Morbidität durch die Auswahl weniger risikoträchtiger KOK reduzieren lässt (21).

VTE-Risiko unter Gestagenmonopräparaten

Die Mehrheit der GM erhöht das VTE-Risiko nicht. Einzige Ausnahme stellen die 3-Monatsspritzen dar (DMPA, z.B. Depo-Clinover®), für die in einer Studie ein 3,6-fach erhöhtes VTE-Risiko gefunden wurde (22). Die WHO kommt aber dennoch zu dem Schluss, dass bei Anwendung dieses Präparats bei VTE-Patientinnen der Nutzen das Risiko überwiegt (23). Trotzdem ist eine Zurückhaltung der Verordnung bei Frauen mit erhöhtem VTE-Risiko gerechtfertigt.

Alle anderen GM dürfen ohne Einschränkung bei Frauen mit Z.n. VTE bzw. mit erhöhtem VTE-Risiko angewendet werden, da diese das VTE-Risiko nicht weiter beeinflussen (23, 24). Es gibt also keinen Grund, Frauen mit VTE bzw. erhöhtem VTE-Risiko grundsätzlich eine hormonelle

Kontrazeption vorzuenthalten. Diese ist zur Vermeidung ungewollter Schwangerschaften umso wichtiger, zumal die Schwangerschaft selbst ja mit einem deutlich erhöhten VTE-Risiko vergesellschaftet ist.

der GM in Deutschland leider immer noch VTE als Kontraindikation aufgeführt, obwohl klinisch längst erwiesen ist, dass unter fast allen GM (mit Ausnahme der 3-Monatsspritze) kein erhöhtes VTE-Risiko vorliegt.

Bedauerlicherweise wird in den Beipackzetteln bzw. Fachinformationen

Tabelle 4: Übersicht hormonelle Kontrazeptiva und VTE-Risiko

Kontrazeptivum	Östrogen	Gestagen	Handelsmarke Beispiel	TVT-Risiko
Kombierte hormonelle Präparate (Östrogen und Gestagen)				
Ältere KOK	EE	Levonorgestrel Norgestimat Norethisteron	Leios® Cilest® Conceplan M®	↑
Neuere KOK	EE	Desogestrel Gestoden Drospierinon Dienogest Chlormadinon	Marvelon® Femovan® Yasmin® Maxim® Enriqa®	↑↑
Neuere KOK	Estradiol oder Estradiolvalerat	Nomegestrol	Zoely®	↑-/↑ ↑?

			Qlaira®	
Mittel gegen Akne/Hirsutismus	EE	Cyproteronacetat	Diane 35®	↑ ↑
Vaginalring	EE		Nuvaring®	↑ ↑
Verhütungspflaster	EE		Evra®	↑ ↑
Gestagenmonopräparate				
Östrogenfreier Ovulationshemmer	-	Desogestrel	Cerazette®	-
Minipille	-	Levonorgestrel	Microlut®	-
Intrauterinsystem	-	Levonorgestrel	Mirena® Jaydess® Kyleena®	-
Stäbchen Oberarm	-	Etonogestrel	Implanon®	-
3-Monatsspritze	-	Methoxyprogesteronacetat	Depo-Clinovir® Sayana®	↑?
Noftallkontrazeption	-	Ulipristalacetat Levonorgestrel	EllaOne® PiDaNa®	-

VTE-Risiko unter KHK bei Frauen mit Thrombophilie

Das VTE-Risiko unter KHK ist bei Frauen mit Thrombophilie noch einmal deutlich erhöht abhängig von der vorliegende Thrombophilie (25).

So konnte für Patientinnen mit Faktor-V-Leiden-Mutation unter KHK eine OR von 20,6 für VTE nachgewiesen werden (26). Eine weitere Untersuchung ergab für Frauen unter KOK und Thrombophilie folgenden VTE-Assoziationen: Faktor V-Leiden Mutation OR 15,62, Antithrombin-Mangel OR 12,60, Protein-C-Mangel OR 6,33, Protein-S-Mangel OR 4,88 und für die Kombination von Faktor-V-Leiden Mutation und Prothrombin-Mutation G20210A eine OR von 7,5 (27)

Offensichtlich spielen nicht nur hereditäre Thrombophilien eine Rolle. Auch Frauen, die aus verschiedenen Gründen (Rauchen, Übergewicht u.a.) bereits vor Verordnung von KHK erhöhte Spiegel verschiedener Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, V, VIII, XI) aufwiesen, hatten ein größeres VTE-Risiko unter KHK (28) (29).

