
Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin

Direktor: Prof. R.E. Scharf

**Steigerung des venösen Thromboembolierisikos
durch Interaktion zwischen oralen Kontrazeptiva
und Risikodeterminanten der Hämostase**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Simone Klöckner

2007

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Bernd Nürnberg

Referent: Priv.Do. Dr.med. R.B. Zotz

Korreferent: Univ.-Prof. Dr.med H.G. Bender

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	10
1.1	Tiefe Beinvenenthrombosen.....	10
1.1.1	Epidemiologie	10
1.1.2	Pathophysiologie	10
1.1.3	Klinik (Symptomatik, Diagnostik, Therapie).....	11
1.1.4	Komplikationen.....	12
1.2	Hämostaseologische Aspekte der Thrombophilie	13
1.2.1	Physiologie der einzelnen Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren.....	13
1.2.2	Hereditäre Risikofaktoren	17
1.3	Einfluss der oralen Kontrazeption auf Endothel, Thrombozyten und plasmatische Hämostase.....	19
1.3.1	Geschichtlicher Überblick der oralen Kontrazeption.....	19
1.3.2	Wirkung oraler Kontrazeptiva auf Thrombozyten	20
1.3.3	Wirkung oraler Kontrazeptiva auf das Endothel.....	20
1.3.4	Wirkung oraler Kontrazeptiva auf die plasmatische Hämostase	20
1.4	Zielsetzung	21
2	PATIENTEN UND METHODEN	23
2.1	Akquirierung des Studienkollektives	23
2.2	Zusammensetzung des Studienkollektives	24
2.3	Molekulargenetische Untersuchungen	29
2.4	Material.....	29
2.4.1	Proteine.....	29
2.4.2	Nukleotide und Nukleinsäuren.....	29
2.4.3	Feinchemikalien	30
2.4.4	Allgemeine Puffer	30
2.4.5	Verschiedenes.....	30
2.5	Allgemeine molekulargenetische Methoden	30
2.5.1	DNA-Isolierung aus Vollblut	30
2.5.2	Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)	31
2.5.3	Allele-specific Restriction Enzym Site Analysis (ASRA).....	32
2.5.4	Gelelektrophorese.....	32

2.6	Faktor-V-Leiden-Mutation	33
2.7	Prothrombin-G20210A-Mutation.....	34
2.8	Bestimmungsmethoden der Gerinnungsparameter.....	35
2.8.1	Bestimmung der exogenen Gerinnungsfaktoren (FII, FV, FVII und FX)	35
2.8.2	Bestimmung der endogenen Gerinnungsfaktoren (FVIII, FIX, FXI, FXII).....	36
2.8.3	Faktor XIII-Bestimmung.....	36
2.8.4	Bestimmung des von-Willebrand-Faktors (vWF) und dessen Antigen (vWF:Ag).....	37
2.8.5	Bestimmung der Antithrombin-Aktivität	38
2.8.6	Gerinnungstest für die Bestimmung der Protein C- und S-Aktivität	38
2.8.7	Farbtest zur Aktivitätsbestimmung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-1).....	39
2.8.8	Bestimmung der gerinnungshemmenden Reaktion auf aktiviertes Protein C (APC).....	40
2.8.9	Bestimmung von Fibrinogen (FI).....	40
2.8.10	Enzymimmunoassay zur Bestimmung von Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT).....	40
2.8.11	Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	41
2.9	Bestimmungsmethoden weiterer Laborparameter.....	41
2.9.1	Gesamtcholesterin	41
2.9.2	Low density lipoprotein (LDL)	42
2.9.3	Leukozyten	42
2.9.4	Hämatokrit.....	43
2.10	Statistische Analyse.....	43
3	ERGEBNISSE.....	44
3.1	Charakterisierung des relativen Risikos der verschiedenen oralen Kontrazeptiva für die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	46
3.2	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit genetischen Risikofaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	47
3.3	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit pathologisch veränderter aPTT auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	51
3.4	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Aktivitätserhöhungen der Einzelfaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	53
3.5	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	70
3.6	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Parametern des Blutbildes und der klinischen Chemie auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	77

3.7	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit weiteren Hämostaseparametern auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	86
4	DISKUSSION	91
4.1	Charakterisierung des relativen Risikos der verschiedenen oralen Kontrazeptiva für die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	91
4.2	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit genetischen Risikofaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	93
4.3	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit pathologisch veränderter aPTT auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	95
4.4	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Aktivitätserhöhungen der Einzelfaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	95
4.5	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	97
4.6	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Parametern des Blutbildes und der klinischen Chemie auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	98
4.7	Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit weiteren Hämostaseparametern auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	100
4.8	Fazit	101
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	103
6	LITERATURVERZEICHNIS	104
7	DANKSAGUNG	122
8	LEBENS LAUF	123
9	ANHANG	124
9.1	Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit genetischen Risikofaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	124
9.1.1	Faktor-V-Leiden.....	124
9.1.2	Prothrombin-G20210A-Mutation.....	126
9.1.3	Humanes Plättchenantigen (HPA-1)	128
9.1.4	Östrogenrezeptoren	134

9.2 Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit pathologisch veränderter aPTT auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	140
9.2.1 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT).....	140
9.3 Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Aktivitätserhöhungen der Einzelfaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	142
9.3.1 Faktor I	142
9.3.2 Faktor II	144
9.3.3 Faktor VIII.....	146
9.3.4 Faktor IX	148
9.3.5 Faktor X.....	150
9.3.6 Faktor XI	153
9.3.7 Faktor XII.....	155
9.3.8 Faktor XIII.....	157
9.3.9 Von-Willebrand-Faktor	159
9.4 Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Parametern des Blutbildes und der klinischen Chemie auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	161
9.4.1 Blutkörperchensenkungsreaktion	161
9.4.2 CRP	164
9.4.3 Ultrasensitives CRP.....	167
9.4.4 Lipoprotein (a).....	170
9.4.5 MPV	173
9.4.6 Thrombozyten	176
9.4.7 Gesamtcholesterin	179
9.4.8 Hämatokrit.....	181
9.4.9 LDL	183
9.4.10 Leukozyten	185
9.5 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit weiteren Hämostaseparametern auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	187
9.5.1 α 2-Antiplasmin	187
9.5.2 Antithrombin	190
9.5.3 D-Dimere.....	193
9.5.4 t-PA	196
9.5.5 Thrombin aktivierten Fibrinolyseinhibitor (TAFI)	199
9.5.6 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)	202
9.5.7 Protein S	205
9.5.8 Protein C.....	207

9.5.9	Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)	210
9.6	Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose	212
9.6.1	Verwandte 1. Grades	212
9.6.2	Verwandte 1. oder 2. Grades	214
9.6.3	Verwandte 1. und 2. Grades	216
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG		219

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
Ag	Antigen
APC	Aktiviertes Protein C
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT	Antithrombin
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CI	Konfidenzintervall
CRP	C reaktives Protein
d.h.	das heißt
DANN	Desoxyriboneukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
et al.	Et alii
F	Faktor
G	Guanin
GP	Glykoprotein
HDL	high density lipoprotein
Hkt	Hämatokrit
HPA	humanes Plättchenantigen
LDL	low density lipoprotein
LE	Lungenarterienembolie
Lp(a)	Lipoprotein (a)
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
OR*	Odds Ratio, univariate Analyse
OR**	Odds Ratio, multivariate Analyse adjustiert auf Alter
OR***	Odds Ratio, multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PCR	Polymerasekettenreaktion
RR	relatives Risiko
RF	Risikofaktor
sog.	sogenannt
TAFI	Thrombin activatable fibrinolysis Inhibitor
TAT	Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex
TF	tissue factor
t-PA	Gewebsplasminogen-Aktivator
TPZ	Thromboplastinzeit
usCRP	Ultrasensitives CRP
v.a.	vor allem
VWF	von Willebrand Faktor
vWF:Ag	Von Willebrand Faktor Antigen
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1 EINLEITUNG

1.1 Tiefe Beinvenenthrombosen

1.1.1 Epidemiologie

Das Wort „Thrombose“ ist vom Griechischen „thrombosis“ abgeleitet, das man mit „gerinnen“ übersetzen kann. Man versteht unter einer Thrombose die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in einem Blutgefäß und die dadurch hervorgerufene Einengung bzw. Verstopfung dieses Gefäßes.

Die häufig bei bettlägerigen Patienten auftretenden tiefen Beinvenenthrombosen sind als ernsthafte und potentiell tödlich verlaufende Ereignisse zu betrachten. Betroffen sind in der Regel ältere Menschen, was jedoch die Gefahr einer tiefen Beinvenenthrombose in der jüngeren Bevölkerung nicht gänzlich ausschließt (15, 73, 74, 75). Die klinisch wichtigen Probleme in Verbindung mit venösen Thrombosen sind tödliche Lungenarterienembolien, Morbidität aufgrund des akuten Ereignisses, rezidivierende thromboembolische Ereignisse und das postthrombotische Syndrom. Venöse Thromboembolien stellen in unserer Bevölkerung mit einer jährlichen Gesamtinzidenz von 1.83 pro 1000 Einwohner eine wichtige Größe für Morbidität und Mortalität dar. Die Inzidenzen für venöse Thrombosen und Lungenarterienembolien betragen 1.24 pro 1000 bzw. 0.60 pro 1000 Einwohner (56). Die Einführung von thromboseprophylaktischen Maßnahmen ist am ehesten die Ursache dafür, dass die Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen in den letzten Jahrzehnten nachgelassen hat, was jedoch schwierig zu beurteilen ist, da deren wahre Häufigkeit aufgrund uneinheitlicher diagnostischer Testverfahren nicht exakt festgestellt werden kann (15, 78).

1.1.2 Pathophysiologie

Die entscheidenden, eine Thrombose verursachenden Mechanismen, wurden 1856 von Rudolf Virchow beschrieben und als „Virchow’sche Trias“ nach ihm benannt. Dabei handelt es sich um eine Schädigung der Gefäßwand, die Verlangsamung des Blutflusses und eine erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes infolge einer veränderten Blutzusammensetzung. In seiner Vorlesung zum Thema Cellularpathologie schrieb Virchow über die Genese der Thrombose, dass sich „auf der Innenwand der Venen Unebenheiten, Höcker, Vertiefungen und selbst Ulzerationen bilden, welche für die Entstehung des Thrombus Anhaltspunkte bieten“ (110).

Weiterhin untersuchte er die Klebrigkeit der farblosen Blutkörperchen. Hierzu schrieb Virchow: „So geschieht es außerordentlich leicht, dass in einem Blute, in welchem an sich eine Vermehrung von farblosen Körpern besteht, Agglutinationen derselben vor sich gehen, sobald der Druck, unter welchem das Blut fließt, nachlässt; in jedem Gefäße, wo sich die Strömung verlangsamt, wo eine Abschwächung des Druckes stattfindet, kann eine solche Agglutination der Körperchen geschehen“ (110). Die „Virchow'sche Trias“ bildet auch heute noch das Grundgerüst zur Erläuterung der Thrombogenese.

Zunächst kommt es durch den oben beschriebenen Gefäßwandschaden (z.B. bei Entzündungen, Arteriosklerose oder Traumata) zu einer Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an diesem Endotheldefekt. Dieser so entstandene „weiße Abscheidungsthrombus“ haftet der Gefäßwand an, füllt jedoch nicht das gesamte Lumen des Gefäßes aus. Kommt es nun zu einer veränderten Blutströmung (z.B. bei einer Strömungsverlangsamung bei Herzinsuffizienz, einer Stase im Schock oder einer Wirbelbildung bei Varizen oder Aneurysmata), bildet sich der sog. „rote Schwanzthrombus“, welcher das gesamte Gefäßlumen okkupiert. Dieser aus Fibrinlamellen, Erythrozyten und Leukozyten bestehende Gerinnungsthrombus besitzt keine feste Haftung zur Gefäßwand, wodurch hier im Gegensatz zum weißen Thrombus eine erhöhte Emboliegefahr besteht.

Durch eine veränderte Blutzusammensetzung (z.B. bei einer pathologischen Zellvermehrung postoperativ) wird die Thromboseentstehung weiter begünstigt.

1.1.3 Klinik (Symptomatik, Diagnostik, Therapie)

Die Beschwerden sind in der Anfangsphase der Erkrankung oft uncharakteristisch. Als deutliche Hinweise auf eine Beinvenenthrombose gelten spontan auftretende oder belastungsabhängige Schmerzen und Spannungsgefühle, die sich durch Hochlagerung bessern. Weitere Anzeichen sind Druckschmerz an der Innenseite des Fußes (Payr-Zeichen) und im Verlauf der thrombosierten Vene, Wadenschmerzen bei Beugung des Fußes (Homans-Zeichen), Wadenschmerzen auf Druck (Meyer-Zeichen), zunehmende Schwellung mit Zunahme des Beinumfangs sowie eine verstärkte Zeichnung oberflächlicher Venen.

Bei der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombosen stehen die Phlebographie und die Duplexsonographie im Vordergrund. Aber auch andere Verfahren, wie z.B. die D-Dimer Bestimmung, die Impedanz-Phlethysmographie oder die Magnetresonanztomographie (MRT) kommen bei der Diagnosefindung einer tiefen Beinvenenthrombose in Frage. Die Behandlungsmöglichkeiten von tiefen Beinvenenthrombosen sind vielfältig und individuell

verschieden. Die eingeleitete Therapieform hängt von der Lokalisation, der Größe und der Dauer des Bestehens der Thrombose ab.

Es besteht die Möglichkeit der Therapie mit niedermolekularem Heparin, der fibrinolytischen Therapie oder der operativen Thrombektomie (58, 66, 67, 70, 71, 93).

1.1.4 Komplikationen

Tiefe Beinvenenthrombosen gelten in der Regel als benigne Erkrankungen. Es können jedoch auch schwerwiegende, z.T. tödliche, Komplikationen auftreten. Hier sind vor allem die potentiell tödliche Lungenarterienembolie und die chronische venöse Insuffizienz zu nennen.

Die chronisch venöse Insuffizienz, oder auch postthrombotisches Syndrom genannt, entsteht am ehesten aufgrund einer Kombination von venöser Hypertension, bedingt durch die persistierende venöse Obstruktion und Schädigung der Venenklappen, sowie durch eine gestörte Mikrozirkulation (15).

Klinisch kann man drei Grade unterscheiden. Bei chronisch venöser Insuffizienz 1.Grades klagen die Patienten über abendliche Knöchelödeme und leichte Venenerweiterungen an den Seiten der Füße (Corona phlebectatica paraplantares).

Beim 2.Grad kommt es besonders im distalen Drittel der Unterschenkel infolge des erhöhten Venendrucks zu stern- oder fächerförmigen Kapillarblutungen, die zu gelblich-bräunlichen (Pigmentpupura, Dermite jaune d'ocre) oder blau-violetten Verfärbungen führen. Schließlich kann sich aus den zuvor beschriebenen Symptomen beim 3.Grad ein florides Ulcus cruris entwickeln.

Die akute Lungenarterienembolie gilt als die gefährlichste Komplikation nach tiefen Beinvenenthrombosen. Durch die Einschwemmung eines Thrombus kommt es zum thromboembolischen Verschluss der arteriellen Lungenstrombahn.

Das klinische Bild wird weitestgehend von der Größe des verschleppten Thrombus bestimmt. Bei einer massiven Lungenarterienembolie mit Verlegung von mehr als der Hälfte der Lungenstrombahn zeigt sich in der Regel das Vollbild mit Bedrohungsgefühl, plötzlicher Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie, präkordialem Schmerz und Hypoxie. Der weitere Verlauf ist davon abhängig, ob sich der Thrombus wieder auflöst oder das Gefäß verschlossen bleibt.

1.2 Hämostaseologische Aspekte der Thrombophilie

1.2.1 Physiologie der einzelnen Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren

Für eine intakte Blutgerinnung sind Thrombozyten von großer Bedeutung, da ohne Thrombozyten eine Abdichtung eines Gefäßwanddefektes nicht möglich ist. Durch eine Gefäßwandverletzung kommt es zur Freilegung von Subendothel, welches plättchenaktivierende Substanzen freisetzt. Dieser physiologische Reiz führt zum Anhaften der Thrombozyten an die Gefäßwandstrukturen. Bei dieser sog. Thrombozytenadhäsion sezernieren die Thrombozyten bestimmte Inhaltsstoffe (ADP und Thromboxan), die eine Aggregation von weiteren Thrombozyten an die primär adhätierenden Blutplättchen induzieren. Es tragen so viele Thrombozyten zum Aufbau eines Aggregates bei, dass ein Gefäßwanddefekt durch einen derartigen Thrombozytenpfropf verschlossen werden kann (37).

Der von den Thrombozyten gebildete Aggregationspfropf bildet keine dauerhaften Verschluss eines Gefäßdefekts. Es besteht die Gefahr von Nachblutungen, sofern es nicht zu einem endgültigen Verschluss durch das plasmatische Gerinnungssystem kommt. Für die Aktivierung und Regulation des plasmatischen Gerinnungssystems werden mehrere prokoagulatorische sowie antikoagulatorische Faktoren im Plasma benötigt. Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren sind Proteine, die sich im Blutplasma des Gefäßsystems befinden und sich durch unterschiedliche Konzentration, unterschiedliche biochemische Eigenschaften und unterschiedliche biologische Halbwertszeit auszeichnen. Früher ging man davon aus, dass die plasmatische Gerinnung nach einer Verletzung durch zwei verschiedene Mechanismen ausgelöst werden kann, die als endogener (intrinsic) bzw. als exogener (extrinsic) Aktivierungsmechanismus bezeichnet wurden. Obwohl dieses klassische Kaskadenmodell der plasmatischen Gerinnung durch neuere Erkenntnisse abgewandelt werden muss, ist es trotzdem für das grundsätzliche Verständnis des Gerinnungsablaufs unerlässlich.

1.2.1.1 Klassisches Gerinnungsmodell

Exogen bzw. extrinsic bedeutet, dass der Gerinnungsvorgang nach einer Gewebeerletzung infolge Zellzerfalls durch Substanzen aktiviert wird, die sich normalerweise außerhalb des Gefäßes befinden. Im endogenen System folgt auf die Kontaktaktivierung des Faktors XII die sog. Gerinnungskaskade, in der die Faktoren XI, IX und VIII durch Spaltung aktiviert werden. Die Aktivierung von Faktor VII ist der wesentliche Schritt im exogenen System. Beide Systeme, für deren Ablauf Kalzium an mehreren Stellen benötigt wird, enden schließlich in

einer "gemeinsamen Endstrecke", die in der Aktivierung des Faktors X in Anwesenheit von Faktor V und Kalzium besteht. Den entstandenen Komplex aus diesen aktivierten Gerinnungsfaktoren bezeichnet man auch als Prothrombinaktivator Komplex, weil er Prothrombin (II) zu Thrombin (IIa) spaltet. Thrombin ist das für den Gerinnungsvorgang entscheidende Enzym. Es greift direkt am Fibrinogen an und bewirkt mit Hilfe des Faktors XIII, für dessen Aktivierung es ebenfalls verantwortlich ist, die Bildung eines unlöslichen Fibringerinnsels. Für die Wiederauflösung eines Thrombus ist das Fibrinolyse-System verantwortlich, d.h. das Fibrin als Endprodukt der Gerinnung ist das Substrat des Plasmins im Rahmen der Fibrinolyse. Dieser Prozess ist erforderlich, damit die Gefäßwand regeneriert bzw. narbig ersetzt werden kann. Im Blut vorhandene endogene und exogene Aktivatoren wandeln das im Blut zirkulierende inaktive Plasminogen in das proteolytisch wirksame Plasmin um. Plasmin ist das für den Fibrinolysevorgang entscheidende Enzym, vergleichbar der Bedeutung des Thrombins bei der Gerinnung. Durch seine Wirkung entstehen eine Reihe von löslichen Fibrinspaltprodukten (47, Abb.1).

Verschiedene Plasmainhibitoren und negative Rückkopplungsmechanismen begrenzen die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und kontrollieren die Stärke und die Geschwindigkeit der Gerinnungsaktivierung. Der wichtigste Inhibitor der plasmatischen Gerinnung ist das Antithrombin. Das Protein wird in der Leber gebildet und besitzt ein Molekulargewicht von 65.000 Dalton. Es hemmt vor allem Thrombin (IIa), Faktor IXa und Faktor Xa neben anderen Gerinnungsfaktoren (VIIa, XIa, XIIa), sowie Plasmin und Kallikrein. In Anwesenheit von Heparin wird die Geschwindigkeit der Inhibierung deutlich beschleunigt, weshalb Antithrombin auch als "Heparinkofaktor" bezeichnet wird (38).

Eine ebenfalls wichtige Rolle unter den Gerinnungsinhibitoren spielen das Protein C und das Protein S. Protein C und S sind Vitamin K-abhängige Proteine, die in der Leber gebildet werden und für die Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa notwendig sind. Das Protein C wird durch Thrombin aktiviert, nachdem dieses von Thrombomodulin, das sich an der Oberfläche des Endothels befindet, gebunden wurde. Die Aktivität des Protein C wird durch die Bindung seines Kofaktors, dem freien Protein S, verstärkt. Das Protein S erleichtert dem Protein C die Bindung an die Oberfläche von Phospholipiden, wo es die Faktoren Va und VIIIa abbauen kann (2).

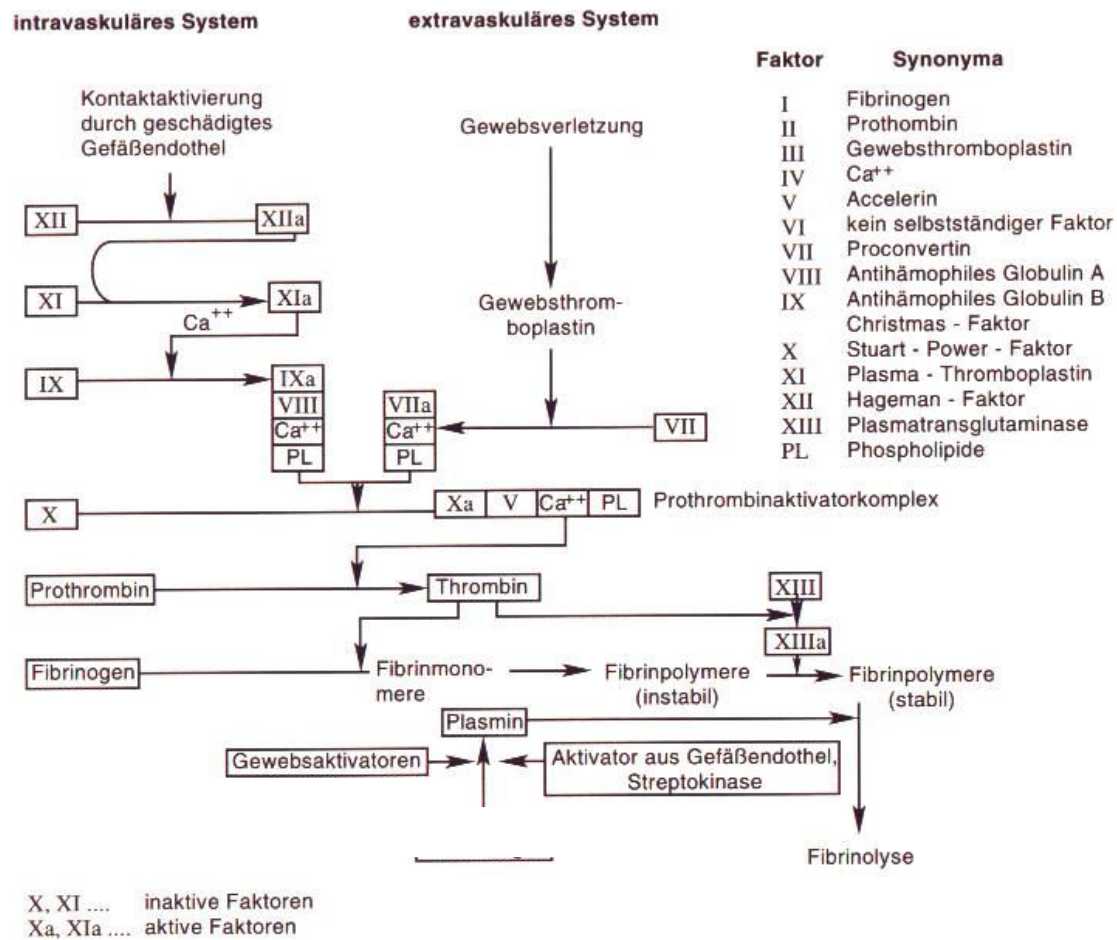


Abbildung 1: Klassische Gerinnungskaskade

1.2.1.2 Zell-basiertes Gerinnungsmodell

Das neue Modell der Blutgerinnung, modifiziert nach Hoffmann und Monroe, startet analog zum traditionellen Aktivierungsweg mit dem Faktor VII. Die Faktoren VIII, IX und XI der "intrinsischen" Gerinnungskaskade werden in dieses Reaktionsmodell integriert. Die Zellen im Wundbereich spielen als Proteinbindungsstellen und Reaktionskatalysatoren eine wesentliche Rolle. Die beteiligten Zellen bilden einen Reaktionsraum, in den Proteaseinhibitoren nicht eindringen können. So bleibt die Koagulation lokal begrenzt.

Bei einer Verletzung kommen Plasma und Thrombozyten in Kontakt mit extravaskulärem Gewebe. Tissue Factor, ein integrales Membranprotein, bindet und aktiviert Faktor VII. Der TF-/VIIa-Komplex aktiviert Faktor IX und Faktor X, welcher wiederum Faktor V bindet und aktiviert. Prothrombin wird durch Faktor Va/Xa-Komplex in Thrombin umgewandelt. Diese

relativ kleinen Thrombinmengen aktivieren die Faktoren V und VIII sowie die Thrombozyten. An diesen aktivierten Thrombozyten binden nun die Faktoren Va, VIIIa, und IXa. Letztere bilden einen Komplex, der Faktor X aktiviert, so dass er sich an Faktor Va anlagert. Der Faktor-Va/Xa-Komplex katalysiert in der Folge den "Thrombin-Burst". Faktor VIIa kann in supraphysiologischer Konzentration den Reaktionsweg "abkürzen", indem er direkt an aktivierte Thrombozyten bindet und die Bildung des Faktor-Va/Xa-Komplexes bewirkt. Der daraus resultierende "Thrombin-Burst" führt zu einem besonders stabilen Fibringerinnsel. Faktor XI wird ebenfalls durch Thrombin aktiviert und bindet an aktivierte Thrombozyten. Dort unterstützt er die Bindung von Faktor IX. Da er für die Reaktion nur bedingt notwendig ist, bewirkt sein Fehlen nur eine geringfügig verstärkte Blutungstendenz. Durch die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin kann nun ein stabiles hämostatisches Gerinnsel gebildet werden.

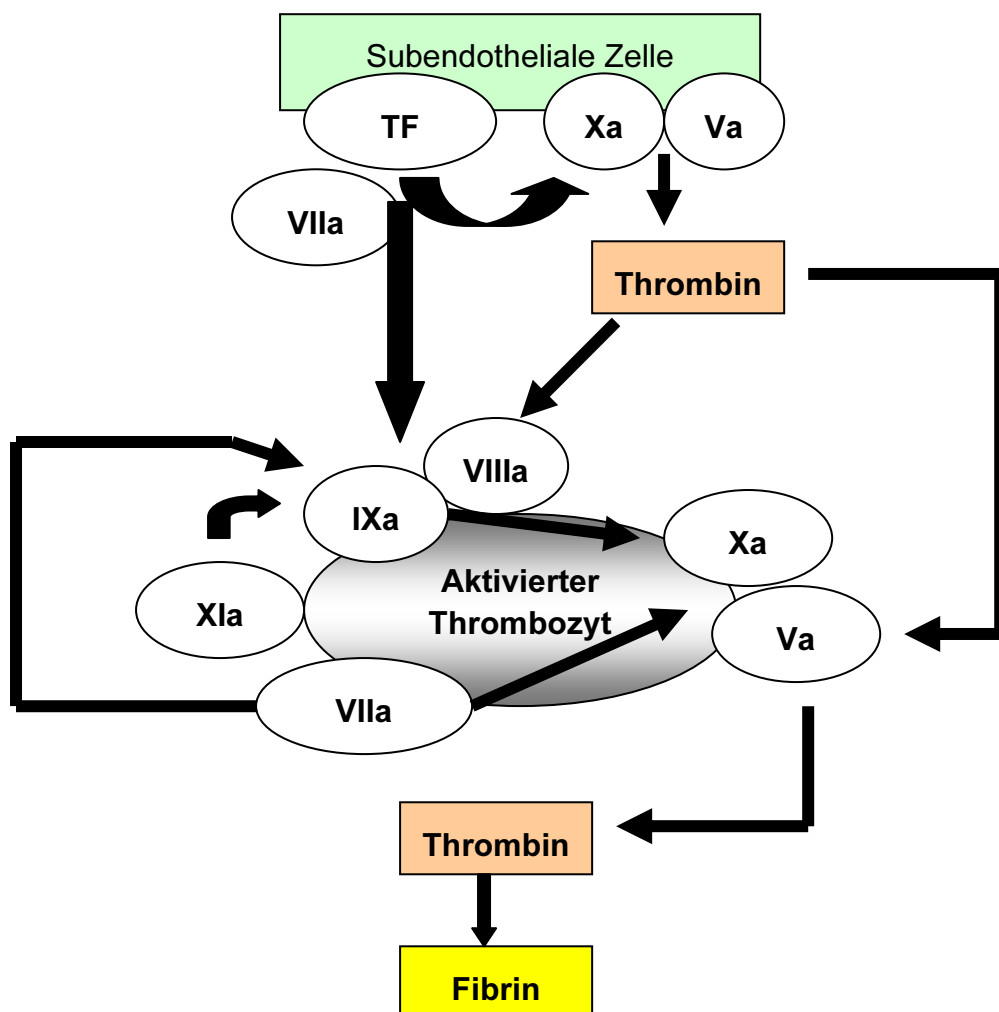


Abbildung 2: Zellbasiertes Gerinnungsmodell

1.2.2 Hereditäre Risikofaktoren

1.2.2.1 Faktor-V- Leiden- Mutation

Die Faktor-V-Leiden-Mutation, eine Punktmutation im Faktor V Gen, wurde 1994 von Bertina et al. entdeckt und nach ihrem niederländischen Entdeckungsort Leiden benannt. Durch diese Mutation wird Arginin durch Glutamin in Position 506 substituiert, was zur Folge hat, dass der Faktor Va resistent gegenüber aktiviertem Protein C wird. Er behält seine prokoagulatorischen Fähigkeiten bei, kann jedoch nicht mehr durch Protein C inaktiviert werden (9). Die Prävalenz dieses häufigen Gendefektes ist stark von der ethnischen Herkunft abhängig. Die höchste Prävalenz findet man in Bevölkerungen kaukasischer Abstammung; in Deutschland beträgt sie 3,0 - 8,5 %. In heterozygoter Ausprägung besitzen die Patienten ein 5-10fach erhöhtes Thromboserisiko, bei homozygoten Trägern besteht ein ca. 50fach erhöhtes Risiko (1, 3).

1.2.2.2 Prothrombin-Mutation-G20210A

Im Jahre 1996 beschrieben Poort et. al. eine Mutation im Prothrombingen, die sowohl mit einem erhöhten Plasma- Prothrombinspiegel als auch mit einem gesteigerten Thromboserisiko einhergeht. Bei dieser Prothrombin-Mutation-G20210A kommt es zu einem Basenaustausch von Guanin zu Adenin im Prothrombin-Gen an der Nukleotid-Position 20210 in der 3'-UT (untranslated) Region. Poort et al. fanden heraus, dass diese Veränderung bereits in heterozygoter Ausprägung zu einer Erhöhung des Prothrombinspiegels im Plasma führt, wodurch vermehrt Prothrombin zu Thrombin umgewandelt und somit die hämostatische Balance verschoben wird (45, 59). Die Prävalenz des heterozygoten Genotyps unter selektierten Thrombophiliepatienten liegt zwischen 16 und 19 %, während sich in der nicht-selektierten Patientengruppe mit venösen Thromboembolien die entsprechenden Zahlenwerte zwischen 4 und 7 % befinden (45, 59, 105-107,144). Im Vergleich dazu betrug die Prävalenz der Prothrombin-Mutation-G20210A in der Kontrollgruppe 0.7- 4 % (45, 59, 103-107).

1.2.2.3 Antithrombin-Mangel

Der in der Bevölkerung mit einer Prävalenz von 0,02-0,05 % anzutreffende Antithrombin-Mangel wird autosomal-dominant vererbt. Bei Thrombosepatienten beträgt die Prävalenz ca. 1,2 % (10). Es können 2 Typen dieses Defizits unterschieden werden: Bei Typ 1 liegt eine verminderte Antigenmenge bei reduzierter Aktivität des Antithrombin vor. Im Gegensatz dazu erwartet man bei Typ 2 eine reduzierte Aktivität bei normalem Antigenspiegel. Durch den Antithrombin-Mangel werden Thrombin, Kallikrein, sowie die Gerinnungsfaktoren IX,

X, XI und XII nicht ausreichend inaktiviert, was das potentielle Risiko thromboembolischer Manifestationen erhöht (13, 48).

1.2.2.4 Protein C-Mangel

Der Protein C-Mangel, ein autosomal-dominant vererbtes Defizit, besitzt eine Prävalenz von 0,06-0,5 %. Es werden zwei Typen des hereditären Protein C-Mangels unterschieden. Beim Typ 1 liegt, bei verminderter Protein C-Aktivität auch eine Konzentrationsminderung im Plasma vor. Typ 2 ist gekennzeichnet durch ein dysfunktionelles Protein mit normaler Konzentration, dessen Aktivität jedoch verringert ist. Durch diesen Mangel an Protein C werden Faktor Va und Faktor VIIIa unzureichend inhibiert. Die Folge ist ein erhöhtes Thromboserisiko, das sich zumeist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr manifestiert (5, 13, 46).

1.2.2.5 Protein S-Mangel

Der Protein S-Mangel, ein ebenfalls autosomal-dominant vererbtes Defizit, ist in der Regel etwas häufiger als der Protein C-Mangel. Die Prävalenz beträgt hier ca. 0.1 % in der Gesamtbevölkerung und etwa 2.4 % bei Thrombosepatienten (10). Es werden 3 verschiedene Typen unterschieden: Der Typ 1 ist durch eine totale Protein S-Reduktion gekennzeichnet, wobei auch das freie Protein S und dessen Aktivität herabgesetzt sind. Beim Typ 2 kommt es durch eine anormale Molekülstruktur zu verminderter Protein S-Aktivität bei normalen Spiegeln an totalem und freiem Protein S. Den 3. Typ zeichnet eine reduzierte Aktivität und Menge an freiem Protein S aus. Die Höhe an totalem Protein S ist jedoch hierbei normal. Da das Protein S in der Blutgerinnung als Kofaktor des Protein C fungiert, muss auch hier mit einem erhöhten Thromboserisiko gerechnet werden (5, 13).

1.2.2.6 Weitere Risikofaktoren

Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung von thromboembolischen Ereignissen sind erhöhte Spiegel der Gerinnungsfaktoren FI, FII, FVIII, FIX, FX, FXII, FXIII, sowie das von Willebrand-Antigen zu nennen. Für den Faktor XII-Mangel wurde ebenfalls eine vermehrte Thromboseneigung beschrieben.

1.3 Einfluss der oralen Kontrazeption auf Endothel, Thrombozyten und plasmatische Hämostase

Es gibt eine Reihe von erworbenen Risikofaktoren, welche die Entstehung thromboembolischer Ereignisse fördern. Hierzu gehören beispielsweise die Adipositas, hormonelle Veränderungen (Schwangerschaft, Einnahme oraler Kontrazeptiva), Immobilisationen (z.B. bei Extensionsbehandlungen von Frakturen), Nikotin und verschiedene Grunderkrankungen (z.B. maligne Tumore). Einen bedeutenden Stellenwert besitzt in diesem Zusammenhang die Einnahme oraler Kontrazeptiva, welche auf das Gerinnungssystem einen großen Einfluss ausübt. Sowohl die Thrombozyten als auch das Endothel und die plasmatische Hämostase werden in einer Weise verändert, welche die Entstehung thromboembolischer Ereignisse begünstigt.

1.3.1 Geschichtlicher Überblick der oralen Kontrazeption

Bereits im 19. Jahrhundert gab es erste Ansätze in der Inhibierung der Ovulation.

Die von J. Beard 1897 aufgestellte Hypothese besagt, dass durch das Corpus luteum eine neue Ovulation verhindert wird. In den folgenden Jahrzehnten beschäftigten sich immer mehr Wissenschaftler mit dieser Thematik und in den Jahren von 1930-1940 wurde erstmals eine vorübergehende Ovulationshemmung durch Injektion von Östrogenen oder Progesteron im Tierversuch (1936 Seyle et al. und Make-Piece et al.) und beim Menschen beobachtet. Entscheidend waren jedoch erst die 1938 von Dodds (London), Inhoffen und Hohlweg (Berlin) hergestellten synthetischen Östrogene (Diethinylstibestradiol und Ethinylestradiol).

Die klinischen Reihenuntersuchungen von Pincus et al. und Goldzieher et al. in den Jahren von 1952-1960 sind insofern als richtungsweisend anzusehen, als dass ihnen erstmals die Ovulationshemmung mittels synthetischer, oral wirksamer Gestagene gelang. So waren es auch Pincus et al. und Rock, die 1959 in den USA das erste orale Kontrazeptivum "Enovid" auf den Markt brachten. Die erste "Pille" in Deutschland trug den Namen "Anovlar" und wurde ihrerseits 1961 von der Firma Schering entwickelt (33, 34, 35).

1.3.2 Wirkung oraler Kontrazeptiva auf Thrombozyten

Bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva wird das bereits beschriebene thrombozytäre Gerinnungssystem in bestimmter Weise beeinflusst. Zwar wird die Thrombozytenzahl nicht bzw. nur geringfügig erhöht, jedoch wird bei der Verabreichung von Ovulationshemmern eine leichte Beschleunigung der Thrombozytenaggregation beobachtet. Dieser Effekt ist nicht pauschalisierbar, sondern er ist vielmehr abhängig von der Einnahmedauer und der Dosierung des Östrogenanteils des jeweiligen Kontrazeptivums. Desweiteren steigern Ovulationshemmer die Thrombinbildung durch Thrombozyten. Thrombin, ein zentraler Faktor der Blutgerinnung, löst seinerseits die Thrombozytenaggregation und die Freisetzung von Plättchenfaktoren aus und ist zudem für die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin von Bedeutung. Ein erhöhter Thrombinspiegel hat somit eine gesteigerte Blutgerinnung zur Folge und kann auf diese Weise thromboembolische Ereignisse begünstigen (2).

1.3.3 Wirkung oraler Kontrazeptiva auf das Endothel

Das Endothel weist unter Ruhebedingungen mehr antikoagulatorische als prokoagulatorische Eigenschaften auf. So exprimiert es an der Oberfläche den spezifischen Thrombinrezeptor Thrombomodulin, der als Kofaktor im Thrombin-Thrombomodulin-Komplex in Gegenwart von Calciumionen und Phospholipiden Protein C aktiviert und gleichzeitig Thrombin inaktiviert (37). Desweiteren stellt die Endothelzelle den Bildungsort bestimmter Prostaglandine, z.B. Prostacyclin dar. Prostaglandine sind Derivate der Prostansäure, die vielfältige Wirkungen besitzen. Im Falle der Blutgerinnung beeinflusst das Prostacyclin das thrombozytäre System, indem es die Thrombozytenaggregation hemmt und vasodilatorisch wirkt. Durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva wird genau dieser gerade beschriebene Vorgang beeinträchtigt. Ovulationshemmer reduzieren die Prostacyclin-Produktion in den Endothelzellen in Abhängigkeit von der Einnahmedauer und können damit ebenfalls das Auftreten thromboembolischer Ereignisse begünstigen. Weitere wichtige Faktoren bei der Entstehung von Thrombosen sind strukturelle Veränderungen der Intima und Media (bindegewebige Proliferation), die auch durch Einnahme oraler Kontrazeptiva verursacht werden können (2).

1.3.4 Wirkung oraler Kontrazeptiva auf die plasmatische Hämostase

Der gut organisierte Regelkreis der plasmatischen Hämostase kann durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva beeinflusst werden.

Früher nahm man an, dass die Gestagene einen relativ geringen Einfluss auf die Hämostase besitzen und das in erster Linie die jeweilige Östrogendosierung für die Veränderungen im plasmatischen Gerinnungssystem verantwortlich ist. Das gebräuchliche Ethinylestadiol hat eine sehr kurze Halbwertszeit und führt zur gesteigerten Synthese zahlreicher hepatischer Proteine, zu denen auch die Gerinnungsproteine gehören (3). Durch diese Zunahme an Gerinnungsfaktoren kann folglich unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva eine potentielle Thrombosegefährdung geschaffen werden (5). Eine Cross-over Studie von Middeldorp et al. zeigte im Jahr 2000 jedoch, dass auch Gestagene einen nicht unerheblichen Einfluß auf die plasmatische Hämostase besitzen. Sie konnten darstellen, dass es während der Einnahme von levonorgestrel- und desogestrelhaltigen Präparaten zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentrationen von Faktor II, VII, X und von Fibrinogen kommt (96).

Zusätzlich besitzen orale Kontrazeptiva einen hemmenden Einfluss auf die Hämostase. Die "Teilinhibierung" der plasmatischen Gerinnung durch Antithrombin kann durch die Einnahme von Ovulationshemmern gestört werden. Besonders niedrig und höher dosierte Präparate können bereits im ersten Einnahmezyklus einen Abfall der Antithrombin-Aktivität um 10-30% bewirken (2).

Außerdem verursachen orale Kontrazeptiva einen Anstieg des Protein C um 10-30%. Dagegen fällt das Gesamt-Protein S um 10-25% ab, während das freie Protein S unverändert bleibt bzw. ebenfalls abnehmen kann (2).

1.4 Zielsetzung

Venöse Thrombosen zählen zu den wichtigsten und schwerwiegendsten Komplikationen, die bei einer Einnahme von oralen Kontrazeptiva auftreten können. Sie sind vor allem wegen ihrer potentiellen Komplikationen [postthrombotisches Syndrom (in ca. 20 %) und Lungenarterienembolie (in ca. 1 bis 2 %)] von erheblicher klinischer Bedeutung (39, 42, 43).

Es handelt sich in der Mehrzahl der Fälle um Patienten mit einer genetischen Disposition, bei denen vorhandene Risikofaktoren (z.B. Adipositas, Immobilisation oder Thrombophilie) unter dem Einfluss der oralen Kontrazeption zu venösen Gefäßverschlüssen oder Lungenarterienembolien führen (5).

Vor diesem Hintergrund ist das Ziel der vorliegenden Studie die Untersuchung potentieller und teilweise kontrovers diskutierter Risikofaktoren für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse während der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Es wurden zunächst die

verschiedenen Formen oraler Kontrazeptiva definiert und ihr jeweiliges thromboembolisches Risiko errechnet. In einem zweiten Schritt sollten Hinweise auf eine mögliche Assoziation mit thrombophilen Risikofaktoren betrachtet werden, die bisher nur in wenigen Studien untersucht wurden, die aber vor allem in der klinischen Praxis von Bedeutung sind. Hier wurden speziell Interaktionen zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit genetischen Risikofaktoren (Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-Mutation G20210A), pathologisch veränderten Gruppentests, Einzelfaktorerhöhungen und weiteren pathologisch veränderten Laborparametern untersucht. Weiterhin sollte in dieser Arbeit der Stellenwert der Familienanamnese in der Thrombophiliediagnostik beleuchtet und kritisch hinterfragt werden. Es stellt sich die Frage, ob die Familienanamnese als Selektionskriterium für eine erweiterte Diagnostik von hereditären genetischen Mutationen angesehen werden kann und ob die Familienanamnese einen eigenständigen, d.h. unabhängigen thrombophilen Risikofaktor darstellt. In diesem Fall würde die Familienanamnese einen bisher unbekannten Risikofaktoren repräsentieren.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Akquirierung des Studienkollektives

Für die Studie wurden die Patientinnen nach vorausgegangenem erstmaligem thrombotischem oder thromboembolischen Ereignis (ausschließlich Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien) konsekutiv in der Hämostaseologischen Ambulanz des Instituts für Haemostaseologie und Transfusionsmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf untersucht. Die tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenarterienembolien wurden mittels Doppler-Sonographie und/oder Computertomographie bzw. Phlebographie und/oder Lungenszintigraphie gesichert. Alle Patientinnen hatten sich bereits in der Vergangenheit in der Hämostaseologischen Ambulanz vorgestellt.

Aufgrund der Entdeckung weiterer Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie z.B. die Faktor-V-Leiden- oder die Prothrombin-Mutation, sind diese Patientinnen erneut schriftlich in das Institut einbestellt worden. Die Patientinnen wurden zunächst körperlich untersucht. Anschließend wurde ein standardisierter Fragebogen bearbeitet, in dem unter anderem auf die Eigenanamnese (Immobilisationen, Operationen, Schwangerschaft, orale Kontrazeption, Hormonsubstitution, Schlaganfall, Herzinfarkt) und die Familienanamnese (thromboembolische Ereignisse, Schlaganfall, Herzinfarkt) eingegangen wurde. Die Familienanamnese wurde als positiv betrachtet, wenn Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister) oder Verwandte 2. Grades (Onkel, Tanten, Großeltern) Beinvenenthrombosen oder Lungenarterienembolien erlitten hatten. Um die Laboruntersuchungen der Studie durchführen zu können, wurde den Patientinnen nach Aufklärung und unterzeichneter Einwilligung venöses Blut mit Hilfe des Vacutainer-System der Fa. Becton Dickinson aus der Ellenbeuge entnommen. Dabei wurde Na-Citrat (0,11 molar) als Antikoagulans in der Verdünnung 1:10 für die Gerinnungsuntersuchungen verwendet. Das Antikoagulans EDTA wurde in der Konzentration 2 mg EDTA/ml Blut für die molekulargenetischen Untersuchungen und für die Bestimmung des Blutbildes genutzt.

2.2 Zusammensetzung des Studienkollektives

Die Studienpopulation setzte sich aus 367 Patientinnen und 343 gesunden Kontrollpersonen zusammen. Die Patientinnen waren prämenopausale Frauen unter 50 Jahre mit einem thromboembolischen Erstereignis. Unter den insgesamt 367 Patientinnen gab es 208 Frauen, welche eine orale Kontrazeption verwendeten. 123 Patientinnen nahmen keine oralen Kontrazeptiva ein (Tabelle 1). Im Patientenkollektiv gab es verschiedene Thromboseursachen wie z. B. Immobilisation, Operation, Schwangerschaft, Spontanthrombosen und die Einnahme oraler Kontrazeptiva. Alle thromboembolischen Ereignisse, die unter Einfluß oraler Kontrazeptiva auftraten, wurden als Kontrazeptiva-assoziierte Thrombosen klassifiziert. In 33% der Thromboseursachen lag neben der Einnahme oraler Kontrazeptiva ein weiterer Risikofaktor vor (Tabelle 2 und Tabelle 3). Als Kontrollpersonen zogen wir gesunde Freiwillige heran, bei denen anamnestisch bis zum Zeitpunkt der Untersuchung kein thromboembolisches Ereignis vorlag.

Tabelle 1: Zusammensetzung des Studienkollektivs

	Patienten n=367 (%)	Kontrollen n=343 (%)
Alter zum Zeitpunkt der Thrombose bzw. Blutentnahme*	14,0-49,5 (Mittelwert: 28,62)	18,1-49,9 (Mittelwert: 32,57)
Einnahme oraler Kontrazeptiva	208 (56,68)	123 (35,80)
Keine Einnahme oraler Kontrazeptiva	159 (43,32)	220 (64,14)

Tabelle 2: Thromboseursachen

Thromboseursachen	Patienten n=367 (%)	Kontrollen n=343 (%)
Einnahme oraler Kontrazeptiva	216 (58,86)	0
Immobilisation	14 (3,81)	0
Operation	32 (8,72)	0
Schwangerschaft	62 (16,89)	0
Spontanthrombosen	43 (11,72)	0

Tabelle 3: Thrombosen bei Einnahme oraler Kontrazeption in Kombination mit anderen Risikofaktoren

Kombinationen von Risikofaktoren	Patienten n=216 (%)	Kontrollen n=343 (%)
Orale Kontrazeptiva (alleiniger Risikofaktor)	144 (66,66)	0
Orale Kontrazeptiva + Immobilisation	39 (18,06)	0
Orale Kontrazeptiva + Operation	33 (15,28)	0

Die verschiedenen Pillenpräparate, welche von Patientinnen und Kontrollpersonen eingenommen wurden, wurden in drei Generationen eingeteilt. In Anlehnung an bekannte Klassifikationen bezog sich die Einteilung zum einen auf die Östrogenmenge und zum anderen auf die vorhandene Gestagenkomponente eines Präparates. In die Gruppe der sogenannten 1. Generation fielen solche Präparate, welche einen Östrogenanteil von 50 µg oder mehr besaßen, unabhängig davon, ob ein Gestagen zugefügt wurde oder nicht. Orale

Kontrazeptiva mit einem Östrogengehalt von kleiner gleich 30 µg und der Gestagenkomponente Levonorgestrel oder Norgestrel wurden als Pillen der 2. Generation bezeichnet. Die größte Gruppe stellten Kontrazeptiva der 3. Generation dar. Als solche bezeichnete man Präparate, die einen Östrogenanteil von weniger als 50µg besaßen und mit dem Gestagen Desogestrel oder Gestoden kombiniert waren. Eine Ausnahme bildeten hier die oralen Kontrazeptiva, welche als Komponente Chlormadinoacetat, Dienogest, Cyproteronacetat, Lynestrenol oder Norgestimat beinhalteten. Diese Stoffe ließen sich nicht klassischerweise einer der drei oben genannten Gruppen zuordnen. Die drei erstgenannten Substanzen besitzen alle gleichermaßen eine antiandrogene Wirkung, weswegen sie auch nicht nur zur Empfängnisverhütung, sondern auch zur Therapie von Erkrankungen mit androgenisierender Symptomatik (z.B. Hirsutismus, Alopezie, faziale Akne) eingesetzt werden. Chlormadinoacetat und Cyproteronacetat entstehen beide aus dem Ausgangsstoff Hydroxyprogesteronacetat und werden in Kombination mit 30 µg Ethinylestradiol als orale Kontrazeptiva verwendet (Belara[®] bzw. Diane[®]). Dienogest gehört zur Wirkstoffklasse der Rezeptorblocker und verhindert in Kombination mit 30 µg Östrogen die Ovulation (Valette[®]). Lynestrenol und Norgestimat haben neben der Empfängnisverhütung eine androgene Wirkung, welche die Folge ihrer pharmakologischen Herkunft vom Testosteronmolekül ist. Sie sind Bestandteile verschiedener oraler Kontrazeptiva. Lynestrenol wird gleichermaßen als Monosubstanz in „Minipillen“ (Exlutona[®]) verabreicht, als auch in Verbindung mit 50 µg Ethinylestradiol appliziert (Anacyclin[®], Lyndiol[®], Lyn-ratiopharm[®]). Norgestimat liegt beispielsweise als 3-Phasen-Präparat (Pramino[®]) oder als Einphasenpräparat (Cilest[®]) mit jeweils 35µg Ethinylestradiol vor.

Diese genannten Sonderformen wurden in dieser Studie keiner Generation zugeordnet, sondern separat aufgeführt und ausgewertet.

Tabelle 4: Verteilung der verschiedenen oralen Kontrazeptiva-Präparate

Präparate	Patienten N=367 (%)	Kontrollen n=343 (%)
Orale Kontrazeptiva der 1. Generation	7 (1,91)	3 (0,87)
Orale Kontrazeptiva der 2. Generation mit Norethisteron oder Lynestrenol als Gestagenkomponente	0	7 (2,04)
Orale Kontrazeptiva der 2. Generation mit Norgestrel oder Levonorgestrel als Gestagenkomponente	17 (4,63)	33 (9,62)
Orale Kontrazeptiva der 3. Generation	66 (17,98)	25 (7,29)
Dreiphasenpräparate	14 (3,81)	10 (2,92)
Dreiphasenpräparate kombiniert mit Gestagenen der 2. Generation	3 (0,82)	1 (0,29)
Minipillen	0	1 (0,47)
Orale Kontrazeptiva mit Chlomadinoacetat	6 (1,63)	12 (3,50)
Orale Kontrazeptiva mit Dienogest	7 (1,91)	15 (4,37)

Orale Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat	25 (6,81)	10 (2,92)
Orale Kontrazeptiva mit Lynestrenol	3 (0,82)	1 (0,47)
Orale Kontrazeptiva mit Norgestimat	6 (1,63)	3 (0,87)
Name des oralen Kontrazeptivums unbekannt	54 (14,71)	2 (0,58)
Hormonersatzpräparate	8 (2,18)	9 (2,62)
Keine Einnahme oraler Kontrazeptiva	151 (41,14)	211 (61,52)

Da einige Pillenpräparate nur sehr selten von Patientinnen und Kontrollpersonen eingenommen wurden, ließen sich in diesen Gruppen keine Auswertungen vornehmen. Folglich wurden Pillen der 1. Generation, Pillen der 2. Generation mit Norethisteron oder Lynestrenol als Gestagenkomponente, Dreiphasenpräparate in Kombination mit Gestagenen der 2. Generation, Präparate mit Lynestrenol und Norgestimat, Minipillen, Hormonersatzpräparate und Pillenpräparate, bei denen der Name unbekannt war, ausgeschlossen. Nach diesem Ausschlussverfahren resultierten 286 Patientinnen und 316 Kontrollpersonen in unserem Kollektiv. Nachdem jeder Patientin eine dem Alter und Geburtsdatum entsprechende Kontrollperson zugeordnet wurde, verblieben 246 Patientinnen und 246 Kontrollpersonen. Das Geburtsdatum und das Alter unterschieden sich bei Patienten und Kontrollpersonen maximal um 3 Jahre. Diese strenge doppelte Anpassung ist darin begründet, dass im Verlauf über mehrere Jahre unterschiedliche Präparate oraler

Kontrazeptiva verfügbar waren. Durch diese Zuordnung wird somit sichergestellt, dass eine in einem bestimmten Jahr eingeführte neue OC-Generation in gleicher Weise Patienten- und Kontrollkollektiv zur Verfügung stand.

2.3 Molekulargenetische Untersuchungen

Um die Punktmutationen von Faktor-V-Leiden und die Prothrombin-Mutation bestimmen zu können, musste zunächst die DNA aus Leukozyten extrahiert und anschließend mit Hilfe der PCR amplifiziert und vervielfältigt werden. Durch weitere molekularbiologische Testverfahren konnten die jeweiligen Mutationen nachfolgend bestimmbar gemacht werden.

2.4 Material

2.4.1 Proteine

Ampli-Taq-Gold	Fa. Perkin-Elmer, USA
Restriktionsenzym Mnl I	Fa. New England Biolabs, USA
Restriktionsenzym Hind III	Fa. New England Biolabs, USA
Restriktionsenzym Hinf I	Fa. New England Biolabs, USA

2.4.2 Nukleotide und Nukleinsäuren

Nukleotide:

Adenosin 5`-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
Guanosin 5`-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
Cytidin 5`-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
Thymidin 5`-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA

Nukleinsäuren:

DNA-Längenstandard IX	Fa. Boehringer, Mannheim
123 bp DNA-Marker	Life Technologies, USA

2.4.3 Feinchemikalien

AccuGel® 29:1 Acrylamid-Bisacrylamid Lösung
TEMED

Fa. Biozym, Oldendorf
Fa. Pharmacia Biotech,
Uppsala

Agarose

Fa. Serva, Heidelberg

Chelex 100

Fa. Bio Rad, USA

Ammoniumperoxodisulfat (APS)

Fa. Pharmacia Biotech,
Uppsala

Bromphenolblau

Fa. Pharmacia Biotech,
Uppsala

Glycerol

Fa. Pharmacia Biotech,
Uppsala

Silbernitrat

Fa. Merck, Heidelberg

Mineralöl

Fa. Sigma

2.4.4 Allgemeine Puffer

PBS-Puffer, pH 7,3

Fa. Serag-Wiessner,

Tris-Sulfat-Puffer, pH 9,0

Naila/Bayern

Tris-Borat-Puffer, pH 9,0

2.4.5 Verschiedenes

Gelbond® PAG-Film

Fa. Biozym, Oldendorf

Aqua ad iniectabilia, steril und pyrogenfrei

Fa. Delta Pharma,
Pfullingen

Na₂CO₃-Entwickler

Fa. Merck, Heidelberg

2.5 Allgemeine molekulargenetische Methoden

2.5.1 DNA-Isolierung aus Vollblut

Um die Gerinnung des Blutes zu verhindern, erfolgte die Gewinnung der DNA aus Citrat oder EDTA behandeltem Blut. Das Grundprinzip bei allen Verfahren war, dass man die DNA-haltigen Leukozyten von den anderen Blutbestandteilen trennte und anschließend aufschloss, um die DNA für weitere Versuche freizulegen. In ein verschraubbares Mikrogefäß wurden 1000 µl PBS-Puffer gegeben. Über Nacht gab man 200 µl Vollblut hinzu und vermischte beides. Durch die hypoosmotische Lösung sollten die Erythrozyten platzen und dadurch in Lösung verbleiben, während die stabileren Leukozyten durch Zentrifugation pelletiert werden konnten. Aufgründdessen wurde anschließend bei 2750 x g 3 Minuten zentrifugiert. Der

Überstand wurde abgenommen und verworfen. Anschließend wurden zum Pellet erneut 1000 µl PBS-Puffer zugegeben und dadurch gelöst, abzentrifugiert und der Überstand verworfen. Dieser Prozess wurde so häufig wiederholt, bis das Pellet keine Verunreinigungen mehr durch Erythrozyten aufwies. Zum Schluss wurde noch einmal zentrifugiert, der Überstand verworfen und das Pellet in 200 µl 5 %-igem Chelex gelöst. Diese Mischung wurde in einem 56°C warmen Wasserbad 30 Minuten inkubiert. Anschließend wurde 10 Sekunden lang gevortext. In der anschließenden 8-minütigen Inkubation im 100°C warmen Wasserbad wurden die Leukozyten aufgeschlossen. Diese Reaktionsmischung wurde erneut für 10 Sekunden gevortext und die Zelltrümmer danach bei 3-minütiger Zentrifugation (4000 x g) abzentrifugiert. Im Überstand, welcher nun abgenommen und bei -20 °C gelagert wurde, befand sich schließlich die DNA. Die so gewonnene DNA wurde zur PCR-Reaktion eingesetzt.

2.5.2 Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

Die PCR wurde benutzt um spezifische DNA-Sequenzen anhand eines vorgegebenen DNA-Templates zu amplifizieren. Um einen Startpunkt für die Neusynthese der Tochterstränge zu bilden, waren spezifische Primer nötig, die an bestimmte Sequenzen der zu amplifizierenden DNA binden. Durch die speziellen Eigenschaften der thermostabilen DNA-abhängigen DNA-Polymerase, die selbst bei hohen Temperaturen ihre enzymatische Aktivität nicht verliert, konnte diese als Enzym für mehrere Syntheseschritte dienen. Die PCR beinhaltet mehrere Schritte:

Die zu amplifizierende DNA wurde zunächst in Einzelstrang-DNA überführt (denaturiert). Diese Einzelstränge dienten als Vorlage zur Synthese neuer DNA. Als Primer für die DNA-Synthese wurden synthetische Oligonukleotide verwendet. Die Amplifikations-Zyklen bestanden jeweils aus 3 zeitlich abgestimmten Reaktionen, für die unterschiedliche Reaktionstemperaturen notwendig waren:

1. Denaturierung des DNA-Templates

Auftrennung des DNA-Doppelstranges bei 94 °C in 2 Einzelstränge

2. Annealing der Primer

Hybridisierung der spezifischen Primer an die komplementären Sequenzen der aufgeschmolzenen Einzelstränge bei einer speziellen Annealing Temperatur

3. Elongation

Durch die DNA-abhängige DNA-Polymerase kommt es in diesem Schritt, ausgehend von den freien 3'-OH-Enden der Primer komplementär zum Template, zur Synthetisierung der neuen DNA aus dNTPs

(Desoxyribonukleotidphosphat), also GTP, ATP, CTP und TTP. Nur die thermostabile Polymerase ist in der Lage, auch bei den hohen Temperaturen während der Denaturierung ihre Funktionsfähigkeit zu behalten. Zur Elongation wählte man eine Temperatur von 72 °C, da hier das Temperaturoptimum der Taq-Polymerase liegt.

Die Temperatureinstellungen der einzelnen Schritte wurden durch den Thermocycler der Fa. Perkin-Elmer und den 9700-Perkin-Elmer Platten-Cycler gewährleistet und überwacht.

2.5.3 Allele-specific Restriction Enzym Site Analysis (ASRA)

Zur Detektion von Punktmutationen (z.B. Prothrombin-Mutation-G20210A), die für die Pathogenität verantwortlich sind, diente die Restriktion der amplifizierten DNA-Fragmente. Diese Punktmutationen liegen innerhalb der Erkennungsstellen der Restriktionsenzyme, so dass diese Punktmutationen durch Restriktion aufgedeckt werden können. Um die DNA nur an bestimmten Nukleotidsequenzen (Erkennungssequenzen) zu schneiden, wurden als Restriktionsenzyme Endonukleasen verwandt. Tritt eine Punktmutation auf, so kommt es zu einer neuen Erkennungsstelle, die von den Restriktionsenzymen erkannt wird und zu einer neuen Schnittstelle führt. Die so entstandenen neuen Fragmente lassen aufgrund ihrer unterschiedlichen Länge Rückschlüsse auf Vorhandensein oder Abwesenheit der Punktmutationen zu.

2.5.4 Gelelektrophorese

Zur Auftrennung der DNA-Fragmente wurden horizontale Flachbett Polyacrylamid-Gelsysteme benutzt. Es wurden 12% Polyacrylamid Gele auf Gelbond® PAG-Film gegossen. Die auf das Gel aufgetragene DNA wurde anschließend einem elektrischen Feld ausgesetzt. So konnten die Fragmente aufgrund ihrer unterschiedlichen Fließgeschwindigkeit und Länge aufgetrennt werden. Durch eine Silberfärbung nach Blum et al. wurden die so aufgetrennten Fragmente sichtbar gemacht und konnten anhand von mitgelaufenen Kontroll-Fragmenten mit jeweils spezifischer Fragment-Länge identifiziert werden. Die Gele konnten durch eine Glycerol-Behandlung haltbar gemacht und in Folie unter Luftabschluß gelagert werden.

2.6 Faktor-V-Leiden-Mutation

Das Faktor-V-Leiden Gen ist auf dem Chromosom 1 (1q21-25) lokalisiert, in welchem die G1691A-Mutation im Exon 10 zu finden ist. Folgende Protokolle nach DNA-Extraktion wurden angewandt, um diese Punktmutation zu bestimmen:

PCR-Protokoll

Primer: 1, Konzentration: 100 pmol/ μ l
5'-ACCCACAGAAAATGATGCCCAG-3'

2, Konzentration: 100 pmol/ μ l
5'-TGCCCCATTATTTAGCCAGGAG-3'

Produkt: 223 bp

Mit einer Annealing-Temperatur von 56°C wurden nun 30 Zyklen gefahren.

PCR-Ansatz: 100 μ l

Pipettierschema/Probe:

dNTP's	je 2 μ l
10x PCR-Puffer (Boehringer)	10,5 μ l
Primer 1 und 2	je 1 μ l
MgCl ₂	8,5 μ l
Taq-Gold	1 μ l
Aqua dest.	64 μ l
DNA	10 μ l

ASRA-Protokoll

Restriktionsenzym: Mnl I

Reaktionsvolumen: 50 μ l

Ansatz Probe:

Enzym	2 μ l
NE-Puffer 2	5 μ l

BSA	0,5 µl
Aqua dest.	32,5µl
Amplifikat	10 µl

Dieser Ansatz wurde 1 Stunde mit Mn I bei 37°C inkubiert, anschließend 10 min bei 65°C.

Fragmente (gesamt: 223 bp):

Negativ	37, 82, 104, - bp
Heterozygot	37, 82, 104, 141 bp
Homozygot	-, 82, -, 141 bp

2.7 Prothrombin-G20210A-Mutation

Das Prothrombin-Gen ist auf Chromosom 11 (11p11-q12) lokalisiert, wobei die Punktmutation G20210A im nicht kodierenden 3'-Bereich zu finden ist. Um diese bestimmen zu können, wurden angeführte Protokolle nach DNA-Extraktion durchgeführt:

PCR-Protokoll

Primer: PR 1-Prothrombin, Konzentration: 100 pmol/µl
5'-TCTAGAAACAGTTGCCTGGC-3'

PR 2-Prothrombin, Konzentration: 100 pmol/µl
5'-ATAGCACTGGGAGCATTGAAGC-3'

Produkt: 345 bp

Mit einer Annealing-Temperatur von 56°C wurden nun 30 Zyklen gefahren.

PCR-Ansatz: 100 µl

Pipettierschema/Probe:

dNTP's	je 2 µl
10x PCR-Puffer II (Perkin-Elmer)	10 µl
Primer 1 und 2	je 1 µl
MgCl ₂	8 µl
Taq-Gold	1 µl
Aqua dest.	64 µl

DNA 10 µl

ASRA-Protokoll

Restriktionsenzym: Hind III

Restriktionsvolumen: 50 µl

Ansatz/Probe:

Enzym	2 µl
NE-Puffer 2	5 µl
Aqua dest.	33 µl
Amplifikat	10 µl

Dieser Ansatz wurde 1 Stunde mit Hind III bei 37°C inkubiert, anschließend 10 min bei 65°C.

Fragmente (gesamt: 345 bp):

Negativ	-, -, 345 bp
Heterozygot	23, 322, 345 bp
Homozygot	23, 322, - bp

2.8 Bestimmungsmethoden der Gerinnungsparameter

Alle Gerinnungsuntersuchungen wurden aus plättchenarmem Na-Citrat-Plasma durchgeführt.

Dies wurde durch eine 5 minütige Zentrifugation mit 2000 x g bei 4°C und anschließendem Abpipettieren des Überstandes aus dem Na-Citrat-Blut gewonnen.

Alle Gerinnungsuntersuchungen wurden mit dem Behring Coagulation Timer (BCT) und dem Behring Coagulation System (BCS) der Fa. Dade Behring, Marburg, bestimmt.

2.8.1 Bestimmung der exogenen Gerinnungsfaktoren (FII, FV, FVII und FX)

Material:

Gerinnungsfaktor II-Mangelplasma	Fa. Dade Behring, Marburg
Gerinnungsfaktor V- Mangelplasma	Fa. Dade Behring, Marburg
Gerinnungsfaktor VII- Mangelplasma	Fa. Dade Behring, Marburg
Gerinnungsfaktor X- Mangelplasma	Fa. Dade Behring, Marburg
Thromborel® S	Fa. Dade Behring, Marburg

Testprinzip:

Der Mangel an einem der Faktoren des intrinsischen Systems führt zu einer verlängerten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Zur Einzelfaktor-Bestimmung wird 100 µl Na-Citrat-Plasma mit 100 µl des entsprechenden Mangelplasmas versetzt und 1 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von 200 µl Thromborel® S bei 37°C die Zeit in Sek. bis zum Gerinnungseintritt gemessen. Ein Patientenplasma, dem der betreffende Gerinnungsfaktor fehlt, ist nicht in der Lage, die Abwesenheit dieses Faktors im Mangelplasma auszugleichen, woraus eine Verlängerung der PTT resultiert. Die jeweilige Aktivität der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, und X in % der Norm wird über eine Bezugskurve ermittelt, die mit Hilfe von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird.

2.8.2 Bestimmung der endogenen Gerinnungsfaktoren (FVIII, FIX, FXI, FXII)Material:

Gerinnungsfaktor VIII-Mangelplasma	Fa. Dade Behring, Marburg
Gerinnungsfaktor IX- Mangelplasma	Fa. Dade Behring, Marburg
Gerinnungsfaktor XI- Mangelplasma	Fa. Dade Behring, Marburg
Gerinnungsfaktor XII- Mangelplasma	Fa. Dade Behring, Marburg
Pathromtin® SL	Fa. Dade Behring, Marburg
CaCl ₂ (0,025 mol/l)	Fa. Dade Behring, Marburg

Testprinzip:

Zur Einzelfaktorbestimmung wird 100 µl Na-Citrat-Plasma mit 100 µl des entsprechenden Mangelplasmas sowie 100 µl Pathromtin® SL 2 min bei 37°C inkubiert. Bei Zugabe von 100 µl CaCl₂ wird die Zeitmessung gestartet. Anschließend wird die Zeit bis zur Bildung von Fibringerinnseln in Sek. gemessen. Die jeweilige Aktivität der Gerinnungsfaktoren FVIII, FIX, FXI und FXII in % der Norm wird über eine Bezugskurve ermittelt, die unter Zunahme von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird.

2.8.3 Faktor XIII-BestimmungMaterial:

Berichrom® FXII	Fa. Dade Behring, Marburg
-----------------	---------------------------

Testprinzip:

Bei 37°C werden 100 µl Na-Citrat-Plasma mit 1000 µl Berichrom® FXIII versetzt. Die Geschwindigkeit der Extinktionsänderung ($\Delta E/\text{min}$), die zur FXIII-Aktivität proportional ist, wird anschließend bei einer Wellenlänge von 340 nm gemessen. Mit Zuhilfenahme einer mit standardisierten Kontrollplasmen erstellten Bezugskurve kann die Aktivität von FXIII ermittelt werden.

2.8.4 Bestimmung des von-Willebrand-Faktors (vWF) und dessen Antigen (vWF:Ag)

Material –vWF:

BC von-Willebrand-Reagenz

Fa. Dade Behring, Marburg

Testprinzip –vWF:

Das von-Willebrand-Reagenz wird dem Patientenplasma zugegeben. Der von Willebrandfaktor (Ristocetin-Kofaktor) der Probe verursacht in Gegenwart von Ristocetin eine Agglutination der im von-Willebrand-Reagenz enthaltenen stabilisierten Plättchen. Die ablaufende Agglutination vermindert die Trübung des Reaktionsansatzes. Ein Gerinnungsmessgerät mißt die daraus entstehende Veränderung der optischen Dichte und bestimmt automatisch die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität der Probe in % der Norm.

Material –vWF:Ag:

Asserachrom® vWF:Ag

Fa. Boehringer, Mannheim

Testprinzip –vWF:Ag:

Mit Hilfe des ELISA-Testes Asserchom® vWF kann das vWF:Ag ermittelt werden. An der Wand der Mikrotiterplatte des Testes sind vWF-spezifische AK fixiert. Durch Zugabe des Patientenplasmas wird eine Reaktion des freien Antigens mit den wandfixierten AK hervorgerufen. Durch eine anschließende Auswaschung werden die restlichen Plasmabestandteile und Störfaktoren entfernt. Im nächsten Schritt werden enzymmarkierte vWF-spezifische AK zugegeben, die ebenfalls einen Komplex mit dem fixierten Antigen bilden. In einem weiteren Waschgang werden überschüssige AK eliminiert. Durch Hinzugabe von o-Phenylendiamin / H_2O_2 als Substrat des am markierten AK gebundenen Enzyms wird eine Farbreaktion ausgelöst. Diese Farbreaktion ermöglicht die photometrische Messung ($\lambda=492 \text{ nm}$) der Enzymaktivität des Mikrotiterplatten-Inhalts. Durch die Proportionalität von gebundener Enzymaktivität und Antigenkonzentration kann die vWF:Ag-Konzentration in

Prozent der Norm anhand einer Bezugskurve ermittelt werden. Die Bezugskurve wird mit Hilfe von standardisierten Kontrollplasmen erstellt.

2.8.5 Bestimmung der Antithrombin-Aktivität

Material:

Berichrom[®] Antithrombin

Fa. Dade Behring; Marburg

Testprinzip:

1 µl der Probe wird mit Heparin und 60 µl Thrombin-Reagenz versetzt und anschließend 3 min bei 37°C inkubiert. Dadurch wird sämtliches Antithrombin der Probe in einen inaktiven Komplex überführt. Es verbleibt eine Restmenge Thrombin, die dem AT-Gehalt der Probe umgekehrt proportional ist. Das nicht gehemmte Thrombin setzt aus dem hinzugefügten chromogenen Substrat p-Nitroanilin frei. Aus der Extinktionszunahme bei 405 nm kann die Antithrombin-Aktivität der Probe als Prozent der Norm mit Hilfe einer Bezugskurve ermittelt werden.

2.8.6 Gerinnungstest für die Bestimmung der Protein C- und S-Aktivität

Material –Protein C:

IL TestTM ProClot

Instrumentation Laboratory
SpA, Mailand

IL TestTM APTT Silicia Lyophilisiert

Instrumentation Laboratory
SpA, Mailand

Testprinzip:

Die Citratplasmaprobe wird mit Protein C-Mangelplasma, Protein C-Aktivator und APTT-Reagenz versetzt und 5 min bei 37°C inkubiert. Hierdurch wird das in der Probe enthaltene Protein C aktiviert und gleichzeitig die Kontaktaktivierung des endogenen Gerinnungssystems gestartet. Durch Zugabe von CaCl₂ wird die weitere Gerinnungskaskade bis zur Fibrinbildung in Gang gesetzt und die Zeit in Sek. bis zum Gerinnungseintritt gemessen. Die unter diesen Bedingungen ablaufende partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wird allein durch die Protein C-Aktivität der Probe bestimmt, da das Reaktionsgemisch durch Zusatz des Protein C-Mangelplasmas alle anderen Faktoren im Überschuss enthält. Das aktivierte Protein C spaltet die Faktoren Va und VIIIa und verlängert dadurch die PTT. Die Protein C-Aktivität ist der

PTT-Verlängerung proportional. Mit Hilfe einer Bezugskurve, die durch standardisierte Kontrollplasmen erstellt wird, kann die Protein C-Aktivität in Prozent der Norm angegeben werden.

Material –Protein S:

IL TestTM Protein S

Instrumentation Laboratory
SpA, Mailand

Testprinzip:

Protein S ist der essentielle Kofaktor des aktivierten Protein C. Aktiviertes Protein C spaltet im Komplex mit Protein S die Faktoren VIIIa und Va proteolytisch und ist damit ein Inhibitor des plasmatischen Gerinnungssystems. Im Test wird die Citratplasmaprobe mit Protein S-Mangelplasma und Protein C-Aktivator sowie mit Thromboplastin-Reagenz versetzt und 5 min bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von Calciumchlorid wird die Gerinnung gestartet und die Zeit in Sek. bis zum Gerinnungseintritt gemessen. Die Verlängerung der Gerinnungszeit ist dabei proportional der Protein S-Aktivität der Probe. Sie kann anhand einer Bezugskurve, die durch standardisierte Kontrollplasmen erstellt wird, in Prozent der Norm gemessen werden.

2.8.7 Farbstest zur Aktivitätsbestimmung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-1)

Material:

Berichrom[®] PAI

Fa. Dade Behring, Marburg

Testprinzip:

50 µl unverdünnte Na-Citratplasmaprobe werden mit 100 µl Urokinase-Reagenz für 5 min bei 37°C inkubiert. Der PAI in der Probe bildet dabei inaktive Komplexe mit Urokinase. Die in Abhängigkeit der PAI-Aktivität der Probe verbleibende Urokinaseaktivität bildet im zweiten Inkubationsschritt aus zugegebenen 200 µl Plasminogen Plasmin. α_2 -Antiplasmin und α_1 -Makroglobulin werden durch Zugabe von spezifischen Inhibitoren (Schlangengift von Bitis avietans) und AMCHA (Tranexamsäure) gehemmt, so dass sie die Reaktion nicht stören. Die amidolytische Aktivität des Plasmins wird anhand der aus dem chromogenen Substrat CBS 10.65 freigesetzten Menge des p-Nitroanilins gemessen. Die Extinktion ist umgekehrt proportional der PAI-1-Aktivität in der Plasmprobe.

2.8.8 Bestimmung der gerinnungshemmenden Reaktion auf aktiviertes Protein C (APC)

Material:

COATEST® APC™ Resistance

Fa. Chromogenix, Mailand

V-DEF Plasma

Fa. Chromogenix, Mailand

Testprinzip:

100 µl Na-Citrat-Plasma wird während einer Standarddauer von 5 min mit dem APTT-Reagenz bei 37°C inkubiert. Durch Hinzufügen von CaCl₂ wird in zwei Reaktionsansätzen (1. mit und 2. ohne Human APC) die Koagulation ausgelöst und die Zeit in Sek. bis zur Gerinnungsbildung gemessen. Die APC Ratio ergibt sich aus folgender Formel: APC Ratio = PTT APC/CaCl₂ durch PTT CaCl₂.

2.8.9 Bestimmung von Fibrinogen (FI)

Material:

Multifibren® U

Fa. Dade Behring, Marburg

Testprinzip:

100µl Na-Citrat-Plasma werden 1 min bei 37°C inkubiert und anschließend mit 200µl Multifibren® U versetzt. Ausschlaggebend ist nun die gemessene Zeit von der Zugabe des Reagenz bis zur Gerinnungsbildung. Unter zu Hilfenahme einer durch standardisierte Kontrollplasmen erstellten Bezugskurve kann der Fibringehalt der Probe in mg/dl angegeben werden.

2.8.10 Enzymimmunoassay zur Bestimmung von Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)

Material:

Enzygnost TAT micro

Fa. Dade Behring, Marburg

Testprinzip:

Enzygnost TAT micro ist ein Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip zur in-vitro-Bestimmung des Human-Thrombin/Antithrombin-Komplexes (TAT). Während der ersten

Inkubation bindet sich das in der Probe vorhandene TAT an die Antikörper gegen Thrombin, die an der Oberfläche der Mikrotitrationsplatte fixiert sind. Nach Auswaschen werden in einer 2. Reaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen Human-AT an die freien AT-Determinanten gebunden. Die überschüssigen Enzym-konjugierten Antikörper werden ausgewaschen. Anschließend wird die gebundene Enzymaktivität bestimmt. Die enzymatische Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen wird durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure unterbrochen. Die in der Konzentration von TAT proportionale Farbintensität wird photometrisch bestimmt. Der Konzentrationsbereich von 2 bis 60 µg/l wird durch die in der Packung enthaltenen Standards abgedeckt. Bei höheren Konzentrationen muss die Probe mit TAT-Verdünnungsplasma verdünnt werden

.

2.8.11 Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Material:

Pathromtin® SL

Fa. Dade Behring, Marburg

CaCl₂ (0,025 mol/l)

Fa. Dade Behring, Marburg

Testprinzip:

100 µl Na-Citrat-Plasma werden mit 100 µl Pathromtin® SL versetzt und 2 Min bei 37 °C inkubiert. Mit Zugabe von 100 µl CaCl₂ wird die Zeit in Sek bis zum Auftreten eines Fibringerinnsels gemessen.

2.9 Bestimmungsmethoden weiterer Laborparameter

2.9.1 Gesamtcholesterin

Material:

Cholesterin CHOD-PAD

Roche, Mannheim

Testprinzip:

Der Cholesterin CHOD-PAD Test ist ein enzymatischer in vitro Test zur direkten quantitativen Bestimmung von Cholesterin in Humanserum und -plasma. Heparin- oder EDTA-Plasma werden die Cholesterin-Reagenzien des Testes zugesetzt. Die im Plasma vorhandenen Cholesterinester werden unter Einwirkung der Cholesterinesterase in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Das Cholesterin wird von Sauerstoff unter Mitwirkung von Cholesterinoxidase zu Cholest-4-en-3-on und Wasserstoffperoxid umgesetzt. Das

entstandene Wasserstoffperoxid bildet mit 4-Aminophenazon und Phenol unter katalytischer Wirkung der Peroxidase einen roten Farbstoff. Die Farbintensität ist direkt proportional zur Cholesterinkonzentration und kann photometrisch gemessen werden.

2.9.2 Low density lipoprotein (LDL)

Material:

LDL-C plus 2nd generation

Roche, Mannheim

Testprinzip:

Der LDL-C plus 2nd generation Test ist ein homogener enzymatischer in vitro Test zur direkten quantitativen Bestimmung von LDL-Cholesterin in Humanserum und -plasma. Heparin- oder EDTA-Plasma werden die LDL-Detergenzien des Testes zugesetzt. Die im Plasma vorhandenen Cholesterinester werden unter Einwirkung der Cholesterinesterase quantitativ in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. In Gegenwart von Sauerstoff wird Cholesterin durch die Cholesterinoxidase zu Δ^4 -Cholestenon und Wasserstoffperoxid umgesetzt. Das entstandene Wasserstoffperoxid bildet mit 4-Aminoantipyrin und HSDA unter katalytischer Wirkung der Peroxidase einen violettblauen Farbstoff, dessen Farbintensität, die direkt proportional zur LDL-Cholesterinkonzentration ist, photometrisch gemessen wird.

2.9.3 Leukozyten

Testprinzip:

18 µl EDTA-Vollblut werden mit 882 µl des Stromatolyser FB verdünnt (1:50) und auf 33°C temperiert. Von dieser Probensuspension wird mittels Sheath-Injektionspumpe ein genau definiertes Volumen (40µl) mittels Unterdruck durch eine Meßkammer gesogen. Als Hüllstrom wird Cellpack verwendet. Die Zählung der Leukozyten erfolgt mittels Vorwärts- und Seitwärtsstreulicht. Stromatolyser FB lysiert die Erythrozyten und schrumpft alle nicht basophilen Zellen bis auf den Kern. Die basophilen Zellen bleiben in ihrer Struktur weitgehend erhalten. Hierdurch ist eine Trennung der Populationen mittels Vorwärtsstreulicht (Volumen der Zelle) und Seitwärtsstreulicht (Granularität, innere Struktur) möglich.

2.9.4 Hämatokrit

Testprinzip:

Die mit CELLPACK 1:500 verdünnte Probe wird von einer Düse in die konische Meßkammer eingespritzt. Der Probenstrahl wird dabei sofort von einem Mantelstrom aus CELLSHEATH umhüllt. Hierdurch passieren die Zellen in einem sehr schmalen Strahl einzeln und nacheinander die Meßkammer und können somit trotz ihrer z.T. sehr geringen Größe anhand von Einzelimpulsen gezählt werden. Dieses beschriebene Widerstandsprinzip legt eine Absolutmessung zu Grunde. Die Bestimmung des Hämatokrits der Blutprobe erfolgt durch Summierung der bei der Widerstandsänderungsmessung der Erythrozyten erhaltene Einzelimpulse. Diese Summe wird mit einem konstanten Faktor multipliziert.

2.10 Statistische Analyse

Für alle statistischen Analysen wurde das SAS[®] Statistikprogramm (Version 9.1, SAS Institut, Cary, N.C., USA) verwendet. Patienten untereinander bzw. Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv wurden bezüglich der Prävalenzen von kategoriellen Risikofaktoren unterschiedlicher Erkrankungen mit Hilfe des Fisher Exact-Test verglichen. Als Schätzwert für das relative Risiko wurden die Odds Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervallen (95% CI) verwendet. Mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentest konnte eine Analyse zwischen unterschiedlichen Gruppen bezüglich kontinuierlicher Variablen durchgeführt werden. Multivariate Analysen erfolgten unter Verwendung der logistischen Regression. Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ wurden als signifikant bezeichnet. Als Maß für das relative Risiko wurde die Odds Ratio verwandt.

3 ERGEBNISSE

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im gesamten Ergebnisteil nur Variablen aufgeführt, für die ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und Kontrollen ermittelt wurde. Eine vollständige Darstellung bieten die Übersichtstabellen im Anhang. Um auch für kontinuierliche Variablen eine Odds Ratio zur Abschätzung des relativen Risikos bestimmen zu können, müssen diese in kategorielle Variablen überführt werden. Hier wurden die klassischen Referenzbereiche als Cut off-Grenzen herangezogen (90%-bzw. 10%-Perzentile). Die in den Tabellen und Abbildungen verwendeten Symbole + und – zeigen an, ob ein Risikofaktor vorhanden (+) ist oder nicht (-).

Tabelle 5: Cut off-Grenzen kontinuierlicher Parameter

Kontinuierliche Variable	5% Perzentile	10% Perzentile	90% Perzentile	95% Perzentile
CRP (mg/dl)	0	0,01	1,10	7,00
Ultrasensitives CRP (mg/dl)	0,19	0,29	29,13	72,93
BSG (mm/h)	2	2	25	28
Lipoprotein (a) (g/l)	0,10	0,10	0,47	0,64
Gesamtcholesterin (mg/dl)	149	156	246	267
LDL (mg/dl)	66	75	147	197
MPV (fl)	6,9	7,3	9,8	10,3
Thrombozytenzahl (/µl)	179000	200000	332000	358000
Leukozytenzahl (x1000/µl)	4,2	4,9	8,8	9,5

Hämatokrit (%)	34,5	35,6	43,1	43,7
aPTT (sek.)	25	26	35	36
Faktor I (mg/dl)	193,0	205,0	359,0	397,0
Faktor II (%)	78	84	153	161
Faktor V (%)	73,0	83,0	149,0	158,0
Faktor VII (%)	77	87	161	168
Faktor VIII (%)	85,0	91,0	171,0	179,0
Faktor IX (%)	82,5	89,5	149,0	165,5
Faktor X (%)	78,0	85,0	149,0	162,0
Faktor XI (%)	71,5	78,0	130,0	142,5
Faktor XII (%)	79	87	147	153
Faktor XIII (%)	81,0	89,0	149,0	161,95
VWf (%)	48,0	56,0	166,0	200,0
PAI (U/ml)	0,125	0,40	4,895	5,815
t_PA (ng/ml)	0,2	0,3	6,0	7,7
TAFI	64	68	195	225
AT	88	92	121	132

(%)				
Protein C (%)	77	83	149	169
Protein S (%)	50,0	55,0	111,0	121,0
D-Dimere (mg/l)	0,1	0,1	0,3	0,4
TAT (µg/l)	0,39	0,94	4,30	7,0

3.1 Charakterisierung des relativen Risikos der verschiedenen oralen Kontrazeptiva für die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Bei der Auswertung aller oralen Kontrazeptiva liegt das Risiko eine Thrombose zu erleiden bei 2,90 (CI: 2,93-4,33; p: 0.0001). In den Subgruppen sticht deutlich das Ergebnis der 3. Generation hervor. Wird speziell ein Drittgenerationspräparat eingenommen erhöht sich das Risiko auf 5,98 (CI: 3,22-11,09; p: 0.0001). Außerdem errechneten wir für die oralen Kontrazeptiva mit dem Inhaltsstoff Cyproteronacetat eine ebenfalls erhöhte Odds Ratio von 3,44 (CI: 1,55-7,65; p: 0,003). Im Gegensatz dazu erhielten wir in der Gruppe der Zweitgenerationspräparate eine Odds Ratio von 1,57 (CI: 0,86-2,84; p:0,03). In den Gruppen der oralen Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat und Dienogest konnte kein signifikant erhöhtes Thromboserisiko ermittelt werden.

Tabelle 6: Charakterisierung des relativen Risikos der verschiedenen oralen Kontrazeptiva für die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Orale Kontrazept. (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
Keine OC (Referenz)	123/246 (50,00%)	171/246 (69,51%)	1,0		1,0		1,0	
Alle OC	123/246 (50,00%)	75/246 (30,49%)	2,28 (1,55-3,36)	0.0001	2,75 (1,55-3,36)	0.0001	2,90 (1,93-4,33)	0.0001

OC der 2. Generation	14/137 (10,22%)	21/192 (10,94%)	1,30 (0,74-2,28)	0,07	1,46 (0,81-2,63)	0,06	1,57 (0,86-2,84)	0,03
OC der 3. Generation	61/184 (33,15%)	16/187 (8,56%)	5,30 (2,92-9,63)	0.0001	5,77 (3,12-10,65)	0.0001	5,98 (3,22-11,09)	0.0001
OC mit Chlormadinonacetat	5/128 (3,91%)	9/180 (5,00%)	0,77 (0,25-2,36)	0,65	0,89 (0,28-2,80)	0,83	0,92 (0,29-2,91)	0,88
OC mit Dienogest	7/130 (5,38%)	10/181 (5,52%)	0,97 (0,36-2,63)	0,95	1,10 (0,39-3,02)	0,85	1,08 (0,39-2,99)	0,88
OC mit Cyproteronacetat	22/145 (15,17%)	10/181 (5,52%)	3,06 (1,40-6,69)	0,005	3,25 (1,48-7,16)	0,003	3,44 (1,55-7,65)	0,003

3.2 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit genetischen Risikofaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Interessante Beobachtungen konnten hinsichtlich des Thromboserisikos während der Einnahme oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitigem Vorhandensein von genetischen Risikofaktoren gemacht werden. Die Prävalenz eines Faktor-V-Leiden war bei der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. 36 von 115 Patientinnen (31,30 %) besaßen eine Mutation des Faktor V, wohingegen nur 4 von 156 (2,56 %) der gesunden Kontrollpersonen einen solchen Gendefekt aufwiesen (Odds Ratio: 21,90; CI: 7,23-66,37; p: 0.0001; Tabelle 1). Ähnlich verhielten sich die Ergebnisse bei der Prothrombin G20210AA Mutation. Die Prävalenz dieser Erkrankung lag im Patientenkollektiv (11,24 %) deutlich über der im Kontrollkollektiv (1,94 %, Odds Ratio: 8,22; CI: 2,11-31,96; p: 0.002; Tabelle 2). Bezüglich der Berechnung der Odds Ratios im Bereich der einzelnen Pillengenerationen konnten bei der Kombination einer Prothrombinmutation und der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3.Generation signifikante Ergebnisse erzielt werden (Tabelle 3). Alle weiteren Analysen waren nicht signifikant (Anhang Tabelle 1). Die Untersuchung weiterer genetischer Risikofaktoren (Vorhandensein eines hpa1-Allels oder Östrogenrezeptoren) zeigte ebenfalls keine statistische Signifikanz (Anhang Tabelle 2). Der Vergleich der Odds Ratios für die unterschiedliche Kombination eines Vorliegens bzw. Nichtvorliegens von Risikofaktoren wird zur besseren Veranschaulichung in Form eines Blockdiagramms dargestellt.

Tabelle 7: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation

Faktor-V-L. (FVL)	Orale Kontrazept. (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FVL +	OC -	31/110 (28,18%)	14/166 (8,43%)	4,26 (2,05-9,15)	0,0000218	4,42 (2,21-8,86)	0.0001	4,21 (2,09-8,49)	0.0001
FVL -	OC +	68/147 (42,26%)	68/220 (30,91%)	4,26 (2,05-9,15)	0.0001	4,43 (2,21-8,87)	0.0001	4,22 (2,09-8,49)	0.0001
FVL +	OC +	36/115 (31,30%)	4/156 (2,56%)	17,32 (5,85-68,67)	0.0001	21,52 (7,16-64,68)	0.0001	21,90 (7,23-66,37)	0.0001
FVL -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

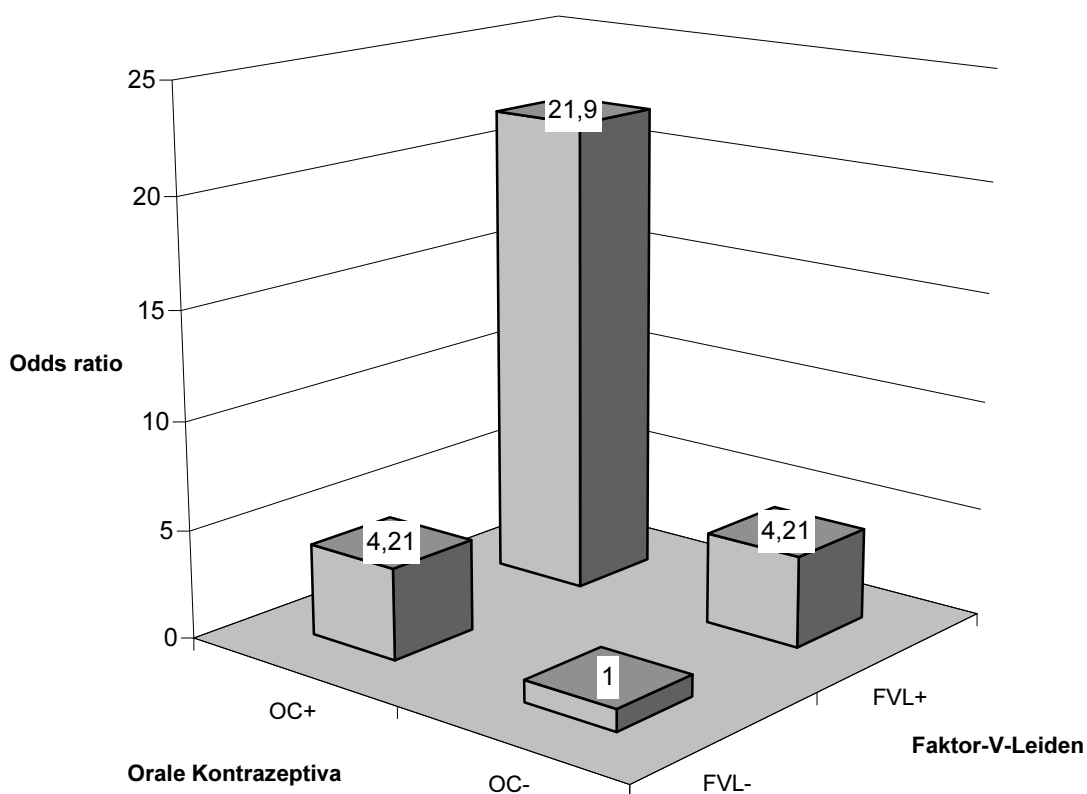


Abbildung 3: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation

Tabelle 8: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Prothrombin-Mutation

Prothrombin-Mutation	Orale Kontrazept. (OC)	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		Fisher exact		Log.Reg.		Log.Reg.
Prothrombin-Mutation +	OC -	5/84 (5,95%)	4/156 (2,56%)	2,40 (0,50-12,42)	0,28	2,62 (0,66-10,33)	0,16	2,41 (0,60-9,63)	0,21
Prothrombin-Mutation -	OC +	68 /147 (42,26%)	68/220 (30,91%)	1,92 (1,22-3,03)	0,004	2,76 (1,69-4,49)	0,0001	2,99 (1,81-4,39)	0,0001
Prothrombin-Mutation +	OC +	10/89 (11,24%)	3/155 (1,94%)	6,41 (1,58-36,99)	0,005	8,29 (2,13-32,26)	0,002	8,22 (2,11-31,96)	0,002
Prothrombin-Mutation -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

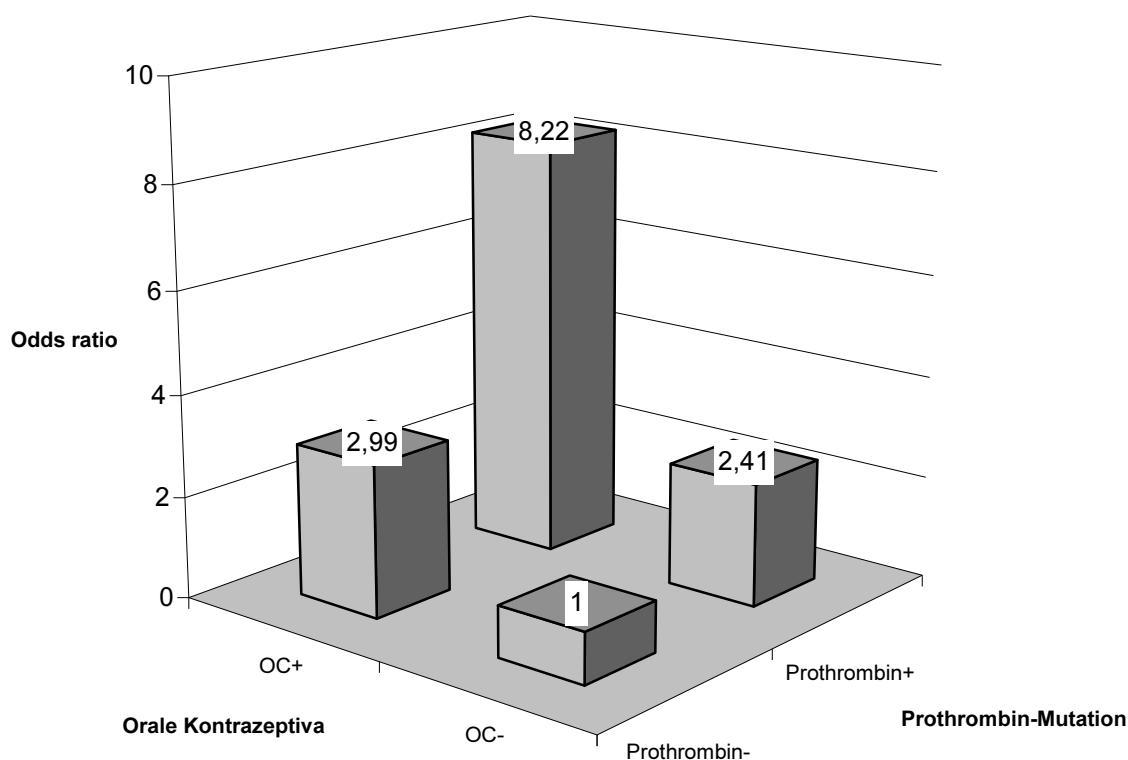


Abbildung 4: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Prothrombin Mutation

Tabelle 9: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Prothrombin-G20210A-Mutation

Prothrombin-Mutation	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log. Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log. Reg.
Prothrombin-Mutation +	OC der 3. Generation -	5/84 (5,95%)	4/156 (2,56%)	2,40 (0,50-12,42)	0,28	2,62 (0,66-10,33)	0,16	2,41 (0,60-9,63)	0,21
Prothrombin-Mutation -	OC der 3. Generation +	29/108 (26,85%)	14/166 (8,43%)	3,98 (1,90-8,61)	0,0001	4,78 (2,37-10,03)	0,0001	5,13 (2,46-10,70)	0,0001
Prothrombin-Mutation +	OC der 3. Generation +	6/85 (7,06%)	2/154 (1,30%)	5,77 (0,99-59,30)	0,02	7,75 (1,47-40,91)	0,01	7,89 (1,49-41,76)	0,01
Prothrombin-Mutation -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

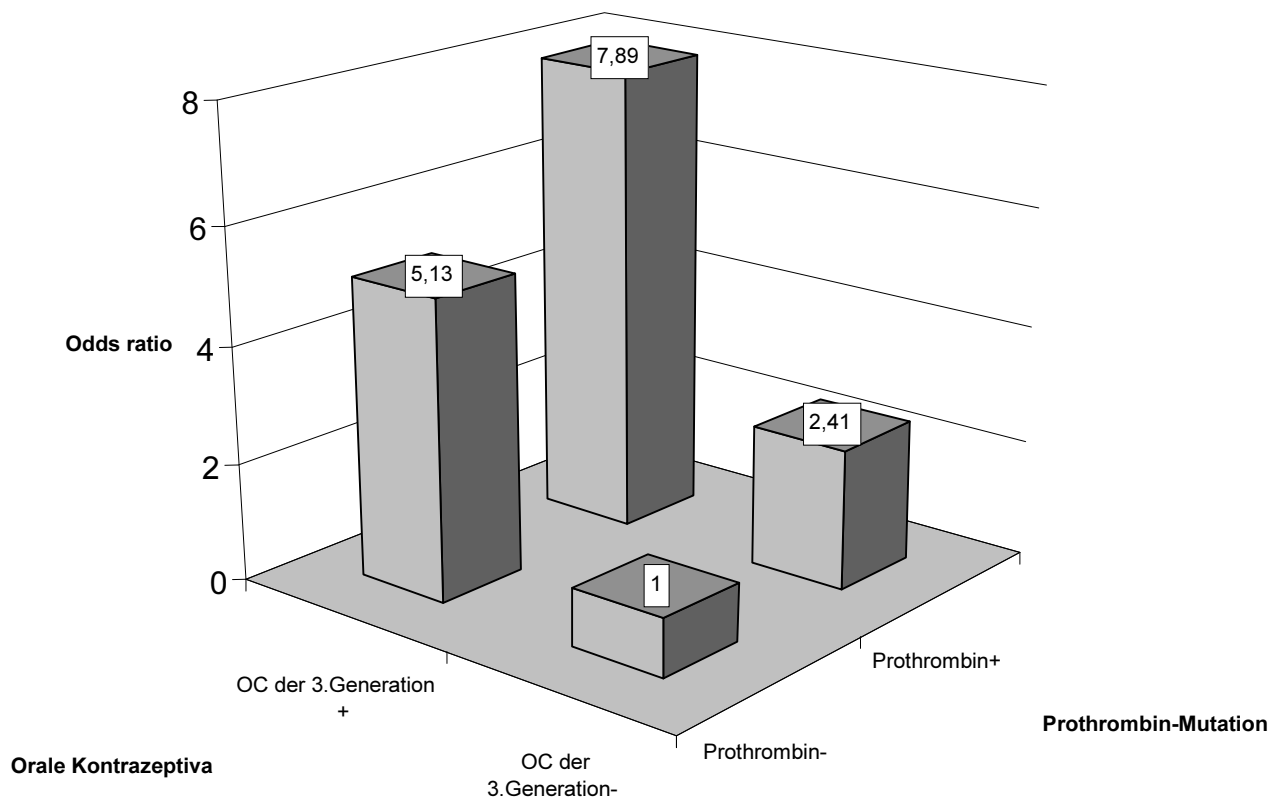


Abbildung 5: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Prothrombin-Mutation

3.3 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit pathologisch veränderter aPTT auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Bei einer verkürzten aPTT in Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva ergab sich eine Odds Ratio von 20,17 (CI: 2,54-159,93; p: 0,004; Tabelle 4). Diese lag hiermit um den Faktor 10 höher als bei einer isoliert verkürzten aPTT (Odds Ratio: 2,26; CI: 1,04-4,92; p: 0,04). Somit findet sich eine 3,3fach übermultiplikative Interaktion bei Kombination beider Risikofaktoren. Die Berechnung der Odds Ratios in den Subgruppen, d.h. in den Gruppen der verschiedenen Präparate oraler Kontrazeptiva konnte aufgrund geringer Fallzahlen keine relevanten Ergebnisse aufzeigen (Anhang Tabelle 3).