Ebenso ließ sich bei Frauen mit Faktor-V-Leiden-Mutation ein erhöhtes VTE-Risiko von KOK mit Drospirenon oder Cyproteronacetat gegenüber KOK mit Levonorgestrel oder Norgestimat feststellen (30).

Einschätzung des VTE-Risikos vor Verordnung von KHK

Eine individuelle VTE-Risikoabschätzung ist vor jeder KHK-Verordnung zwingend erforderlich. In jedem Fall ist eine sorgfältige Erhebung der Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich VTE und Risikofaktoren durchzuführen. Wichtig ist auch die Frage nach Komorbiditäten, Rauchen, BMI, Lebensalter und ggf. anstehende OPs oder Immobilisationen.

Die grundsätzliche Durchführung einer Thrombophilie-Diagnostik wird nicht empfohlen. Gegebenenfalls sollte durch Hinzuziehen eines Hämostaseologen die Indikation für eine solche Diagnostik abgewogen werden. Auf jeden Fall aber ist eine Thrombophilie-Diagnostik bei jungen Frauen mit positiver Eigenanamnese für VTE und auch bei Frauen, deren direkte Blutsverwandte unter 50 Jahren oder unter

Einfluss von Östrogenen/Schwangerschaft eine VTE erlitten haben, zu empfehlen.

Zudem ist jede Patientin vor Verordnung von KHK über typische Symptome einer VTE aufzuklären und darauf hinzuweisen, dass sie den behandelnden Ärzten im Falle einer OP oder Immobilität die Einnahme des KHK mitteilt (31).

Aktuelle Empfehlungen offizieller Stellen zur Kontrazeption und VTE-Risiko, Leitlinie

Das Paul-Ehrlich-Institut und das BfArM weisen im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit (Ausgabe 4/2011) darauf hin, dass bei der Verordnung von KOK das unterschiedliche VTE-Risiko der verschiedenen Gestagene mehr Beachtung finden sollte. Es wird auch darauf hingewiesen, dass einige europäische Staaten (Niederlande, Belgien, Dänemark, England, Norwegen) bereits nationale Empfehlungen zur grundsätzlichen Verordnung von KOK mit Levonorgestrel bzw. Norethisteron als Mittel der ersten Wahl herausgegeben haben.

Mittlerweile wurden in den Fachinformationen für KOK ein spezieller Warnhinweis über das erhöhte VTE-Risiko anderer KOK im Vergleich zu KOK mit Norethisteron, Norgestimat und Levonorgestrel hinzugefügt.

Ein Rote-Hand-Brief vom 30.01.2014 (31) weist nochmals auf das niedrigere VTE-Risiko von KOK mit Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat im Vergleich zu moderneren KOK hin. Es wird empfohlen, diese Unterschiede individuell zu berücksichtigen.

In der aktuellen S3-Leitlinie „Hormonelle Kontrazeption“ (Stand 1.8.2019, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-015.html>) wird grundsätzlich zur sorgfältigen Erhebung des individuellen VTE-Risikos vor Verordnung einer hormonellen Kontrazeption, insbesondere bei Erstanwenderinnen, geraten. Als Erstverordnung sollen ältere KOK wie z.B. die Kombination Ethinylestradiol/Levonorgestrel bevorzugt und andere Kombinationen nur mit Begründung und nach entsprechender Aufklärung über das höhere VTE-Risiko verordnet werden. Von der Verschreibung von KHK bei Frauen mit erhöhtem VTE-Risiko wird abgeraten.

In diesen Fällen sollten bei gewünschter hormoneller Kontrazeption GM zur Anwendung kommen.

Kontrazeption bei Frauen mit frischer VTE unter Antikoagulation

Immer noch wird bei Auftreten einer frischen VTE häufig reflexhaft die hormonelle Kontrazeption beendet, meist basierend auf fehlender Datenlage oder veralteten Empfehlungen. Eine prothrombotische Gerinnungsaktivierung durch KOK ist aber bei suffizienter Antikoagulation in der Regel nicht gegeben. In einer Studie aus 2016 mit 475 Frauen unter Antikoagulation und hormoneller Kontrazeption konnte gezeigt werden, dass unter Antikoagulation weder die Anwendung von KHK noch von GM das Rezidivrisiko für VTE erhöhte (28).

Weitere wichtige Aspekte sind die Vermeidung einer Hypermenorrhoe unter Antikoagulation, die im Extremfall auch lebensbedrohliche Ausmaße annehmen kann (32). Die Fortführung einer KHK reduziert unter Antikoagulation das Risiko einer Hypermenorrhoe deutlich. Es ist aber darauf zu achten, dass ca. sechs bis

acht Wochen vor Beendigung der Antikoagulation auch die KHK wegen des hyperkoagulatorischen Überhangs dieser Präparate beendet wird.