Tabelle 10: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer erniedrigten aPTT

aPTT	Orale Kontrazept. (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
aPTT Erniedrigung g +	OC -	17/108 (15,74%)	13/169 (7,69%)	2,24 (0,97-5,26)	0,05	2,28 (1,05-4,92)	0,04	2,26 (1,04-4,92)	0,04
aPTT Erniedrigung g -	OC +	90/181 (49,72%)	73/229 (31,88%)	2,11 (1,38-3,22)	0.0001	2,52 (1,64-3,89)	0.0001	2,71 (1,74-4,23)	0.0001
aPTT Erniedrigung g +	OC +	13/104 (12,50%)	1/157 (0,64%)	22,29 (3,21-952,97)	0.0001	22,95 (2,93-179,99)	0,003	20,17 (2,54-159,93)	0,004
aPTT Erniedrigung g -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

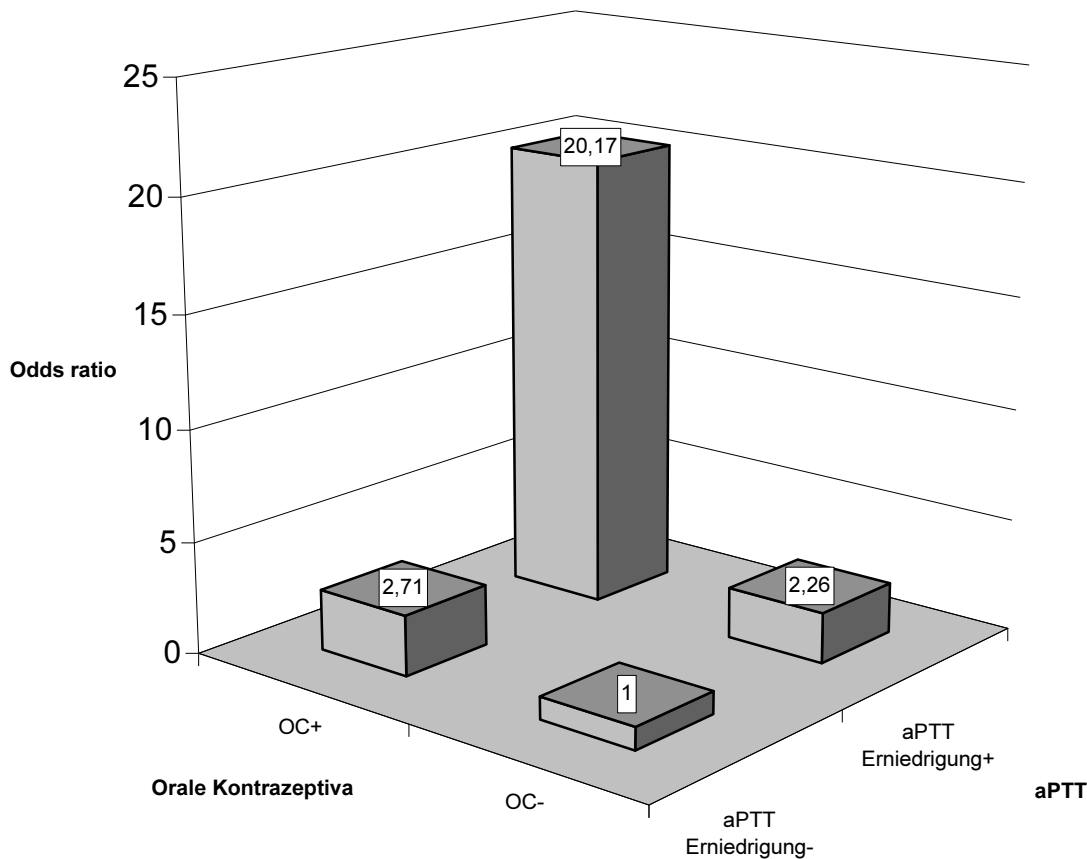


Abbildung 6: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer erniedrigten aPTT

3.4 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Aktivitätserhöhungen der Einzelfaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Im weiteren Verlauf wurde eine Einzelfaktorbestimmung durchgeführt, um zu erfahren, welchen Einfluss eine Erhöhung eines einzelnen Gerinnungsfaktors in Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf die Entstehung thromboembolischer Ereignisse hat. Bezüglich dieser Risikokonstellationen konnten wir feststellen, dass in der Regel eine multiplikative Interaktion zwischen einer Faktorenerhöhung und der Einnahme oraler Kontrazeptiva vorliegt. Exemplarisch dafür konnte bei einer Faktor XII Erhöhung in Kombination mit einer Einnahme oraler Kontrazeptiva eine Odds Ratio von 4,07 gezeigt werden (CI: 2,07-7,98; $p < 0.0001$). Demgegenüber stand eine Odds Ratio von 12,38 bei der Betrachtung des Faktor XIII (CI: 1,49-102,32; $p = 0,02$). Davon abweichend fand sich bei einer Faktor I- und Faktor XI-Erhöhung ein übermultiplikativer Risikoanstieg während der Einnahme von Drittgenerationspräparaten bei allerdings weiten Confidenzintervallen (Faktor I: OR: 39,96; CI: 5,21-306,33; $p = 0,0004$; Faktor XI: 19,74; CI: 2,49-156,72; $p = 0,005$). In den

anderen Subgruppen der oralen Kontrazeptiva ließen sich keine signifikanten Ergebnisse erzielen (Anhang Tabelle 4).

Tabelle 11: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor I Erhöhung

Faktor I	Orale Kontrazept. (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
Faktor I Erhöhung +	OC -	37/122 (30,33%)	21/169 (12,43%)	3,07 (1,62-5,88)	0.0001	3,04 (1,67-5,54)	0,0003	2,88 (1,58-5,28)	0,0006
Faktor I Erhöhung -	OC +	92/177 (51,98%)	71/219 (32,42)	2,26 (1,47-3,47)	0.0001	2,81 (1,79-4,39)	0.0001	2,95 (1,87-4,65)	0.0001
Faktor I Erhöhung +	OC +	31/116 (26,72%)	4/152 (2,63%)	13,49 (4,51-53,92)	0.0001	14,43 (4,86-42,84)	0.0001	14,16 (4,74-42,37)	0.0001
Faktor I Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

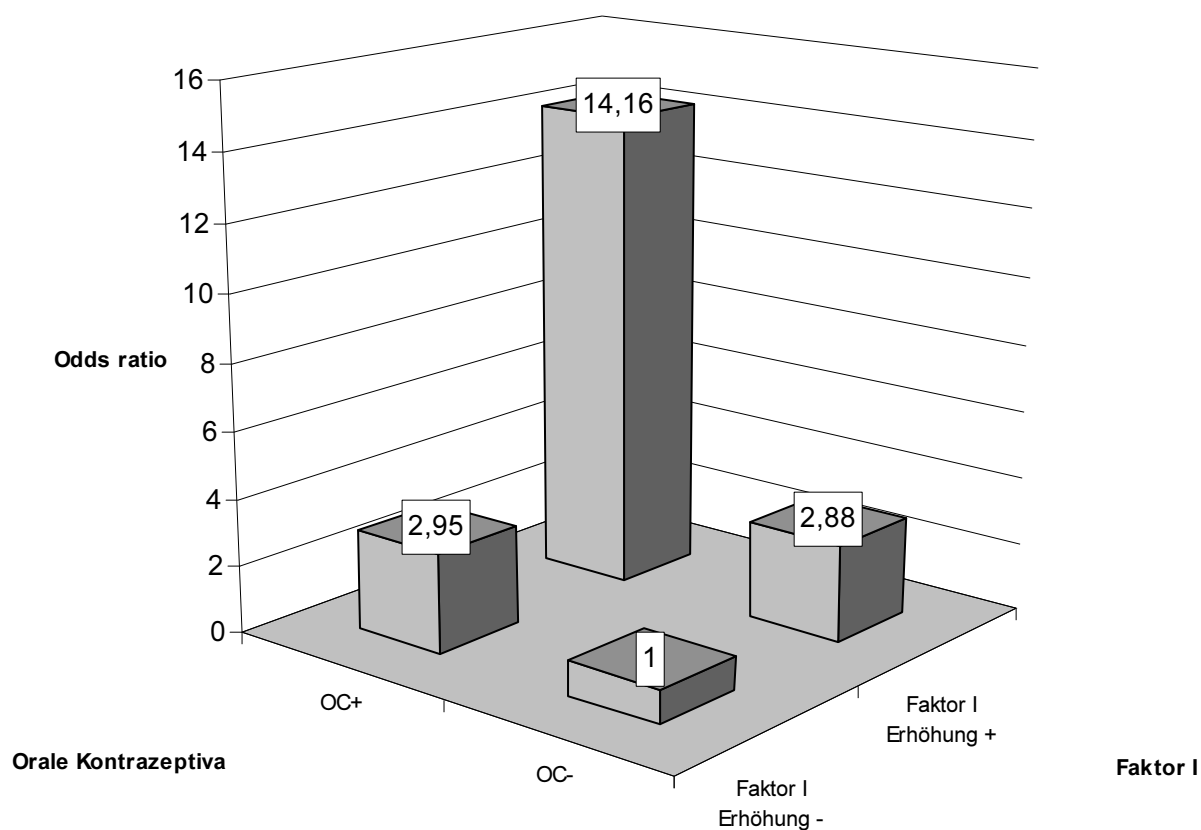


Abbildung 7: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor I Erhöhung

Tabelle 12: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor I Erhöhung

Faktor I (FI)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FI Erhöhung +	OC der 3. Generation -	37/122 (30,33%)	21/169 (12,43%)	3,07 (1,62-5,88)	0.0001	3,04 (1,67-5,54)	0,0003	2,88 (1,58-5,28)	0,0006
FI Erhöhung -	OC der 3. Generation +	40/125 (32,00%)	15/163 (9,20%)	4,64 (2,33-9,56)	0.0001	5,04 (2,58-9,87)	0.0001	5,22 (2,65-10,28)	0.0001
FI Erhöhung +	OC der 3. Generation +	21/106 (19,81%)	1/149 (0,67%)	36,56 (5,62-1522,01)	0.0001	39,35 (5,16-300,08)	0,0004	39,96 (5,21-306,33)	0,0004
FI Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

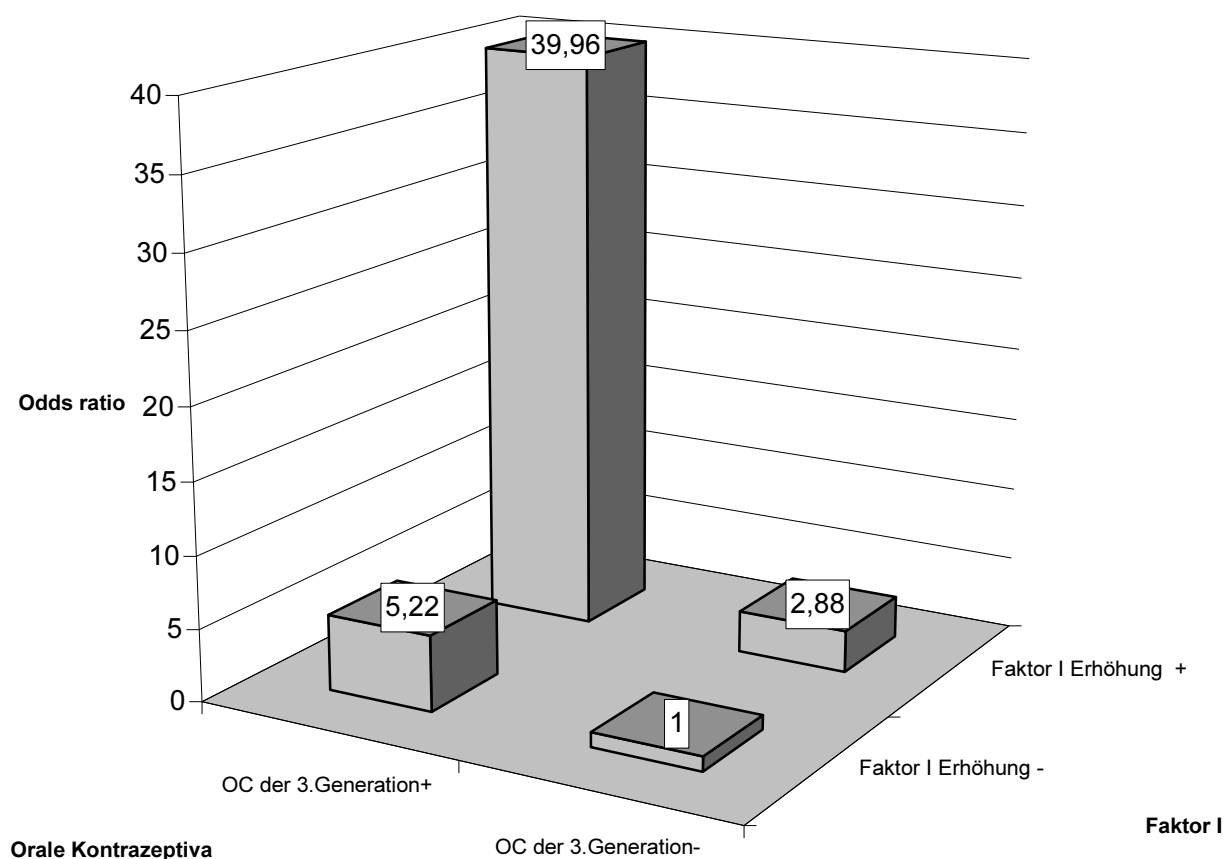


Abbildung 8: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor I Erhöhung

Tabelle 13: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor II Erhöhung

Faktor II (FII)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FII Erhöhung +	OC -	15/104 (14,42%)	18/168 (10,71%)	1,40 (0,62-3,11)	0,45	1,40 (0,67-2,95)	0,37	1,25 (0,59-2,66)	0,57
FII Erhöhung -	OC +	87/176 (49,43%)	68/218 (31,19%)	2,16 (1,39-3,32)	0,0001	2,73 (1,75-4,27)	0,0001	2,87 (1,82-4,52)	0,0001
FII Erhöhung +	OC +	14/103 (13,59%)	7/157 (4,46%)	3,37 (1,21-10,219)	0,01	3,42 (1,33-8,81)	0,01	3,34 (1,29-8,69)	0,01
FII Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

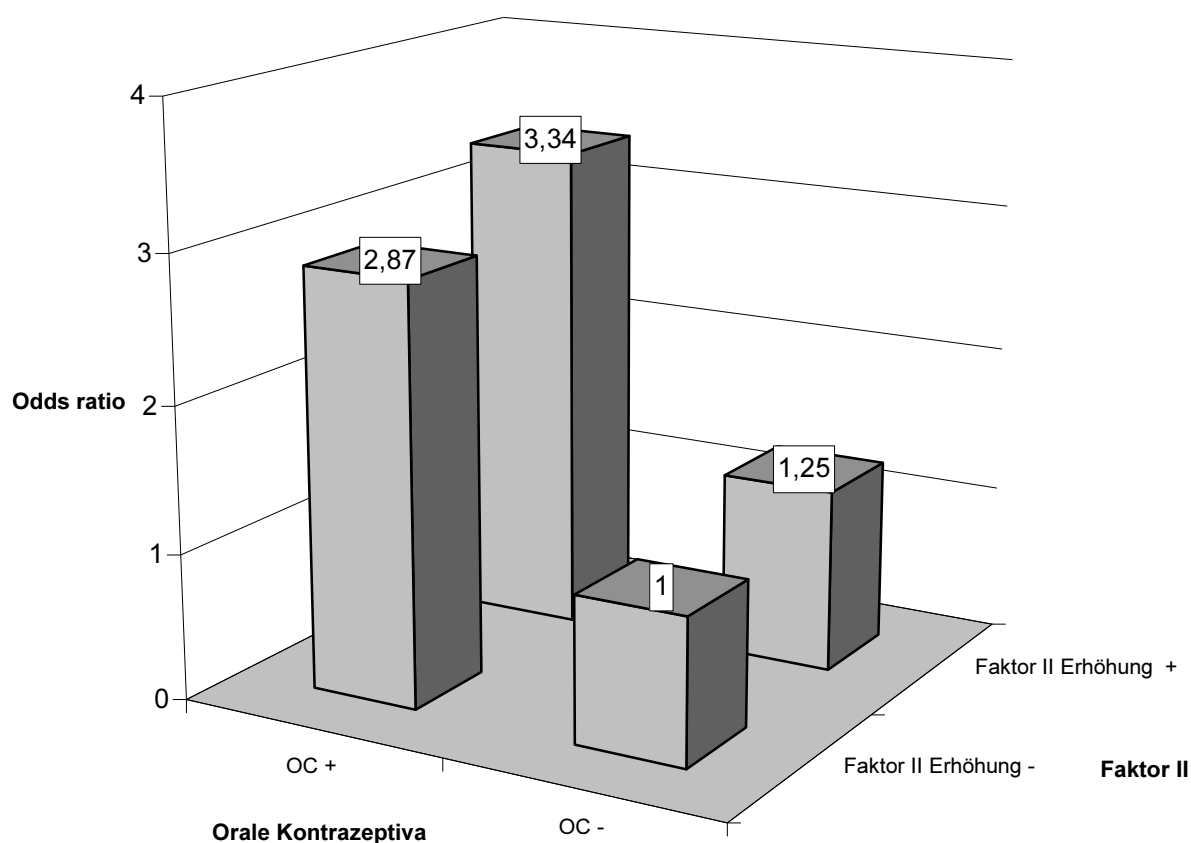


Abbildung 9: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor II Erhöhung

Tabelle 14: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor II Erhöhung

Faktor II (FII)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FII Erhöhung +	OC der 3. Generation -	15/104 (14,42%)	18/168 (10,71%)	1,40 (0,62-3,11)	0,45	1,40 (0,67-2,95)	0,37	1,25 (0,59-2,66)	0,57
FII Erhöhung -	OC der 3. Generation +	44/133 (33,08%)	14/164 (8,54%)	5,29 (2,65-11,02)	0,0001	5,64 (2,88-11,04)	0,0001	5,93 (3,01-11,71)	0,0001
FII Erhöhung +	OC der 3. Generation +	9/98 (9,18%)	2/152 (1,32%)	7,58 (1,51-73,12)	0,008	8,02 (1,68-38,17)	0,009	7,51 (1,56-36,07)	0,01
FII Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

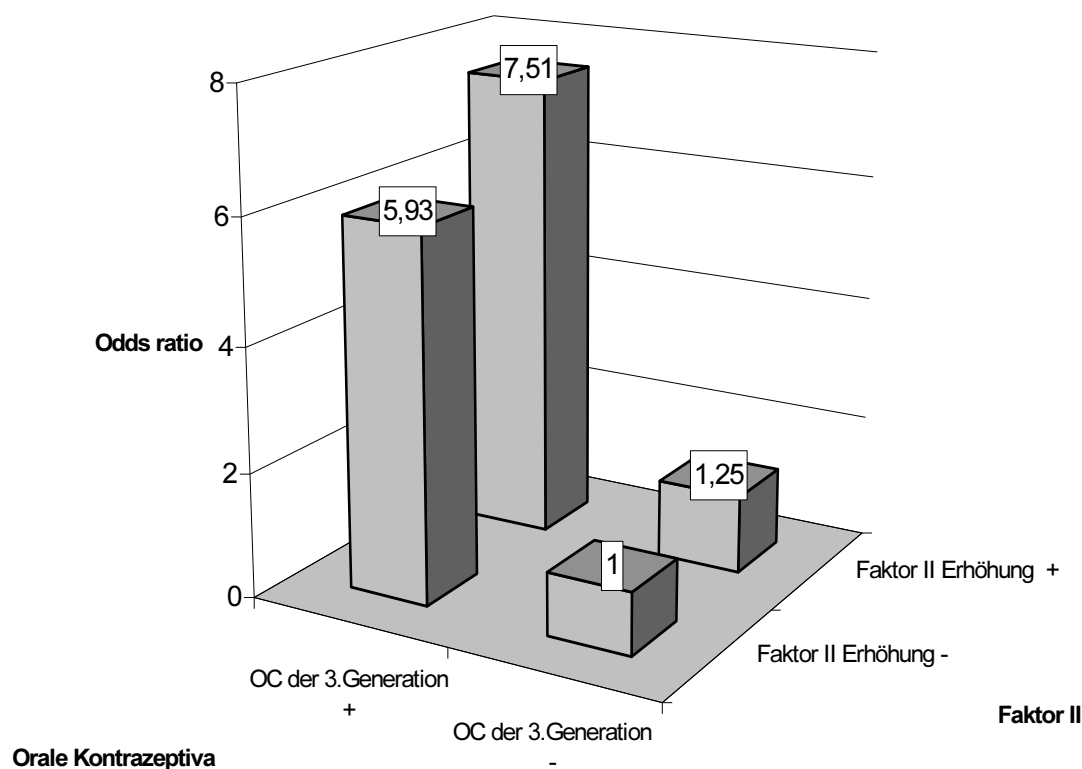


Abbildung 10: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor II Erhöhung

Tabelle 15: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor VIII Erhöhung

Faktor VIII (FVIII)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FVIII Erhöhung +	OC -	25/119 (21,01%)	15/168 (8,93%)	2,71 (1,29-5,82)	0,005	2,74 (1,37-5,46)	0,004	2,40 (1,18-4,88)	0,02
FVIII Erhöhung -	OC +	91/185 (49,19%)	64/127 (29,49%)	2,31 (1,50-3,56)	0,0001	3,08 (1,95-4,88)	0,0001	3,24 (2,03-5,16)	0,0001
FVIII Erhöhung +	OC +	32/126 (25,40%)	11/164 (6,71%)	4,74 (2,19-10,87)	0,0001	5,35 (2,53-11,29)	0,0001	5,13 (2,42-10,87)	0,0001
FVIII Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

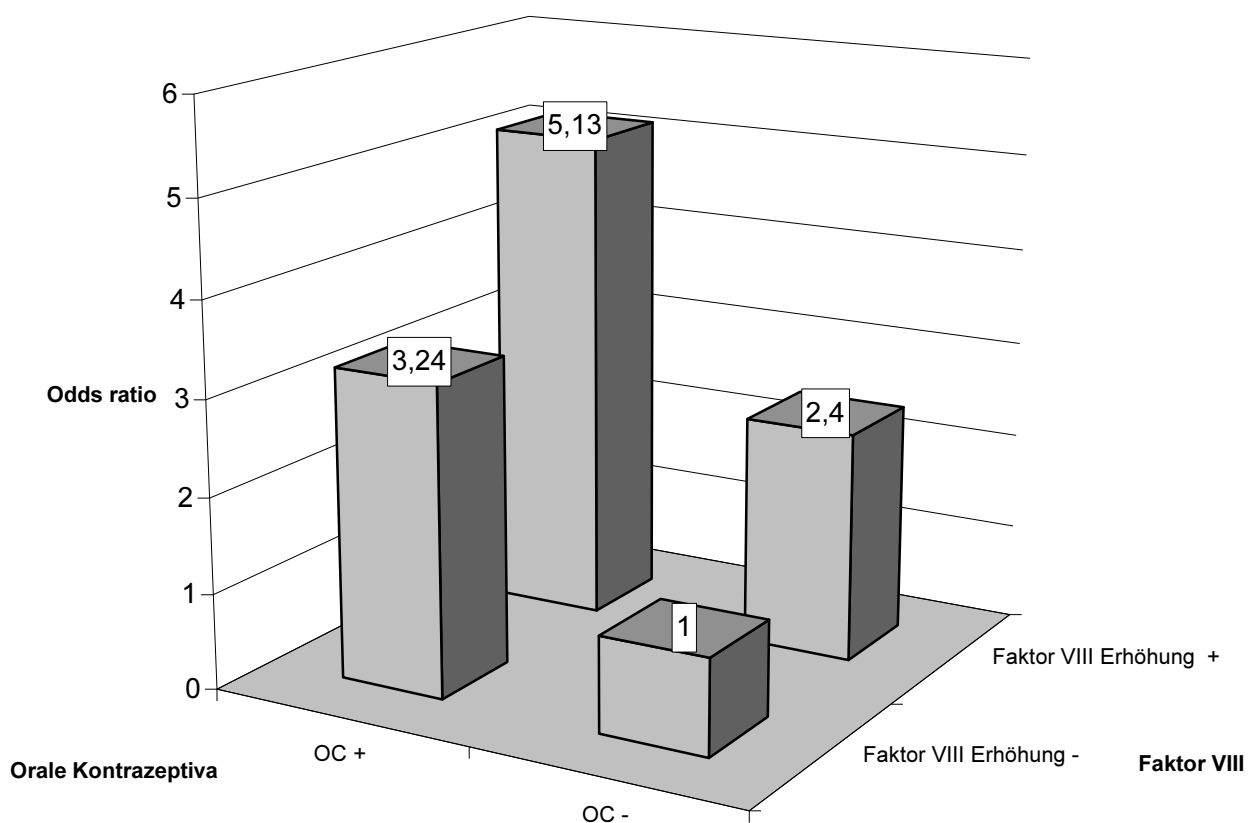


Abbildung 11: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor VIII Erhöhung

Tabelle 16: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor VIII Erhöhung

Faktor VIII (FVIII)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FVIII Erhöhung +	OC der 3. Generation -	25/119 (21,01%)	15/168 (8,93%)	2,71 (1,29-5,82)	0,005	2,74 (1,37-5,46)	0,004	2,40 (1,18-4,88)	0,02
FVIII Erhöhung -	OC der 3. Generation +	48/142 (33,80%)	14/167 (8,38%)	5,58 (2,83-11,52)	0,0001	6,59 (3,36-12,97)	0,0001	6,74 (3,42-13,31)	0,0001
FVIII Erhöhung +	OC der 3. Generation +	13/107 (12,15%)	2/155 (1,29%)	10,58 (2,29-97,84)	0,0001	12,55 (2,72-57,82)	0,001	12,33 (2,67-56,91)	0,001
FVIII Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

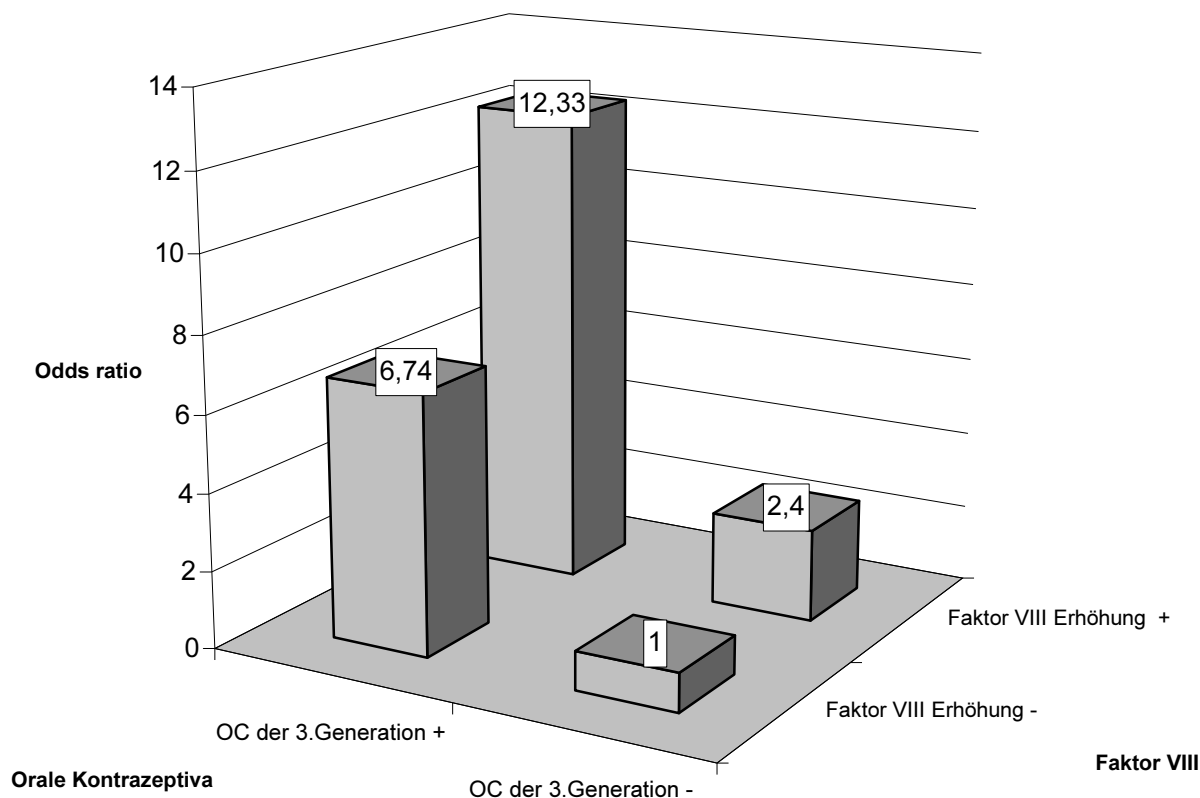


Abbildung 12: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor VIII Erhöhung

Tabelle 17: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor IX Erhöhung

Faktor IX (FIX)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FIX Erhöhung +	OC -	15/100 (15,00%)	14/154 (9,09%)	1,76 (0,75-4,15)	0,16	1,75 (0,80-3,81)	0,16	1,62 (0,74-3,55)	0,23
FIX Erhöhung -	OC +	73/158 (46,20%)	58/198 (29,29%)	2,07 (1,31-3,29)	0,001	2,49 (1,55-3,98)	0,0001	2,58 (1,60-4,14)	0,0001
FIX Erhöhung +	OC +	26/111 (23,42%)	8/148 (5,41%)	5,35 (2,21-14,23)	0,0001	5,49 (2,37-12,76)	0,0001	5,49 (2,36-12,79)	0,0001
FIX Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

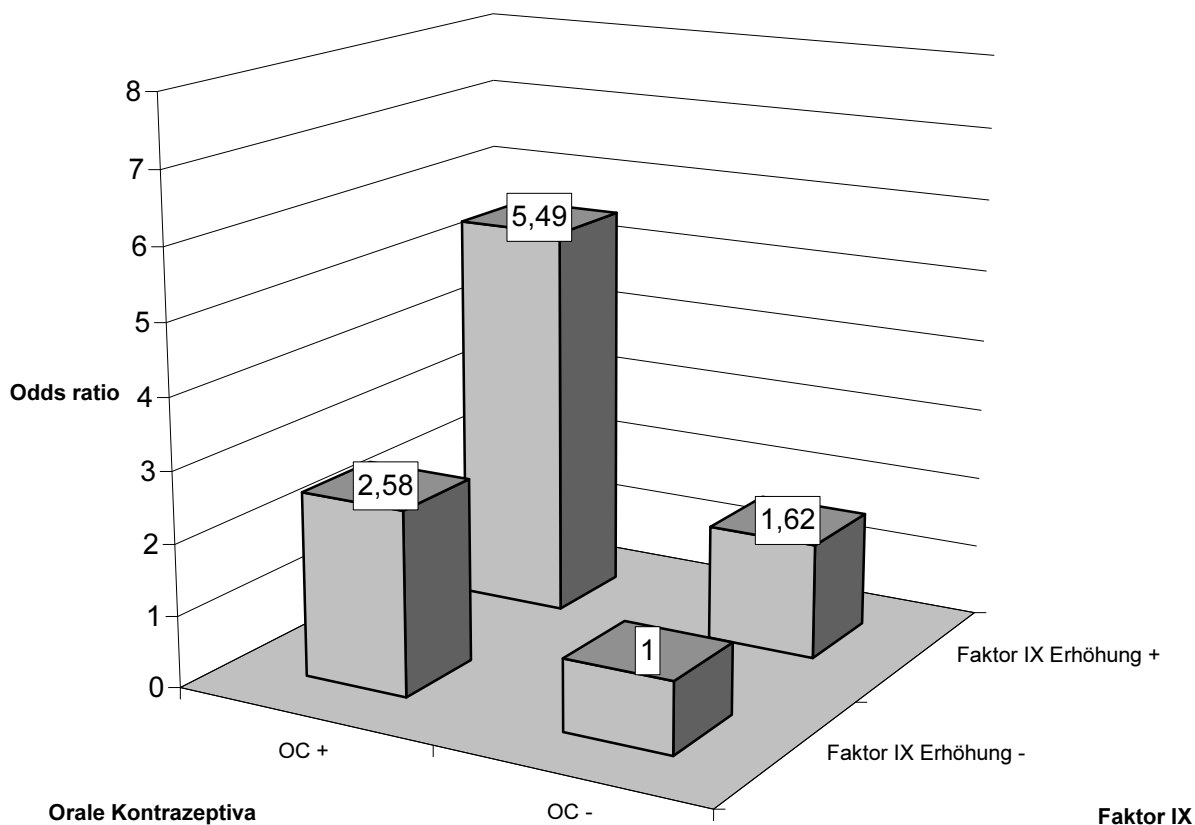


Abbildung 13: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor IX Erhöhung

Tabelle 18: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor IX Erhöhung

Faktor IX (FIX)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FIX Erhöhung +	OC der 3. Generation -	15/100 (15,00%)	14/154 (9,09%)	1,76 (0,75-4,15)	0,16	1,75 (0,80-3,81)	0,16	1,62 (0,74-3,55)	0,23
FIX Erhöhung -	OC der 3. Generation +	37/122 (30,33%)	14/154 (9,09%)	4,35 (2,14-9,20)	0,0001	4,57 (2,29-9,13)	0,0001	4,63 (2,31-9,27)	0,0001
FIX Erhöhung +	OC der 3. Generation +	15/100 (15,00%)	2/142 (1,41%)	12,35 (2,74-112,94)	0,0001	12,50 (2,79-56,13)	0,001	13,33 (2,96-60,16)	0,0008
FIX Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

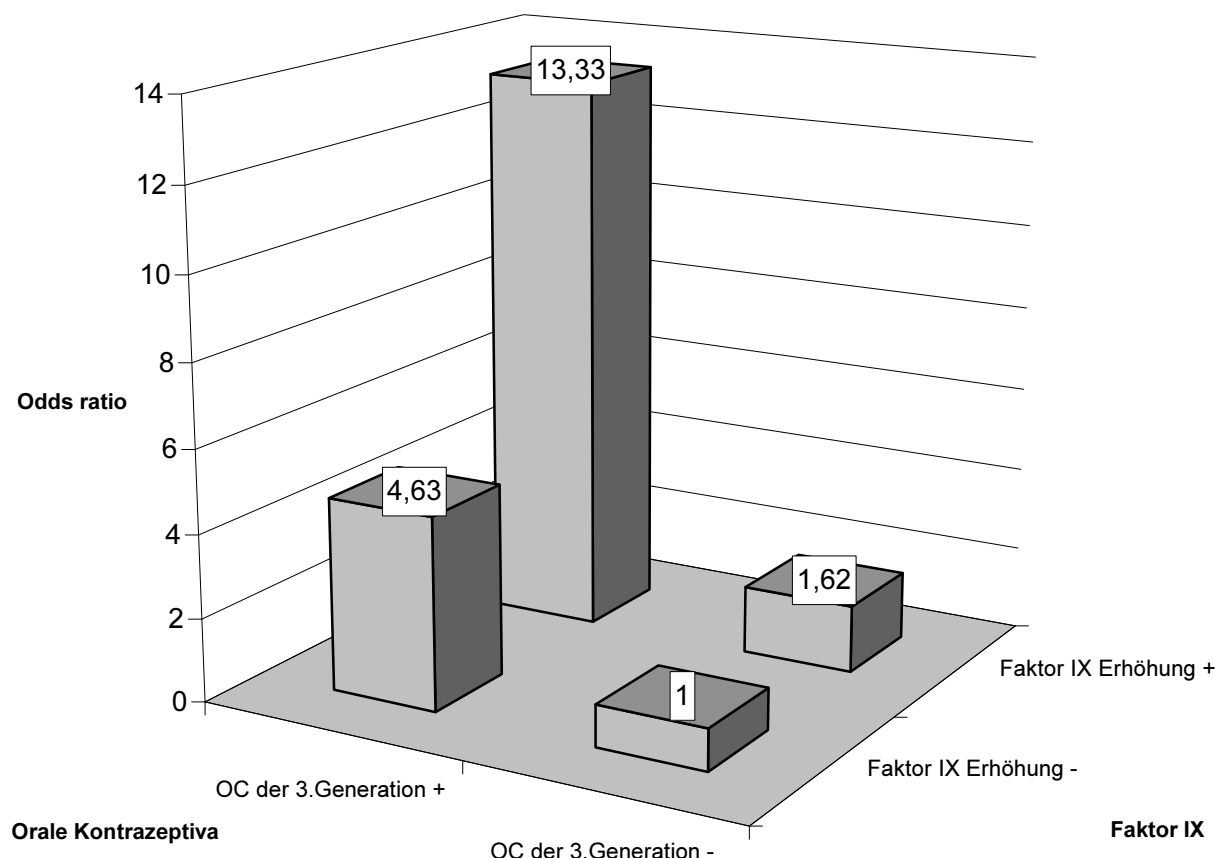


Abbildung 14: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor IX Erhöhung

Tabelle 19: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor X Erhöhung

Faktor X (FX)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FX Erhöhung +	OC -	8/104 (7,69%)	13/166 (7,83%)	0,98 (0,34-2,66)	1	0,98 (0,39-2,45)	0,96	0,90 (9,35-2,29)	0,83
FX Erhöhung -	OC +	70/166 (42,17%)	59/212 (27,83%)	1,89 (1,20-2,98)	0,004	2,21 (1,39-3,51)	0,0007	2,33 (1,46-3,71)	0,0004
FX Erhöhung +	OC +	32/128 (25,00%)	12/165 (7,27%)	4,25 (2,00-9,48)	0,0001	4,45 (2,17-9,15)	0,0001	4,65 (2,24-9,67)	0,0001
FX Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

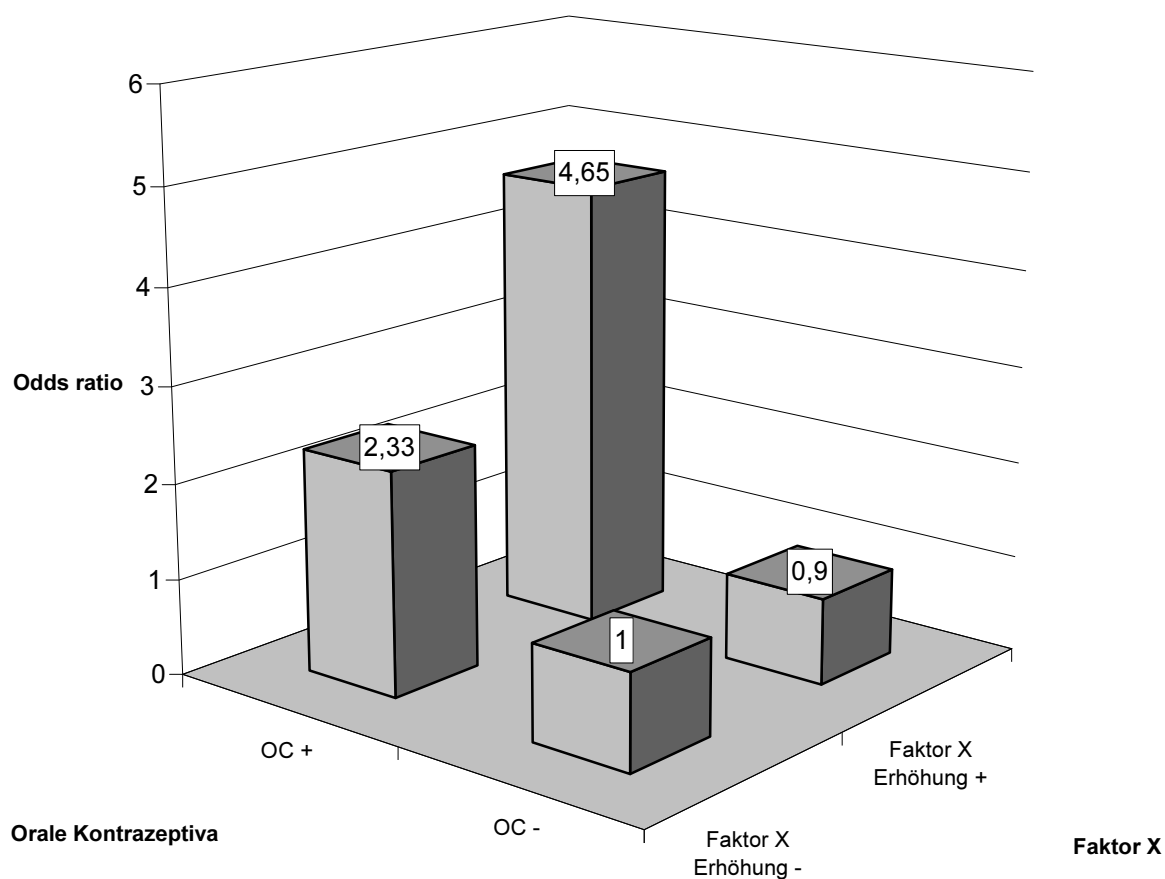


Abbildung 15: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor X Erhöhung

Tabelle 20: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor XI Erhöhung

Faktor XI (FXI)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FXI Erhöhung +	OC -	15/84 (17,86%)	10/101 (9,90%)	1,98 (0,77-5,23)	0,13	1,95 (0,83-4,26)	0,13	1,80 (0,75-4,32)	0,18
FXI Erhöhung -	OC +	61/130 (46,92%)	35/126 (27,78%)	2,29 (1,32-4,01)	0,002	2,73 (1,55-4,79)	0,0005	3,21 (1,78-5,80)	0,0001
FXI Erhöhung +	OC +	31/100 (31,00%)	4/95 (4,21%)	10,22 (3,35-41,28)	0,0001	11,05 (3,69-33,09)	0,0001	11,97 (3,94-36,40)	0,0001
FXI Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

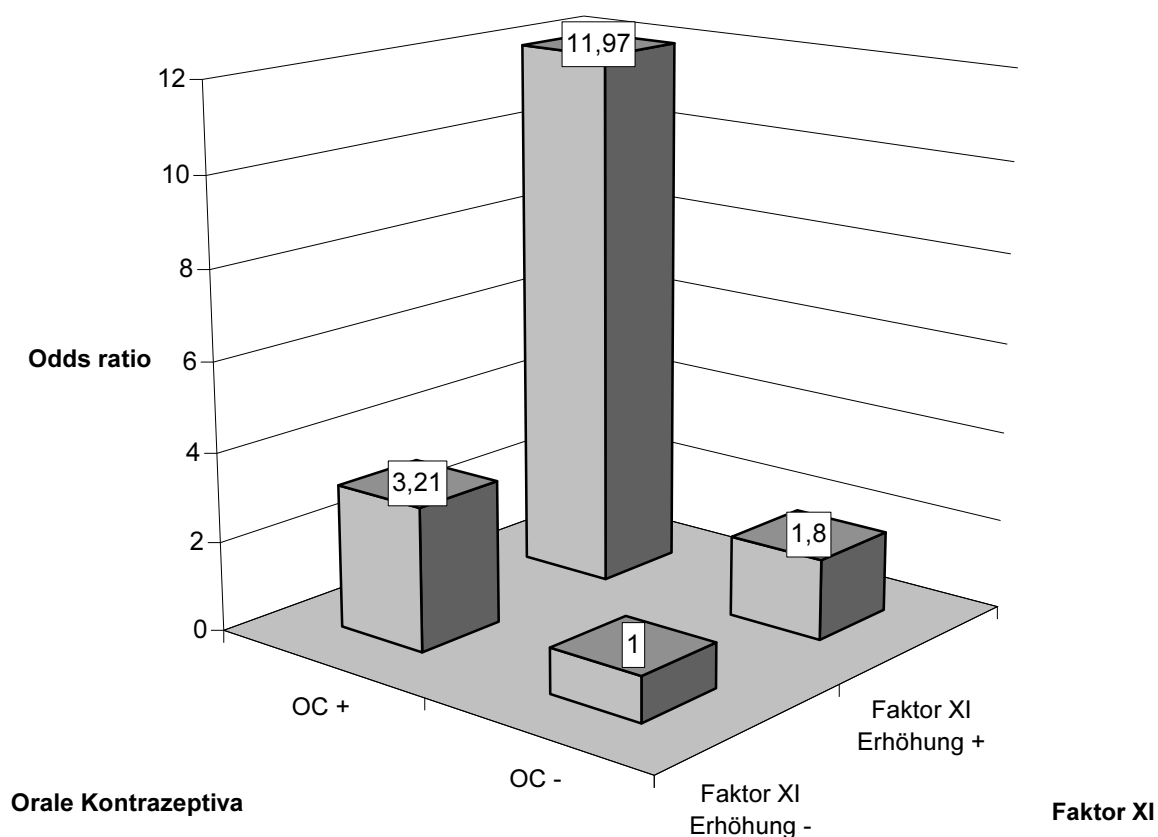


Abbildung 16: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor XI Erhöhung

Tabelle 21: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor XI Erhöhung

Faktor XI (FXI)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FXI Erhöhung +	OC der 3. Generation -	15/84 (17,86%)	10/101 (9,90%)	1,98 (0,77-5,23)	0,13	1,95 (0,83-4,26)	0,13	1,80 (0,75-4,32)	0,18
FXI Erhöhung -	OC der 3. Generation +	32/101 (31,68%)	7/98 (7,14%)	6,03 (2,41-17,02)	0,0001	6,67 (2,71-16,38)	0,0001	7,71 (3,07-19,39)	0,0001
FXI Erhöhung +	OC der 3. Generation +	13/82 (15,85%)	1/92 (1,09%)	17,14 (2,43-736,41)	0,0001	18,47 (2,34-145,49)	0,005	19,74 (2,49-156,72)	0,005
FXI Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

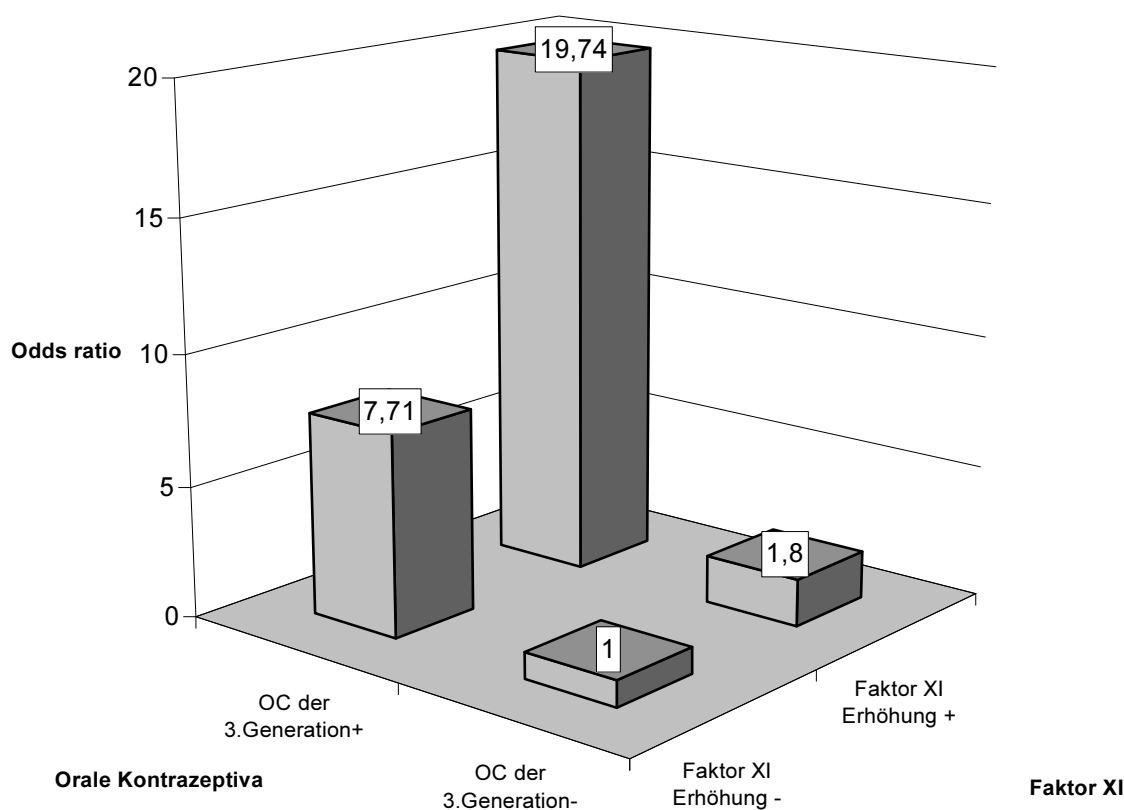


Abbildung 17: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor XI Erhöhung

Tabelle 22: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor XII Erhöhung

Faktor XII (FXII)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FXII Erhöhung +	OC -	12/121 (9,92%)	11/166 (6,63%)	1,55 (0,60-4,03)	0,38	1,59 (0,68-3,75)	0,29	1,46 (0,61-3,48)	0,39
FXII Erhöhung -	OC +	86/195 (44,10%)	57/212 (26,89%)	2,15 (1,39-3,32)	0,0001	2,72 (1,72-4,29)	0,0001	2,90 (1,82-4,63)	0,0001
FXII Erhöhung +	OC +	37/146 (25,34%)	14/169 (8,28%)	3,76 (1,87-7,87)	0,0001	4,07 (2,08-7,97)	0,0001	4,07 (2,07-7,98)	0,0001
FXII Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

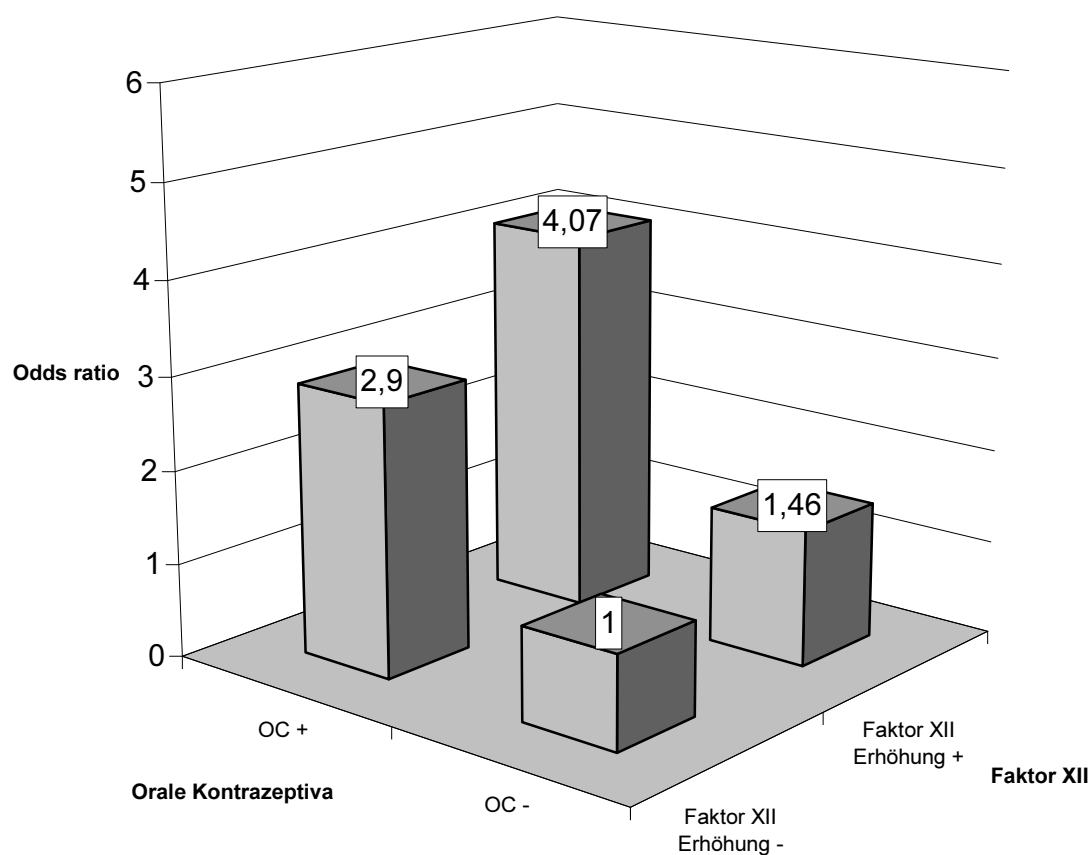


Abbildung 18: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor XII Erhöhung

Tabelle 23: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor XII Erhöhung

Faktor XII (FXII)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FXII Erhöhung +	OC der 3. Generation -	12/121 (9,92%)	11/166 (6,63%)	1,55 (0,60-4,03)	0,38	1,59 (0,68-3,75)	0,29	1,46 (0,61-3,48)	0,39
FXII Erhöhung -	OC der 3. Generation +	38/147 (25,85%)	11/166 (6,63%)	4,91 (2,32-11,09)	0,0001	5,56 (2,65-11,64)	0,17	5,76 (2,74-12,12)	0,0001
FXII Erhöhung +	OC der 3. Generation +	23/132 (17,42%)	5/160 (3,13%)	6,54 (2,32-22,58)	0,0001	7,13 (2,61-19,51)	0,0001	7,29 (2,65-20,06)	0,0001
FXII Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

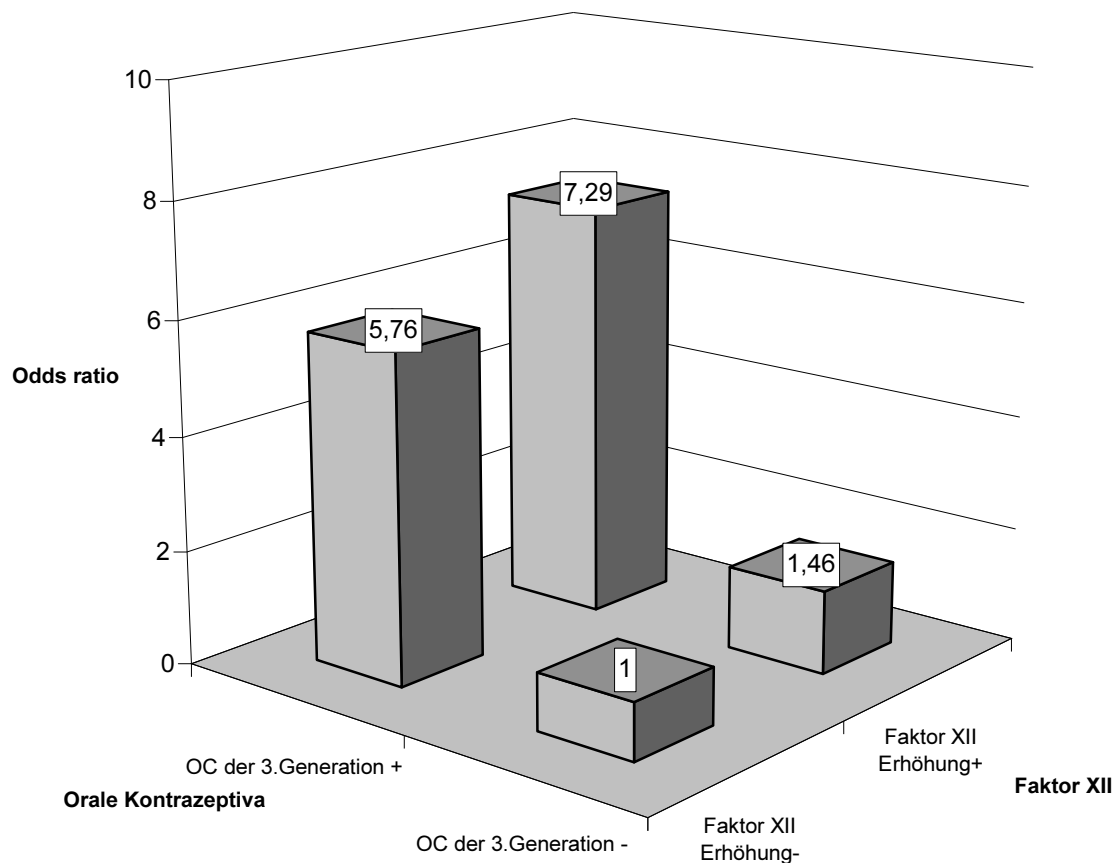


Abbildung 19: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor XII Erhöhung

Tabelle 24: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor XIII Erhöhung

Faktor XIII (FXIII)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
FXIII Erhöhung +	OC -	15/102 (14,71%)	18/125 (14,40%)	1,02 (0,45-2,29)	1	0,93 (0,44-2,00)	0,86	1,04 (0,48-2,26)	0,92
FXIII Erhöhung -	OC +	102/189 (53,97%)	55/162 (33,95%)	2,28 (1,45-3,60)	0,0001	2,91 (1,82-4,67)	0,0001	3,31 (2,03-5,41)	0,0001
FXIII Erhöhung +	OC +	8/95 (8,42%)	1/108 (0,93%)	9,84 (1,27-440,56)	0,01	10,47 (1,28-85,74)	0,03	12,38 (1,49-102,32)	0,02
FXIII Erhöhung-	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

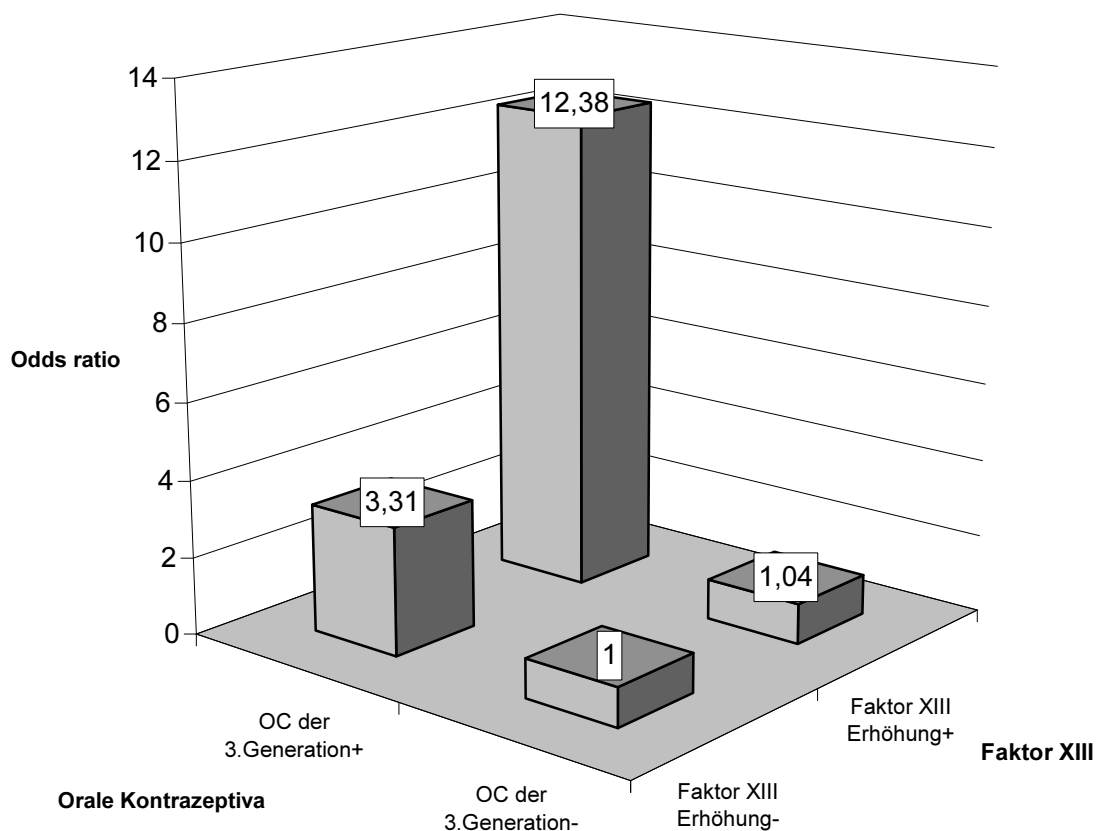


Abbildung 20: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Faktor XIII Erhöhung

Tabelle 25: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer von-Willebrand-Faktor Erhöhung

von-Willebrand-Faktor (vwf)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
vwf Erhöhung +	OC -	29/104 (27,88%)	14/155 (9,03%)	3,89 (1,85-8,45)	0.0001	3,99 (1,98-8,04)	0,0001	3,27 (1,59-6,72)	0,001
vwf Erhöhung -	OC +	79/154 (51,30%)	55/196 (28,06%)	2,70 (1,69-4,31)	0.0001	3,33 (2,05-5,42)	0.0001	3,51 (2,14-5,76)	0.0001
vwf Erhöhung +	OC +	31/106 (29,25%)	8/149 (5,37%)	7,29 (3,06-19,14)	0.0001	8,20 (3,51-19,16)	0.0001	7,65 (3,26-17,95)	0.0001
vwf Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

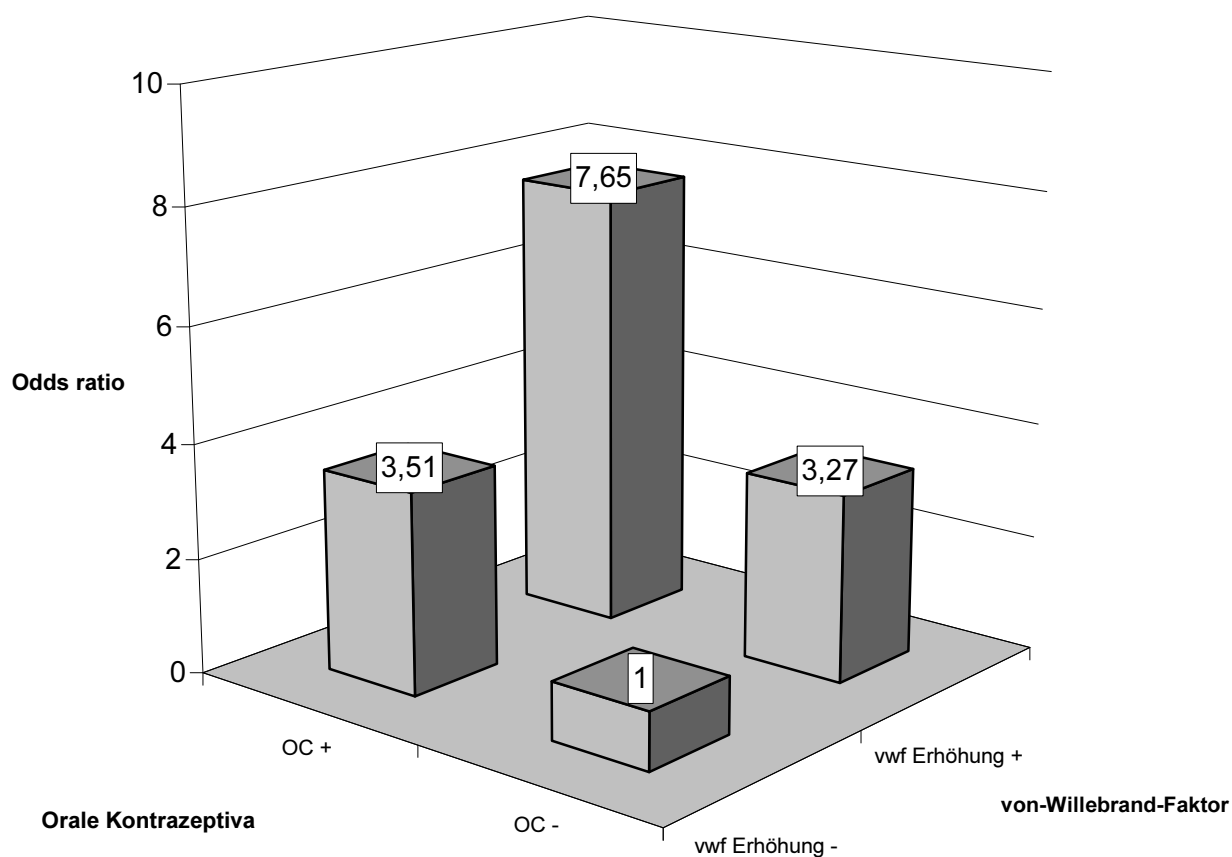


Abbildung 21: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer von-Willebrand-Faktor Erhöhung

Tabelle 26: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer von-Willebrand-Faktor Erhöhung

von-Willebrand-Faktor	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
vwf Erhöhung +	OC der 3. Generation -	29/104 (27,88%)	14/155 (9,03%)	3,89 (1,85-8,45)	0.0001	3,99 (1,98-8,04)	0,0001	3,27 (1,59-6,72)	0,001
vwf Erhöhung -	OC der 3. Generation +	37/112 (33,04%)	11/152 (7,24%)	6,32 (2,93-14,47)	0.0001	7,11 (3,34-15,15)	0.0001	7,29 (3,41-15,61)	0.0001
vwf Erhöhung +	OC der 3. Generation +	19/94 (20,21%)	2/143 (1,40%)	17,86 (4,09-160,50)	0.0001	19,84 (4,44-88,68)	0.0001	18,89 (4,22-84,59)	0,0001
vwf Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

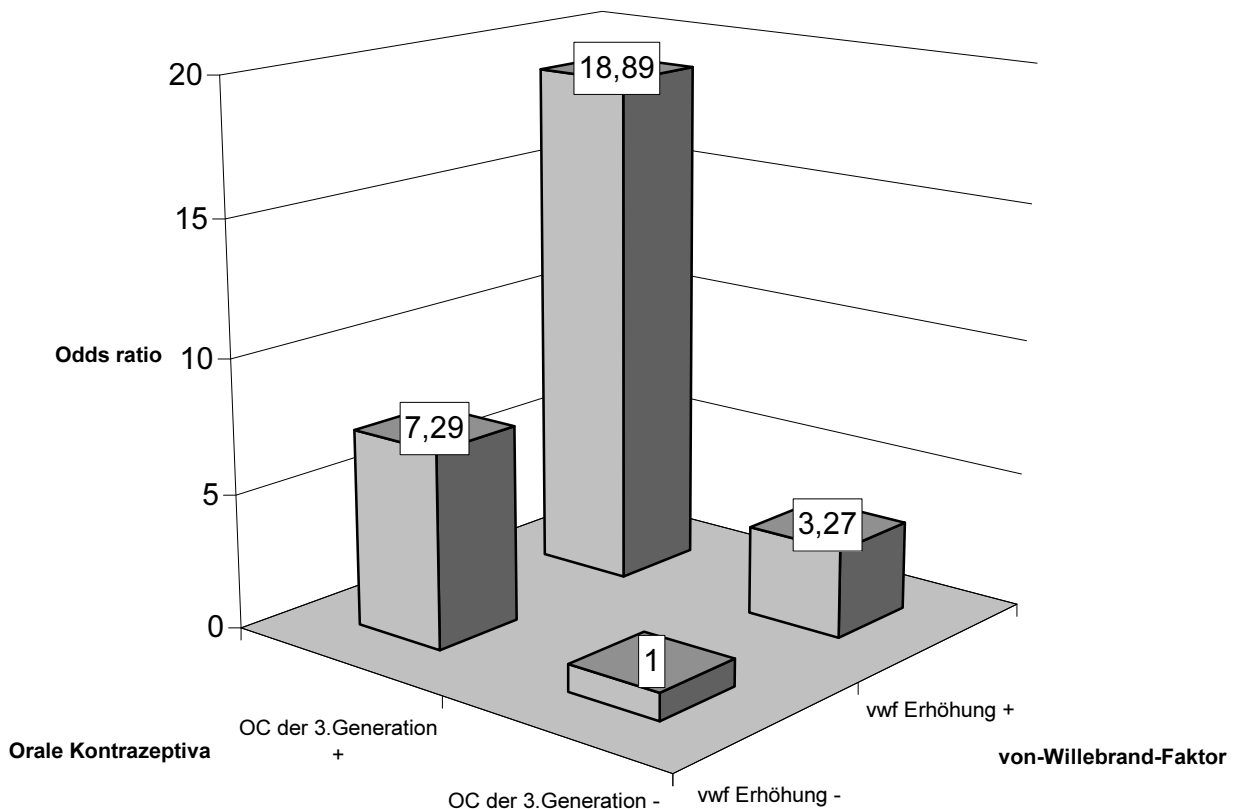


Abbildung 22: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer von-Willebrand-Faktor Erhöhung

3.5 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Einen großen Stellenwert bei der Entstehung bzw. bei der Prophylaxe einer Thrombose unter oraler Kontrazeption besitzt die Familienanamnese. Wir unterschieden die Verwandten 1.Grades (Eltern, Geschwister) von den Verwandten 2.Grades (Onkel, Tanten, Großeltern).

Eine positive Familienanamnese bezüglich Verwandten 1.Grades gab es in beiden Gruppen. Im Patientenkollektiv lag der Anteil bei 35,43 % gegenüber 7,64 % im Kontrollkollektiv (Odds Ratio: 8,27; CI: 4,03-16,97; p:0.0001). Die Odds Ratio lag damit um den fast 3-fachen Wert höher als bei einer positiven Familienanamnese ohne zusätzliche Einnahme oraler Kontrazeptiva (Odds Ratio: 2,89; CI: 1,63-5,11; p: 0,003). Noch deutlicher wurde der Unterschied allerdings dann, wenn speziell Drittgenerationspräparate eingenommen wurden. Hier stieg die Odds Ratio auf 26,48 an (CI: 6,03-116,26; p: 0.0001). Thromboembolische Ereignisse bei Verwandten 1. oder 2.Grades traten bei 46,27 % der Patientinnen und 16,98 %

der Kontrollpersonen auf (Odds Ratio: 5,24; CI: 2,94-9,35; p: 0.0001). Bei einer alleinigen positiven Familienanamnese 1. oder 2. Grades ohne zusätzliche Einnahme oraler Kontrazeptiva lag ein 2,5-fach erhöhtes Risiko vor (OR: 2,4). Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva der 3. Generation die Odds Ratio nochmal deutlich steigert (Odds Ratio: 18,37; CI: 6,11-55,28; p: 0.0001). Die Prävalenz des Auftretens von Thrombosen und/oder Lungenarterienembolien in beiden Verwandtengraden war in beiden untersuchten Kollektiven selten, es konnten dennoch signifikante Resultate erzielt werden. Das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden lag hier bei zusätzlicher Einnahme oraler Kontrazeptiva bei 28,59 (CI: 3,71-220,52; p: 0,001). Alle weiteren Untersuchungen, speziell in den Subgruppen der oralen Kontrazeptiva ergaben keine signifikanten Ergebnisse und werden im Anhang dargestellt.

In einer multivariaten Analyse mittels logistischer Regression konnte außerdem gezeigt werden, dass die einzelnen Risikofaktoren (Einnahme oraler Kontrazeptiva, positive Familienanamnese, Faktor-V-Leiden-Mutation) einen jeweils unabhängigen Einfluß auf das Thromboserisiko besitzen (Tabelle 32 und 33).

Tabelle 27: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1. Grades

Verwandte 1. Grades	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
Verwandte 1. Grades +	OC -	41/123 (33,33%)	26/171 (15,20%)	2,79 (1,54-5,10)	0.0001	2,75 (1,57-4,83)	0,0004	2,89 (1,63-5,11)	0,0003
Verwandte 1. Grades -	OC +	78/160 (48,75%)	63/208 (30,29%)	2,19 (1,39-3,44)	0.0001	3,00 (1,86-4,85)	0.0001	3,29 (1,99-5,42)	0.0001
Verwandte 1. Grades +	OC +	45/127 (35,43%)	12/127 (7,64%)	6,63 (3,21-14,49)	0.0001	7,10 (3,52-14,38)	0.0001	8,27 (4,03-16,97)	0.0001
Verwandte 1. Grades -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

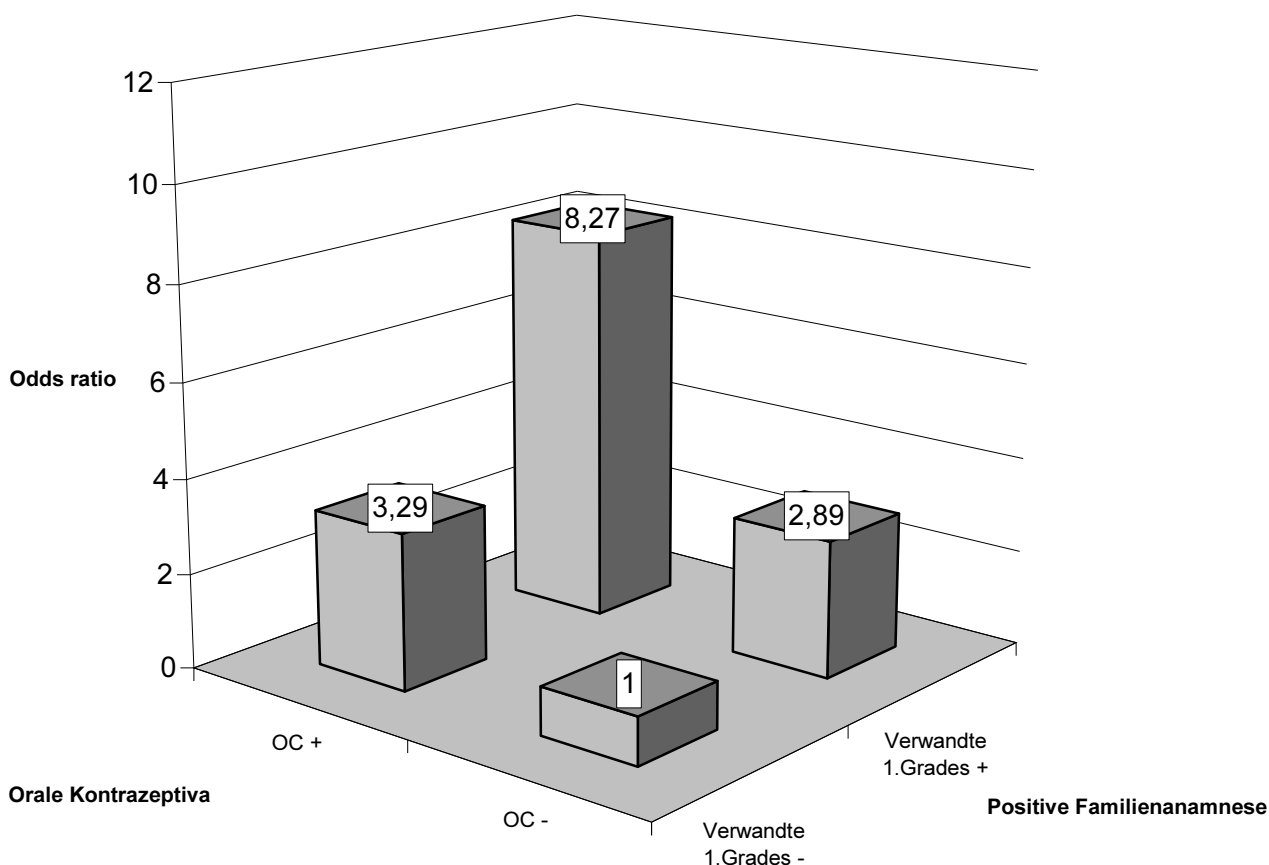


Abbildung 23: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1.Grades

Tabelle 28: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1.Grades

Verwandte 1.Grades	OC der 3. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Verwandte 1. Grades +	OC der 3. Generation -	41/123 (33,33%)	26/171 (15,20%)	2,79 (1,54-5,10)	0.0001	2,75 (1,57-4,83)	0,0004	2,89 (1,63-5,11)	0,0003
Verwandte 1. Grades -	OC der 3. Generation +	36/118 (30,51%)	14/159 (30,51%)	4,55 (2,23-9,64)	0.0001	5,47 (2,69-11,11)	0.0001	6,08 (2,92-12,65)	0.0001
Verwandte 1. Grades +	OC der 3. Generation +	25/107 (23,36%)	2/147 (1,36%)	22,14 (5,24-195,29)	0.0001	23,70 (5,44-103,19)	0.0001	26,48 (6,03-116,26)	0.0001
Verwandte 1. Grades -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

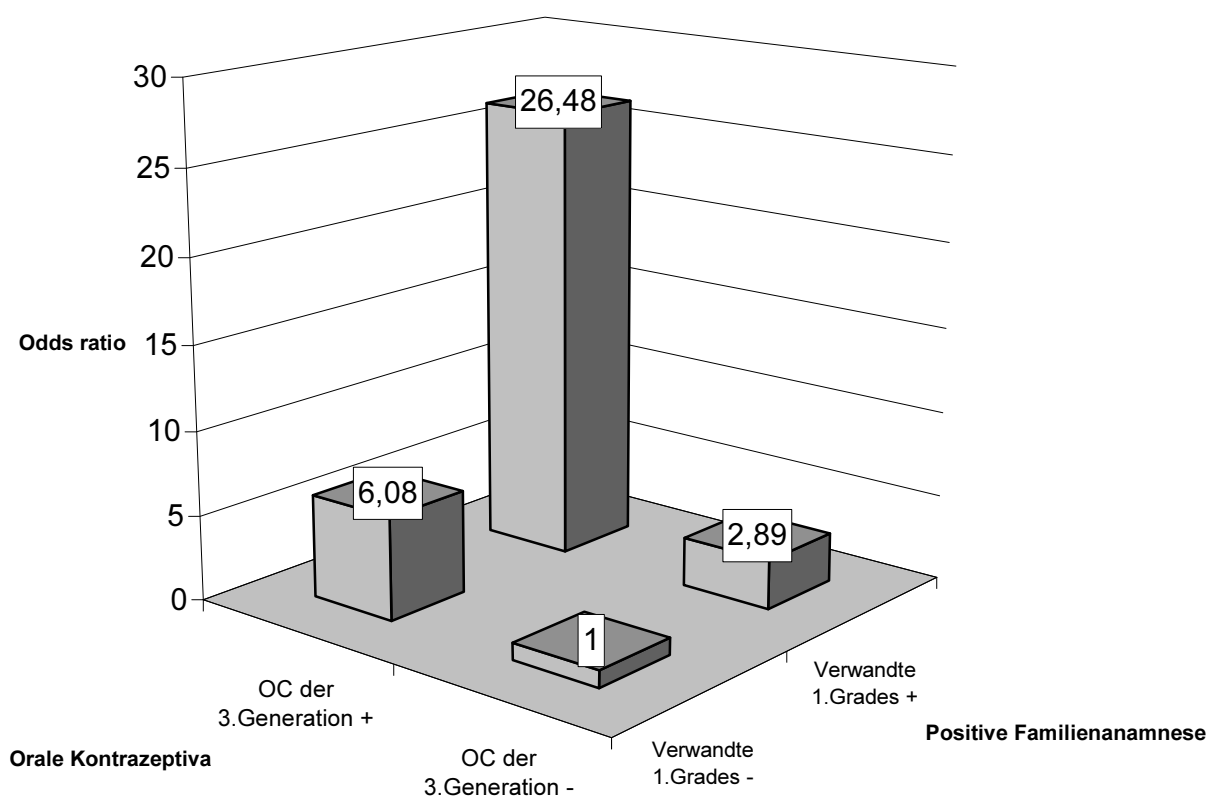


Abbildung 24: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1.Grades

Tabelle 29: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1. oder 2.Grades

Verwandte 1.oder 2.Grades	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
Verwandte 1. oder 2.Grades +	OC -	51/123 (41,46%)	39/171 (22,81%)	2,39 (1,40-4,11)	0,0001	2,39 (1,44-3,98)	0,0007	2,47 (1,48-4,12)	0,0006
Verwandte 1. oder 2.Grades -	OC +	61/133 (45,86%)	48/180 (26,67%)	2,33 (1,41-3,85)	0,0001	3,28 (1,93-5,57)	0,0001	3,61 (2,08-6,27)	0,0001
Verwandte 1. oder 2.Grades +	OC +	62/134 (46,27%)	27/159 (16,98%)	4,21 (2,39-7,49)	0,0001	4,67 (2,66-8,19)	0,0001	5,24 (2,94-9,35)	0,0001
Verwandte 1. oder 2.Grades -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

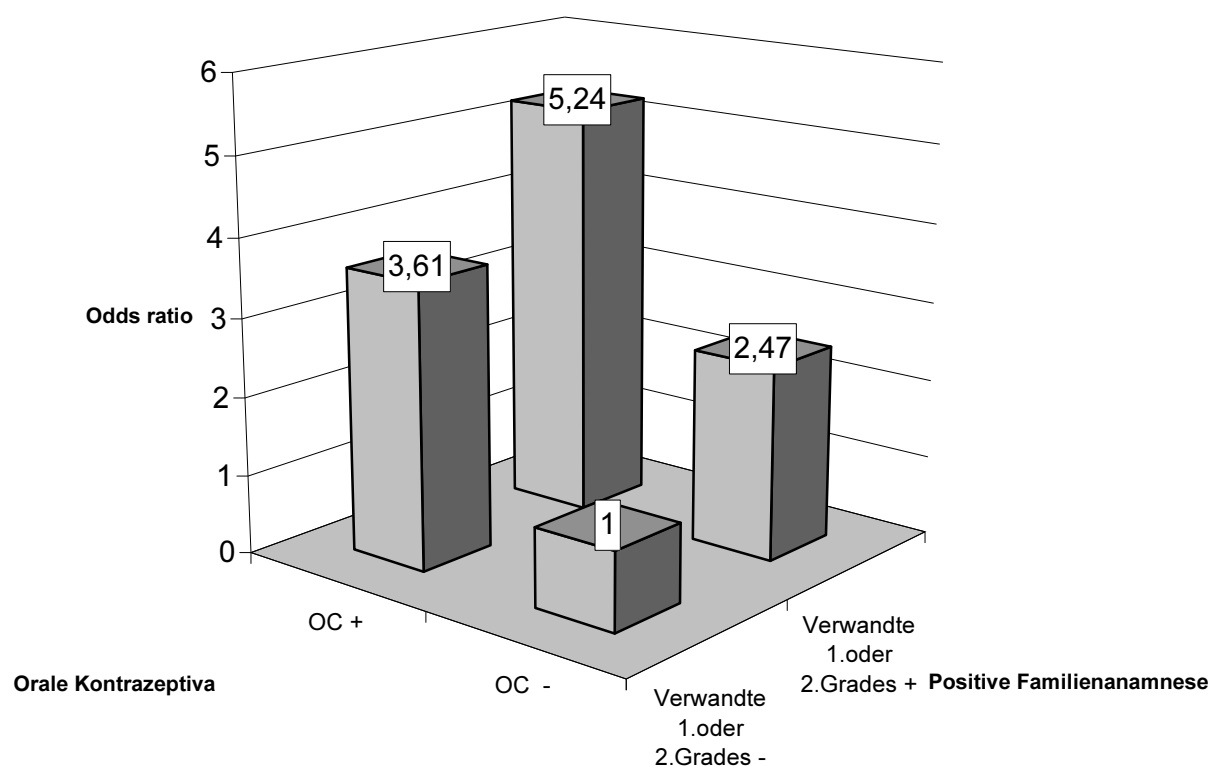


Abbildung 25: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1. oder 2. Grades

Tabelle 30: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1. oder 2. Grades

Verwandte 1. oder 2. Grades	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC der 3. Generation -	51/123 (41,46%)	39/171 (22,81%)	2,39 (1,40-4,11)	0,0001	2,39 (1,44-3,98)	0,0007	2,47 (1,48-4,12)	0,0006
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC der 3. Generation +	28/100 (28,00%)	12/144 (8,33%)	4,28 (1,95-9,77)	0,0001	4,99 (2,31-10,74)	0,0001	5,49 (2,49-12,12)	0,0001
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC der 3. Generation +	33/105 (31,43%)	4/136 (2,94%)	15,13 85,04- 60,45)	0,0001	16,70 (5,61- 49,74)	0,0001	18,37 (6,11-55,28)	0,0001
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

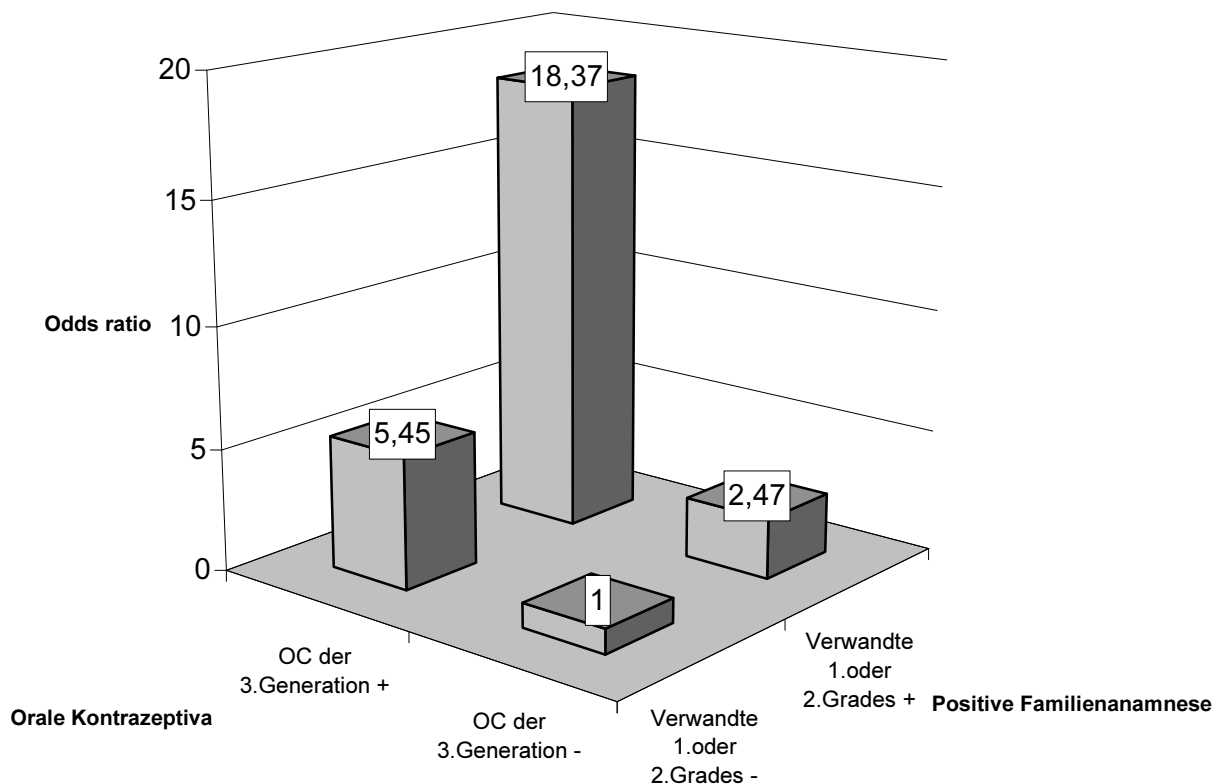


Abbildung 26: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1. oder 2. Grades

Tabelle 31: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1. und 2. Grades

Verwandte 1. und 2. Grades	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC -	13/123 (10,57%)	5/171 (2,92%)	3,92 (1,26-14,39)	0,01	3,98 (1,38-11,49)	0,01	4,28 (1,46-12,529)	0,008
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC +	107/217 (49,31%)	74/240 (30,83%)	2,18 (1,46-3,26)	0,0001	2,72 (1,79-4,12)	0,0001	2,86 (1,87-4,37)	0,0001
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC +	16/126 (12,70%)	1/167 (0,69%)	24,15 (3,62-1018,4)	0,0001	26,37 (3,43-202,94)	0,001	28,59 (3,71-220,52)	0,001
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

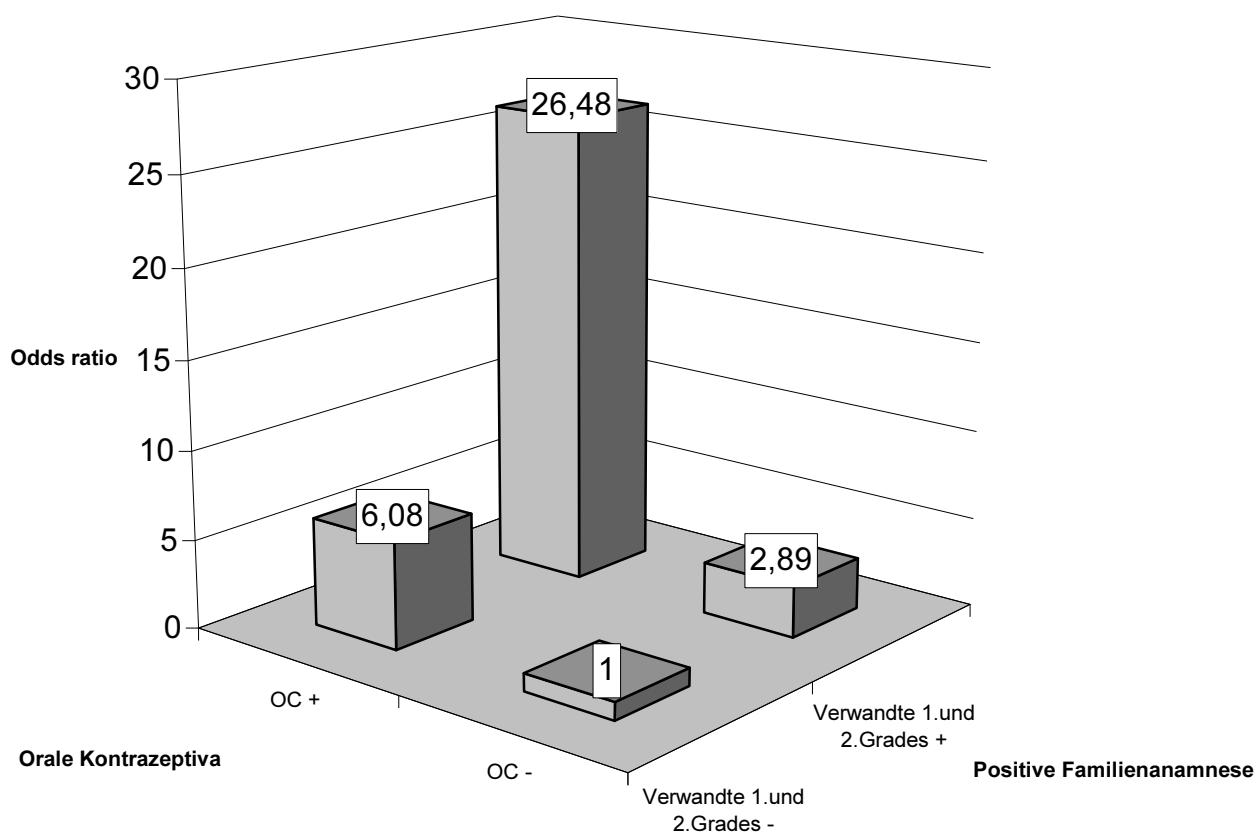


Abbildung 27: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese 1. und 2. Grades

Tabelle 32: Multivariate Analyse zum Nachweis des unabhängigen Einflusses von OC, FVL und positiver Familienanamnese

Risikofaktoren	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Log. Reg)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. und 2. Grades	86/246 (34,96%)	38/246 (15,45%)	2,56 (1,62-4,08)	0,0001	2,37 (1,48-3,78)	0,0003	2,48 (1,54-3,97)	0,0002
FVL	84/246 (34,15%)	19/246 (7,72%)	5,65 (3,26-9,83)	0,0001	6,01 (3,43-10,53)	0,0001	5,63 (3,19-9,91)	0,0001
OC	123/246 (50,00%)	75/246 (30,49%)	2,20 (1,48-3,27)	0,0001	2,69 (1,75-4,14)	0,0001	2,81 (1,81-4,34)	0,0001

* multivariate Analyse mittel logistischer Regression mit OC, FVL und positiver Familienanamnese in einem Modell; ** mulivariate Analyse zusätzlich adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse zusätzlich adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

Tabelle 33: Multivariate Analyse zum Nachweis des unabhängigen Einflusses von OC, Prothrombin-G20210A-Mutation und positiver Familienanamnese auf das Thromboserisiko

Risikofaktoren	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Log. Reg)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1.und 2.Grades	86/246 (34,96%)	38/246 (15,45%)	2,80 (1,79-4,38)	0,0001	2,64 (1,69-4,15)	0,0003	2,81 (1,78-4,44)	0,0001
Prothrombin- Mutation	27/246 (10,98%)	8/246 (3,25%)	3,16 (1,37-7,29)	0,007	3,54 (1,51-8,30)	0,004	3,22 (1,36-7,60)	0,008
OC	123/246 (50,00%)	75/246 (30,49%)	2,20 (1,48-3,17)	0,0001	2,59 (1,72-3,90)	0,0001	2,69 (1,78-4,10)	0,0001

* multivariate Analyse mittel logistischer Regression mit OC, Prothrombin-G20210A-Mutation und positiver Familienanamnese in einem Modell; ** multivariate Analyse zusätzlich adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse zusätzlich adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

3.6 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Parametern des Blutbildes und der klinischen Chemie auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Bei der Betrachtung der Cholesterinwerte konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung des Gesamtcholesterins alleine eine Odds Ratio von 1,68 besaß. In Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva lag die Odds Ratio deutlich höher (Odds Ratio 10,89; CI: 3,04-38,97; p: 0,002). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation. Bei alleiniger Bestimmung des LDL lagen die Odds Ratios im ähnlichen Bereich (Odds Ratio: 9,49 bzw. 13,36 in Kombination mit Drittgenerationspräparaten). Ebenfalls signifikante Resultate konnte bei der Betrachtung des Hämatokrits erzielt werden. Eine Hämatokriterhöhung ohne weitere Risikofaktoren ergab eine Odds Ratio von 1,57. Diese steigerte sich bei gleichzeitiger OC-Einnahme auf 5,37. Wurden speziell orale Kontrazeptiva der 3. Generation eingenommen, wurde somit das Risiko thromboembolische Ereignisse zu erleiden fast verdoppelt (Odds Ratio: 10,09, CI: 1,20-84,62; p: 0,03). Das deutlichste Ergebnis konnte bei der Untersuchung der Leukozyten erzielt werden. Eine alleinige Leukozytose war mit einer Odds Ratio von 1,98 behaftet. Bei gleichzeitiger Einnahme oraler Kontrazeptiva stieg das Risiko bis zu einer Odds Ratio von

9,88. Wurden speziell Drittgenerationspräparate eingenommen erhielten wir eine Odds Ratio 20,62 (CI: 2,61-163,20; p:0,004). Die Berechnung der Odds Ratios in den anderen Subgruppen der oralen Kontrazeptiva konnte aufgrund geringer Fallzahlen keine relevanten Ergebnisse zeigen (Anhang Tabelle 6). Der Vergleich der Odds Ratios für die unterschiedlichen Kombinationen von Vorliegen bzw. Nichtvorliegen von Risikofaktoren wird zur besseren Veranschaulichung ebenfalls in Form eines Blockdiagramms dargestellt.