Der zweite wichtige Aspekt ist natürlich die Verhinderung einer Schwangerschaft unter laufender Antikoagulation, da nicht nur die Vitamin-K-Antagonisten, sondern auch die neuen direkten Antikoagulanzen in einer Schwangerschaft kontraindiziert sind. Die Patientin ist auch laut der in Kürze erscheinenden S3-Leitlinie „Empfängnisverhütung“ hierüber explizit aufzuklären und zu beraten, gegebenenfalls sollte die Patientin dazu gynäkologisch vorgestellt werden.

Fazit/Empfehlungen

- Verhütungsmethoden mit EE sind kontraindiziert bei Frauen mit Z.n. Thromboembolien und/oder Thrombophilie (auch transdermale Methoden wie Vaginalring und kontrazeptives Pflaster!)
- ältere KOK, z.B. mit Levonorgestrel, sollten laut aktueller Leitlinie Mittel der ersten Wahl sein

- reine Gestagenverhütung (Ausnahme 3-Monatsspritzen!) sind kein Problem bei Z.n. Thromboembolie bzw. Thrombophilie
- bei Frauen mit Z.n. Thromboembolie und/oder Thrombophilie sollte das Thema Kontrazeption aktiv thematisiert werden (Vermeidung ungewollter Schwangerschaft mit noch höherem TVT-Risiko!)
- das TVT-Risiko neuer KOK mit Estradiol statt Ethinylestradiol ist mindestens so günstig wie das älterer KOK

- bei jeder akuten Thromboembolie bei Frauen im gebärfähigen Alter:

- Kontrazeptionsberatung zur Vermeidung von Schwangerschaft unter Antikoagulation

- ggf. Kontrazeption weiterführen, auf jeden Fall auf erhöhtes Risiko für Hypermenorrhoe v.a. unter DOAK aufmerksam machen und ggf. Maßnahmen einleiten

Abkürzungen

DMPA: Depot-Medroxyprogesteronacetat

DOAK: direkte Antikoagulantien

EE: Ethinylestradiol

KHK: kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (umfassen auch nicht orale Anwendungen)

KOK: kombinierte orale Kontrazeptiva

VTE: venöse Thromboembolie

Literatur

1. Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal contraception--what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(28-29):495-505; quiz 6.
2. Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception.* 2007;75(5):328-36.
3. Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A, et al. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten.* 2016;45(2):87-101.
4. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *British journal of haematology.* 2012;156(3):366-73.
5. Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, Kroger K, Bufe A. Pulmonary embolism in young people. Trends in Germany from 2005 to 2011. *Hamostaseologie.* 2014;34(1):88-92.
6. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ (Clinical research ed).* 2011;343:d6423.
7. Westhoff CL, Eisenberger A, Tang R, Cremers S, Grossman LV, Pike MC. Clotting factor changes during the first cycle of oral contraceptive use. *Contraception.* 2016;93(1):70-6.
8. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, de Sa MF, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine.* 2015;94(4):e385.
9. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):493-8.
10. Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, Bounds W, Walshe K, Faint R, et al. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ (Clinical research ed).* 1991;302(6771):269-71.

11. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2014;12(5):635-40.
12. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2010;8(10):2159-68.
13. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014(3):Cd010813.
14. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2014;289(2):413-9.
15. van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2008;6(2):346-51.
16. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs in R&D.* 2011;11(2):159-70.
17. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD, et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost.* 2011;105(3):560-7.
18. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94(4):328-39.
19. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ (Clinical research ed).* 2012;344:e2990.

20. Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception*. 2010;81(5):408-13.
21. Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13(9):1576-80.
22. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(11):2297-300.
23. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In: th, editor. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: A WHO Family Planning Cornerstone*. Geneva: World Health Organization World Health Organization.; 2010.
24. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700.
25. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(7):1393-403.
26. Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundstrom A, Holmstrom M, Schulman S, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(3):600-9.
27. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, et al. 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(1):17-25.

28. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417-25.
29. van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2003;1(10):2186-90.
30. Hugon-Rodin J, Horellou MH, Conard J, Gompel A, Plu-Bureau G. Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden Mutation and Risk of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2018;118(5):922-8.
31. BfArM. Rote Hand Brief zu kombinierten Kontrazeptiva. 2014.
32. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Hauswald-Dorschel S, Marten S. Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series. *The Lancet Haematology*. 2016;3(10):e480-e8.

Wir danken der Autorin!

Kontakt Daten:

Dr. med. Hannelore Rott
Königstr. 13
47051 Duisburg
hannelore.rott@gzrr.de