Tabelle 34: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Gesamtcholesterin Erhöhung

Gesamtcholesterin (gChol.)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
gChol. Erhöhung +	OC -	18/94 (19,15%)	15/126 (11,90%)	1,75 (0,78-3,98)	0,18	1,64 (0,77-3,52)	0,2	1,68 (0,78-3,62)	0,19
gChol. Erhöhung -	OC +	77/153 (50,33%)	56/167 (33,53%)	2,01 (1,25-3,24)	0,003	2,51 (1,54-4,09)	0,0002	2,77 (1,68-4,57)	0,0001
gChol. Erhöhung +	OC +	19/95 (20,00%)	3/114 (2,63%)	9,25 (2,57-50,01)	0,0001	10,03 (2,85-35,37)	0,0003	10,89 (3,04-38,97)	0,0002
gChol. Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

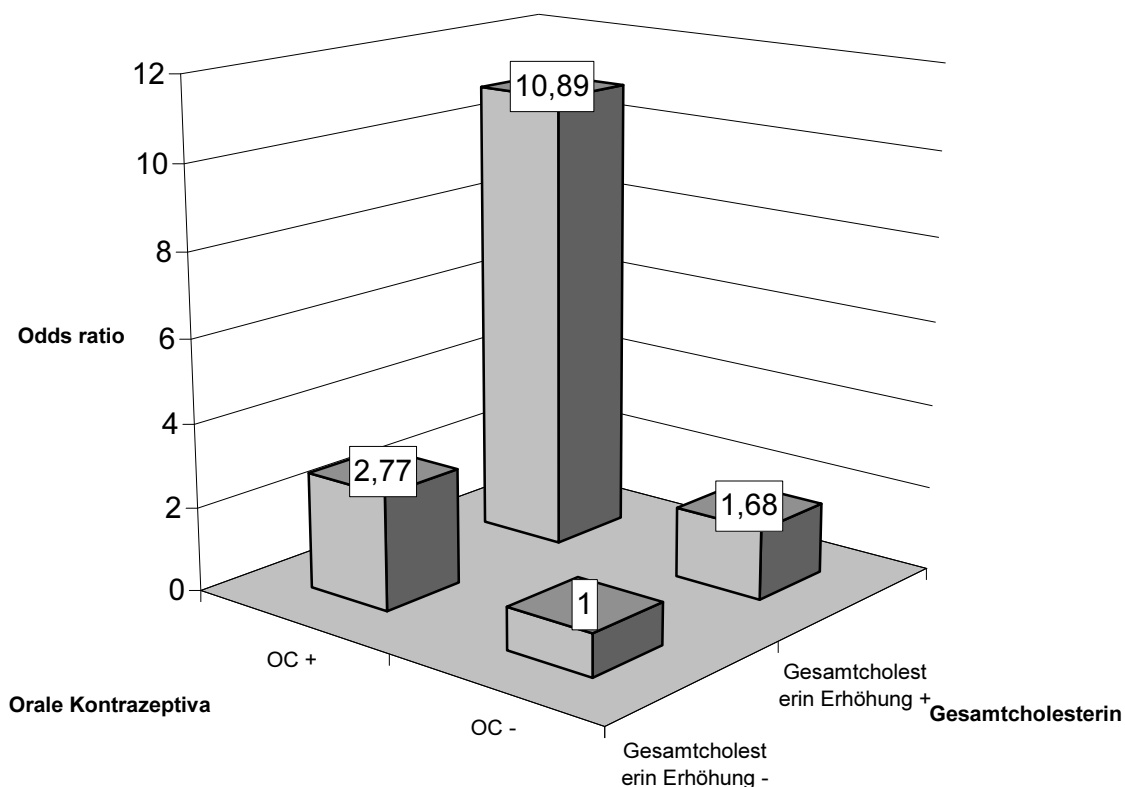


Abbildung 28: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Gesamtcholesterin Erhöhung

Tabelle 35: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Gesamtcholesterin Erhöhung

Gesamtcholesterin (gChol.)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
gChol. Erhöhung +	OC der 3. Generation -	18/94 (19,15%)	15/126 (11,90%)	1,75 (0,78-3,98)	0,18	1,64 (0,77-3,52)	0,2	1,68 (0,78-3,62)	0,19
gChol. Erhöhung -	OC der 3. Generation +	38/114 (33,33%)	10/121 (8,26%)	5,55 (2,51-13,18)	0,0001	6,16 (2,83-13,40)	0,0001	6,52 (2,97-14,31)	0,0001
gChol. Erhöhung +	OC der 3. Generation +	11/87 (12,64%)	2/113 (1,77%)	8,03 (1,67-75,89)	0,003	8,86 (1,89-41,47)	0,005	10,54 (2,20-50,49)	0,003
gChol. Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

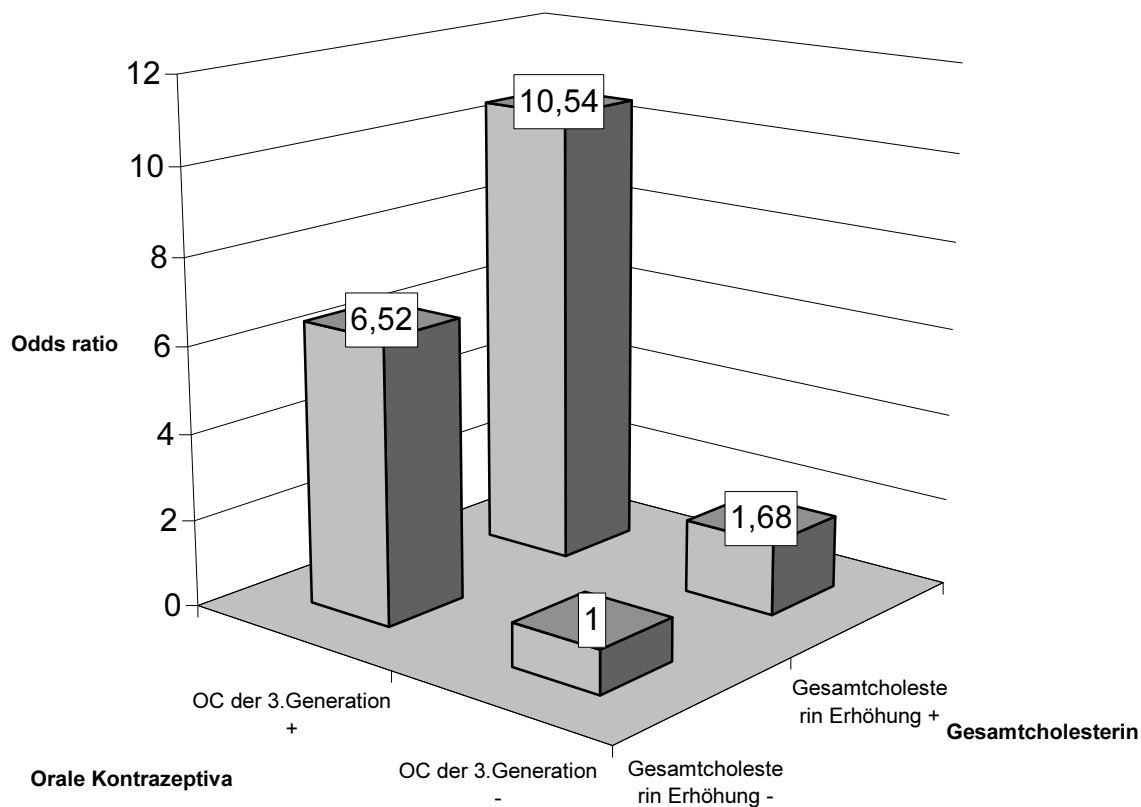


Abbildung 29: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Gesamtcholesterin Erhöhung

Tabelle 36: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Hämatokrit Erhöhung

Hämatokrit (Hkt.)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Hkt. Erhöhung +	OC -	17/107 (15,89%)	15/135 (11,11%)	1,51 (0,67-3,44)	0,34	1,50 (0,71-3,17)	0,29	1,57 (0,74-3,33)	0,25
Hkt. Erhöhung -	OC +	83/173 (47,98%)	59/179 (32,96%)	1,88 (1,19-2,96)	0,005	2,21 (1,39-3,49)	0,0007	2,33 (1,46-3,729)	0,0004
Hkt. Erhöhung +	OC +	11/101 (10,89%)	3/123 (2,33%)	4,89 (1,23-27,89)	0,01	4,98 (1,34-18,54)	0,02	5,37 (1,43-20,12)	0,01
Hkt. Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

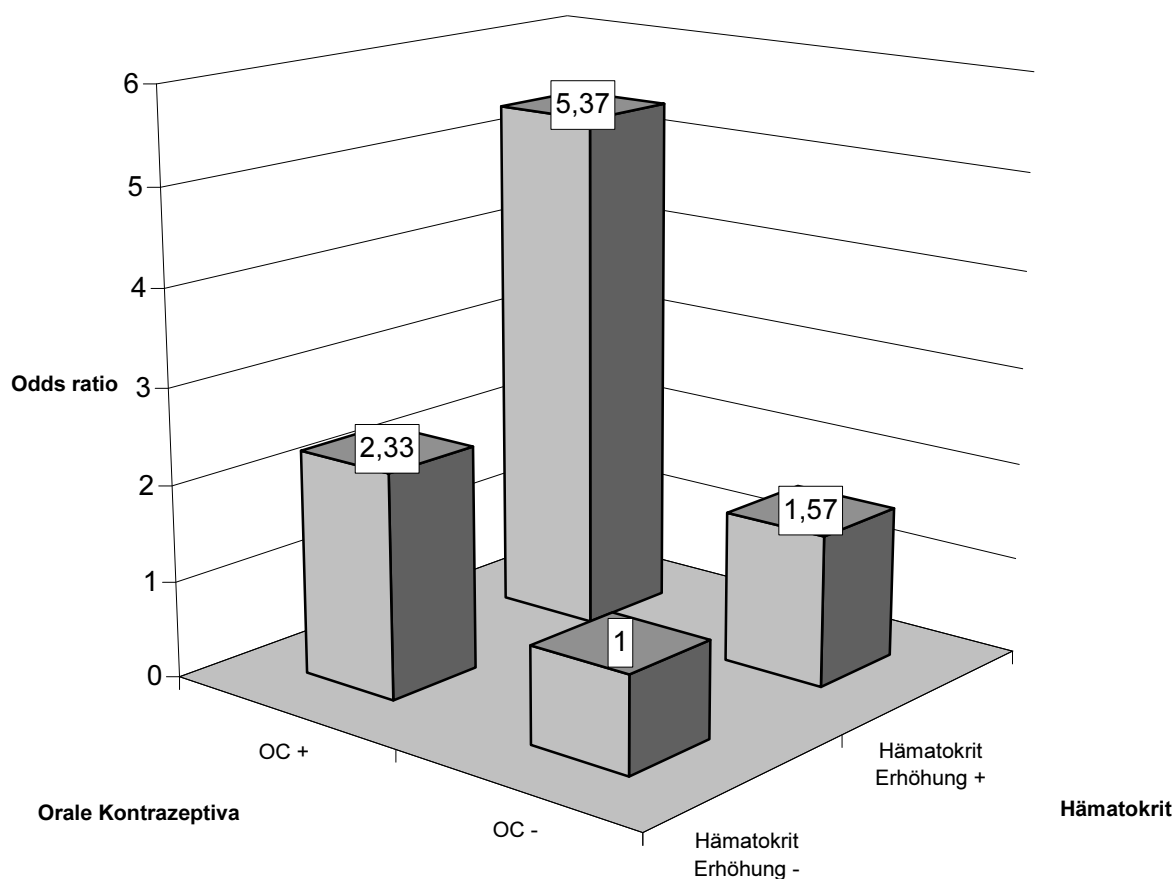


Abbildung 30: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Hämatokrit Erhöhung

Tabelle 37: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Hämatokrit Erhöhung

Hämatokrit (Hkt.)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
Hkt. Erhöhung +	OC der 3. Generation -	17/107 (15,89%)	15/135 (11,11%)	1,51 (0,67-3,44)	0,34	1,50 (0,71-3,17)	0,29	1,57 (0,74-3,33)	0,25
Hkt. Erhöhung -	OC der 3. Generation +	41/131 (31,30%)	127/132 (9,09%)	4,56 (2,18-10,03)	0,0001	4,75 (2,33-9,71)	0,0001	4,91 (2,39-10,09)	0,0001
Hkt. Erhöhung +	OC der 3. Generation +	7/97 (7,22%)	1/121 (0,83%)	9,33 (1,16-42,40)	0,02	9,58 (1,15-79,94)	0,03	10,09 (1,20-84,62)	0,03
Hkt. Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

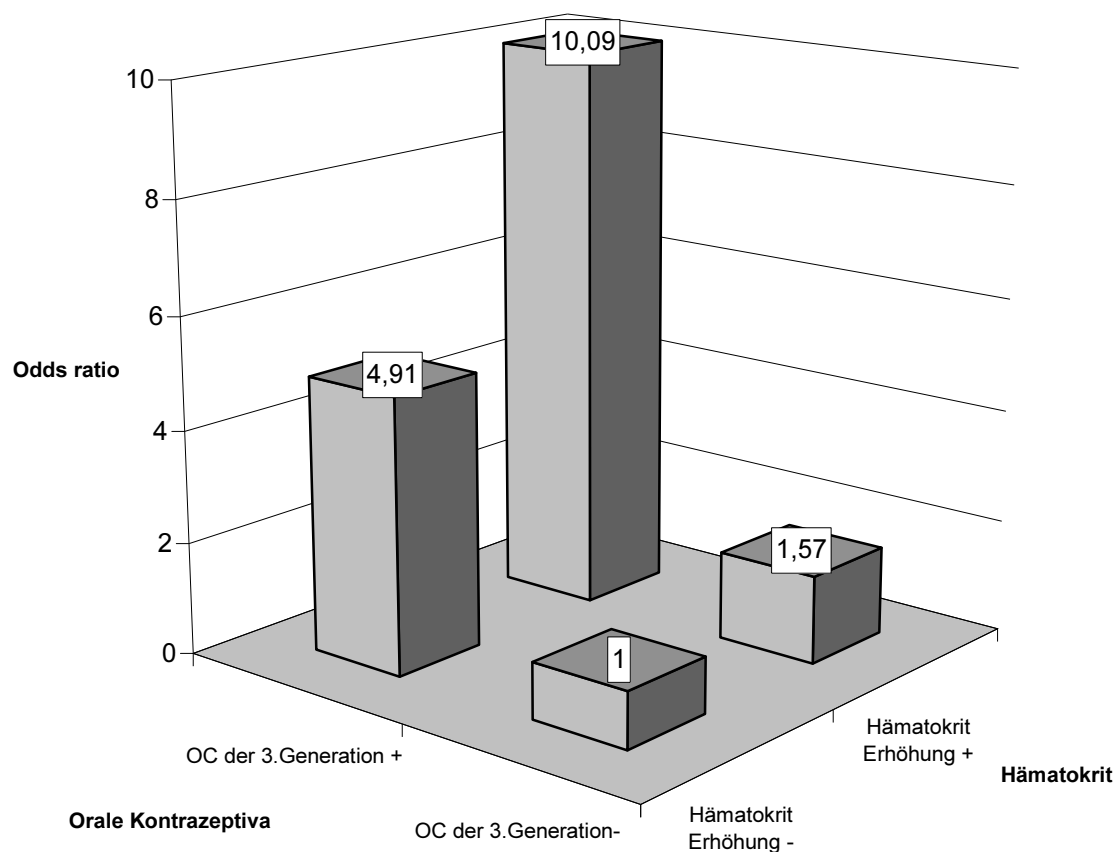


Abbildung 31: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Hämatokrit Erhöhung

Tabelle 38: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer LDL Erhöhung

LDL	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
LDL Erhöhung +	OC -	21/89 (23,60%)	15/123 (12,20%)	2,22 (1,01-4,97)	0,04	2,10 (0,99-4,42)	0,05	2,21 (1,04-4,69)	0,04
LDL Erhöhung -	OC +	75/143 (52,45%)	55/163 (33,74%)	2,16 (1,33-3,53)	0,001	2,77 (1,68-4,58)	0,0001	3,07 (1,83-5,15)	0,0001
LDL Erhöhung +	OC +	16/84 (19,05%)	3/111 (2,70%)	8,47 (2,78-46,56)	0,0001	9,07 (2,53-32,54)	0,0007	9,49 (2,61-34,61)	0,0006
LDL Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

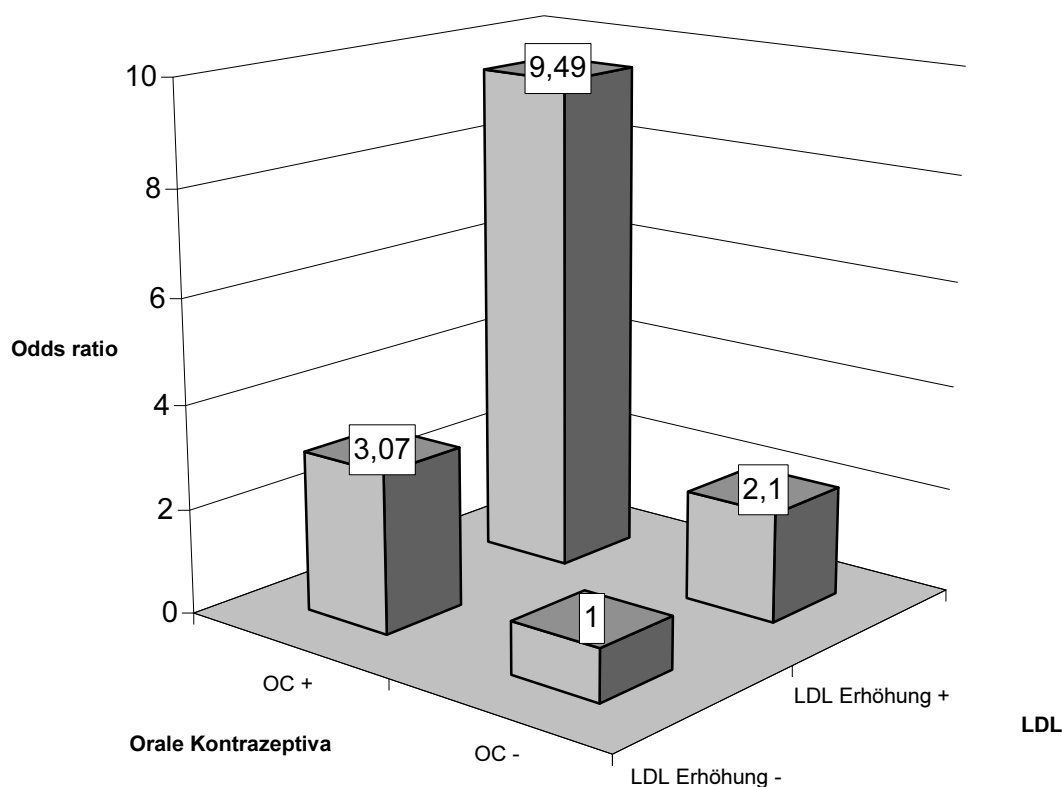


Abbildung 32: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer LDL Erhöhung

Tabelle 39: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer LDL Erhöhung

LDL	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
LDL Erhöhung +	OC der 3. Generation -	21/89 (23,60%)	15/123 (12,20%)	2,22 (1,01-4,97)	0,04	2,10 (0,99-4,42)	0,05	2,21 (1,04-4,69)	0,04
LDL Erhöhung -	OC der 3. Generation +	38/106 (35,85%)	11/119 (9,24%)	5,49 (2,52-12,65)	0,0001	6,27 (2,92-13,44)	0,0001	6,73 (3,09-14,61)	0,0001
LDL Erhöhung +	OC der 3. Generation +	7/75 (9,33%)	1/109 (0,92%)	11,12 (1,36-505,57)	0,008	12,12 (1,45-101,24)	0,02	13,36 (1,58-113,43)	0,02
LDL Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

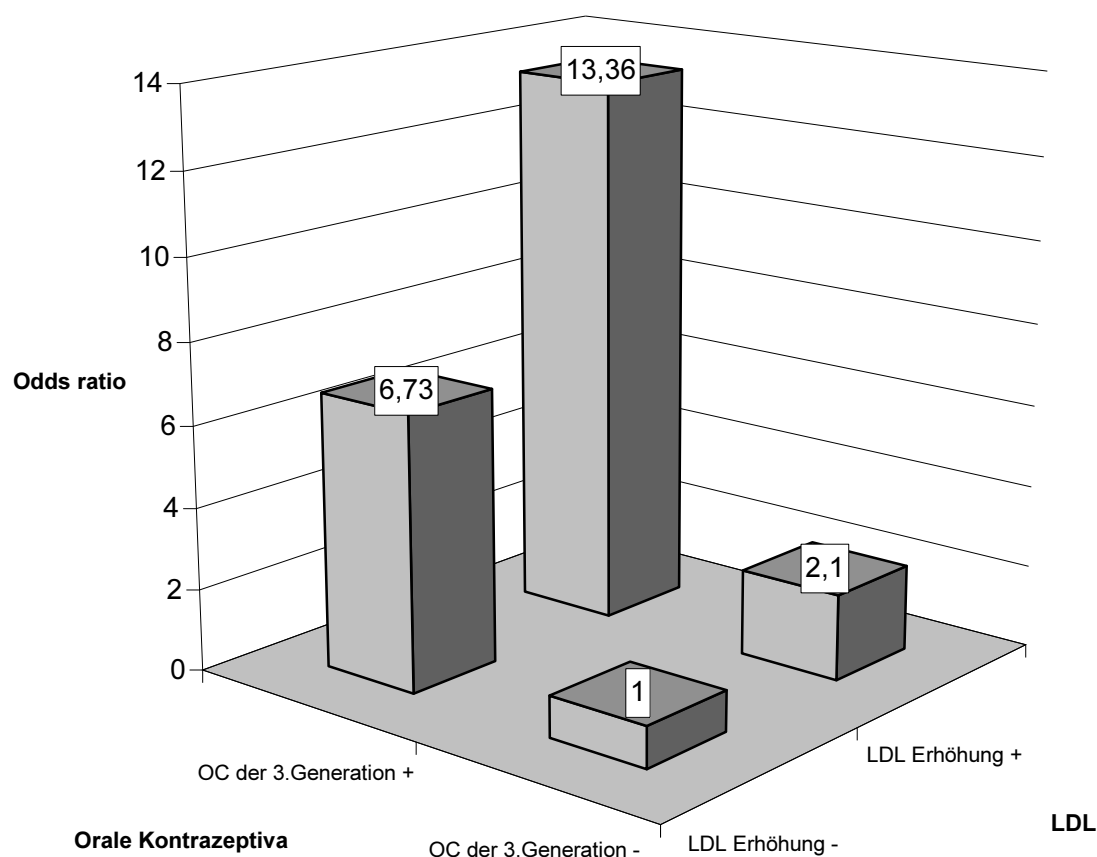


Abbildung 33: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer LDL Erhöhung

Tabelle 40: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Leukozyten Erhöhung

Leukozyten	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
Leukozyten Erhöhung +	OC -	24/107 (22,43%)	16/135 (11,85%)	2,15 (1,02-4,61)	0,04	2,14 (1,07-4,29)	0,03	1,98 (0,98-3,99)	0,06
Leukozyten Erhöhung -	OC +	74 /157 (47,13%)	59/178 (33,15%)	1,79 (1,13-2,87)	0,01	2,20 (1,37-3,54)	0,001	2,26 (1,40-3,65)	0,0008
Leukozyten Erhöhung +	OC +	3/122 (2,46%)	20/103 (19,42%)	9,56 (2,68-51,38)	0,0001	10,08 (2,88-35,33)	0,0003	9,88 (2,81-34,70)	0,0004
Leukozyten Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

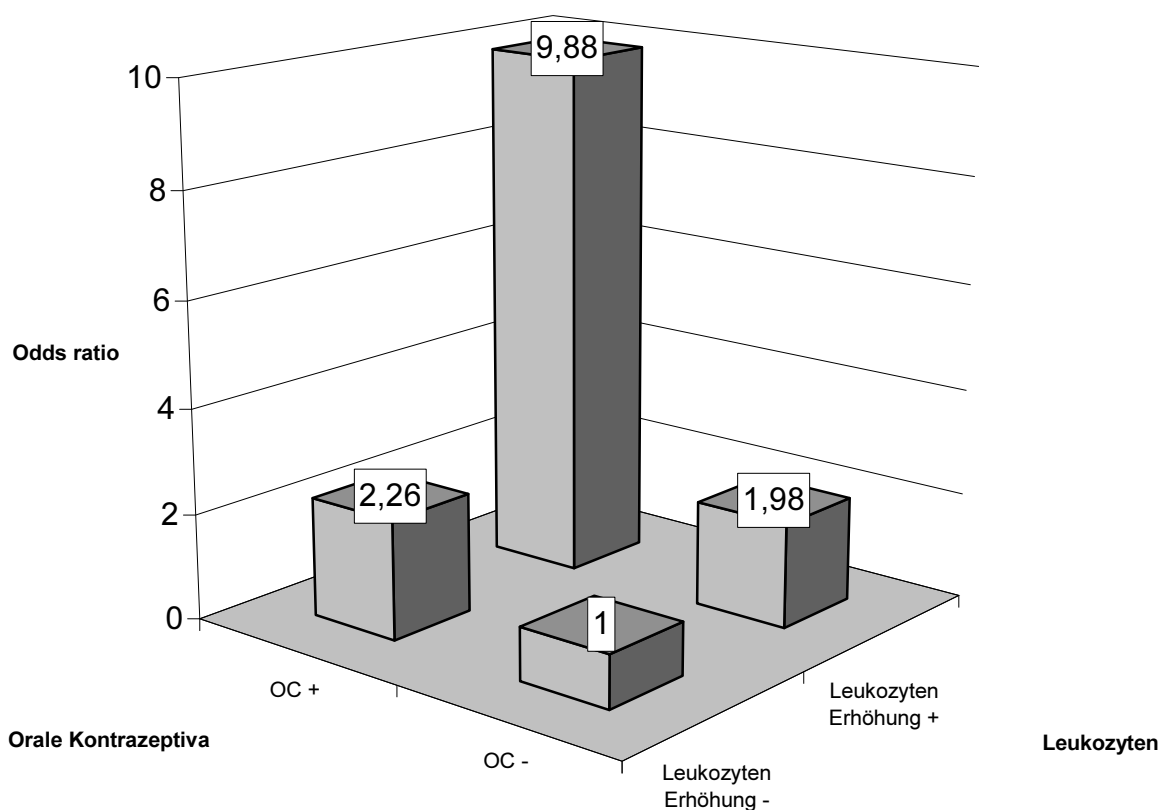


Abbildung 34: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Leukozyten Erhöhung

Tabelle 41: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Leukozyten Erhöhung

Leukozyten	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
Leukozyten Erhöhung+	OC der 3. Generation -	24/107 (22,43%)	16/135 (11,85%)	2,15 (1,02-4,61)	0,04	2,14 (1,07-4,29)	0,03	1,98 (0,98-3,99)	0,06
Leukozyten Erhöhung-	OC der 3. Generation +	35/118 (29,66%)	12/131 (9,16%)	4,18 (1,97-9,34)	0,0001	4,53 (2,19-9,37)	0,0001	4,53 (2,18-9,41)	0,0001
Leukozyten Erhöhung+	OC der 3. Generation +	13/96 (13,54%)	1/120 (0,83%)	18,64 (2,67-789,56)	0,0001	20,64 (2,61-163,29)	0,004	20,62 (2,61-163,20)	0,004
Leukozyten Erhöhung-	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

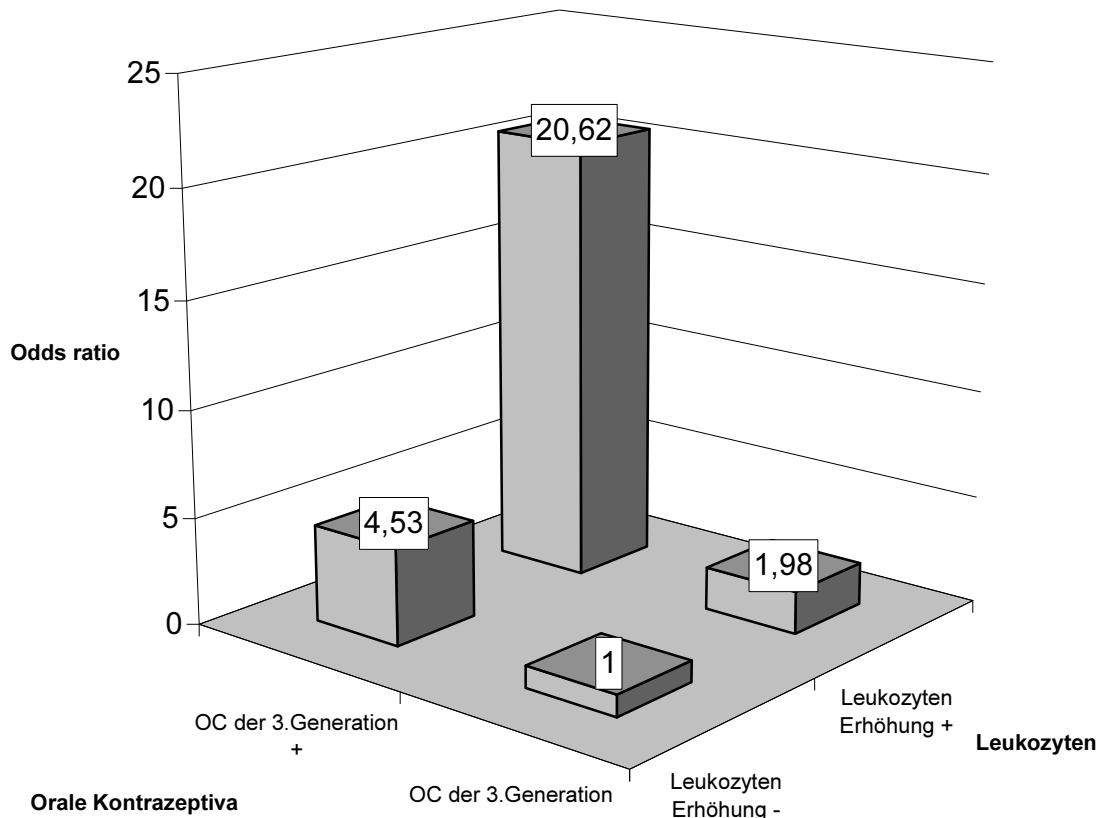


Abbildung 35: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Leukozyten Erhöhung

3.7 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit weiteren Hämostaseparametern auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Das alleinige Vorhandensein einer erhöhten Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI) Aktivität spiegelte ein eher mildes Thromboserisiko wieder (OR: 1,2). Es zeigte sich aber eine Risikosteigerung bei gleichzeitiger Einnahme oraler Kontrazeptiva (OR: 9,7). Ähnliche Ergebnisse konnten auch für einen Protein S-Mangel berechnet werden. Eine zunächst geringe Ereigniswahrscheinlichkeit (OR: 1,2) ließ sich durch die zusätzliche Einnahme oraler Kontrazeptiva deutlich steigern (OR: 10,9). Auch bei der Betrachtung einer TAT-Erhöhung ergaben sich signifikante Resultate, besonders während der Einnahme von Drittgenerationspräparaten (s. Tabelle 42 und 43).

Tabelle 42: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT) Erhöhung

TAT Erhöhung	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
TAT Erhöhung +	OC -	13/102 (12,75%)	17/156 (10,90%)	1,19 (0,51-2,75)	0,69	1,21 (0,56-2,61)	0,63	1,21 (0,55-2,67)	0,63
TAT Erhöhung -	OC +	96/185 (51,89%)	60/199 (30,15%)	2,49 (1,61-3,88)	0,0001	2,98 (1,89-4,70)	0,0001	3,46 (2,14-5,57)	0,0001
TAT Erhöhung +	OC +	19/108 (17,59%)	5/144 (3,47%)	5,94 (2,03-20,93)	0,0001	6,34 (2,26-17,81)	0,0005	6,46 (2,24-18,58)	0,0005
TAT Erhöhung -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

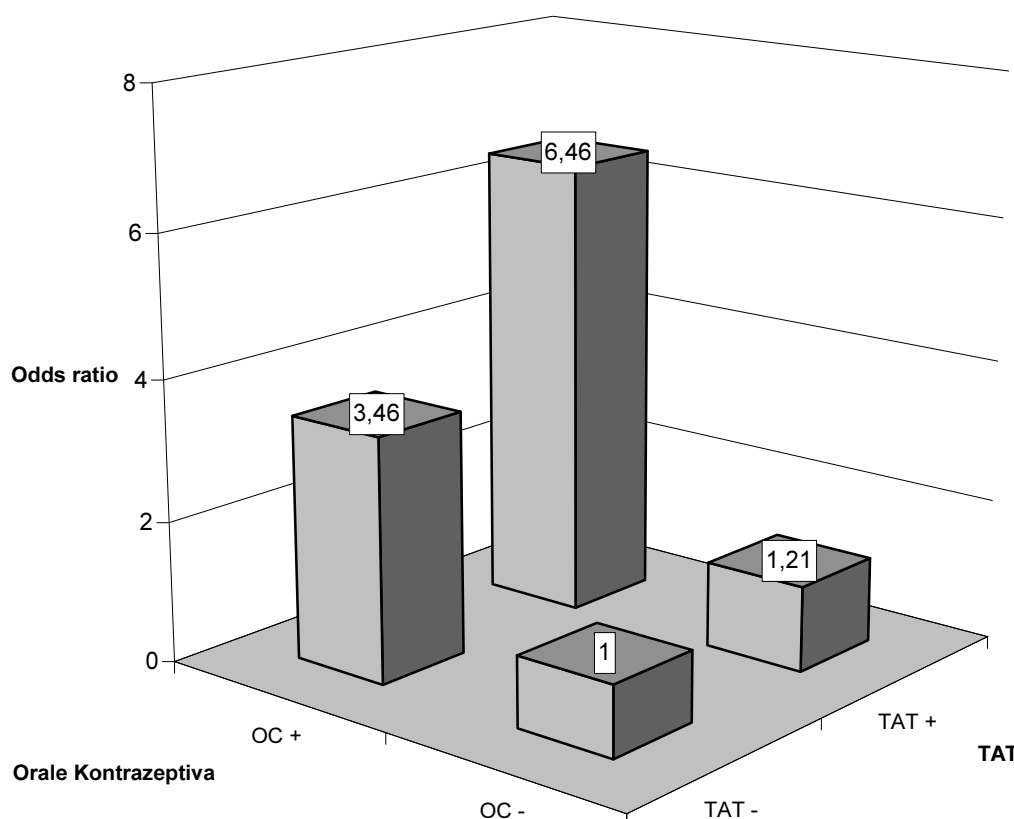


Abbildung 36: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Konzentrationserhöhung des Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)

Tabelle 43: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Konzentrationserhöhung des Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)

TAT Erhöhung	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
TAT Erhöhung +	OC der 3. Generation -	13/102 (12,75%)	17/156 (10,90%)	1,19 (0,51-2,75)	0,69	1,21 (0,56-2,61)	0,63	1,21 (0,55-2,67)	0,63
TAT Erhöhung -	OC der 3. Generation +	47/136 (34,56%)	13/152 (8,55%)	5,65 (2,79-11,98)	0,0001	6,09 (3,05-12,18)	0,0001	6,85 (3,37-13,94)	0,0001
TAT Erhöhung +	OC der 3. Generation +	11/110 (11,00%)	2/141 (1,42%)	8,59 (1,79-80,89)	0,002	8,95 (1,93-41,57)	0,005	10,33 (2,17-49,14)	0,003
TAT Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

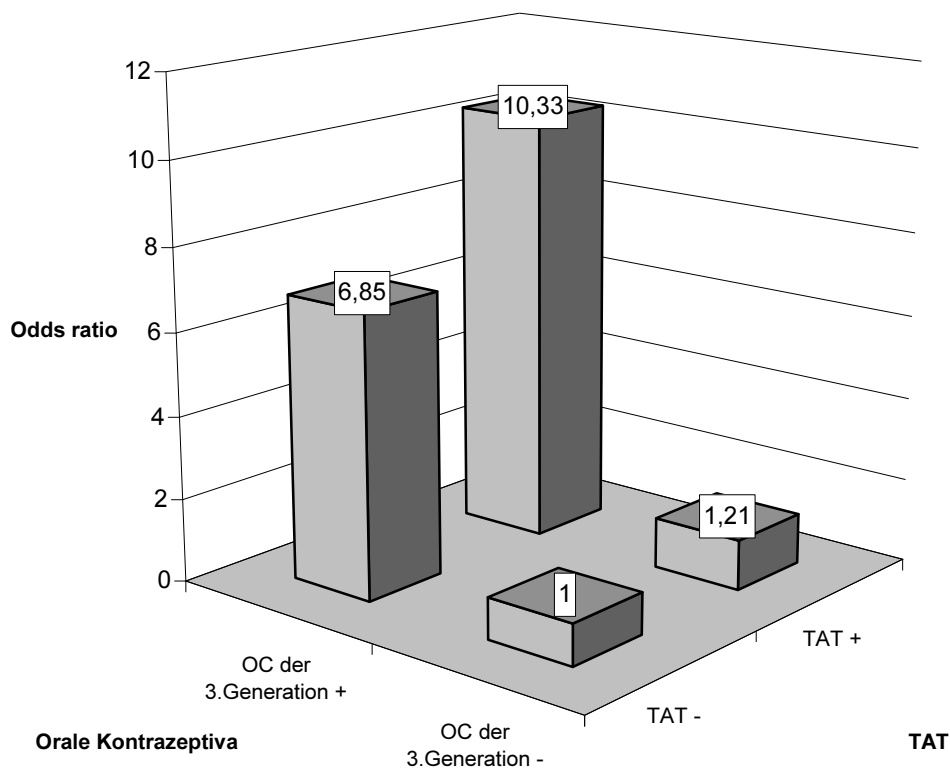


Abbildung 37: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Konzentrationserhöhung des Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)

Tabelle 44: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer erhöhten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Aktivität

Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
PAI +	OC -	18/116 (15,5%)	20/155 (12,90%)	1,24 (0,58-2,61)	0,59	1,24 (0,62-2,47)	0,54	1,20 (0,60-2,41)	0,6
PAI -	OC +	103/201 (51,24%)	63/198 (31,82%)	2,25 (1,47-3,46)	0.0001	2,67 (1,72-4,14)	0.0001	2,81 (1,79-4,39)	0.0001
PAI +	OC +	13/111 (11,71%)	2/137 (1,46%)	8,95 (2,13-44,84)	0.0001	9,78 (2,13-44,84)	0,003	9,73 (2,11-44,92)	0,004
PAI -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

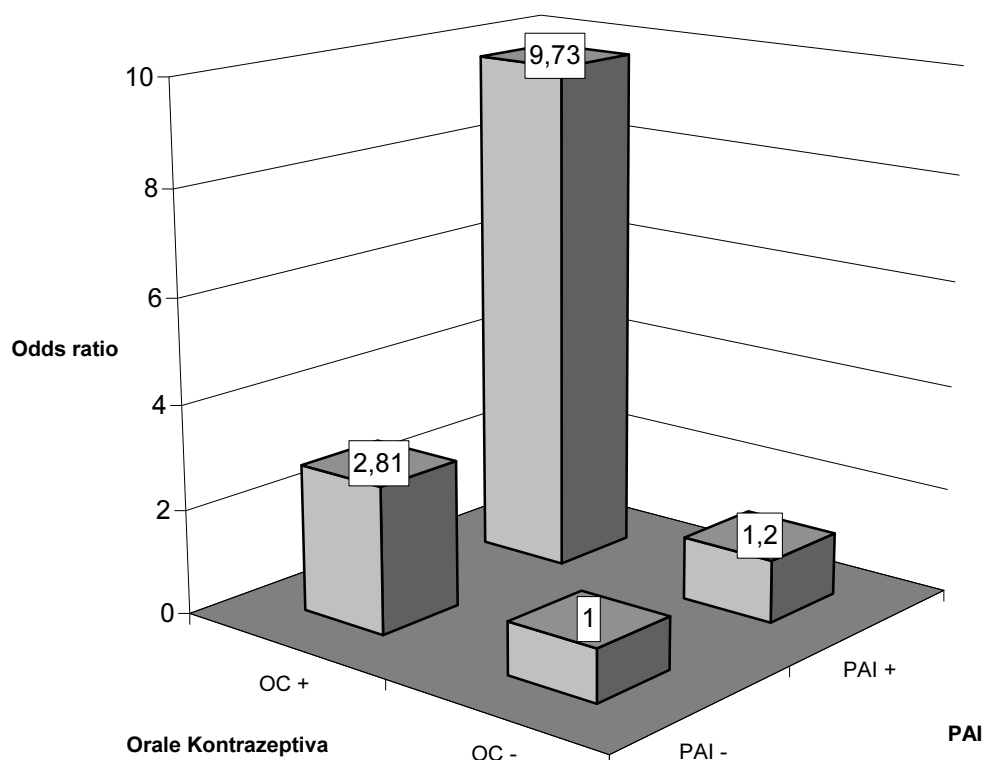


Abbildung 38: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer erhöhten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Aktivität

Tabelle 45: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem Protein S Mangel

Protein S	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
Protein S Mangel +	OC -	13/106 (12,26%)	22/168 (13,10%)	0,93 (0,41-2,04%)	1	0,92 (0,44-1,91)	0,82	1,16 (0,54-2,51)	0,7
Protein S Mangel -	OC +	97/190 (51,05%)	71/217 (32,72)	2,14 (1,41-3,27)	0.0001	2,57 (1,67-3,96)	0.0001	2,84 (1,82-4,44)	0.0001
Protein S Mangel +	OC +	6/99 (6,06%)	1/147 (0,68%)	9,42 (1,11-436,15)	0,02	9,27 (1,09-78,35)	0,04	10,88 (1,27-93,37)	0,03
Protein S Mangel -	OC -			1		1		1	

* univariate Analyse; ** multivariate Analyse adjustiert auf Alter; *** multivariate Analyse adjustiert auf Alter und Geburtsdatum

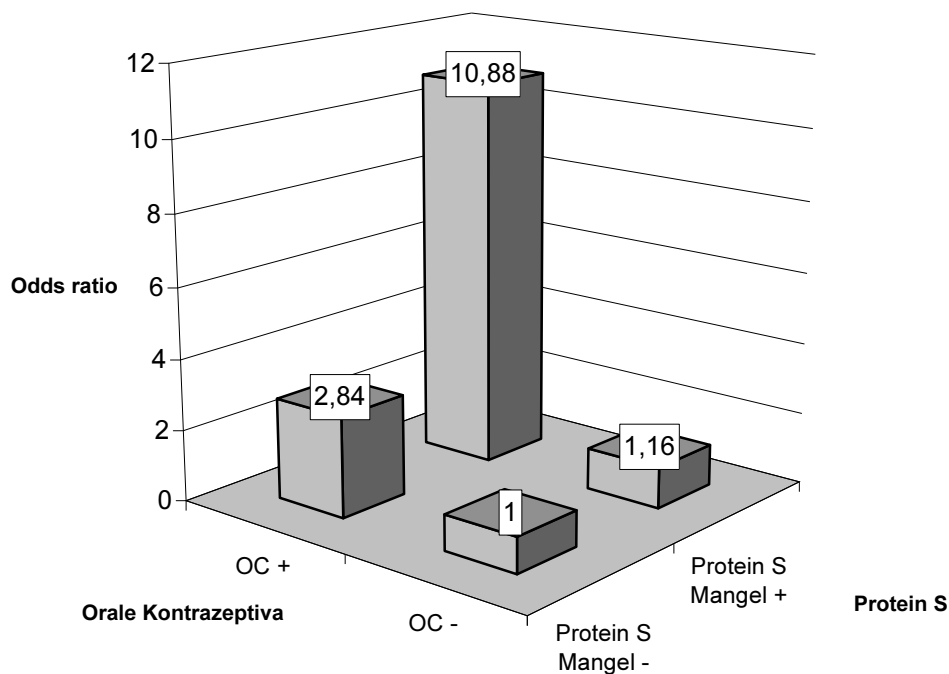


Abbildung 39: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem Protein S Mangel

4 DISKUSSION

Die Geschichte der Assoziation zwischen der Einnahme von oralen Kontrazeptiva und venösen Thromboembolien begann vor mehr als 40 Jahren. Dr. Jordan, ein Allgemeinmediziner, berichtete 1961 von einer 40-jährigen Frau, welche eine Lungenarterienembolie erlitt, nachdem sie 10 Tage zuvor eine Norethynodrel-Behandlung aufgrund einer Endometriose begann. Seit der Veröffentlichung dieser Fallgeschichte im Lancet, bemühen sich verschiedene Wissenschaftsgruppen die Interaktion zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Entstehung thromboembolischer Ereignisse zu beleuchten (32). Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss oraler Kontrazeptiva allein bzw. in Kombination mit verschiedenen, vor allem hereditären Risikofaktoren, auf die Entstehung venöser Gefäßverschlüsse zu analysieren.

Im Rahmen der vorliegenden Studie an 246 Patienten mit thromboembolischen Ereignis und 246 gesunden Kontrollpersonen lassen sich im Wesentlichen Hinweise auf Interaktionen zwischen diversen Risikofaktoren nachweisen, die zu einer multiplikativen Steigerung des Ereignisrisikos führen. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse kritisch betrachtet und in Bezug zu den bisherigen Forschungsergebnissen gesetzt werden. Dabei werden die einzelnen Faktoren zunächst für sich und abschließend im Gesamtzusammenhang diskutiert.

4.1 Charakterisierung des relativen Risikos der verschiedenen oralen Kontrazeptiva für die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden, ein etwa 3-fach (OR: 2,9) erhöhtes Risiko besitzen, eine Thrombose zu erleiden, gegenüber Frauen ohne orale Kontrazeptivaeinnahme. Dieses Ergebnis wird in der Literatur eindeutig bestätigt. Bloemenkamp et al. erhielten 1999 in ihrer Case-Control-Studie eine Odds Ratio von 3,8 bezüglich der Ereigniswahrscheinlichkeit venöser Thromboembolien. Zu diesem Ergebnis kam 2002 auch die italienische Forschungsgruppe um Legnani et al (OR:3,1). Ebenfalls Spannagl et al. lagen mit einer 2,8-fachen Risikoerhöhung während der Einnahme oraler Kontrazeptiva im oben genannten Bereich, während Andersen et al. mit einem 4,4-fach erhöhtem Risiko etwas oberhalb des von uns berechneten Wertes liegt (30, 31).

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse einen relevanten Stellenwert besitzt.

Deutlich weniger Studien gehen allerdings auf die Zusammensetzung der oralen Kontrazeptiva ein. In insgesamt 15 Studien konnte ein Zusammenhang mit der Dosis des Ethinylestradiols festgestellt werden. Während die Gestagenkomponente keinen Einfluß auf die Inzidenz für venösen Thrombosen bei älteren Präparaten aufweist, zeigen jüngste Studien, dass das Risiko für venöse Thrombosen unter der Einnahme von Ovulationshemmern mit den neueren Gestagenen Gestoden und Desogestrel (3. Generation) von 1,5-fach bis 4-fach höher ist im Vergleich zu den levonorgestrelhaltigen Präparaten (2. Generation) (19, 21, 31, 44, 53, 128-137). Auch wir können mit unserer Studie dieses Ergebnis bestätigen. Bezüglich der Drittgenerationspräparate erhielten wir eine 6-fache Risikoerhöhung (OR: 5,98; CI: 3,22-11,09; p: 0.0001). Damit können wir zeigen, dass das Risiko für thromboembolische Ereignisse ca. 4-fach höher ist gegenüber einer Einnahme von oralen Kontrazeptiva der 2. Generation (OR: 1,57; CI: 0,86-2,84; p: 0,03). Zwei biochemische Studien begründen diesen Effekt damit, dass die neuen Generationspräparate mit Gestoden und Desogestrel prothrombogen wirken und damit größere Veränderungen sowohl im Gerinnungs- und Fibrinolysesystem als auch in der Plättchenfunktion hervorrufen als andere orale Kontrazeptiva (139,140). Lediglich Studien von Farmer et al. und Martinelli et al. sahen keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme dieser unterschiedlichen OC-Generationen und der Entstehung thromboembolischer Ereignisse (20, 23, 138). Farmer et al. begründeten ihre statistisch nicht signifikanten Ergebnisse damit, dass ein solch akkurates Altersmatching durchgeführt wurde, wie es in keiner der oben genannten Studien bisher geschah. Patienten und Kontrollpersonen wurden exakt nach Geburtsjahr gematched. Wir verwendeten ebenfalls ein genaues Altersmatching und erzielten im Gegensatz zu Farmer Ergebnisse, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme unterschiedlicher oraler Kontrazeptiva und der Entstehung venöser Thromboembolien darstellen. Eine Aussage zur Auswertung unterschiedlicher Östrogendosierungen konnte in unserer Studie nicht erfolgen, da die Mehrzahl der Frauen neue Generationspräparate verwendeten, bei denen die Ethinylöstrogendosis unterhalb von 50µg lag. Es bedarf weiterer Studien, welche die Interaktion zwischen den verschiedenen Zusammensetzungen der oralen Kontrazeptiva und ihrem möglichen Thromboserisiko untersuchen. Speziell Präparate mit Gestagenen, wie z.B. Chlormadinoacetat, Cyproteronacetat oder Dienogest, welche sich nicht in die klassischen Generationskategorien einstufen lassen, wurden bisher unzureichend untersucht. Auch wir

konnten aufgrund niedriger Fallzahlen lediglich bei oralen Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat ein signifikant erhöhtes Thromboserisiko aufzeigen (OR: 3,44).

4.2 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit genetischen Risikofaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

In dieser Arbeit konnte die bedeutende Rolle des Faktor-V-Leiden als Risikofaktor für venöse Gefäßverschlüsse bestätigt werden, wobei hier das relative Risiko ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden bei 4,2 liegt. In Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva stieg das relative Risiko sogar übermultiplikativ auf 21,9.

Martinelli et al. veröffentlichten 1999 ihre Resultate bezüglich des Thromboserisikos bei Einnahme oraler Kontrazeption und gleichzeitigem Vorhandensein einer Faktor V-Leiden-Mutation. Die als genetische Risikokomponente geltende Mutation besaß laut Martinelli et al. ein relatives Risiko von 2,4, das sich bei gleichzeitiger Anwendung von oraler Kontrazeption auf 20,0 erhöhte (23). 1994 untersuchten Vandenbroucke et al. 169 Frauen im Alter von 15-49 Jahren mit tiefen Beinvenenthrombosen. Sie fanden dabei jedoch wesentlich höhere Risiken als Martinelli et al. für Personen mit einem Faktor-V-Leiden. Ihr relatives Risiko belief sich auf 6,8 bei heterozygoten Merkmalsträgern. Patientinnen mit einer homozygoten Merkmalsausprägung haben ein 50-80-fach erhöhtes Risiko. Bei der Kombination eines heterozygoten Faktor-V-Leiden und gleichzeitiger Anwendung von oraler Kontrazeption errechnete die Leiden-Gruppe ein relatives Risiko von 34,7. Eine spanische Arbeitsgruppe um Aznar et al. beleuchtete 2000 ebenfalls die Rolle der Faktor-V-Leiden-Mutation in Hinblick auf die Entstehung tiefer Beinvenenthrombosen. Sie erhielten ein relatives Risiko von 6,9 für alle Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis. Bei Patienten, die bei ihrem ersten thromboembolischen Ereignis 45 Jahre oder jünger waren, eine positive Familienanamnese hatten oder Rezidivthrombosen erlitten, erhöhte sich dieses Risiko sogar auf 14,3. Verwendeten diese Patientinnen zusätzlich orale Kontrazeptiva so stieg dieses Risiko weiter signifikant an (genaue Zahlenwerte werden nicht angegeben) (123). Lenssen et al. beschäftigten sich 2000 ebenfalls mit der Faktor V-Leiden-Mutation. Sie errechneten für diesen genetischen Defekt ein relatives Risiko von 4. Verwendeten diese Frauen zusätzlich orale Kontrazeptiva, so erhöhte sich das Risiko auf 7. Dieses Ergebnis liegt somit deutlich unterhalb der Resultate aller anderen Arbeitsgruppen (61).

Bei unserer Analyse bezüglich der Prothrombin-G20210A-Mutation errechneten wir eine Odds Ratio von 2,4, was erkennen lässt, dass der Faktor-V-Leiden mit einem schon erwähnten Risiko von 4,2 den bedeutenderen Risikofaktor darstellt. Bei einer heterozygoten Prothrombin-G20210A-Mutation und Einnahme oraler Kontrazeptiva erhielten wir eine Odds Ratio von 8,2. Allerdings sind bisher nur limitierte Daten über die Prävalenz einer Prothrombin-G20210A-Mutation bei Frauen mit venösen Gefäßverschlüssen unter oraler Kontrazeption vorhanden. Entsprechend können unsere Ergebnisse diesbezüglich nur in geringem Maße mit Erkenntnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen werden. Als einige der wenigen beschäftigte sich die italienische Forschungsgruppe um Martinelli et al. mit der Prävalenz einer Prothrombin-G20210A-Mutation auch in Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Die Ergebnisse bezüglich dieser Mutation waren mit unseren vergleichbar. Als alleiniger Risikofaktor ergab sich eine 2.7fache Risikoerhöhung. In Kombination mit oralen Kontrazeptiva wurde hierbei ein relatives Risiko von 16.3 errechnet (23). Legnani beschäftigte sich 2002 mit der gleichen Fragestellung. In seiner Case-Control-Studie erhielt er ein Risiko von 2,1 für das alleinige Vorhandensein einer Prothrombin-G20210A-Mutation. Kam als weiterer Risikofaktor allerdings die Einnahme von oralen Kontrazeptiva hinzu, so berechnete Legnani eine Odds Ratio von 58,6, womit er deutlich über den Berechnungen anderer Arbeitsgruppen liegt (126). Auch Santamaria et al. konnten 2001 in einer retrospektiven Studie zeigen, dass das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis während der Einnahme oraler Kontrazeptiva zu erleiden, bei Patientinnen mit einer Prothrombin-Mutation 3-fach höher war als in der Patientengruppe, in der keine orale Kontrazeptiva eingenommen wurden (127). Aznar et al. untersuchten 2000 ebenfalls die Rolle der Prothrombin-Mutation in Zusammenhang mit der Entstehung venöser Gefäßverschlüsse. Sie errechneten ein relatives Risiko von 2.4 bezüglich dieses genetischen Defekts für alle Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis, welches auf 5.2 anstieg, wenn die Patienten eine Thrombophilie neigung besaßen, d. h. erstmalig ein thromboembolisches Ereignis vor dem 45. Lebensjahr, eine positive Familienanamnese oder Rezidivthrombosen hatten. Bei zusätzlicher Verwendung oraler Kontrazeptiva wurde dieses Risiko weiter gesteigert (genaue Zahlenwerte werden nicht angegeben) (123).

Im Hinblick auf unsere Ergebnisse und die der internationalen Literatur stellt sich die Frage, inwieweit eine generelle Testung auf hereditäre Risikofaktoren vor der Erstanwendung von oralen Kontrazeptiva sinnvoll ist.

Venöse Gefäßverschlüsse können zwar durch Entstehung einer Lungenarterienembolie lebensbedrohlich sein, aber ihre Letalität scheint insgesamt eher gering. Ca. 1% der Frauen,

die orale Kontrazeptiva einnehmen und eine Thrombose erleiden, stirbt an einer Lungenarterienembolie. Akzeptabel und sinnvoll scheint ein Screening dann zu sein, wenn eine familiäre Thromboseneigung bekannt ist. Diese These wird in der Folge noch weiter beleuchtet.

4.3 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit pathologisch veränderter aPTT auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Die aPTT ist ein Screeningtest zur Beurteilung des endogenen oder intrinsischen Aktivierungsweges. Bei der Beurteilung der aPTT stellt sich die Frage, ob einer evtl. Verkürzung der aPTT eine pathologische Bedeutung zukommt. Die häufigste Ursache für eine aPTT-Verkürzung ist eine nicht korrekte Blutentnahme bzw. Probenbehandlung (z. B. zu lange Stauung, Aktivierung während Entnahme und Lagerung). Es gibt jedoch auch Hinweise, dass bei nachweislich korrekter Blutentnahme und Probenbehandlung, die aPTT-Verkürzung auf eine sog. Hyperkoagulabilität oder Thrombophilie hinweisen kann. Diese These können wir mit den Ergebnissen dieser Studie bestätigen. Besonders in der Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva konnte eine übermultiplikative Steigerung des Ereignisrisikos venöser Thromboembolien nachgewiesen werden (OR: 2,26 vs. OR: 20,17). Es bedarf jedoch weiterer prospektiver Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven, um die Bedeutung einer verkürzten aPTT für das Auftreten venöser Gefäßverschlüsse, besonders während der Einnahme oraler Kontrazeptiva, abschätzen zu können.

4.4 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Aktivitätserhöhungen der Einzelfaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Die Bedeutung von Aktivitätserhöhungen der Einzelfaktoren als Risikodeterminante für die Entstehung tiefer Beinvenenthrombosen ist hinlänglich bekannt.

Austin et al. beleuchteten im Jahre 2000 die Rolle des Fibrinogens bei der Entstehung venöser Gefäßverschlüsse. Sie zeigten, dass der Fibrinogen-Plasmaspiegel in der Gruppe der Thrombosepatienten höher war als in ihrer Kontrollgruppe. Bei Plasmaspiegeln unter 4g/l

konnten keine signifikante Risikoerhöhung festgestellt werden (OR: 1.1). Bei Werten oberhalb von 4g/l zeigte sich eine ca. 2-fache Risikoerhöhung (113).

1994 verglichen Koster et al. 199 Patienten mit erstmalig stattgehabter tiefer Beinvenenthrombose mit der gleichen Anzahl gesunder Kontrollpersonen bezüglich einer Erhöhung des Fibrinogen-Plasmaspiegels. Bei Werten zwischen 3.0 und 3.9 g/l ergab sich eine 1.3-fache Risikoerhöhung. Mit einer Zunahme des Plasmaspiegels von 4.0 bis 4.9 g/l konnten sie eine annähernde Verdopplung des relativen Risikos feststellen (OR: 2.1). Patienten mit einem Fibrinogenspiegel von mehr als 5g/l besaßen sogar ein fast 4-fach erhöhtes Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden (117). Lediglich van Hylckama Vlieg et al. untersuchten den Einfluss hoher Fibrinogenspiegel in Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf die Entstehung venöser Thrombembolien. Eine alleinige Fibrinogenerhöhung stellte kein erhöhtes thromboembolisches Risiko dar (OR: 1,0). Die Kombination beider Risikofaktoren ergab ein Risiko von 3,9 (141). Bei einer alleinigen Fibrinogenerhöhung ergibt sich in unserer Arbeit eine ca. 3-fache Risikoerhöhung (OR: 2,88). In Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva stieg das relative Risiko auf 14.2 an und liegt damit über den Werten anderer Arbeitsgruppen. Allerdings sind angesichts der üblicherweise multiplikativen Beziehung zwischen den Einzelrisiken unsere Ergebnisse als plausibel anzusehen. Untersuchungen zur Risikosteigerung unter erhöhten Fibrinogenwerten in Kombination mit der Einnahme von Drittgenerationspräparaten liegen in der Literatur bisher nicht vor. Wir konnten in dieser Kombination bei weitem Konfidenzintervall eine übermultiplikative Risikoerhöhung nachweisen (OR: 39,9; 95% CI: 5,2-306,3).

1999 untersuchten Bloemenkamp et al. die Rolle des Faktor VIII für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse speziell bei der Einnahme oraler Kontrazeption. Sie verglichen 155 Thrombosepatientinnen mit 169 Kontrollpersonen. Die alleinige Erhöhung des Faktor VIII ohne die Einnahme oraler Kontrazeption ergab eine 5-fache Risikoerhöhung (OR: 5,3). In Kombination mit der Verwendung oraler Kontrazeptiva resultierte ein nahezu verdoppeltes relatives Risiko von 10,3. Die Ergebnisse decken sich nahezu mit unseren. van Hylckama Vlieg und Roosendaal beleuchteten in ihrer Case-Control-Studie die Interaktion zwischen Einzelfaktorerhöhungen und der Einnahme oraler Kontrazeptiva bezüglich ihres Thromboserisikos (141). Die höchsten relativen Risiken erhielten sie für den Faktor II (OR: 10,1), den Faktor XI (OR: 11,9) und den Faktor XII (OR: 12,3). Die Risikoerhöhung des Faktor XI deckt sich mit dem der hier vorliegenden Untersuchung (OR: 12,0). Speziell bei der Einnahme von Drittgenerationspräparaten konnten wir zeigen, dass dieses Risiko bis auf 19,7 ansteigt. Bei der Betrachtung der Faktoren II und XII spiegelte sich mit einer Odds Ratio von

3,3 bzw. 4,1 ein eher niedrigeres Thromboserisiko als bei van Hylckama Vlieg et al. wieder. Bezüglich der Risikokonstellation der oralen Kontrazeptivaeinnahme bei gleichzeitiger Erhöhung der Gerinnungsfaktoren IX, X oder XIII konnten van Hylckama Vlieg et al. zeigen, dass sich das Thromboserisiko der zuvor erwähnten Risikokonstellation nicht wesentlich von dem der jeweils einzelnen Risikofaktoren unterschied (141). Wir konnten hingegen zeigen, dass besonders der Faktor XIII mit einer Risikoerhöhung von 12,4 einen wichtigen Risikofaktor bei der Entstehung von thromboembolischen Ereignissen während der Einnahme oraler Kontrazeptiva darstellt. Bei der Betrachtung der Faktoren IX und X erhielten wir in Kombination mit oralen Kontrazeptiva ebenfalls eine eher milde Risikosteigerung mit einer Odds Ratio von 4,6 beim Faktor X und 5,5 beim Faktor IX. Bei letzt genanntem Faktor bleibt allerdings noch zu erwähnen, dass sich die Odds Ratio deutlich erhöht, wenn Drittgenerationspräparate eingenommen wurden (OR: 12,8).

Als gemeinsames pathophysiologisches Korrelat für erhöhte Faktorenaktivitäten ist ein milder chronisch-inflammatorischer Prozess zu diskutieren, der im Sinne einer Akut-Phasenreaktion zu interpretieren ist. Hiervon abzugrenzen sind seltener auftretende familiär erhöhte Faktorenaktivitäten, die z.B. für die Faktor VIII-Erhöhung beschrieben wurden (145-148).

4.5 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Eine weitere wichtige Komponente in unserer Studie stellte, wie bereits erwähnt, die Familienanamnese dar. Wir konnten durch unsere Untersuchungen zeigen, dass sie in der Thrombophiliediagnostik einen hohen Stellenwert einnimmt. In unseren Ergebnissen wurde deutlich, dass eine alleinige positive Familienanamnese (1. Grades) das Ereignisrisiko für venöse Gefäßverschlüsse um fast das 3-fache erhöht (OR: 2,9). Werden zusätzlich orale Kontrazeptiva eingenommen, liegt eine 8-fache Risikoerhöhung vor (OR: 8,3). Noch deutlicher wird der Anstieg, wenn zur oralen Kontrazeptivaeinnahme sowohl eine positive Familienanamnese 1. als auch 2. Grades vorliegt. Hier zeigte sich eine fast 30-fache Risikoerhöhung (OR: 28,6). Eine positive Familienanamnese 1. und 2. Grades für sich allein betrachtet ist mit einer 4-fach erhöhten Ereigniswahrscheinlichkeit behaftet (OR: 4,3). In einer multivariaten Analyse mittels logistischer Regression konnte außerdem gezeigt werden, dass die einzelnen Risikofaktoren, d.h. die Einnahme oraler Kontrazeptiva, die positive Familienanamnese und die Faktor-V-Leiden-Mutation, einen jeweils unabhängigen Einfluß

auf das Thromboserisiko besitzen. Bei Vorliegen eines Faktor-V-Leidens wird durch eine positive Familienanamnese die Ereigniswahrscheinlichkeit weiter gesteigert.

Damit eignet sich die positive Familienanamnese als Selektionskriterium für eine erweiterte diagnostische Bewertung von hereditären genetischen Mutationen. Durch die Familienanamnese könnte eine Vorauswahl von Frauen getroffen werden, die für ein Screening in Frage kommen, wodurch die Zahl der insgesamt veranlassten Untersuchungen sinken und der prädiktive Wert auffälliger Befunde steigen würde.

Ähnlicher Meinung ist auch Ulrich H. Winkler. Er sieht derzeit keine Alternative zu diesem Vorsorge-Konzept. Seiner Meinung nach sollen in einer ersten Stufe im Rahmen der Erstuntersuchung alle Frauen identifiziert werden, in deren Familie zumindest ein Verwandter vor dem 45. Lebensjahr eine Thrombose erlitten hat. Nur in dieser Gruppe sei dann eine weitere Gerinnungsanalyse zum Ausschluss eines Inhibitor-Mangels oder einer APC-Resistenz zu veranlassen (10).

Es bleibt jedoch kritisch anzumerken, daß die Familienanamnese erheblichen subjektiven Einflüssen ausgesetzt ist. So könnte bei Frauen mit vorausgegangener Thrombose aufgrund aktiver Nachforschung die Kenntnis der Familienanamnese bezüglich thromboembolischer Ereignisse genauer sein als bei gesunden Kontrollpersonen. Durch diese unterschiedliche Kenntnis der Familienanamnese könnte die Rate an positiver Familienanamnese in der Patientengruppe höher ausfallen als in der Kontrollgruppe. Hierdurch würde ein falsch hohes relatives Risiko für die Familienanamnese ermittelt.

4.6 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Parametern des Blutbildes und der klinischen Chemie auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Bei Betrachtung der Laborparameter des Blutbildes und der klinischen Chemie als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse konnten bei unseren Untersuchungen eine Leukozytose, ein erhöhter Hämatokrit und ein erhöhter Cholesterin- bzw. LDL-Spiegel als eigenständige Risikofaktoren angesehen werden. Alle anderen untersuchten Variablen konnten keine signifikanten Ergebnisse aufzeigen und sind im Anhang gelistet.

Vaya et al. beschäftigten sich 2002 in ihrer Case-Control-Studie mit der Hypercholesterinämie als unabhängigen Risikofaktor für venöse Thrombembolien. Sie errechneten eine 2-fache Risikoerhöhung (Odds Ratio: 2,03) und postulieren, dass eine Gesamtcholesterinerhöhung als Risikofaktor für venöse Gefäßverschlüsse gelten kann (142).

Gleicher Meinung war auch eine japanische Arbeitsgruppe um Kawasaki et al. Sie ermittelten eine 2,6-fache Risikoerhöhung und bestätigten somit die Hypothese, dass eine Hypercholesterinämie eine wichtige Rolle in der Pathogenese der tiefen Beinvenenthrombose spielt (143). Dies deckt sich weitestgehend mit unseren Ergebnissen. Ein hohes Serumcholesterin als alleiniger Risikofaktor ergab in unserer Studie ein relatives Risiko von 1,7. Die Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva führte zu einer weiteren deutlichen Risikozunahme (OR: 10,9). Da jede Endothelschädigung thrombosefördernd wirkt ist pathophysiologisch zu diskutieren, ob die für das arterielle System gut belegten Störungen der Endothelfunktion in geringerem Ausmaß auch für das venöse Gefäßsystem zutreffen.

Bezüglich des Hämatokrits konnten wir zeigen, dass eine Erhöhung als alleiniger Risikofaktor ein eher mildes Thromboserisiko besitzt (OR: 1,6). Die Ereigniswahrscheinlichkeit wird in dieser Studie gesteigert, wenn als zweiter Risikofaktor die Einnahme oraler Kontrazeptiva (OR: 5,4), insbesondere solche der 3. Generation, hinzukommen (OR: 10,1). Wie bereits erwähnt, bezeichnet der Hämatokrit den Anteil der zellulären Bestandteile am Volumen des Blutes und ist ein Maß für die Viskosität des Blutes. Eine solche Viskositätszunahme bildet einen Pfeiler der sog. „Virchow'sche Trias“, welche auch heute noch das Grundgerüst zur Erläuterung der Thrombogenese darstellt. Hämatokriterhöhungen findet man beispielsweise bei Patienten mit einer primären oder sekundären Polyglobulie oder bei jeglicher Form der Dehydratation (z.B. bei einer zu starken oder schnellen Behandlung mit Diuretika). Nach unseren Studienergebnissen gehen wir davon aus, dass eine Hämatokriterhöhung alleine kein relevanter Risikofaktor für eine tiefe Beinvenenthrombose ist. Kommt ein weiterer Risikofaktor, z.B. die Einnahme oraler Kontrazeptiva hinzu, so steigt das Ereignisrisiko an. Folglich sollte bei Frauen, die möglicherweise an einer der o.g. Erkrankungen leiden, die Verordnung von oraler Kontrazeption kritisch betrachtet werden und eine Nutzen-Risiko-Analyse vorgenommen werden.

Einen weiteren Risikofaktor stellte in unseren Untersuchungen die Leukozytose dar. Für sich alleine gesehen besteht bei der Leukozytose ein ca. 2-fach erhöhtes Risiko ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden. Zu einer deutlichen Steigerung dieses Risikos führt allerdings die Einnahme oraler Kontrazeptiva, speziell die der 3. Generation. Hier erhielten wir eine Risikosteigerung von 9,9 bzw. 20,6 bei Drittgenerationspräparaten. Auch im Falle der Leukozytose sind inflammatorische Prozesse als mögliche pathophysiologische Ursache in Interaktion mit oralen Kontrazeptiva zu diskutieren. Für die Leukozytose, wie auch für andere oben diskutierte Parameter, für die bisher keine Daten zur Interaktion mit oralen Kontrazeptiva vorliegen, sind weitere Studien zur Bestätigung unserer Befunde notwendig.

4.7 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit weiteren Hämostaseparametern auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

Bei der Betrachtung weiterer Hämostaseparameter stellten in dieser Studie der Protein S-Mangel, die erhöhte PAI-Aktivität und die TAT-Erhöhung Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse während der Einnahme oraler Kontrazeptiva dar. Die Studienlage, die die Risikokonstellation dieser veränderten Parameter und der gleichzeitigen Einnahme oraler Kontrazeptiva hinsichtlich ihres Thromboserisikos beleuchtet ist unzureichend. Bezüglich eines Protein S-Mangels konnten wir zeigen, dass sich das Risiko für venöse Gefäßverschlüsse deutlich erhöht, wenn gleichzeitig orale Kontrazeptiva eingenommen werden (OR: 10,9). Im Gegensatz dazu betrug das relative Risiko für einen alleinigen Protein S-Mangel 1,2.

Auch Rosendaal et al. konnten 2000 diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse erzielen. Die Prävalenz eines Protein S-Mangels in der Gruppe der Thrombosepatienten betrug 1,1 % verglichen mit einer Prävalenz von 1,3 % in der Kontrollgruppe (119). Bloemenkamp et al. beschäftigten sich 1998 ebenfalls mit dieser Thematik. Sie konnten jedoch zwischen den von Ihnen zusammengestellten Patienten- und Kontrollgruppen, welche beide orale Kontrazeption verwendeten, keine relevanten Unterschiede aufzeigen. Die Prävalenz eines Protein S-Mangels bei Thrombosepatienten und in der gesunden Kontrollgruppe war nur gering different, wodurch keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten (52).

U. Winkler beschrieb 1998 in einer Übersichtsarbeit die Prävalenz des Protein S-Mangels in der asymptomatischen Bevölkerung und unter Thrombosepatienten. Die Prävalenz bezifferte er in der gesunden Bevölkerung mit 0,1 %. In der Gruppe der Thrombosepatienten lag die Prävalenz bezüglich des Protein S-Mangels (2,3 %) um einiges höher (8).

Eine erhöhte PAI-1-Aktivität stellt für sich allein gesehen ein eher mildes Thromboserisiko dar (OR: 1,20). In Kombination mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva konnten wir zeigen, dass sich das Ereignisrisiko erhöht (OR: 9,73). In der Literatur gibt es zurzeit keine Studien, die sich mit dieser Risikokonstellation beschäftigt haben, so dass wir unsere Ergebnisse nicht vergleichen können. Allgemein ist bekannt, dass PAI-1 der wichtigste Inhibitor der Plasminogen-Aktivatoren ist. Es handelt sich um einen schnell wirkenden Inhibitor, der 1:1-Komplexe mit t-PA und u-PA bildet. Auf diese Weise wird die Aktivierung des Plasminogens zu Plasmin unterdrückt. PAI-1 wird durch verschiedene Mechanismen reguliert. Interleukine, Endotoxine, Thrombin u.a. mit Endothelzellen wechselwirkende Stoffe können die Synthese und Sezernierung von PAI-1 erhöhen und dadurch die fibrinolytische Aktivität verlangsamen

(2). Da PAI-1 auch ein Akut-Phasen-Protein darstellt, bestehen grundsätzlich die gleichen Zusammenhänge bezüglich einer Risikoerhöhung wie sie für erhöhte Werte von Fibrinogen, vWF oder FVIII gelten.

Bei der Betrachtung des Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) konnten in unserer Arbeit folgende Aussagen getroffen werden: Einer alleinigen Erhöhung der TAT-Konzentration kann kein gesteigertes Thromboserisiko zugeordnet werden (OR: 1,2). Bei gleichzeitiger Verwendung oraler Kontrazeptiva kommt es allerdings zum Anstieg der Odds Ratio auf 6,5 bzw. 10,3 bei der Einnahme von Drittgenerationspräparaten. Studien zur Interaktion zwischen einer erhöhten TAT-Konzentration und der Einnahme oraler Kontrazeptiva liegen nicht vor. Der Thrombin-Antithrombin-Komplex hat eine lange Halbwertszeit und kann mit Hilfe eines spezifischen Antikörpers bestimmt werden. Er spiegelt die Menge des gebildeten Thrombins und dessen Inaktivierung durch AT wieder. Er kann folglich als Indikator eines möglichen präthrombotischen Zustandes angenommen werden (2). In diesem Kontext ist eine zusätzliche Risikosteigerung durch orale Kontrazeptiva als plausibel anzusehen.

4.8 Fazit

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva steigert das Risiko thromboembolischer Ereignisse um das 3-fache. Isoliert betrachtet bedingen die meisten der hier untersuchten Risikofaktoren ein eher mildes Thromboserisiko. So führen häufig erst die Kombination genetisch determinierter oder erworbener Risikofaktoren und die Einnahme oraler Kontrazeptiva zur Manifestation eines thromboembolischen Ereignisses. Dieses Konzept der Multikausalität venöser Gefäßverschlüsse ist in den letzten Jahren bestätigt worden. Auch wir konnten in dieser Studie zeigen, dass sich die Interaktion mehrerer Risikofaktoren teilweise nicht nur additiv, sondern multiplikativ auf das individuelle Thromboserisiko auswirkt. Thromboembolische Ereignisse beruhen demnach auf einer dynamischen Interaktion erworbener und hereditären Risikofaktoren. Aufgrund unserer Studienergebnisse mit Quantifizierung der Odds Ratio der verschiedenen Risikodeterminanten sowie Bestimmung der Interaktion zwischen den einzelnen Risikofaktoren sind wir in der Lage, Werte zur Vorhersage der Thrombosewahrscheinlichkeit, besonders während der Einnahme oraler Kontrazeptiva, anzugeben.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Arbeit ableiten, dass sowohl genetische Defekte wie die Faktor-V-Leiden-Mutation oder die Prothrombin-G20210A-Mutation, als auch einzelne

Faktorenerhöhungen als Risikofaktoren für die Entstehung oraler Kontrazeptiva-assoziiierter Thrombosen und/oder Lungenarterienembolien anzusehen sind. Außerdem können wir zeigen, dass eine positive Anamnese von thromboembolischen Erkrankungen in der Verwandtschaft als Selektionskriterium für eine erweiterte diagnostische Untersuchung von angeborenen genetischen Markern angewandt werden kann, da diese das Thromboserisiko unabhängig weiter steigert.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Venöse Thrombosen zählen zu den wichtigsten und schwerwiegendsten Komplikationen, die bei einer Einnahme von oralen Kontrazeptiva auftreten können.

Die Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren, vor allem hoher Einzelfaktoraktivitäten, wurde bisher nur unzureichend untersucht. Ziel der vorliegenden Studie war es, potentielle Risikofaktoren für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse während der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf ihre Häufigkeitsverteilung hin bei Patientinnen im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen. In unserer Case-Control-Studie wurden daraufhin 246 Patienten und 246 nach Alter und Geburtsdatum angepasste, gesunde Kontrollpersonen miteinander verglichen. Aufgrund der Altersabhängigkeit einiger Laborparameter erfolgte eine Referenzwertbildung anhand der jeweiligen 90%- bzw. 10%-Perzentilen der Kontrollgruppe. Dabei zeigte sich für die Kombination von oralen Kontrazeptiva mit den folgenden Risikofaktoren ein signifikant gesteigertes relatives Risiko: Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-G20210A-Mutation, erhöhtes Fibrinogen, erhöhte Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren II, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, erhöhte vWF-Aktivität, erhöhtes Gesamtcholesterin, erhöhter Hämatokrit, Leukozytose, Protein S-Mangel, TAT-Erhöhung, erhöhte PAI-Aktivität, verkürzte aPTT und eine positive Familienanamnese. Die Interaktion zwischen oralen Kontrazeptiva und den genannten Risikofaktoren führte in der Regel zu einer multiplikativen und teilweise übermultiplikativen Steigerung des individuellen Thromboserisikos.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. I. Kreis, Th. Weiss, Th.N. Rabe, R. Ziegler, P.P. Nawroth: APC- Resistenz und orale Antikonzeptiva. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 56 (1996) 231-233.
2. Hans D. Bruhn, Viola Hach-Wunderle: *Hämostaseologie*, Schattauer-Verlag, 2006
3. C. M. Schambeck, F. Keller :Is Screening for the Factor V Leiden Mutation Useful to Prevent Venous Thrombembolism? *J Lab Med.* 1998; 22(3):134-140
4. U. H. Winkler: Thrombophilie und die Verschreibung oraler Kontrazeptiva. *Der Frauenarzt* 1996; 37:892-898
5. Hans-Dieter Taubert, Herbert Kuhl: *Kontrazeption mit Hormonen*. Georg Thieme Verlag Stuttgart , New York 1995, 51-55
6. Jan P. Vandenbroucke, Felix J M van der Meer, Frans M Helmerhorst, Frits R Rosendaal: Factor V Leiden: Should we screen oral contraceptive users and pregnant woman? *BMJ* 1996;313:1127-1130
7. Elvira Grandone, MD, Maurizio Margaglione, MD , Donatella Colaizzo, Biol Sc, Giovanna D'Andrea , Biol S, Giuseppe Cappucci, Biol Sc, Vincenzo Brancaccio, MD, and Giovanni Di Minno, MD: Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thrombembolism: Roles of factor V Leiden, prothrombin G20210AA, and methylentetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;1324-1328
8. Ulrich H. Winkler: *Blood Coagulation and Oral Contraceptives*. *Contraception* 1998;57:203-209

- 9.** Jan P. Vandenbroucke, Ted Koster, Ernest Briet, Pieter H. Reitsma, Rogier M. Bertina, Frits R. Rosendaal: Increased risk of venous Thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994 ; 344:1453-1457
- 10.** Ulrich H. Winkler : APC- Resistenz, Antithrombin-, Protein C- oder -S-Mangel: Zur Abschätzung der Thrombosegefährdung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 57 (1997) 7-14
- 11.** Ulrich H. Winkler: Thrombophilie und antithrombotische Prävention in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Internist* 1997 ; 38:650-657
- 12.** Valerio De Stefano, Guido Finazzi, and Pier Mannuccio Mannucci: Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management. *Blood*, Vol 87, No 9 (May 1), 1996:pp 3531-3544
- 13.** David A. Lane, Pier M. Mannucci, Kenneth A. Bauer, Rogier M. Bertina, Nikolay P. Bochkov, Victor Boulyjenkov, Mammen Chandy, Bjorn Dahlbäck, E. K. Ginter, Joseph P. Miletich, Frits R. Rosendaal, Uri Seligsohn: Inherited Thrombophilia: Part 1. Thrombosis and Haemostasis 1996; 76 (5) 651-662
- 14.** David A. Lane, Pier M. Mannucci, Kenneth A. Bauer, Rogier M. Bertina, Nikolay P. Bochkov, Victor Boulyjenkov, Mammen Chandy, Bjorn Dahlbäck, E. K. Ginter, Joseph P. Miletich, Frits R. Rosendaal, Uri Seligsohn: Inherited Thrombophilia: Part 2. Thrombosis and Haemostasis 1996; 76 (6) 824-834
- 15.** Anthonie W. A. Lensing, Paolo Prandoni, Martin H. Prins, H. R. Büller: Deep-vein thrombosis. *Lancet* ; Vol 353 , Feb 6 , 1999, 479-485
- 16.** Ida Martinelli, Pier Mannuccio Mannucci, Valerio De Stefano, Emanuela Taioli, Valentina Rossi, Francesca Crosti, Katia Paciaroni, Giuseppe Leone, and Elena M. Faioni: Different Risks of Thrombosis in Four Coagulation Defects Associated With Inherited Thrombophilia: A Study of 150 Families. *Blood*, Vol 92 N0 7 (October 1), 1998: pp 2353-2358

17. Christian M. Schambeck, Stefan Schwender, Imme Haubitz, Ulrich E. Geisen
Ralf E. Grossmann, Franz Keller: Selective Screening for the Factor V
Leiden Mutation: Is it Advisable prior to the Prescription of Oral
Contraceptives? *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78: 1480-1483

18. Claudia Rintelen, Christine Mannhalter, Helen Ireland, David A. Lane ,
Paul Knöbl, Klaus Lechner, and Ingrid Pabinger: Oral contraceptives enhance
the risk of clinical manifestation of venous thrombosis at young age in
females homozygous for factor V Leiden. *British Journal of Haematology* ,
1996 , 93 , 487-494

19. N. P. Poulter, C. L. Chang, T. M. M. Farley, O. Meirik, and M. G.
Marmot: Venous thrombembolic disease and combined oral contraceptives :
results of international multicentre case-control study. *The Lancet* 1995 ;
346 : 1575-1582

20. R. D. T. Farmer, R. A. Lawrenson, C. R. Thompson, J. G. Kennedy, I. R.
Hambleton: Population-based study of risk of venous thrombembolism
associated with oral contraceptives. *The Lancet* 1997 ; 349 : 83-88

21. Kitty W. M. Bloemenkamp, Frits R. Rosendaal, Frans M. Helmerhorst, Harry
R. Büller, Jan P. Vandenbroucke: Enhancement by factor V Leiden mutation of
risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing
a third-generation progestagen. *The Lancet* 1995; 346 :1593-1596

22. Oliviero Olivieri, Simonetta Friso, Franco Manzato, Anna Guella,
Francesco Bernardi, Barbara Lunghi, Domenico Girelli, Margherita Azzini,
Giorgio Brocco, Carla Russo and Roberto Corrocher: Resistance to activated
protein C in healthy woman taken oral contraceptives. *British Journal of
Haematology* 1995; 9 : 465-470

- 23.** Ida Martinelli, Emanuela Taioli, Paolo Bucciarelli, Sepideh Akhavan, Pier Mannuccio Mannucci: Interaction Between the G20210AA Mutation of the Prothrombin Gene and oral Contraceptive Use in Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999 ; 19:700-703
- 24.** Ernest Briet, Felix J.M. Van der Meer, Frits R. Rosendaal, Jeanine J. Houwing-Duistermaat, and Hans C. van Houwelingen: The family history and inherited thrombophilia. *British Journal of Haematology* , 1994 , 87, 348-352
- 25.** Carolyn L. Westhoff, MD, MSc: Oral Contraceptives and thrombosis: An overview of study methods and recent results. *Am J. Obstet Gynecol* 1998; 179: S38-42
- 26.** C. Kluft and M.Lansink: Effect of Oral Contraceptives on Haemostasis Variables. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78(1): 315-326
- 27.** Mary Cushman, Elaine N. Meilahn, Bruce M. Psaty, Lewis H. Kuller, Adrian S. Dobs, Russell P. Tracy: Hormone Replacement Therapy, Inflammation, and Hemostasis in Elderly Woman. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 893-899
- 28.** Jamie K. Wasilenko, M. D., Mary Catherine Nace, M. D., and Barbara Alving, M. D.: Woman with Thrombophilia: Assessing the Risks for Thrombosis with Oral Contraceptives or Hormone Replacement Therapy. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1998; Vol. 24, Suppl. 1 ; 33-39
- 29.** Birthe Sogaard Andersen and Jorn Olsen: Oral Contraception and Factor V Leiden Mutation in Relation to Localization of Deep Vein Thrombosis. *Thrombosis Research* 90 (1998), 191-194
- 30.** Michael Spannagl, M. D., Andrea Dick, Anita Assmann, Lothar Heinemann M. D. and Wolfgang Schramm: Resistance to Activated Protein C in Woman Using Oral Contraceptives. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1998; Vol.24, No. 5, 423-430

- 31.** Birte Sogaard Andersen, Jorn Olsen, Gunnar Lauge Nielsen, Flemming Hald Steffensen, Henrik Toft Sorenen, John Baech, Henrik Gregersen: Third Generation Oral Contraceptives and Heritable Thrombophilia as Risk Factors of Non-fatal Venous Thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis* 1998 ; 79 : 28-31
- 32.** F. M. Helmerhorst, K. W. M. Bloemenkamp, F. R. Rosendaal and J. P. Vandenbroucke: Oral Contraceptives and Thrombotic Disease: Risk of Venous Thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis* 1997 ; 78(1) : 327-333
- 33.** Knörr, Knörr-Gärtner, Beller, Lauritzen: *Geburtshilfe und Gynäkologie*. Springer - Verlag 3. Auflage; S. 86
- 34.** W. Heidenreich, S. Recksieck, M. Wittchen, P. Petersen : *Sterilisation, Beratung, Operation, Recht*. Thieme Georg Verlag; Januar 1988; S.84-92
- 35.** Thomas Rabe: *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Edition med., Wiley-VCH Verlag; 1991; S.114-116
- 36.** H. Schmidt-Matthiesen, H. Hepp: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Schattauer-Verlag; 8. Auflage; Juni 1997
- 37.** G. Müller-Berghaus: *Hämostaseologie*. Springer-Verlag; November 1998; S.47-73
- 38.** W. Schramm: Antithrombin- Mangel: klinische Symptome und Möglichkeiten der Therapie; Sonderdruck aus "Die gelben Hefte" Jg. XXI Heft 1 p1-6(1981)
- 39.** Andrea Gerhardt, Rainer B. Zotz und Rüdiger E. Scharf: Molekulargenetische Diagnostik bei Venöser Thrombophilie: Lässt sich die individuelle Thrombosegefährdung vorhersagen?
- 40.** M. Nordström, B. Lindblad, D. Bergquist, T. Kjellström: A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis with a defined urban population . *J Intern Med* 232; 155-160 , 1992

41. Frits R. Rosendaal: Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors, a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 78: 1-6 , 1997
42. F.A. Anderson, H.B.Wheeler, R.J. Goldberg: A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 151:933-38, 1991
43. D. P. Brandjes, H. R. Büller, H. Heijboer: Randomised trial of effect of compression stockings in patient with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759-62
44. R. Bauersachs, E. Lindhoff-Last, AM. Ehrly, H. Kuhl : Die Bedeutung der hereditären Thrombophilie für das Thromboserisiko unter der oralen Kontrazeption. *Zentralbl Gynakol* 1996 ; 118:262-70
45. Swibertus R. Poort, Frits R. Rosendaal, Pieter H. Reitsma, and Rogier M. Bertina: A Common Genetic Variation in the 3'- Untranslated Region of The Prothrombin Gene is Associated With Elevated Plasma Prothrombin Levels and a Increase in Venous Thrombosis. *Blood*, Vol 88, No 10 (Nov 15), 1996 : pp 369-370
46. Labor Keeser /Arndt & Partner: Spektrum. Deutscher Akkreditierungs Rat; 3. Auflage; Juli 1999
47. P. Deetjen und E.-J. Speckmann: Physiologie. Urban&Fischer-Verlag, 3. Auflage; März 1999
48. V. Hach -Wunderle, F. Loch : Hormoneller Zyklus, Schwangerschaft und Thrombose. Springer – Verlag
49. Andrea Gerhardt, M. D., Rüdiger Eberhard Scharf, M. D. Matthias Wilhelm Beckmann, M. D., Sabine Strube, B. S., Hans Georg Bender, M. D., Michael Pillny, M. D., Wilhelm Sandmann, M. D., and Rainer Bernd Zotz, M. D. : Prothrombin and Factor V Mutation in Woman with a History of Thrombosis During Pregnancy and the Puerperium. *New England Journal of Medicine* 342 (6) 374-380 (2000)

- 50.** C. Schambeck, S. Schwender, I. Haubitz, U. Geisen, R. Großmann, F. Keller: Ist ein Screening der Faktor-V-Leiden - Mutation vor der Verschreibung oraler Kontrazeptiva ratsam? Hämostase in der Gynäkologie, S. 75-81
- 51.** K. W. M. Bloemenkamp, F. M. Helmerhorst, F. R. Rosendaal, J. P. Vandenbroucke: Venous Thrombosis, Oral Contraceptives and High Factor VIII Levels. *Thromb Haemost* 1999 ; 82; 1024-7
- 52.** Kitty W. M. Bloemenkamp, Frits R. Rosendaal, Frans M. Helmerhorst, Ted Koster, Rogier M. Bertina, Jan P. Vandenbroucke : Hemostatic effects Of Oral Contraceptives in Women who Developed Deep-vein Thrombosis While Using Oral Contraceptives. *Thromb Haemost* 1998; 80:382-7
- 53.** R. M. C. Herings, J. Urquhart, H. G. M. Leufkens: Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *The Lancet*, Vol 354, July 10, 1999
- 54.** Department of Haemostasis and Transfusions Medicine, Heinrich Heine University Medical Center, Düsseldorf, Germany (R. B. Zotz): A positiv Family history of venous thromboembolism requires an extended screening For hereditary risk factors prior to Prescription of oral contraceptives
- 55.** Ola Björge, Paul E. Nilsson, Jan-Ake Nilsson, Peter J. Svensson: Location and Extent of Deep Vein Thrombosis in Patients with and without FV:R 506Q Mutation. *Thromb Haemost* 2000; 83 : 648-651
- 56.** Emmanuel Oger: Incidence of Venous Thromboembolism : A Community-based Study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-660
- 57.** S. D. Chunilal and J. S. Ginsberg: Strategies for the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Thrombosis Research* 97 (2000) V33-V48

- 58.** Walter Ageno: Treatment of Venous Thromboembolism. Thrombosis Research 97 (2000) V63-V72
- 59.** Michael Meyer, Gerlinde Kutscher and Günther Vogel: The Prothrombin 20210 A Allele as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: Detection of Heterozygous and Homozygous Carriers by Alternative Methods. Thrombosis Research 97 (2000) 359-363
- 60.** Hironobu Fujimura, Tomio Kawasaki, Toshiyuki Sakata, Hideo Ariyoshi, Hisao Kato, Morito Monden and Toshiyuki Miyata: Common C677T Polymorphism in the Methylentetrahydrofolat Reductase Gene Increases The Risk for Deep Vein Thrombosis in Patients with Predisposition of Thrombophilia. Thrombosis Research 98 (2000) 1-8
- 61.** R. P. M. Lensen, R. M. Bertina, H. de Ronde; J. P. Vandenbroucke, F. R. Rosendaal: Venous Thrombotic Risk in Family Members of Unselected Individuals with Factor V Leiden. Thromb Haemost 2000; 83: 817-821
- 62.** Roger Luddington, Andrew Jackson, Sabapathy Pannerselvam, Karen Brown Trevor Baglin: The Factor V R2 Allele: Risk of Venous Thromboembolism, Factor V Levels and Resistance to Activated Protein C. Thromb Haemost 2000; 83: 204-208
- 63.** Mette Gaustadnes, Niels Rüdiger, Karsten Rasmussen, Jorgen Ingerslev: Intermediate and Severe Hyperhomocysteinemia with Thrombosis: A Study Of Genetic Determinants. Thromb Haemost 2000; 83: 554-558
- 64.** E. M. W. Eekhoff, F. R. Rosendaal, J. P. Vandenbroucke: Minor Events and the Risk of Deep Venous Thrombosis. Thromb Haemost 2000; 83: 408-411
- 65.** Angel Jose Gonzalez Ordonez: Comparison of the Risk of Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in the Presence of Factor V Leiden Or Prothrombin G20210AA. Thromb Haemost 2000; 83: 352-354

66. J. Hirsh: Drug Therapy. Heparin. New England Journal Med 1991; 324: 1565-74
67. T. M. Hyers, G. Agnelli, R. Hull, J.G. Weg, T.A. Morris, M. Samama, V. Tapson: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 1998; 114:561S-578S
68. J. Hirsh, T.E. Warkentin, R. Raschke, C.B. Granger, M. Ohman, J.E. Dalen: Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. Chest 1998; 114: 489S-510S
69. M. Pini, C. Pattacini, R. Quintavalla, T. Poli, A. Megha, A. Tagliaferri, C. Manotti, A.G. Dettori: Subcutaneous vs intravenous heparin in treatment of deep venous thrombosis-A randomized clinical trial. Thromb Haemost 1990; 64:222-6
70. J. Hirsh, J. E Dalen, D. R. Anderson, D. Deykin, L. Poller, H. Bussey: Oral antikoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1998; 114: 445S-469S
71. E. Young, B. Cosmi, J. Weitz, J. Hirsh: Comparison of the non-specific binding of unfractionated heparin and low molecular weight heparin to plasma proteins. Thromb Haemost 1993; 70: 625-30
72. J. Hirsh, M. N. Levine: Low molecular weight heparin. Blood 1992; 79(1): 1-17
73. E. W. Salzman, J. Hirsh: The epidemiology, pathogenesis and natural history of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds.: Haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 1275-98
74. J. L. Carson, M. A Kelley, A. Duff, et al.: The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992; 326: 1240-45
75. P. Prandoni, A.W.A. Lensing, A. Cogo, et al.: The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125: 1-7

76. M. Nordström, B. Lindbläd, D. Bergquist, T. Kjellström: A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232:155-60
77. P.O. Hansson, L. Werlin, G. Tibblin, H. Eriksson: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665-70
78. A.T. Cohen, R.A. Edmondson, M. J. Philips, V. P. Ward, V.V. Kakkar: The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 1996; 26: 65-71
79. L. J. Greenfield, B. A. Michina: Twelve-year clinical experience with the Greenfield vena cava filter. *Surgery* 1988; 104: 706-12
80. H. Decousus, A. Leizorovics, F. Parent, et al.: A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15
81. H. Mahorner, J. W. Castelberry, W. D. Coleman: Attempts to restore function in major veins which are the site of massive thrombosis. *Ann Surg* 1957; 146: 510-17
82. R. B. Karp, E. J. Wylie: Recurrent thrombosis after iliofemoral venous thrombectomy. *Surg Forum* 1966; 17: 147-53
83. D. M. Becker, J. T. Philbrick, T. Bachhuber, J. E. Humphries: D-Dimer testing and acute venous thrombembolism. Shortcut to diagnosis? *Arch Int Med* 1996; 156: 939-45
84. J. S. Ginsberg, P. S. Wells, C. Kearon, D. Anderson, M. Crowther, J. Weitz, Bromanis, P. Brill-Edwards, A.G. G. Trupie, B. MacKinnon, M. Gent, J. Hirsh: Sensitivity and specificity of a rapid whole blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-11

- 85.** J. S. Ginsberg, C. Kearon, J. Douketis, A. G. Turpie, P. Brill-Edwards, P. Stevens, A. A. Panju, A. Patel, M. Crowther, Andrew, P. Massicote, J. Hirsh, J. I. Weitz: The use of the D-dimer testing and impedance plethysmographie examination in patients with clinical indications of deep venous thrombosis. *Arch Int Med* 1997; 157: 1077-81
- 86.** C. Kearon, J. Julian, T. Newman, J. S. Ginsberg: Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-77
- 87.** C. Kearon, J. S. Ginsberg, J. Hirsh: The role of venous ultrasound in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-9
- 88.** A. W. A. Lensing, P. Pradoni, D. Brandjes, M.V. Huisman, H.R. Buller: Detection of deep-vein thrombosis by real time B mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320: 342-5
- 89.** A. J. Evans, H. D. Sostman, M. H. Knelsen, C. E. Spritzer, G. E. Newman, S. S. Paine, C. A. Beam: Detection of deep vein thrombosis: Prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *AJR* 1993; 161: 131-9
- 90.** C. E. Spritzer, J. J. Norconk, H. D. Sostman, R. E. Coleman: Detection of deep venous thrombosis by magnetic resonance imaging. *Chest* 1993; 104: 54-60
- 91.** J. P. Carpenter, G. A. Holland, R. A. Baum, R. S. Owen, J. T. Carpenter, C. Cope: Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: Comparison with contrast venography and duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 1993; 18: 734-41
- 92.** C. Catalano, P. Pavone, A. Laghi, A. Scipioni, F. Fanelli, F. G. Assael, A. Grossi, S. Venosi, R. Passariello: Role of MR venography in the evaluation of deep venous thrombosis. *Acta Radiologica* 1997; 38: 907-12
- 93.** C. Jerjes-Sanchez, A. Ramirez-Rivera, M. L. Garcia, R. Arriaga-Nava, S. Valencia, A. Rosado Buzzo: Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-9

- 94.** R. D. Hull, J. Hirsh, R. Jay, J. Carter, C. England, M. Gent, A.G. Turpie, D. McLoughlin, P. Dodd, M. Thomas, G. Raskob, P. Ockelford: Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-81
- 95.** Patricia J. Sulak, MD, Roger D Scow, MD, Cheryl Preece, MS, Mark W. Riggs, PhD, and Thomas J. Kuehl, PhD: Hormone Withdrawal Symptoms in Oral Contraceptive Users. *Obsterics and Gynecology* Vol. 95, NO. 2; February 2000, 261-266
- 96.** Saskia Middeldorp, Joost C. M. Meijers, Abraham E. van den Ende, Adam van Enk, Bonno N. Bouma, Guido Tans, Jan Rosing, Martin H. Prins, Harry R. Büller: Effects on Coagulation of Levonorgestrel- and Desogestrel-containing Low Dose Oral Contraceptives: a Cross-over Study. *Thromb Haemost* 2000; 84: 4-8
- 97.** Guido Tans, Joyce Curvers, Saskia Middeldorp, M. Christella, L. G. D. Thomassen, Joost C. M. Meijers, Martin H. Prins, Bonno N. Bouma, Harry R. Büller, Jan Rosing: A Randomized Cross-over Study on the Effects of Levonorgestrel- and Desogestrel-containing Oral Contraceptives on the Anticoagulant Pathway. *Thromb Haemost* 2000; 84: 15-21
- 98.** Karl-Heinz Labs, MD, and Kurt A. Jaeger: The Value of D-Dimer testing in Diagnostic Strategies for Symptomatic Patients with Suspected Deep Vein Thrombosis. *Vasc Surg* March/April 2000, Vol. 34, NO. 2, 101-105
- 99.** Enrico Bernardi, Andrea Piccioli, Giancarlo Oliboni, Renzo Zuin, Antonio Girolami, Paolo Prandoni: Nomograms for the Administration of Unfractionated Heparin in the Initial Treatment of Acute Thromboembolism – an Overview. *Thromb Haemost* 2000; 84: 22-6
- 100.** E. Garbe, L. A. J. Heinemann, T. Rabe; U. H. Winkler: Nicht-kontrazeptiver Nutzen der Pille – ein oft unbeachteter Fakt. *Zentralbl Gynakol* 122 (2000) 18-27
- 101.** M. Gaustadnes, J. Ingerslev, N. Rüdiger: Prevalence of congenital homocystinuria in Denmark. *N Engl J Med* 1999; 340: 1513 (Letter)
- 102.** E. R. Naughton, S. Yap, P. D. Mayne: Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr* 1998; 157: S84-7

- 103.** P. Ferrarresi, G. Marchetti, E. Legnani, E. Cavallari, E. Castoldi, F. Mascoli, D. Ardissino, G. Palareti, F. Bernardi: The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2418-22
- 104.** R. K. Kapur, L. A. Mills, S. G. Spitzer, M. B. Hultin: A prothrombin gene mutation is significantly associated with venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2875-9
- 105.** A. M. Cumming, S. Keeney, A. Salden, M. Bhavnani, K.H. Shwe, C.R.M. Hay: The prothrombin gene G20210A Variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 1997; 98: 353-5
- 106.** A. Hillarp, B. Zöller, P. J. Svensson, B. Dahlbäck: The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1430-3
- 107.** V. R. Arruda, J. M. Annichino-Bizzachi, M. S. Goncalves, F. F. Costa: Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost* 1997; 78:1430-3
- 108.** T. E. Howard, M. Marusa, C. Channell, A. Duncan: A patient homozygous for a mutation in the prothrombin gene 3'-untranslated region associated with massive thrombosis. *Blood Coagul Fibrinol* 1997; 8: 316-9
- 109.** S. H. Mudd, H. L. Levy, F. Skovby: Disorders of transsulfuration. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. New York: McGraw-Hill 1995; 1279-327
- 110.** V. Hach-Wunderle, W. Theiss: *Die Beinvenenthrombose*. Springer Verlag 1998
- 111.** Martine Alhenc-Gelas, Emmanuel Arnaud, Viviane Nicaud, Marie-Laurence Aubry, Jean-Noel Fiessinger, Martine Aiach, Joseph Emmerich: Venous Thromboembolic Disease and the Prothrombin, Methylen Tetrahydrofolate Reductase and Factor V Genes. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; 81: 506-10

- 112.** Paul A. Kyrle, M. D., Erich Minar, M. D., Mirco Hirschl, M. D., Christine Bialonczyk, M. D., Milena Stain, M. D., Barbara Schneider, Ph. D., Ansgar Weltermann, M. D., Wolfgang Speiser, M. D., Klaus Lechner, M. D., and Sabine Eichinger, M. D.: High Plasma VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, August 17, 2000, Volume 343, Number 7, 457-462
- 113.** Harland Austin, W. Craig Hooper, Cathy Lally, Anne Dilley, Dorothy Ellingson, Carol Wideman, Nanette K. Wenger, Peggy Rawlins, Victor Silva, Bruce Evatt: Venous thrombosis in relation to fibrinogen and factor VII genes among African-Americans. *Journal of Clinical Epidemiology* 53 (2000), 997-1001
- 114.** Astrid van Hylckama Vlieg, Irma K. van der Linden, Rogier M. Bertina, and Frits R. Rosendaal: High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood*, 15 June 2000, Volume 95, Number 12, 3678-3682
- 115.** Ruud Lensen, Rogier M. Bertina, Jan P. Vandenbroucke and Frits R. Rosendaal: High factor VIII levels contribute to the thrombotic risk in families with factor V Leiden. *British Journal of Haematology* 2001, 114, 380-386
- 116.** Marieke C. H. de Visser, Swibertus R. Poort, Hans L. Vos, Frits R. Rosendaal: Factor X Levels, Polymorphisms in the Promoter Region of Factor X, and the Risk of Venous Thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 85:1011-1017
- 117.** T. Koster, F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma, P. A. van der Velden, E. Briet, J. P. Vandenbroucke: Factor VII and Fibrinogen Levels as Risk Factors for Venous Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 71 (6), 719-722 (1994)
- 118.** T. Koster, A.D. Blann, E. Briet, J. P. Vandenbroucke and F.R. Rosendaal: Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 345, 152-155 (1995)
- 119.** F. R. Rosendaal. High levels of Factor VIII and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000; 83: 1-2
- 120.** James O'Donnell and Michael Laffan: Elevated Plasma factor VIII Levels- a Novel Risk Factor for Venous Thromboembolism. *Clin Lab*. 2001; 47: 1-6
- 121.** Review: Factor IX and Thrombosis. *British Journal of Haematology* 2001, 115, 507-513

- 122.** R. A. Kraaijenhagen, E. S. in 't Anker, M. M. W. Koopman, P. H. Reitsma, M. H. Prins, A. van den Ende, H. R. Büller. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999; 83; 5-9
- 123.** Justo Aznar, Amparo Vaya, Amparo Estelles, Yolanda Mira, Rafael Segui, Piedad Villa, Fernando Ferrando, Christina Falco, Dolores Corella; Francisco Espana: Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210AA variant and the factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica* 2000; 85: 1271-1276
- 124.** Pieter W. Kamphuisen, Jereon C. J. Eikenboom, Frits R. Rosendaal, Ted Koster; Andrew D. Blann; Hans L. Vos and Rogier M. Bertina: High factor VIII antigen levels increase the risk of venous thrombosis but are not associated with polymorphisms in the von Willebrand factor and factor VIII gene. *British Journal of Haematology* 2001, 115, 156-158
- 125.** A. D. Bowen, R. M. Maclean, S. Pellard, P. W. Collins (2001). High concentrations of factor VIII and thrombosis: is the factor VIII-binding domain of von Willebrand factor implicated? *British Journal of Haematology*, 113, 655-657
- 126.** C. Legnani, G. Palareti, G. Guazzaloca et al.: Venous thromboembolism in young woman; role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur Heart J* 2002; 23: 984-90
- 127.** A. Santamaria, J. Mateo, A. Oliver et al. Risk of thrombosis associated with oral contraceptives of woman from 97 families with inherited thrombophilia: high risk of thrombosis in carriers of the G20210AA mutation of the prothrombin gene. *Haematologica* 2001; 86: 965-71
- 128.** H. Jick, S. S. Jick, V. Gurewich, M. W. Myers, C. Vasilakis: risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in woman using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-1593

- 129.** W.O. Spitzer, M. A. Lewis, L. J. Heinemann, M. Thorogood, K. D. MacRae. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-88
- 130.** O. Lidegaard, B. Edstrom, S. Kreiner. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a case-control study. *Contraception* 1998; 57: 291-301
- 131.** C. Vasilakis, S. S. Jick, H. Jick. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999; 57: 79-83
- 132.** L. Parkin, D. C. G. Skegg, M. Wilson, G. P. Herbison, C. Paul. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet* 2000; 355: 2133-2134
- 133.** K. W. M. Bloemenkamp, F. R. Rosendaal, H. R. Büller, et al. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med* 1999; 159: 65-70
- 134.** L. Bennet, H. Odeberg. Resistance to activated protein C, highly prevalent amongst users of oral contraceptives with venous thromboembolism. *J Intern Med* 1998; 244: 27-32
- 135.** C. Vasilakis, H. Jick, M. del Mar Melero-Montes: Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999; 354: 1610-1611
- 136.** M. S. Burnhill. The use of a large-scale surveillance system in Planned Parenthood federation of Americas clinics to monitor cardiovascular events in users of combination oral contraceptives. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44:19-30
- 137.** R. Melvin, M. D., Man Gillavry, Ph. D. and Martin H. Prins, M. D., Ph. D. Oral Contraceptives and Inherited Thrombophilia: A Gene-Environment Interaction with a Risk of Venous Thrombosis? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis/Vol.29, Number 2, 2003*

- 138.** R. D. T. Farmer, J. C. Todd, K. D. MacRae, T. J. Williams, M. A. Lewis. Oral contraceptives was not associated with venous thromboembolic disease in recent study. *BMJ* 1998; 316: 1090
- 139.** P. G. Stubblefield. The effects on hemostasis of oral contraceptives containing desogestrel. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1047-52
- 140.** L. Daly, J. Bonnar. Comparative studies of 30 g ethinyl estradiol combined with gestoden and desogestrel on blod coagulation, fibrinolysis, and platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 430-437
- 141.** A. van Hylckama Vlieg and F. R. Roosendaal. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1:2186-2190
- 142.** A. Vaya, Y. Mira, M. Martínez , P. Villa, F. Ferrando, A. Estelles, D. Corella , J. Aznar Biological risk factors for deep vein trombosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 26(1) :41-53
- 143.** T. Kawasaki, J. Kambayashi , H. Ariyoshi , M. Sakon, E. Suehisa, M. Monden: Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res Oct* 1997; 88(1) :67-73
- 144.** Uri Seligsohn, M. D., and Aharon Lubetsky, M. D.: Genetic Susceptibility To Venous Thrombosis. *N England J Med*, Vol.344, No. 16, April 19, 2001; 1222-1231
- 145.** P. W. Kamphuisen et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb.Haemost.* 81, 680-683 (1999).
- 146.** R. A. Kraaijenhagen et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb.Haemost.* 83, 5-9 (2000).

- 147.** J. O'Donnell, A. D. Mumford, R. A. Manning, M. Laffan: Elevation of FVIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb.Haemost.* 83, 10-13 (2000).
- 148.** J. O'Donnell et al. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb.Haemost.* 77, 825-828 (1997).

7 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. R. E. Scharf danke ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und die Möglichkeit, die Arbeit in seinem Institut durchführen zu dürfen. Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med R .B. Zotz, der durch stete Unterstützung und kritische Anregungen zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Gerinnungsambulanz, den zugehörigen Laboratorien des Instituts für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf und Frau Nicola Möller.

Ganz besonders herzlich danke ich meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung das Studium der Humanmedizin und die Durchführung der Doktorarbeit ermöglicht haben.

Zu guter Letzt danke ich meiner Freundin Dr. Nadine Jonkhans herzlich für ihre Unterstützung, Motivation und ihre unermüdliche Geduld bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

8 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name	Simone Klöckner
Geburtsdatum	11. März 1976
Geburtsort	Mönchengladbach
Familienstand	ledig

Schulbildung

1982 - 1986	Grundschule Hochneukirch
1986-1995	Gymnasium Odenkirchen Abitur

Hochschulausbildung

1995-2002	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
September 1997	Ärztliche Vorprüfung
August 1998	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
März 2001	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)
April 2001	Studentin im Praktischen Jahr, Wahlfach Anästhesiologie
Mai 2002	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)
Seit Juli 2002	Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Städtischen Klinikums Krefeld

9 ANHANG

9.1 Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit genetischen Risikofaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

9.1.1 Faktor-V-Leiden

Anhang Tab. 1: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation

Faktor-V-Leiden	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor-V-Leiden +	OC der 2. Generation -	31/110 (28,18%)	14/166 (8,43%)	4,26 (2,05-9,15)	0,0000218	4,42 (2,21-8,86)	0,0001	4,21 (2,09-8,49)	0,0001
Faktor-V-Leiden -	OC der 2. Generation +	10/89 (11,24%)	21/173 (12,14%)	0,91 (0,36-2,15)	1	1,18 (1,00-1,80)	0,69	1,26 (0,53-2,96)	0,59
Faktor-V-Leiden +	OC der 2. Generation +	4/83 (4,82%)	0/152 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor-V-Leiden -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 2: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation

Faktor-V-Leiden	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor-V-Leiden +	OC der 3. Generation -	31/110 (28,18%)	14/166 (8,43%)	4,26 (2,05-9,15)	0,0000218	4,42 (2,21-8,86)	0,0001	4,21 (2,09-8,49)	0,0001
Faktor-V-Leiden -	OC der 3. Generation +	29/108 (26,85%)	14/166 (8,43%)	3,98 (1,90-8,61)	6,80E-05	4,78 (2,37-10,03)	0,0001	5,13 (2,46-10,70)	0,0001
Faktor-V-Leiden +	OC der 3. Generation +	21/100 (21,0%)	0/152 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor-V-Leiden -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 3: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation

Faktor-V-Leiden	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor-V-Leiden +	OC mit Chlormadinoacetat -	31/110 (28,18%)	14/166 (8,43%)	4,26 (2,05-9,15)	0,0000218	4,42 (2,21-8,86)	0,0001	4,21 (2,09-8,49)	0,0001
Faktor-V-Leiden -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/82 (3,66%)	8/160 (5,0%)	0,72 (0,12-3,12)	0,75	1,04 (0,25-4,27)	0,95	1,03 (0,25-4,29)	0,96
Faktor-V-Leiden +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/80 (1,25%)	1/153 (0,65%)	1,92 (0,02-152,0)	1	2,70 (0,26-44,89)	0,48	3,38 (0,20-56,78)	0,39
Faktor-V-Leiden -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 4: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation

Faktor-V-Leiden	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor-V-Leiden +	OC mit Dienogest -	31/110 (28,18%)	14/166 (8,43%)	4,26 (2,05-9,15)	0,0000218	4,42 (2,21-8,86)	0,0001	4,21 (2,09-8,49)	0,0001
Faktor-V-Leiden -	OC mit Dienogest +	3/82 (3,66%)	8/160 (5,0%)	0,72 (0,12-3,12)	0,75	1,02 (0,25-4,09)	0,98	1,12 (0,27-4,56)	0,86
Faktor-V-Leiden +	OC mit Dienogest +	1/80 (1,25%)	2/154 (1,30%)	0,96 (0,01-18,75)	1	0,91 (0,07-10,70)	0,94	0,69 (0,05-8,37)	0,77
Faktor-V-Leiden -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 5: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation

Faktor-V-Leiden	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor-V-Leiden +	OC mit Cyproteronacetat -	31/110 (28,18%)	14/166 (8,43%)	4,26 (2,05-9,15)	0,0000218	4,42 (2,21-8,86)	0,0001	4,21 (2,09-8,49)	0,0001
Faktor-V-Leiden -	OC mit Cyproteronacetat +	12/91 (13,19%)	9/161 (5,59%)	2,56 (0,94-7,18)	0,05	3,15 (1,24-8,03)	0,01	3,46 (1,33-8,99)	0,01
Faktor-V-Leiden +	OC mit Cyproteronacetat +	6/85 (7,06%)	0/152 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor-V-Leiden -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.1.2 Prothrombin-G20210A-Mutation

Anhang Tab. 6: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Prothrombin-Mutation

Prothrombin-Mutation	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)
Prothrombin-Mutation +	OC der 2. Generation -	5/84 (5,95%)	4/156 (2,56%)	2,40 (0,50-12,42)	0,28	2,62 (0,66-10,33)	0,16	2,41 (0,60-9,63)	0,21
Prothrombin-Mutation -	OC der 2. Generation +	10/89 (11,24%)	21/173 (12,14%)	0,91 (0,36-2,15)	1	1,18 (0,50-2,74)	0,69	1,26 (0,53-2,96)	0,59
Prothrombin-Mutation +	OC der 2. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Prothrombin-Mutation -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 7: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Prothrombin-Mutation

Prothrombin-Mutation	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Prothrombin-Mutation +	OC mit Chlormadinoacetat -	5/84 (5,95%)	4/156 (2,56%)	2,40 (0,50-12,42)	0,28	2,62 (0,66-10,33)	0,16	2,41 (0,60-9,63)	0,21
Prothrombin-Mutation -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/82 (3,66%)	8/160 (5,0%)	0,72 (0,12-3,12)	0,75	1,04 (0,25-4,27)	0,95	1,03 (0,25-4,29)	0,96
Prothrombin-Mutation +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/80 (1,25%)	0/152 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Prothrombin-Mutation -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 8: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Prothrombin-Mutation

Prothrombin-Mutation	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)
Prothrombin-Mutation +	OC mit Dienogest -	5/84 (5,95%)	4/156 (2,56%)	2,40 (0,50-12,42)	0,28	2,62 (0,66-10,33)	0,16	2,41 (0,60-9,63)	0,21
Prothrombin-Mutation -	OC mit Dienogest +	3/82 (3,66%)	8/160 (5,0%)	0,72 (0,12-3,12)	0,75	1,02 (0,25-4,09)	0,98	1,12 (0,27-4,56)	0,86
Prothrombin-Mutation +	OC mit Dienogest +	2/81 (2,47%)	0/152 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Prothrombin-Mutation -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 9: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Prothrombin-Mutation

Prothrombin-Mutation	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)
Prothrombin-Mutation +	OC mit Cyproteronacetat -	5/84 (5,95%)	4/156 (2,56%)	2,40 (0,50-12,42)	0,28	2,62 (0,66-10,33)	0,16	2,41 (0,60-9,63)	0,21
Prothrombin-Mutation -	OC mit Cyproteronacetat +	12/91 (13,19%)	9/161 (5,59%)	2,56 (0,94-7,18)	0,05	3,15 (1,24-8,03)	0,01	3,46 (1,33-8,99)	0,01
Prothrombin-Mutation +	OC mit Cyproteronacetat +	1/80 (1,25%)	1/153 (0,65%)	1,92 (0,02-152,00)	1	1,79 (0,11-29,45)	0,68	2,03 (0,12-33,52)	0,62
Prothrombin-Mutation -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.1.3 Humanes Plättchenantigen (HPA-1)

Anhang Tab. 10: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b Allels

HPA-1b-Allel	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b-Allel +	OC -	34/120 (28,33%)	40/169 (23,67%)	1,28 (0,72-2,24)	0,41	1,27 (0,74-2,16)	0,39	1,28 (0,75-2,19)	0,37
HPA-1b-Allel -	OC +	87/173 (50,29%)	56/185 (30,27%)	2,33 (1,48-3,68)	1,50E-04	2,73 (1,73-4,34)	0,0001	2,88 (1,80-4,61)	0,0001
HPA-1b-Allel +	OC +	35/121 (28,93%)	19/148 (12,84%)	2,76 (1,43-5,45)	0,001	3,09 (1,61-5,92)	0,0007	3,34 (1,72-6,49)	0,0004
HPA-1b-Allel -	OC -			1		1		1	

HPA-1b-positiv= Individuen mit den Genotypen HPA-1b/1b und HPA-1a/1b

HPA-1b-negativ= Individuen mit dem Genotyp HPA-1a/1a.

Anhang Tab. 11: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b Allels

HPA-1b-Allel	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b-Allel +	OC der 2. Generation -	34/120 (28,33%)	40/169 (23,67%)	1,28 (0,72-2,24)	0,41	1,27 (0,74-2,16)	0,39	1,28 (0,75-2,19)	0,37
HPA-1b-Allel -	OC der 2. Generation +	11/97 (11,34%)	19/148 (12,84%)	0,86 (0,35-2,03)	0,84	0,94 (0,42-2,13)	0,88	0,99 (0,44-2,27)	0,99
HPA-1b-Allel +	OC der 2. Generation +	3/89 (3,37%)	2/131 (1,53%)	2,25 (0,25-27,36)	0,39	2,53 (0,40-16,03)	0,32	2,61 (0,41-16,61)	0,31
HPA-1b-Allel -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

HPA-1b-positiv= Individuen mit den Genotypen HPA-1b/1b und HPA-1a/1b

HPA-1b-negativ= Individuen mit dem Genotyp HPA-1a/1a.

Anhang Tab. 12: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b Allels

HPA-1b-Allel	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b-Allel +	OC der 3. Generation -	34/120 (28,33%)	40/169 (23,67%)	1,28 (0,72-2,24)	0,41	1,27 (0,74-2,16)	0,39	1,28 (0,75-2,19)	0,37
HPA-1b-Allel -	OC der 3. Generation +	44/130 (33,85%)	10/139 (7,19%)	6,60 (3,05-15,42)	3,32E-08	7,01 (3,29-14,89)	0,0001	7,22 (3,38-15,45)	0,0001
HPA-1b-Allel +	OC der 3. Generation +	17/103 (16,50%)	6/135 (4,44%)	4,25 (1,51-13,62)	0,003	4,35 (1,69-12,09)	0,003	4,83 (1,79-13,04)	0,002
HPA-1b-Allel -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

HPA-1b-positiv= Individuen mit den Genotypen HPA-1b/1b und HPA-1a/1b

HPA-1b-negativ= Individuen mit dem Genotyp HPA-1a/1a.

Anhang Tab. 13: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b Allels

HPA-1b-Allel	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b-Allel +	OC mit Chlormadinoacetat -	34/120 (28,33%)	40/169 (23,67%)	1,28 (0,72-2,24)	0,41	1,27 (0,74-2,16)	0,39	1,28 (0,75-2,19)	0,37
HPA-1b-Allel -	OC mit Chlormadinoacetat +	2/88 (2,27%)	7/136 (5,15%)	0,43 (0,04-2,33)	0,49	0,48 (0,09-2,49)	0,38	0,50 (0,09-2,59)	0,41
HPA-1b-Allel +	OC mit Chlormadinoacetat +	3/89 (3,37%)	2/131 (1,53%)	2,25 (0,25-27,36)	0,39	2,36 (0,38-14,51)	0,35	2,55 (0,41-15,89)	0,31
HPA-1b-Allel -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

HPA-1b-positiv= Individuen mit den Genotypen HPA-1b/1b und HPA-1a/1b

HPA-1b-negativ= Individuen mit dem Genotyp HPA-1a/1a.

Anhang Tab. 14: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1 Allels

HPA-1b-Allel	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b-Allel +	OC mit Dienogest -	34/120 (28,33%)	40/169 (23,67%)	1,28 (0,72-2,24)	0,41	1,27 (0,74-2,16)	0,39	1,28 (0,75-2,19)	0,37
HPA-1b-Allel -	OC mit Dienogest +	4/90 (4,44%)	6/135 (4,44%)	1,0 (0,20-4,36)	1	1,06 (0,29-3,92)	0,77	0,99 (0,27-3,72)	0,99
HPA-1b-Allel +	OC mit Dienogest +	3/89 (3,37%)	4/133 (5,84%)	1,13 (0,16-6,83)	1	1,27 (0,27-6,02)	0,77	1,37 (0,29-6,53)	0,69
HPA-1b-Allel -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

HPA-1b-positiv= Individuen mit den Genotypen HPA-1b/1b und HPA-1a/1b

HPA-1b-negativ= Individuen mit dem Genotyp HPA-1a/1a.

Anhang Tab. 15: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1 Allels

HPA-1b-Allel	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b-Allel +	OC mit Cyproteronacetat -	34/120 (28,33%)	40/169 (23,67%)	1,28 (0,72-2,24)	0,41	1,27 (0,74-2,16)	0,39	1,28 (0,75-2,19)	0,37
HPA-1b-Allel -	OC mit Cyproteronacetat +	15/101 (14,85%)	8/137 (5,84%)	2,82 (1,06-7,98)	0,03	2,91 (1,18-7,18)	0,02	3,02 (1,21-7,559)	0,02
HPA-1b-Allel +	OC mit Cyproteronacetat +	7/93 (7,53%)	2/131 (1,53%)	5,25 (0,96-52,59)	0,04	5,63 (1,13-28,01)	0,03	6,29 (1,25-31,74)	0,03
HPA-1b-Allel -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

HPA-1b-positiv= Individuen mit den Genotypen HPA-1b/1b und HPA-1a/1b

HPA-1b-negativ= Individuen mit dem Genotyp HPA-1a/1a.

Anhang Tab. 16: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b/1b-Genotyps

HPA-1b/1b	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b/1b +	OC -	5/120 (4,17%)	1/169 (0,59%)	7,30 (0,79-347,48)	0,08	7,34 (0,84-63,67)	0,07	7,92 (0,89-70,02)	0,06
HPA-1b/1b -	OC +	117/232 (50,43%)	72/240 (30,00%)	2,37 (1,59-3,53)	6,34E-06	2,81 (1,87-4,21)	0,0001	2,94 (1,95-4,45)	0,0001
HPA-1b/1b +	OC +	5/120 (4,17%)	3/171 (1,75%)	2,43 (0,46-15,94)	0,28	2,58 (0,60-11,09)	0,2	3,09 (0,70-13,62)	0,14
HPA-1b/1b -	OC -			1		1		1	

HPA-1b/1b-positiv = Individuen mit HPA-1b/1b-Genotyp

HPA-1b/1b-negativ = Individuen mit HPA-1a/1a- und HPA-1a/1b-Genotyp

Anhang Tab. 17: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b/1b-Genotyps

HPA-1b/1b	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b/1b +	OC der 2. Generation -	5/120 (4,17%)	1/169 (0,59%)	7,30 (0,79-347,48)	0,08	7,34 (0,84-63,67)	0,07	7,92 (0,89-70,02)	0,06
HPA-1b/1b -	OC der 2. Generation +	14/129 (10,55%)	21/189 (11,11%)	0,97 (0,43-2,10)	1	1,06 (0,50-2,22)	0,88	1,11 (0,52-2,34)	0,78
HPA-1b/1b +	OC der 2. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
HPA-1b/1b -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

HPA-1b/1b-positiv = Individuen mit HPA-1b/1b-Genotyp

HPA-1b/1b-negativ = Individuen mit HPA-1a/1a- und HPA-1a/1b-Genotyp

Anhang Tab. 18: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b/1b-Genotyps

HPA-1b/1b	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b/1b +	OC der 3. Generation -	5/120 (4,17%)	1/169 (0,59%)	7,30 (0,79-347,48)	0,08	7,34 (0,84-63,67)	0,07	7,92 (0,89-70,02)	0,06
HPA-1b/1b -	OC der 3. Generation +	60/175 (34,29%)	14/182 (7,69%)	6,26 (3,25-12,67)	2,99E-10	6,66 (3,50-12,67)	0,0001	6,85 (3,59-13,1)	0,0001
HPA-1b/1b +	OC der 3. Generation +	1/116 (0,86%)	2/170 (1,18%)	0,73 (0,01-14,19)	1	0,78 (0,07-8,76)	0,84	0,93 (0,08-10,64)	0,96
HPA-1b/1b -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

HPA-1b/1b-positiv = Individuen mit HPA-1b/1b-Genotyp

HPA-1b/1b-negativ = Individuen mit HPA-1a/1a- und HPA-1a/1b-Genotyp

Anhang Tab. 19: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b/1b-Genotyps

HPA-1b/1b	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert Fisher exact	OR** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.	OR*** (95% CI)	p-Wert Log.Reg.
HPA-1b/1b +	OC mit Chlormadinoacetat -	5/120 (4,17%)	1/169 (0,59%)	7,30 (0,79-347,48)	0,08	7,34 (0,84-63,67)	0,07	7,92 (0,89-70,02)	0,06
HPA-1b/1b -	OC mit Chlormadinoacetat +	4/119 (3,36%)	9/177 (5,08%)	0,65 (0,14-2,39)	0,57	0,72 (0,21-2,49)	0,61	0,74 (0,21-2,54)	0,63
HPA-1b/1b +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/116 (0,86%)	0/168 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
HPA-1b/1b -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

HPA-1b/1b-positiv = Individuen mit HPA-1b/1b-Genotyp

HPA-1b/1b-negativ = Individuen mit HPA-1a/1a- und HPA-1a/1b-Genotyp

Anhang Tab. 20: : Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b/1b-Genotyps

HPA-1b/1b	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b/1b +	OC mit Dienogest -	5/120 (4,17%)	1/169 (0,59%)	7,30 (0,79-347,48)	0,08	7,34 (0,84-63,67)	0,07	7,92 (0,89-70,02)	0,06
HPA-1b/1b -	OC mit Dienogest +	7/122 (5,74%)	10/178 (5,62%)	1,02 (0,32-3,08)	1	1,13 (0,41-3,12)	0,81	1,17 (0,40-3,09)	0,83
HPA-1b/1b +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
HPA-1b/1b -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

HPA-1b/1b-positiv = Individuen mit HPA-1b/1b-Genotyp

HPA-1b/1b-negativ = Individuen mit HPA-1a/1a- und HPA-1a/1b-Genotyp

Anhang Tab. 21: : Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit dem Vorhandensein eines HPA-1b/1b-Genotyps

HPA-1b/1b	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
HPA-1b/1b +	OC mit Cyproteronacetat -	5/120 (417%)	1/169 (0,59%)	7,30 (0,79-347,48)	0,08	7,34 (0,84-63,67)	0,07	7,92 (0,89-70,02)	0,06
HPA-1b/1b -	OC mit Cyproteronacetat +	19/134 (14,18%)	10/178 (5,62)	2,77 (1,17-6,92)	0,02	2,92 (1,30-6,54)	0,009	3,06 (1,35-6,94)	0,007
HPA-1b/1b +	OC mit Cyproteronacetat +	3/118 (2,54%)	0/168 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
HPA-1b/1b -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

HPA-1b/1b-positiv = Individuen mit HPA-1b/1b-Genotyp

HPA-1b/1b-negativ = Individuen mit HPA-1a/1a- und HPA-1a/1b-Genotyp

9.1.4 Östrogenrezeptoren

Anhang Tab. 22: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 T-Allels

IVS1-401 T- Allel	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T- Allel +	OC -	81/108 (75,0%)	123/159 (77,36%)	0,87 (0,48-1,63)	0,66	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,88 (0,49-1,56)	0,66
IVS1-401 T- Allel -	OC +	22/49 (44,90%)	18/54 (33,33%)	1,63 (0,68-3,91)	0,31	1,65 (0,69-3,92)	0,25	1,69 (0,71-4,07)	0,23
IVS1-401 T- Allel +	OC +	93/120 (77,50%)	51/87 (58,62%)	2,43 (1,27-4,66)	0,006	3,51 (1,78-6,92)	0,0003	3,92 (1,92-8,01)	0,0002
IVS1-401 T- Allel -	OC -			1		1		1	

IVS1-401 T-Allel-positiv= Individuen mit den Genotypen C/T und T/T

IVS1-401 T-Allel-negativ= Individuen mit dem Genotyp C/C

Anhang Tab. 23: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 T-Allels

IVS1-401 T-Allel	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T-Allel +	OC der 2. Generation -	81/108 (75,0%)	123/159 (77,36%)	0,87 (0,48-1,63)	0,66	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,88 (0,49-1,56)	0,66
IVS1-401 T-Allel -	OC der 2. Generation +	2/29 (6,90%)	6/42 (14,29%)	0,44 (0,04-2,77)	0,46	0,41 (0,07-2,31)	0,31	0,45 (0,08-2,62)	0,37
IVS1-401 T-Allel +	OC der 2. Generation +	11/38 (28,95)	13/49 (26,53%)	1,13 (0,39-3,21)	0,81	1,34 (0,48-3,76)	0,58	1,47 (0,51-4,28)	0,48
IVS1-401 T-Allel -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

IVS1-401 T-Allel-positiv= Individuen mit den Genotypen C/T und T/T

IVS1-401 T-Allel-negativ= Individuen mit dem Genotyp C/C

Anhang Tab. 24: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 T-Allels

IVS1-401 T-Allel	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T-Allel +	OC der 3. Generation -	81/108 (75,0%)	123/159 (77,36%)	0,87 (0,48-1,63)	0,66	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,88 (0,49-1,56)	0,66
IVS1-401 T-Allel -	OC der 3. Generation +	10/37 (27,03%)	4/40 (10,0%)	3,33 (0,83-15,92)	8,00E-02	3,50 (0,93-13,14)	0,06	4,07 (1,04-15,88)	0,04
IVS1-401 T-Allel +	OC der 3. Generation +	48/75 (64,0%)	12/48 (25,0%)	5,33 (2,23-13,08)	3,76E-05	5,77 (2,47-13,48)	0,0001	6,17 (2,55-14,93)	0,0001
IVS1-401 T-Allel -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

IVS1-401 T-Allel-positiv= Individuen mit den Genotypen C/T und T/T

IVS1-401 T-Allel-negativ= Individuen mit dem Genotyp C/C

Anhang Tab. 25: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 T-Allels

IVS1-401 T-Allel	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T-Allel +	OC mit Chlormadinoacetat -	81/108 (75,0%)	123/159 (77,36%)	0,87 (0,48-1,63)	0,66	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,88 (0,49-1,56)	0,66
IVS1-401 T-Allel -	OC mit Chlormadinoacetat +	0/27 (0%)	3/39 (7,69%)	0 (0,00-2,45)		nicht messbar		nicht messbar	
IVS1-401 T-Allel +	OC mit Chlormadinoacetat +	5/32 (15,63%)	6/42 (14,29%)	1,11 (0,24-4,89)	1	1,18 (0,29-4,80)	0,82	1,29 (0,31-5,35)	0,73
IVS1-401 T-Allel -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

IVS1-401 T-Allel-positiv= Individuen mit den Genotypen C/T und T/T

IVS1-401 T-Allel-negativ= Individuen mit dem Genotyp C/C

Anhang Tab. 26: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 T-Allels

IVS1-401 T-Allel	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T-Allel +	OC mit Dienogest -	81/108 (75,0%)	123/159 (77,36%)	0,87 (0,48-1,63)	0,66	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,88 (0,49-1,56)	0,66
IVS1-401 T-Allel -	OC mit Dienogest +	1/28 (3,57%)	1/37 (2,70%)	1,33 (0,02-107,53)	1	1,24 (0,07-21,74)	0,88	0,72 (0,04-13,80)	0,82
IVS1-401 T-Allel +	OC mit Dienogest +	6/33 (18,18%)	9/45 (20,0%)	0,88 (0,23-3,20)	1	1,12 (0,33-3,80)	0,86	1,22 (0,35-4,28)	0,75
IVS1-401 T-Allel -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

IVS1-401 T-Allel-positiv= Individuen mit den Genotypen C/T und T/T

IVS1-401 T-Allel-negativ= Individuen mit dem Genotyp C/C

Anhang Tab. 27: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 TT-Genotyps

IVS1-401 T/T Genotyp	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T/T +	OC -	25/108 (23,15%)	40/159 (25,16%)	0,89 (0,48-1,65)	0,77	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,91 (0,51-1,63)	0,76
IVS1-401 T/T -	OC +	83/166 (50,00%)	50/169 (29,59%)	2,38 (1,48-3,83)	1,47E-04	2,89 (1,78-4,71)	0,0001	3,11 (1,89-5,11)	0,0001
IVS1-401 T/T +	OC +	32/115 (27,83%)	19/138 (13,77%)	2,41 (1,23-4,82)	0,007	2,89 (1,49-5,60)	0,002	3,08 (1,58-6,03)	0,001
IVS1-401 T/T -	OC -			1		1		1	

IVS1-401 T/T positiv = Individuen mit IVS1-401 T/T -Genotyp

IVS1-401 T/T negativ = Individuen mit IVS1-401 C/T – oder C/C-Genotyp

Anhang Tab. 28: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 TT-Genotyps

IVS1-401 T/T Genotyp	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T/T +	OC der 2. Generation -	25/108 (23,15%)	40/159 (25,16%)	0,89 (0,48-1,65)	0,77	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,91 (0,51-1,63)	0,76
IVS1-401 T/T -	OC der 2. Generation +	8/91 (8,79%)	12/131 (9,16%)	0,96 (0,32-2,67)	1	1,16 (0,44-3,07)	0,77	1,26 (0,47-3,39)	0,64
IVS1-401 T/T +	OC der 2. Generation +	5/88 (5,68)	7/126 (5,56)	1,02 (0,25-3,89)	1	1,19 (0,36-3,95)	0,78	1,25 (0,37-4,20)	0,72
IVS1-401 T/T -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

IVS1-401 T/T positiv = Individuen mit IVS1-401 T/T -Genotyp

IVS1-401 T/T negativ = Individuen mit IVS1-401 C/T – oder C/C-Genotyp

Anhang Tab. 29: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 TT-Genotyps

IVS1-401 T/T Genotyp	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T/T +	OC der 3. Generation -	25/108 (23,15%)	40/159 (25,16%)	0,89 (0,48-1,65)	0,77	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,91 (0,51-1,63)	0,76
IVS1-401 T/T -	OC der 3. Generation +	47/130 (36,15%)	12/131 (9,16%)	5,62 (2,71-12,29)	1,34E-07	6,31 (3,09-12,91)	0,0001	6,68 (3,23-13,79)	0,0001
IVS1-401 T/T +	OC der 3. Generation +	11/94 (11,70%)	4/123 (3,25%)	3,94 (1,11-17,46)	0,03	4,51 (1,37-14,87)	0,01	4,70 (1,41-15,72)	0,01
IVS1-401 T/T -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

IVS1-401 T/T positiv = Individuen mit IVS1-401 T/T -Genotyp

IVS1-401 T/T negativ = Individuen mit IVS1-401 C/T – oder C/C-Genotyp

Anhang Tab. 30: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 TT-Genotyps

IVS1-401 T/T Genotyp	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T/T +	OC mit Chlormadinoacetat -	25/108 (23,15%)	40/159 (25,16%)	0,89 (0,48-1,65)	0,77	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,91 (0,51-1,63)	0,76
IVS1-401 T/T -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/86 (3,49%)	8/127 (6,30%)	0,53 (0,09-2,33)	0,53	0,68 (0,17-2,73)	0,59	0,72 (0,18-2,92)	0,64
IVS1-401 T/T +	OC mit Chlormadinoacetat +	2/85 (2,35%)	1/120 (0,83%)	2,87 (0,15-170,57)	0,57	3,69 (0,32-42,56)	0,29	4,05 (0,35-46,91)	0,26
IVS1-401 T/T -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

IVS1-401 T/T positiv = Individuen mit IVS1-401 T/T -Genotyp

IVS1-401 T/T negativ = Individuen mit IVS1-401 C/T – oder C/C-Genotyp

Anhang Tab. 31: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 TT-Genotyps

IVS1-401 T/T Genotyp	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T/T +	OC mit Dienogest -	25/108 (23,15%)	40/159 (25,16%)	0,89 (0,48-1,65)	0,77	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,91 (0,51-1,63)	0,76
IVS1-401 T/T -	OC mit Dienogest +	4/87 (4,60%)	7/126 (5,56%)	0,82 (0,17-3,35)	1	0,96 (0,27-3,48)	0,95	1,01 (0,28-3,68)	0,99
IVS1-401 T/T +	OC mit Dienogest +	3/86 (3,49%)	3/122 (2,46%)	1,43 (0,18-10,95)	0,69	1,77 (0,34-9,25)	0,5	1,67 (0,32-8,87)	0,55
IVS1-401 T/T -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

IVS1-401 T/T positiv = Individuen mit IVS1-401 T/T -Genotyp

IVS1-401 T/T negativ = Individuen mit IVS1-401 C/T – oder C/C-Genotyp

Anhang Tab. 32: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit dem Vorhandensein des Estrogen-Rezeptor Alpha IVS1-401 TT-Genotyps

IVS1-401 T/T Genotyp	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
IVS1-401 T/T +	OC mit Cyproteronacetat -	25/108 (23,15%)	40/159 (25,16%)	0,89 (0,48-1,65)	0,77	0,89 (0,50-1,58)	0,69	0,91 (0,51-1,63)	0,76
IVS1-401 T/T -	OC mit Cyproteronacetat +	13/96 (13,54%)	7/126 (5,56%)	2,66 (0,94-8,20)	0,06	2,98 (1,13-7,90)	0,03	3,11 (1,16-8,38)	0,02
IVS1-401 T/T +	OC mit Cyproteronacetat +	7/90 (7,78%)	2/121 (1,65%)	5,02 (0,92-50,32)	0,04	5,14 (1,04-25,46)	0,04	5,59 (1,12-28,09)	0,04
IVS1-401 T/T -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

IVS1-401 T/T positiv = Individuen mit IVS1-401 T/T -Genotyp

IVS1-401 T/T negativ = Individuen mit IVS1-401 C/T – oder C/C-Genotyp

9.2 Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit pathologisch veränderter aPTT auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

9.2.1 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Anhang Tab. 33: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer erniedrigten aPTT

aPTT	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
aPTT Erniedrigung+	OC der 2. Generation -	17/108 (15,74%)	13/169 (7,69%)	2,24 (0,97-5,26)	0,05	2,28 (1,05-4,92)	0,04	2,26 (1,04-4,92)	0,04
aPTT Erniedrigung-	OC der 2. Generation +	10/101 (9,90%)	20/176 (11,36)	0,85 (034-2,02)	8,40E-01	0,89 (0,39-2,5)	0,79	0,95 (0,41-2,18)	0,9
aPTT Erniedrigung+	OC der 2. Generation +	0/91 (0%)	1/157 (0,64%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
aPTT Erniedrigung-	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 34: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer erniedrigten aPTT

aPTT	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
aPTT Erniedrigung+	OC der 3. Generation -	17/108 (15,74%)	13/169 (7,69%)	2,24 (0,97-5,26)	0,05	2,28 (1,05-4,92)	0,04	2,26 (1,04-4,92)	0,04
aPTT Erniedrigung-	OC der 3. Generation +	45/136 (33,09%)	16/172 (9,30)	4,82 (2,49-9,64)	2,55E-07	5,03 (2,64-9,58)	0.0001	5,46 (2,84-10,51)	0.0001
aPTT Erniedrigung+	OC der 3. Generation +	9/100 (9,00%)	0/156 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
aPTT Erniedrigung-	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 35: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer erniedrigten aPTT

aPTT	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
aPTT Erniedrigung+	OC mit Chlormadinoacetat -	17/108 (15,74%)	13/169 (7,69%)	2,24 (0,97-5,26)	0,05	2,28 (1,05-4,92)	0,04	2,26 (1,04-4,92)	0,04
aPTT Erniedrigung-	OC mit Chlormadinoacetat +	4/95 (4,21%)	9/165 (5,45%)	0,76 (0,17-2,83)	0,77	0,79 (0,23-2,76)	0,72	0,84 (0,24-2,91)	0,78
aPTT Erniedrigung+	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
aPTT Erniedrigung-	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 36: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer erniedrigten aPTT

aPTT	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
aPTT Erniedrigung+	OC mit Dienogest -	17/108 (15,74%)	13/169 (7,69%)	2,24 (0,97-5,26)	0,05	2,28 (1,05-4,92)	0,04	2,26 (1,04-4,92)	0,04
aPTT Erniedrigung-	OC mit Dienogest +	4/95 (4,21%)	9/165 (5,45%)	0,76 (0,16-2,83)	0,77	0,80 (0,24-2,72)	0,72	0,81 (0,24-2,77)	0,74
aPTT Erniedrigung+	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
aPTT Erniedrigung-	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 37: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer erniedrigten aPTT

aPTT	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
aPTT Erniedrigung+	OC mit Cyproteronacetat -	17/108 (15,74%)	13/169 (7,69%)	2,24 (0,97-5,26)	0,05	2,28 (1,05-4,92)	0,04	2,26 (1,04-4,92)	0,04
aPTT Erniedrigung-	OC mit Cyproteronacetat +	18/109 (16,51%)	10/166 (6,02%)	3,09 (1,28-7,79)	0,007	3,18 (1,39-7,24)	0,006	3,55 (1,53-8,22)	0,003
aPTT Erniedrigung+	OC mit Cyproteronacetat +			nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
aPTT Erniedrigung-	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.3 Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Aktivitätserhöhungen der Einzelfaktoren auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

9.3.1 Faktor I

Anhang Tab. 38: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Faktor I Erhöhung

Faktor I	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor I Erhöhung +	OC der 2. Generation -	37/122 (30,33%)	21/169 (12,43%)	3,07 (1,62-5,88)	3,03E-04	3,04 (1,67-5,54)	0,0003	2,88 (1,58-5,28)	0,0006
Faktor I Erhöhung -	OC der 2. Generation +	12/97 (12,37%)	20/168 (11,90%)	1,04 (0,44-2,37)	1,00E+00	1,24 (0,56-2,77)	0,007	1,24 (0,56-2,77)	0,59
Faktor I Erhöhung +	OC der 2. Generation +	2/87 (2,30%)	1/149 (0,67%)	3,48 (0,18-206,81)	0,56	3,82 (0,33-43,75)	0,28	3,64 (0,32-41,79)	0,29
Faktor I Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 39: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Faktor I Erhöhung

Faktor I	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor I Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	37/122 (30,33%)	21/169 (12,43%)	3,07 (1,62-5,88)	3,03E-04	3,04 (1,67-5,54)	0,0003	2,88 (1,58-5,28)	0,0006
Faktor I Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	5/90 (5,56%)	8/156 (5,13%)	1,09 (0,27-3,91)	1	1,23 (0,38-4,04)	0,73	1,26 (0,38-4,13)	0,71
Faktor I Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	0/85 (0%)	1/149 (0,67%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor I Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 40: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor I Erhöhung

Faktor I	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor I Erhöhung +	OC mit Dienogest -	37/122 (30,33%)	21/169 (12,43%)	3,07 (1,62-5,88)	3,03E-04	3,04 (1,67-5,54)	0,0003	2,88 (1,58-5,28)	0,0006
Faktor I Erhöhung -	OC mit Dienogest +	7/92 (7,61%)	10/158 (6,33%)	1,22 (0,38-4,049)	0,79	1,39 (0,49-3,88)	0,53	1,34 (0,48-3,78)	0,58
Faktor I Erhöhung +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor I Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 41: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Faktor I Erhöhung

Faktor I	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor I Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	37/122 (30,33%)	21/169 (12,43%)	3,07 (1,62-5,88)	3,03E-04	3,04 (1,67-5,54)	0,0003	2,88 (1,58-5,28)	0,0006
Faktor I Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	17/102 (16,67%)	10/158 (6,33%)	2,96 (1,21-7,55)	0,01	3,18 (1,38-7,34)	0,007	3,56 (1,52-8,33)	0,004
Faktor I Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	5/90 (5,56%)	0/148 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor I Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.3.2 Faktor II

Anhang Tab. 42: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Faktor II Erhöhung

Faktor II	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor II Erhöhung +	OC der 2. Generation -	15/104 (14,42%)	18/168 (10,71%)	1,40 (0,62-3,11)	0,45	1,40 (0,67-2,95)	0,37	1,25 (0,59-2,66)	0,57
Faktor II Erhöhung -	OC der 2. Generation +	7/96 (7,29%)	18/168 (10,71%)	0,66 (0,22-1,73)	3,90E-01	0,74 (0,29-1,90)	0,53	0,77 (0,29-1,99)	0,59
Faktor II Erhöhung +	OC der 2. Generation +	2/91 (2,20%)	3/153 (1,96%)	1,12 (0,09-9,99)	1	1,07 (0,17-6,59)	0,04	1,16 (0,19-7,23)	0,88
Faktor II Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 43: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Faktor II Erhöhung

Faktor II	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor II Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	15/104 (14,42%)	18/168 (10,71%)	1,40 (0,62-3,11)	0,45	1,40 (0,67-2,95)	0,37	1,25 (0,59-2,66)	0,57
Faktor II Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/92 (3,26%)	9/159 (5,66%)	0,56 (0,09-2,33)	0,54	0,63 (0,16-2,48)	0,51	0,65 (0,17-2,56)	0,54
Faktor II Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/90 (1,11%)	0/150 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor II Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 44: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor II Erhöhung

Faktor II	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor II Erhöhung +	OC mit Dienogest -	15/104 (14,42%)	18/168 (10,71%)	1,40 (0,62-3,11)	0,45	1,40 (0,67-2,95)	0,37	1,25 (0,59-2,66)	0,57
Faktor II Erhöhung -	OC mit Dienogest +	3/92 (3,26%)	10/160 (6,25%)	0,51 (0,09-2,04)	0,38	0,56 (0,15-2,14)	0,4	0,57 (0,15-2,16)	0,41
Faktor II Erhöhung +	OC mit Dienogest +	1/90 (1,11%)	0/150 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor II Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 45: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Faktor II Erhöhung

Faktor II	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor II Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	15/104 (14,42%)	18/168 (10,71%)	1,40 (0,62-3,11)	0,45	1,40 (0,67-2,95)	0,37	1,25 (0,59-2,66)	0,57
Faktor II Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	21/110 (19,09%)	9/159 (5,66%)	3,93 (1,63-10,15)	7,42E-04	4,15 (1,81-9,51)	0,0008	4,37 (1,88-10,14)	0,0006
Faktor II Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	0/89 (0%)	1/151 (0,66%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor II Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.3.3 Faktor VIII

Anhang Tab. 46: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Faktor VIII Erhöhung

Faktor VIII	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor VIII Erhöhung +	OC der 2. Generation -	25/119 (21,01%)	15/168 (8,93%)	2,71 (1,29-5,82)	0,005	2,74 (1,37-5,46)	0,004	2,40 (1,18-4,88)	0,02
Faktor VIII Erhöhung -	OC der 2. Generation +	11/105 (10,48%)	17/170 (10,00%)	1,05 (0,43-2,50)	1,00E+00	1,34 (0,57-3,14)	0,5	1,39 (0,59-3,27)	0,45
Faktor VIII Erhöhung +	OC der 2. Generation +	3/97 (3,09%)	4/157 (2,55%)	1,22 (0,17-7,38)	1	1,29 (0,28-5,96)	0,75	1,25 (0,27-5,80)	0,78
Faktor VIII Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 47: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Faktor VIII Erhöhung

Faktor VIII	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor VIII Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	25/119 (21,01%)	15/168 (8,93%)	2,71 (1,29-5,82)	0,005	2,74 (1,37-5,46)	0,004	2,40 (1,18-4,88)	0,02
Faktor VIII Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	2/96 (2,08%)	7/160 (4,38%)	0,47 (0,05-2,52)	0,49	0,66 (0,13-3,39)	0,62	0,71 (0,14-3,66)	0,68
Faktor VIII Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	3/97 (3,09%)	2/155 (1,29%)	2,44 (0,27-29,62)	0,38	2,93 (0,47-18,17)	0,25	2,73 (0,44-17,03)	0,28
Faktor VIII Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 48: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor VIII Erhöhung

Faktor VIII	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor VIII Erhöhung +	OC mit Dienogest -	25/119 (21,01%)	15/168 (8,93%)	2,71 (1,29-5,82)	0,005	2,74 (1,37-5,46)	0,004	2,40 (1,18-4,88)	0,02
Faktor VIII Erhöhung -	OC mit Dienogest +	4/98 (4,08%)	10/163 (6,13%)	0,65 (0,15-2,34)	0,58	0,85 (0,25-2,89)	0,79	0,83 (0,24-2,84)	0,77
Faktor VIII Erhöhung +	OC mit Dienogest +	3/97 (3,09%)	0/153 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor VIII Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 49: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor VIII Erhöhung

Faktor VIII	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor VIII Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	25/119 (21,01%)	15/168 (8,93%)	2,71 (1,29-5,82)	0,005	2,74 (1,37-5,46)	0,004	2,40 (1,18-4,88)	0,02
Faktor VIII Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	17/111 (15,32%)	8/161 (4,97%)	3,46 (1,35-9,59)	0,005	3,93 (1,61-9,60)	0,003	4,15 (1,68-10,21)	0,002
Faktor VIII Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	5/99 (5,05%)	2/155 (1,29%)	4,07 (0,65-43,30)	0,11	4,56 (0,86-24,18)	0,07	4,23 (0,79-22,77)	0,09
Faktor VIII Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.3.4 Faktor IX

Anhang Tab. 50: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Faktor IX Erhöhung

Faktor IX	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor IX Erhöhung +	OC der 2. Generation -	15/100 (15,00%)	14/154 (9,09%)	1,76 (0,75-4,15)	0,16	1,75 (0,80-3,81)	0,16	1,62 (0,74-3,55)	0,23
Faktor IX Erhöhung -	OC der 2. Generation +	7/92 (7,61%)	15/155 (9,68%)	0,77 (0,25-2,10)	6,50E-01	0,82 (0,32-2,14)	0,69	0,85 (0,33-2,22)	0,74
Faktor IX Erhöhung +	OC der 2. Generation +	1/86 (1,16%)	3/143 (2,10%)	0,55 (0,01-6,98)	1	0,57 (0,06-5,68)	0,64	0,56 (0,06-5,54)	0,62
Faktor IX Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 51: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Faktor IX Erhöhung

Faktor IX	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor IX Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	15/100 (15,00%)	14/154 (9,09%)	1,76 (0,75-4,15)	0,16	1,75 (0,80-3,81)	0,16	1,62 (0,74-3,55)	0,23
Faktor IX Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/88 (3,41%)	7/147 (4,76%)	0,71 (0,11-3,19)	0,75	0,75 (0,18-3,05)	0,68	0,78 (0,19-3,18)	0,72
Faktor IX Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/86 (1,16%)	1/141 (0,71%)	1,65 (0,02-130,97)	1	1,69 (0,10-27,47)	0,71	1,57 (0,09-25,68)	0,75
Faktor IX Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 52: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor IX Erhöhung

Faktor IX	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor IX Erhöhung +	OC mit Dienogest -	15/100 (15,00%)	14/154 (9,09%)	1,76 (0,75-4,15)	0,16	1,75 (0,80-3,81)	0,16	1,62 (0,74-3,55)	0,23
Faktor IX Erhöhung -	OC mit Dienogest +	4/89 (4,49%)	10/150 (6,67%)	0,66 (0,15-2,38)	0,58	0,71 (0,21-2,37)	0,58	0,71 (0,21-3,39)	0,58
Faktor IX Erhöhung +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor IX Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 53: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Faktor IX Erhöhung

Faktor IX	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor IX Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	15/100 (15,00%)	14/154 (9,09%)	1,76 (0,75-4,15)	0,16	1,75 (0,80-3,81)	0,16	1,62 (0,74-3,55)	0,23
Faktor IX Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	18/103 (17,48%)	5/145 (3,45%)	5,93 (2,01-21,04)	2,42E- 04	6,17 (2,19-17,32)	0,0006	6,47 (2,29-18,29)	0,0004
Faktor IX Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	3/88 (3,41%)	1/141 (0,71%)	4,94 (0,39-261,21)	0,16	4,96 (0,51-48,49)	0,17	4,28 (0,43-42,55)	0,22
Faktor IX Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.3.5 Faktor X

Anhang Tab. 54: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Faktor X Erhöhung

Faktor X	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor X Erhöhung +	OC der 2. Generation -	8/104 (7,69%)	13/166 (7,83%)	0,98 (0,34-2,66)	1	0,98 (0,39-2,45)	0,96	0,90 (9,35-2,29)	0,83
Faktor X Erhöhung -	OC der 2. Generation +	5/101 (4,95%)	18/171 (10,53%)	0,44 (0,12-1,29)	1,20E- 01	0,46 (0,16-1,32)	0,15	0,47 (0,16-1,36)	0,16
Faktor X Erhöhung +	OC der 2. Generation +	4/100 (4,00%)	3/156 (1,92%)	2,13 (0,35-14,78)	0,44	2,11 (0,46-9,65)	0,33	2,56 (0,55-11,91)	0,23
Faktor X Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 55: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor X Erhöhung

Faktor X	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor X Erhöhung +	OC der 3. Generation -	8/104 (7,69%)	13/166 (7,83%)	0,98 (0,34-2,66)	1	0,98 (0,39-2,45)	0,96	0,90 (9,35-2,29)	0,83
Faktor X Erhöhung -	OC der 3. Generation +	37/133 (27,82%)	11/164 (6,71%)	5,36 (2,52-12,16)	1,02E-06	5,49 (2,64-11,44)	0.0001	5,66 (2,70-11,87)	0.0001
Faktor X Erhöhung +	OC der 3. Generation +	17/113 (15,04%)	5/158 (3,16%)	5,42 (1,83-19,29)	5,39E-04	5,67 (2,00-16,06)	0,001	6,15 (2,15-17,58)	0,0007
Faktor X Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 56: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Faktor X Erhöhung

Faktor X	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor X Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	8/104 (7,69%)	13/166 (7,83%)	0,98 (0,34-2,66)	1	0,98 (0,39-2,45)	0,96	0,90 (9,35-2,29)	0,83
Faktor X Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/99 (3,03%)	7/160 (4,38%)	0,68 (0,11-3,09)	0,75	0,72 (0,18-2,91)	0,64	0,74 (0,18-3,05)	0,68
Faktor X Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/97 (1,03%)	1/154 (0,65%)	1,59 (0,02-125,91)	1	1,64 (0,10-26,57)	0,73	1,68 (0,18-3,05)	0,72
Faktor X Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 57: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor X Erhöhung

Faktor X	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor X Erhöhung +	OC mit Dienogest -	8/104 (7,69%)	13/166 (7,83%)	0,98 (0,34-2,66)	1	0,98 (0,39-2,45)	0,96	0,90 (9,35-2,29)	0,83
Faktor X Erhöhung -	OC mit Dienogest +	3/99 (3,03%)	10/163 (6,13%)	0,48 (0,08-1,92)	0,38	0,51 (0,14-1,94)	0,32	0,52 (0,14-1,97)	0,34
Faktor X Erhöhung +	OC mit Dienogest +	1/97 (1,03%)	0/153 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor X Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 58: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Faktor X Erhöhung

Faktor X	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor X Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	8/104 (7,69%)	13/166 (7,83%)	0,98 (0,34-2,66)	1	0,98 (0,39-2,45)	0,96	0,90 (9,35-2,29)	0,83
Faktor X Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	16/112 (14,29%)	5/158 (3,16%)	5,10 (1,70-18,28)	0,001	5,22 (1,85-14,78)	0,002	5,92 (2,06-16,98)	0,0009
Faktor X Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	5/101 (4,95%)	3/156 (1,92%)	2,66 (0,50-17,42)	0,001	2,72 (0,63-11,67)	0,18	2,35 (0,53-10,45)	0,26
Faktor X Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.3.6 Faktor XI

Anhang Tab. 59: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Faktor XI Erhöhung

Faktor XI	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor XI Erhöhung +	OC der 2. Generation -	15/84 (17,86%)	10/101 (9,90%)	1,98 (0,77-5,23)	0,13	1,95 (0,83-4,26)	0,13	1,80 (0,75-4,32)	0,18
Faktor XI Erhöhung -	OC der 2. Generation +	9/78 (11,54%)	12/103 (11,65%)	0,99 (0,34-2,72)	1,00E+00	1,09 (0,42-2,90)	0,85	1,34 (0,49-3,64)	0,56
Faktor XI Erhöhung +	OC der 2. Generation +	2/71 (2,82%)	1/92 (1,09%)	2,64 (0,13-157,29)	0,58	2,69 (0,24-30,86)	0,43	3,08 (0,26-36,54)	0,37
Faktor XI Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 60: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Faktor XI Erhöhung

Faktor XI	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor XI Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	15/84 (17,86%)	10/101 (9,90%)	1,98 (0,77-5,23)	0,13	1,95 (0,83-4,26)	0,13	1,80 (0,75-4,32)	0,18
Faktor XI Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	1/70 (1,43%)	5/96 (5,21%)	0,26 (0,006-2,45)	0,4	0,32 (0,04-2,91)	0,31	0,39 (0,04-3,67)	0,41
Faktor XI Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	3/72 (4,17%)	1/92 (1,09%)	3,96 (0,31-209,94)	0,32	4,39 (0,44-43,71)	0,21	5,23 (0,51-53,34)	0,16
Faktor XI Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 61: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor XI Erhöhung

Faktor XI	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor XI Erhöhung +	OC mit Dienogest -	15/84 (17,86%)	10/101 (9,90%)	1,98 (0,77-5,23)	0,13	1,95 (0,83-4,26)	0,13	1,80 (0,75-4,32)	0,18
Faktor XI Erhöhung -	OC mit Dienogest +	2/71 (2,82%)	6/97 (6,19%)	0,44 (0,04-2,57)	0,47	0,49 (0,09-2,54)	0,39	0,54 (0,10-2,86)	0,46
Faktor XI Erhöhung +	OC mit Dienogest +	4/73 (11,54%)	1/92 (1,09%)	5,28 (0,50-262,59)	0,17	5,94 (0,64-55,08)	0,12	7,12 (0,76-66,89)	0,09
Faktor XI Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 62: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Faktor XI Erhöhung

Faktor XI	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor XI Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	15/84 (17,86%)	10/101 (9,90%)	1,98 (0,77-5,23)	0,13	1,95 (0,83-4,26)	0,13	1,80 (0,75-4,32)	0,18
Faktor XI Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	9/78 (11,54%)	3/94 (3,19%)	3,96 (0,93-23,38)	0,04	4,28 (1,11-16,55)	0,04	5,12 (1,29-20,31)	0,02
Faktor XI Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	7/76 (9,21%)	0/91 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor XI Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.3.7 Faktor XII

Anhang Tab. 63: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Faktor XII Erhöhung

Faktor XII	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor XII Erhöhung +	OC der 2. Generation -	12/121 (9,92%)	11/166 (6,63%)	1,55 (0,60-4,03)	0,38	1,59 (0,68-3,75)	0,29	1,46 (0,61-3,48)	0,39
Faktor XII Erhöhung -	OC der 2. Generation +	12/121 (9,92%)	18/173 (10,40%)	0,95 (0,39-2,18)	1,00E+00	1,14 (0,50-2,56)	0,76	1,18 (0,52-2,68)	0,69
Faktor XII Erhöhung +	OC der 2. Generation +	2/111 (1,80%)	3/158 (1,90%)	0,94 (0,08-8,42)	1	0,97 (0,16-5,96)	0,98	1,03 (0,17-6,34)	0,98
Faktor XII Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 64: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Faktor XII Erhöhung

Faktor XII	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor XII Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	12/121 (9,92%)	11/166 (6,63%)	1,55 (0,60-4,03)	0,38	1,59 (0,68-3,75)	0,29	1,46 (0,61-3,48)	0,39
Faktor XII Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	4/113 (3,54%)	5/160 (3,13%)	1,14 (0,22-5,42)	1	1,42 (0,36-5,66)	0,62	1,58 (0,39-6,31)	0,52
Faktor XII Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/110 (0,91%)	3/158 (1,90%)	0,47 (0,009-6,01)	0,65	0,52 (0,05-5,13)	0,58	0,46 (0,05-4,67)	0,51
Faktor XII Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 65: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor XII Erhöhung

Faktor XII	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor XII Erhöhung +	OC mit Dienogest -	12/121 (9,92%)	11/166 (6,63%)	1,55 (0,60-4,03)	0,38	1,59 (0,68-3,75)	0,29	1,46 (0,61-3,48)	0,39
Faktor XII Erhöhung -	OC mit Dienogest +	4/113 (3,54%)	9/164 (5,49%)	0,63 (0,14-2,34)	0,57	0,75 (0,22-2,55)	0,64	0,74 (0,22-2,54)	0,63
Faktor XII Erhöhung +	OC mit Dienogest +	3/112 (2,68%)	1/156 (0,64%)	4,27 (0,34-225,37)	0,31	4,72 (0,48-46,53)	0,18	4,51 (0,46-44,96)	0,19
Faktor XII Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 66: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Faktor XII Erhöhung

Faktor XII	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Faktor XII Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	12/121 (9,92%)	11/166 (6,63%)	1,55 (0,60-4,03)	0,38	1,59 (0,68-3,75)	0,29	1,46 (0,61-3,48)	0,39
Faktor XII Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	19/128 (14,84%)	7/162 (4,32%)	3,86 (1,48-11,20)	0,003	4,22 (1,69-10,48)	0,002	4,45 (1,77-11,15)	0,002
Faktor XII Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	3/112 (2,68%)	1/156 (0,64%)	4,27 (0,34-225,37)	0,31	4,71 (0,48-46,21)	0,18	4,78 (0,48-47,93)	0,18
Faktor XII Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.3.8 Faktor XIII

Anhang Tab. 67: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Faktor XIII Erhöhung

Faktor XIII	OC der 2. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Faktor XIII Erhöhung +	OC der 2. Generation -	15/102 (14,71%)	18/125 (14,40%)	1,02 (0,45-2,29)	1	0,93 (0,44-2,00)	0,86	1,04 (0,48-2,26)	0,92
Faktor XIII Erhöhung -	OC der 2. Generation +	11/98 (11,22%)	16/123 (13,01%)	0,85 (0,34-2,069)	8,40E-01	0,99 (0,42-2,32)	0,98	1,11 (0,47-2,65)	0,81
Faktor XIII Erhöhung +	OC der 2. Generation +	1/88 (1,14%)	0/107 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor XIII Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 68: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Faktor XIII Erhöhung

Faktor XIII	OC der 3. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Faktor XIII Erhöhung +	OC der 3. Generation -	15/102 (14,71%)	18/125 (14,40%)	1,02 (0,45-2,29)	1	0,93 (0,44-2,00)	0,86	1,04 (0,48-2,26)	0,92
Faktor XIII Erhöhung -	OC der 3. Generation +	51/138 (36,96%)	10/117 (8,55%)	6,27 (2,91-14,59)	6,10E-08	7,18 (3,36-15,31)	0,0001	7,81 (3,61-16,87)	0,0001
Faktor XIII Erhöhung +	OC der 3. Generation +	5/92 (5,43%)	1/108 (0,93%)	6,15 (0,67-293,51)	0,09	6,43 (0,73-56,31)	0,09	7,78 (0,88-68,86)	0,07
Faktor XIII Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 69: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Faktor XIII Erhöhung

Faktor XIII	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Faktor XIII Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	15/102 (14,71%)	18/125 (14,40%)	1,02 (0,45-2,29)	1	0,93 (0,44-2,00)	0,86	1,04 (0,48-2,26)	0,92
Faktor XIII Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	4/91 (4,40%)	8/115 (6,96%)	0,61 (0,13-2,39)	0,56	0,76 (0,21-2,71)	0,67	0,86 (0,24-3,12)	0,82
Faktor XIII Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/88 (1,14%)	0/107 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor XIII Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 70: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Faktor XIII Erhöhung

Faktor XIII	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Faktor XIII Erhöhung +	OC mit Dienogest -	15/102 (14,71%)	18/125 (14,40%)	1,02 (0,45-2,29)	1	0,93 (0,44-2,00)	0,86	1,04 (0,48-2,26)	0,92
Faktor XIII Erhöhung -	OC mit Dienogest +	6/93 (6,45%)	10/117 (8,55%)	0,74 (0,21-2,35)	0,61	0,89 (0,30-2,63)	0,84	0,97 (0,33-2,91)	0,96
Faktor XIII Erhöhung +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor XIII Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 71: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Faktor XIII Erhöhung

Faktor XIII	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Faktor XIII Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	15/102 (14,71%)	18/125 (14,40%)	1,02 (0,45-2,29)	1	0,93 (0,44-2,00)	0,86	1,04 (0,48-2,26)	0,92
Faktor XIII Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	18/105 (17,14%)	67/113 (5,31%)	3,69 (1,32-11,79)	0,008	4,04 (1,53-10,72)	0,005	4,46 (1,66-12,04)	0,003
Faktor XIII Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Faktor XIII Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.3.9 Von-Willebrand-Faktor

Anhang Tab. 72: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer vwf Erhöhung

von- Willebrand- Faktor	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
vwf Erhöhung +	OC der 2. Generation -	29/104 (27,88%)	14/155 (9,03%)	3,89 (1,85-8,45)	1,30E-04	3,99 (1,98-8,04)	0,0001	3,27 (1,59-6,72)	0,001
vwf Erhöhung -	OC der 2. Generation +	10/85 (11,76%)	15/156 (9,62%)	1,25 (0,48-3,15)	6,60E-01	1,38 (0,58-3,29)	0,47	1,43 (0,59-3,43)	0,42
vwf Erhöhung +	OC der 2. Generation +	1/76 (1,32%)	2/143 (1,40%)	0,94 (0,02-18,34)	1	1,24 (0,10-14,82)	0,86	1,18 (0,09-14,20)	0,89
vwf Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 73: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer vwf Erhöhung

von-Willebrand-Faktor	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
		n/n (%)	n/n (%)						
vwf Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	29/104 (27,88%)	14/155 (9,03%)	3,89 (1,85-8,45)	1,30E-04	3,99 (1,98-8,04)	0,0001	3,27 (1,59-6,72)	0,001
vwf Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/78 (3,85%)	7/148 (4,73%)	0,81 (0,13-3,66)	1	0,99 (0,24-4,11)	0,99	1,03 (0,25-4,31)	0,97
vwf Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/76 (1,32%)	1/142 (0,70%)	1,88 (0,02-148,60)	1	2,27 (0,14-37,82)	0,57	2,03 (0,12-34,30)	0,62
vwf Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 74: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer vwf Erhöhung

von- Willebrand- Faktor	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
vwf Erhöhung +	OC mit Dienogest -	29/104 (27,88%)	14/155 (9,03%)	3,89 (1,85-8,45)	1,30E- 04	3,99 (1,98-8,04)	0,0001	3,27 (1,59-6,72)	0,001
vwf Erhöhung -	OC mit Dienogest +	7/82 (8,54%)	9/150 (6,00%)	1,46 (0,44-4,61)	0,59	1,72 (0,59-4,94)	0,32	1,70 (0,59-4,92)	0,33
vwf Erhöhung +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
vwf Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 75: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer vwf Erhöhung

von-Willebrand-Faktor	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
		n/n (%)	n/n (%)						
vwf Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	29/104 (27,88%)	14/155 (9,03%)	3,89 (1,85-8,45)	1,30E-04	3,99 (1,98-8,04)	0,0001	3,27 (1,59-6,72)	0,001
vwf Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	13/88 (14,77%)	6/147 (4,08%)	4,07 (1,37-13,54)	0,006	4,70 (1,68-13,16)	0,003	5,12 (1,81-14,48)	0,002
vwf Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	5/80 (6,25%)	3/144 (2,08%)	3,13 (0,59-20,61)	0,14	3,18 (0,74-13,71)	0,12	2,57 (0,58-11,39)	0,22
vwf Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4 Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Parametern des Blutbildes und der klinischen Chemie auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

9.4.1 Blutkörperchensenkungsreaktion

Anhang Tab. 76: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer erhöhten Blutkörperchensenkungsreaktion

Blutkörperchensenkungsreaktion (BSG)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
BSG Erhöhung +	OC -	14/70 (20,00%)	6/50 (12,00%)	1,83 (0,59-6,28)	0,32	1,81 (0,64-5,10)	0,26	1,64 (0,57-4,76)	0,36
BSG Erhöhung -	OC +	66/122 (54,10%)	21/65 (32,31%)	2,47 (1,26-4,90)	0,006	3,16 (1,60-6,23)	0,0009	3,62 (1,76-7,41)	0,0004
BSG Erhöhung +	OC +	7/63 (11,11%)	1/45 (2,22%)	5,50 (0,66-253,40)	0,14	5,49 (0,65-46,45)	0,12	4,53 (0,52-39,93)	0,17
BSG Erhöhung -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 77: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer erhöhten Blutkörperchensenkungsreaktion

Blutkörperchensenkungsreaktion (BSG)	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
BSG Erhöhung +	OC der 2. Generation -	14/70 (20,00%)	6/50 (12,00%)	1,83 (0,59-6,28)	0,32	1,81 (0,64-5,10)	0,26	1,64 (0,57-4,76)	0,36
BSG Erhöhung -	OC der 2. Generation +	11/67 (16,42%)	9/53 (16,98%)	0,96 (0,33-2,88)	1,00E+00	1,13 (0,41-3,09)	0,81	1,34 (0,47-3,84)	0,59
BSG Erhöhung +	OC der 2. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
BSG Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 78: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer erhöhten Blutkörperchensenkungsreaktion

Blutkörperchensenkungsreaktion (BSG)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
BSG Erhöhung +	OC der 3. Generation -	14/70 (20,00%)	6/50 (12,00%)	1,83 (0,59-6,28)	0,32	1,81 (0,64-5,10)	0,26	1,64 (0,57-4,76)	0,36
BSG Erhöhung -	OC der 3. Generation +	31/87 (35,63%)	4/48 (8,33%)	6,09 (1,92-25,239)	4,19E-04	6,76 (2,18-20,98)	0,001	7,48 (2,34-23,90)	0,0007
BSG Erhöhung +	OC der 3. Generation +	3/59 (5,08%)	0/44 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
BSG Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 79: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer erhöhten Blutkörperchensenkungsreaktion

Blutkörperchensenkungsreaktion (BSG)	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
BSG Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	14/70 (20,00%)	6/50 (12,00%)	1,83 (0,59-6,28)	0,32	1,81 (0,64-5,10)	0,26	1,64 (0,57-4,76)	0,36
BSG Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	2/58 (3,45%)	3/47 (6,38%)	0,52 (0,04-4,81)	0,66	0,65 (0,09-4,259)	0,65	0,79 (0,12-5,31)	0,81
BSG Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
BSG Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 80: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer erhöhten Blutkörperchensenkungsreaktion

Blutkörperchensenkungsreaktion (BSG)	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
		n/n (%)	n/n (%)						
BSG Erhöhung +	OC mit Dienogest -	14/70 (20,00%)	6/50 (12,00%)	1,83 (0,59-6,28)	0,32	1,81 (0,64-5,10)	0,26	1,64 (0,57-4,76)	0,36
BSG Erhöhung -	OC mit Dienogest +	4/60 (6,67%)	4/48 (8,33%)	0,79 (0,14-4,48)	1	1,04 (0,23-4,79)	0,96	1,19 (0,25-5,57)	0,83
BSG Erhöhung +	OC mit Dienogest +	1/57 (1,75%)	1/45 (2,22%)	0,79 (0,009-63,06)	1	0,64 (0,04-10,85)	0,76	0,51 (0,03-9,03)	0,65
BSG Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 81: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer erhöhten Blutkörperchensenkungsreaktion

Blutkörperchensenkungsreaktion (BSG)	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
BSG Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	14/70 (20,00%)	6/50 (12,00%)	1,83 (0,59-6,28)	0,32	1,81 (0,64-5,10)	0,26	1,64 (0,57-4,76)	0,36
BSG Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	9/65 (13,85%)	0/44 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
BSG Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	3/59 (5,08%)	0/44 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
BSG Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4.2 CRP

Anhang Tab. 82: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem erhöhten CRP

CRP	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
CRP Erhöhung +	OC -	10/94 (10,64%)	7/71 (9,86%)	1,09 (0,35-3,56)	1	1,09 (0,39-3,029)	0,87	1,05 (0,38-2,96)	0,92
CRP Erhöhung -	OC +	82/166 (49,40%)	29/93 (31,18%)	2,15 (1,22-3,83)	1	2,44 (1,39-4,26)	0,002	2,16 (1,22-3,82)	0,008
CRP Erhöhung +	OC +	14/98 (14,29%)	3/67 (4,48%)	3,55 (0,93-19,97)	0,07	3,54 (0,97-12,92)	0,06	3,54 (0,96-13,08)	
CRP Erhöhung -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 83: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einem erhöhten CRP

CRP	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
CRP Erhöhung +	OC der 2. Generation -	10/94 (10,64%)	7/71 (9,86%)	1,09 (0,35-3,56)	1	1,09 (0,39-3,029)	0,87	1,05 (0,38-2,96)	0,92
CRP Erhöhung -	OC der 2. Generation +	10/94 (10,64%)	9/73 (12,33%)	0,85 (0,29-2,51)	8,00E-02	0,88 (0,33-2,34)	0,79	0,74 (0,27-2,00)	0,55
CRP Erhöhung +	OC der 2. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
CRP Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 84: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einem erhöhten CRP

CRP	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
CRP Erhöhung +	OC der 3. Generation -	10/94 (10,64%)	7/71 (9,86%)	1,09 (0,35-3,56)	1	1,09 (0,39-3,029)	0,87	1,05 (0,38-2,96)	0,92
CRP Erhöhung -	OC der 3. Generation +	40/124 (32,26%)	6/70 (8,57%)	5,08 (1,96-15,47)	1,74E-04	5,24 (2,06-13,29)	0,0005	4,57 (1,78-11,73)	0,002
CRP Erhöhung +	OC der 3. Generation +	7/91 (7,69%)	1/65 (1,54%)	5,33 (0,64-244,05)	0,14	5,28 (0,63-44,09)	0,12	5,77 (0,68-48,79)	0,11
CRP Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 85: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einem erhöhten CRP

CRP	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
CRP Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	10/94 (10,64%)	7/71 (9,86%)	1,09 (0,35-3,56)	1	1,09 (0,39-3,029)	0,87	1,05 (0,38-2,96)	0,92
CRP Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	2/86 (2,33%)	6/70 (8,57%)	0,25 (0,02-1,49)	0,14	0,26 (0,05-1,36)	0,11	0,20 (0,04-1,11)	0,07
CRP Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	2/86 (2,33%)	0/64 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
CRP Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 86: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einem erhöhten CRP

CRP	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
CRP Erhöhung +	OC mit Dienogest -	10/94 (10,64%)	7/71 (9,86%)	1,09 (0,35-3,56)	1	1,09 (0,39-3,029)	0,87	1,05 (0,38-2,96)	0,92
CRP Erhöhung -	OC mit Dienogest +	4/88 (4,55%)	4/68 (5,88%)	0,76 (0,14-4,26)	0,73	0,77 (0,18-3,27)	0,72	0,72 (0,17-3,12)	0,66
CRP Erhöhung +	OC mit Dienogest +	1/85 (1,18%)	0/64 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
CRP Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 87: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einem erhöhten CRP

CRP	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
CRP Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	10/94 (10,64%)	7/71 (9,86%)	1,09 (0,35-3,56)	1	1,09 (0,39-3,029)	0,87	1,05 (0,38-2,96)	0,92
CRP Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	15/99 (15,15%)	3/67 (4,48%)	3,81 (1,01-21,25)	0,04	3,82 (1,06-13,79)	0,04	3,46 (0,94-12,69)	0,06
CRP Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	2/86 (2,33%)	2/66 (3,03%)	0,76 (0,05-10,79)	1	0,77 (0,10-5,59)	0,79	0,79 (0,11-5,92)	0,82
CRP Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4.3 Ultrasensitives CRP

Anhang Tab. 88: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem erhöhten ultrasensitiven CRP

Ultrasensitives CRP (usCRP)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
usCRP +	OC -	0/27 (0%)	3/26 (11,54%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC +	19/46 (41,30%)	4/27 (14,81%)	4,05 (1,09-18,39)	0,02	4,08 (1,21-13,78)	0,02	3,36 (0,94-11,59)	0,06
usCRP +	OC +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 89: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einem erhöhten ultrasensitiven CRP

Ultrasensitives CRP	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
usCRP +	OC der 2. Generation -	0/27 (0%)	3/26 (11,54%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC der 2. Generation +	0/27 (0%)	1/24 (4,17%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP +	OC der 2. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 90: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einem erhöhten ultrasensitiven CRP

Ultrasensitives CRP	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
usCRP +	OC der 3. Generation -	0/27 (0%)	3/26 (11,54%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC der 3. Generation +	11/38 (28,95%)	2/25 (8,00%)	4,69 (0,87-46,79)	0,06	4,72 (0,95-23,55)	0,06	2,85 (0,52-15,60)	0,23
usCRP +	OC der 3. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 91: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einem erhöhten ultrasensitiven CRP

Ultrasensitives CRP	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
usCRP +	OC mit Chlormadinoacetat -	0/27 (0%)	3/26 (11,54%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP +	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 92: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einem erhöhten ultrasensitiven CRP

Ultrasensitives CRP	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
usCRP +	OC mit Dienogest -	0/27 (0%)	3/26 (11,54%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC mit Dienogest +	1/28 (3,57%)	1/24 (4,17%)	0,85 (0,01-69,74)	1	0,79 (0,05-14,13)	0,88	0,49 (0,02-10,48)	0,65
usCRP +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 93: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einem erhöhten ultrasensitiven CRP

Ultrasensitives CRP	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
		n/n (%)	n/n (%)						
usCRP +	OC mit Cyproteronacetat -	0/27 (0%)	3/26 (11,54%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC mit Cyproteronacetat +	5/32 (15,63%)	0/23 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP +	OC mit Cyproteronacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
usCRP -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4.4 Lipoprotein (a)

Anhang Tab. 94: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel

Lipoprotein (a)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Lipoprotein (a) +	OC -	9/72 (12,50%)	10/74 (13,51%)	0,91 (0,31-2,69)	1	0,91 (0,35-2,39)	0,85	0,91 (0,35-2,40)	0,85
Lipoprotein (a) -	OC +	70/133 (52,63%)	26/90 (28,89%)	2,74 (1,49-5,05)	5,46E-04	2,99 (1,65-5,45)	0,0003	2,98 (1,63-5,47)	0,0004
Lipoprotein (a) +	OC +	3/66 (4,55%)	0/64 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Lipoprotein (a) -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 95: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einem erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel

Lipoprotein (a)	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Lipoprotein (a) +	OC der 2. Generation -	9/72 (12,50%)	10/74 (13,51%)	0,91 (0,31-2,69)	1	0,91 (0,35-2,39)	0,85	0,91 (0,35-2,40)	0,85
Lipoprotein (a) -	OC der 2. Generation +	10/73 (13,70%)	9/73 (12,33%)	1,23 (0,38-3,37)	1,00E+00	1,12 (0,41-3,01)	0,83	1,08 (0,39-2,96)	0,88
Lipoprotein (a) +	OC der 2. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Lipoprotein (a) -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 96: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einem erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel

Lipoprotein (a)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Lipoprotein (a) +	OC der 3. Generation -	9/72 (12,50%)	10/74 (13,51%)	0,91 (0,31-2,69)	1	0,91 (0,35-2,39)	0,85	0,91 (0,35-2,40)	0,85
Lipoprotein (a) -	OC der 3. Generation +	33/96 (34,38%)	5/69 (7,25%)	6,70 (2,37-23,18)	2,83E-05	6,68 (2,41-18,49)	0,0003	6,42 (2,31-17,83)	0,0004
Lipoprotein (a) +	OC der 3. Generation +	3/66 (4,55%)	0/64 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Lipoprotein (a) -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 97: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einem erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel

Lipoprotein (a)	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Lipoprotein (a) +	OC mit Chlormadinoacetat -	9/72 (12,50%)	10/74 (13,51%)	0,91 (0,31-2,69)	1	0,91 (0,35-2,39)	0,85	0,91 (0,35-2,40)	0,85
Lipoprotein (a) -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/66 (4,55%)	4/68 (5,88%)	0,76 (0,11-4,71)	1	0,75 (0,16-3,61)	0,72	0,70 (0,14-3,42)	0,66
Lipoprotein (a) +	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Lipoprotein (a) -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 98: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einem erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel

Lipoprotein (a)	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Lipoprotein (a) +	OC mit Dienogest -	9/72 (12,50%)	10/74 (13,51%)	0,91 (0,31-2,69)	1	0,91 (0,35-2,39)	0,85	0,91 (0,35-2,40)	0,85
Lipoprotein (a) -	OC mit Dienogest +	5/68 (7,35%)	5/69 (7,25%)	1,02 (0,22-4,659)	1	1,06 (0,28-3,97)	0,93	1,03 (0,27-3,94)	0,96
Lipoprotein (a) +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Lipoprotein (a) -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 99: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einem erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel

Lipoprotein (a)	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Lipoprotein (a) +	OC mit Cyproteronacetat -	9/72 (12,50%)	10/74 (13,51%)	0,91 (0,31-2,69)	1	0,91 (0,35-2,39)	0,85	0,91 (0,35-2,40)	0,85
Lipoprotein (a) -	OC mit Cyproteronacetat +	12/75 (16,00%)	2/66 (3,03%)	6,09 (1,27-57,64)	0,01	6,12 (1,32-28,49)	0,02	6,12 (1,31-28,48)	0,02
Lipoprotein (a) +	OC mit Cyproteronacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Lipoprotein (a) -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4.5 MPV

Anhang Tab. 100: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem erhöhten MPV

MPV	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
MPV Erhöhung +	OC -	7/102 (6,86%)	12/131 (9,16%)	0,73 (0,23-2,11)	0,63	0,73 (0,28-1,93)	0,53	0,81 (0,30-2,16)	0,67
MPV Erhöhung -	OC +	87/182 (47,80%)	53/172 (30,81%)	2,06 (1,30-3,26)	0,001	2,32 (1,46-3,68)	0,0004	2,47 (1,54-3,97)	0,0002
MPV Erhöhung +	OC +	5/100 (5,00%)	7/126 (5,56%)	0,89 (0,22-3,39)	1	0,89 (0,27-2,92)	0,84	0,86 (0,26-2,84)	0,8
MPV Erhöhung -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 101: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einem erhöhten MPV

MPV	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
MPV Erhöhung +	OC der 2. Generation -	7/102 (6,86%)	12/131 (9,16%)	0,73 (0,23-2,11)	0,63	0,73 (0,28-1,93)	0,53	0,81 (0,30-2,16)	0,67
MPV Erhöhung -	OC der 2. Generation +	10/105 (9,52%)	13/132 (9,85%)	0,96 (0,36-2,49)	1,00E+00	0,95 (0,39-2,29)	0,91	1,0 (0,41-2,439)	0,99
MPV Erhöhung +	OC der 2. Generation +	0/95 (0%)	3/122 (2,46%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
MPV Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 102: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einem erhöhten MPV

MPV	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
MPV Erhöhung +	OC der 3. Generation -	7/102 (6,86%)	12/131 (9,16%)	0,73 (0,23-2,11)	0,63	0,73 (0,28-1,93)	0,53	0,81 (0,30-2,16)	0,67
MPV Erhöhung -	OC der 3. Generation +	43/138 (31,16%)	8/127 (6,30%)	6,73 (2,93-17,28)	1,43E-07	6,69 (2,95-15,15)	0,0001	7,02 (3,08-16,02)	0,0001
MPV Erhöhung +	OC der 3. Generation +	4/99 (4,04%)	4/123 (3,25%)	1,25 (0,23-6,90)	1	1,23 (0,29-5,08)	0,77	1,13 (0,27-4,70)	0,87
MPV Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 103: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einem erhöhten MPV

MPV	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
MPV Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	7/102 (6,86%)	12/131 (9,16%)	0,73 (0,23-2,11)	0,63	0,73 (0,28-1,93)	0,53	0,81 (0,30-2,16)	0,67
MPV Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	2/97 (2,06%)	8/127 (6,30%)	0,31 (0,03-1,63)	0,19	0,30 (0,06-1,51)	0,15	0,33 (0,07-1,639)	0,17
MPV Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
MPV Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 104: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einem erhöhten MPV

MPV	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
MPV Erhöhung +	OC mit Dienogest -	7/102 (6,86%)	12/131 (9,16%)	0,73 (0,23-2,11)	0,63	0,73 (0,28-1,93)	0,53	0,81 (0,30-2,16)	0,67
MPV Erhöhung -	OC mit Dienogest +	6/101 (5,94%)	9/128 (7,03%)	0,84 (0,24-2,74)	0,79	0,82 (0,28-2,46)	0,73	0,82 (0,27-2,48)	0,73
MPV Erhöhung +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
MPV Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 105: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einem erhöhten MPV

MPV	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
MPV Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	7/102 (6,86%)	12/131 (9,16%)	0,73 (0,23-2,11)	0,63	0,73 (0,28-1,93)	0,53	0,81 (0,30-2,16)	0,67
MPV Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	15/110 (13,64%)	8/127 (6,30%)	2,35 (0,89-6,66)	0,08	2,37 (0,96-5,85)	0,06	2,38 (0,95-5,96)	0,06
MPV Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	1/96 (1,04%)	0/119 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
MPV Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4.6 Thrombozyten

Anhang Tab. 106: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer erhöhten Thrombozytenzahl

Thrombozyten	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Thrombozyten Erhöhung +	OC -	17/107 (15,89%)	14/135 (10,37%)	1,63 (0,71-3,78)	0,25	1,63 (0,76-3,48)	0,21	1,56 (0,73-3,35)	0,26
Thrombozyten Erhöhung -	OC +	85/175 (48,57%)	58/179 (32,40%)	1,97 (1,25-3,10)	0,002	2,36 (1,49-3,75)	0,0003	2,44 (1,53-3,91)	0,0002
Thrombozyten Erhöhung +	OC +	9/99 9,09%	4/125 (3,20%)	3,03 (0,81-13,81)	0,08	3,21 (0,95-10,92)	0,06	3,35 (0,98-11,43)	0,05
Thrombozyten Erhöhung -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 107: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer erhöhten Thrombozytenzahl

Thrombozyten	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Thrombozyten Erhöhung +	OC der 2. Generation -	17/107 (15,89%)	14/135 (10,37%)	1,63 (0,71-3,78)	0,25	1,63 (0,76-3,48)	0,21	1,56 (0,73-3,35)	0,26
Thrombozyten Erhöhung -	OC der 2. Generation +	8/98 (8,16%)	15/136 (11,03%)	0,72 (0,25-1,89)	5,10E-01	0,76 (0,31-1,91)	0,56	0,79 (0,32-2,01)	0,63
Thrombozyten Erhöhung +	OC der 2. Generation +	2/92 (2,17%)	1/122 (0,82%)	2,69 (0,14-159,92)	0,58	2,88 (0,26-32,62)	0,39	3,19 (0,28-36,38)	0,35
Thrombozyten Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 108: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer erhöhten Thrombozytenzahl

Thrombozyten	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Thrombozyten Erhöhung +	OC der 3. Generation -	17/107 (15,89%)	14/135 (10,37%)	1,63 (0,71-3,78)	0,25	1,63 (0,76-3,48)	0,21	1,56 (0,73-3,35)	0,26
Thrombozyten Erhöhung -	OC der 3. Generation +	42/132 (31,82%)	12/133 (9,02%)	4,71 (2,26-10,35)	3,50E-06	5,01 (2,45-10,28)	0,0001	5,11 (2,48-10,54)	0,0001
Thrombozyten Erhöhung +	OC der 3. Generation +	6/96 (6,25%)	1/122 (0,82%)	8,07 (0,95-374,04)	0,05	8,32 (0,98-70,53)	0,05	8,35 (0,98-71,25)	0,05
Thrombozyten Erhöhung -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 109: : Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer erhöhten Thrombozytenzahl

Thrombozyten	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Thrombozyten Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	17/107 (15,89%)	14/135 (10,37%)	1,63 (0,71-3,78)	0,25	1,63 (0,76-3,48)	0,21	1,56 (0,73-3,35)	0,26
Thrombozyten Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	2/92 (2,17%)	9/190 (2,17%)	0,29 (0,03-1,50)	0,13	0,33 (0,07-1,62)	0,17	0,34 (0,07-1,68)	0,19
Thrombozyten Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Thrombozyten Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 110: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer erhöhten Thrombozytenzahl

Thrombozyten	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Thrombozyten Erhöhung +	OC mit Dienogest -	17/107 (15,89%)	14/135 (10,37%)	1,63 (0,71-3,78)	0,25	1,63 (0,76-3,48)	0,21	1,56 (0,73-3,35)	0,26
Thrombozyten Erhöhung -	OC mit Dienogest +	5/95 (5,26%)	9/130 (6,92%)	0,75 (0,19-2,59)	0,78	0,83 (0,26-2,61)	0,75	0,84 (0,27-2,67)	0,77
Thrombozyten Erhöhung +	OC mit Dienogest +	1/91 (1,10%)	0/121 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Thrombozyten Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 111: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer erhöhten Thrombozytenzahl

Thrombozyten	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Thrombozyten Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	17/107 (15,89%)	14/135 (10,37%)	1,63 (0,71-3,78)	0,25	1,63 (0,76-3,48)	0,21	1,56 (0,73-3,35)	0,26
Thrombozyten Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	17/107 (15,89%)	7/128 (5,47%)	3,27 (1,22-9,67)	0,009	3,45 (1,36-8,72)	0,009	3,56 (1,39-9,10)	0,008
Thrombozyten Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	0/90 (0%)	1/122 (0,82%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Thrombozyten Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4.7 Gesamtcholesterin

Anhang Tab. 112: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Gesamtcholesterinerhöhung

Gesamtcholesterin	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Gesamtcholesterin Erhöhung +	OC der 2. Generation -	18/94 (19,15%)	15/126 (11,90%)	1,75 (0,78-3,98)	0,18	1,64 (0,77-3,52)	0,2	1,68 (0,78-3,62)	0,19
Gesamtcholesterin Erhöhung -	OC der 2. Generation +	9/85 (10,59%)	15/126 (11,90%)	0,88 (0,32-2,27)	8,30E-01	1,0 (0,41-2,46)	1	1,12 (0,45-2,79)	0,81
Gesamtcholesterin Erhöhung +	OC der 2. Generation +	1/77 (1,3%)	0/111 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Gesamtcholesterin Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 113: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Gesamtcholesterinerhöhung

Gesamtcholesterin	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Gesamtcholesterin Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	18/94 (19,15%)	15/126 (11,90%)	1,75 (0,78-3,98)	0,18	1,64 (0,77-3,52)	0,2	1,68 (0,78-3,62)	0,19
Gesamtcholesterin Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/79 (3,80%)	8/119 (6,72%)	0,55 (0,09-2,38)	0,53	0,66 (0,17-2,66)	0,56	0,75 (0,19-3,07)	0,69
Gesamtcholesterin Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	0/76 (0%)	1/112 (0,89%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Gesamtcholesterin Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 114: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Gesamtcholesterinerhöhung

Gesamtcholesterin	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Gesamtcholesterin Erhöhung +	OC mit Dienogest -	18/94 (19,15%)	15/126 (11,90%)	1,75 (0,78-3,98)	0,18	1,64 (0,77-3,52)	0,2	1,68 (0,78-3,62)	0,19
Gesamtcholesterin Erhöhung -	OC mit Dienogest +	6/82 (7,32)	10/121 (8,26%)	0,88 (0,25-2,79)	1	1,04 (0,35-3,08)	0,95	1,11 (0,37-3,34)	0,85
Gesamtcholesterin Erhöhung +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Gesamtcholesterin Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 115: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Gesamtcholesterinerhöhung

Gesamtcholesterin	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Gesamtcholesterin Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	18/94 (19,15%)	15/126 (11,90%)	1,75 (0,78-3,98)	0,18	1,64 (0,77-3,52)	0,2	1,68 (0,78-3,62)	0,19
Gesamtcholesterin Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	13/89 (14,61%)	7/118 (5,93%)	2,71 (0,95-8,38)	0,05	2,92 (1,10-7,72)	0,03	3,35 (1,24-9,07)	0,02
Gesamtcholesterin Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	3/79 (3,80%)	0/111 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Gesamtcholesterin Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4.8 Hämatokrit

Anhang Tab. 116: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Hämatokriterhöhung

Hämatokrit	OC der 2. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Hämatokrit Erhöhung +	OC der 2. Generation -	17/107 (15,89%)	15/135 (11,11%)	1,51 (0,67-3,44)	0,34	1,50 (0,71-3,17)	0,29	1,57 (0,74-3,33)	0,25
Hämatokrit Erhöhung -	OC der 2. Generation +	9/99 (9,09%)	14/134 (10,45%)	0,86 (0,31-2,24)	8,30E-01	0,89 (0,36-2,21)	0,81	0,93 (0,38-2,31)	0,88
Hämatokrit Erhöhung +	OC der 2. Generation +	1/91 (1,10%)	2/122 (1,64%)	0,67 (0,01-13,01)	1	0,67 (0,06-7,50)	0,74	0,89 (0,08-10,15)	0,93
Hämatokrit Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 117: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Hämatokriterhöhung

Hämatokrit	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Hämatokrit Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	17/107 (15,89%)	15/135 (11,11%)	1,51 (0,67-3,44)	0,34	1,50 (0,71-3,17)	0,29	1,57 (0,74-3,33)	0,25
Hämatokrit Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	2/92 (2,17%)	9/129 (6,98%)	0,29 (0,03-1,49)	0,13	0,32 (0,07-1,54)	0,15	0,33 (0,07-1,61)	0,17
Hämatokrit Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Hämatokrit Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 118: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Hämatokriterhöhung

Hämatokrit	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Hämatokrit Erhöhung +	OC mit Dienogest -	17/107 (15,89%)	15/135 (11,11%)	1,51 (0,67-3,44)	0,34	1,50 (0,71-3,17)	0,29	1,57 (0,74-3,33)	0,25
Hämatokrit Erhöhung -	OC mit Dienogest +	5/95 (5,26%)	9/129 (6,98%)	0,74 (0,19-2,56)	0,78	0,79 (0,25-2,49)	0,68	0,80 (0,25-2,56)	0,71
Hämatokrit Erhöhung +	OC mit Dienogest +	1/91 (1,10%)	0/120 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Hämatokrit Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 119: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Hämatokriterhöhung

Hämatokrit	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Hämatokrit Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	17/107 (15,89%)	15/135 (11,11%)	1,51 (0,67-3,44)	0,34	1,50 (0,71-3,17)	0,29	1,57 (0,74-3,33)	0,25
Hämatokrit Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	17/107 (15,89%)	8/128 (6,25%)	2,83 (1,09-7,90)	0,02	2,94 (1,21-7,14)	0,02	3,10 (1,26-2,56)	0,01
Hämatokrit Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Hämatokrit Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4.9 LDL

Anhang Tab. 120: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer LDL-Erhöhung

LDL	OC der 2. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
LDL Erhöhung +	OC der 2. Generation -	21/89 (23,60%)	15/123 (12,20%)	2,22 1,01-4,97)	0,04	2,10 (0,99-4,42)	0,05	2,21 (1,04-4,69)	0,04
LDL Erhöhung -	OC der 2. Generation +	8/76 (10,53%)	15/123 (12,20%)	0,85 (0,29-2,27)	8,20E- 01	0,99 (0,39-2,52)	0,98	1,11 (0,43-2,86)	0,83
LDL Erhöhung +	OC der 2. Generation +	1/69 (1,45%)	0/108 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
LDL Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 121: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer LDL-Erhöhung

LDL	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
LDL Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	21/89 (23,60%)	15/123 (12,20%)	2,22 (1,01-4,97)	0,04	2,10 (0,99-4,42)	0,05	2,21 (1,04-4,69)	0,04
LDL Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/71 (4,23%)	9/117 (7,69%)	0,53 (0,09-2,23)	0,54	0,67 (0,17-2,66)	0,57	0,76 (0,19-3,07)	0,7
LDL Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
LDL Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 122: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer LDL-Erhöhung

LDL	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
LDL Erhöhung +	OC mit Dienogest -	21/89 (23,60%)	15/123 (12,20%)	2,22 (1,01-4,97)	0,04	2,10 (0,99-4,42)	0,05	2,21 (1,04-4,69)	0,04
LDL Erhöhung -	OC mit Dienogest +	4/72 (5,56%)	9/117 (7,69%)	0,71 (0,15-2,66)	0,77	0,86 (0,25-3,02)	0,82	0,93 (0,26-3,32)	0,91
LDL Erhöhung +	OC mit Dienogest +	2/70 (2,86%)	1/109 (0,92%)	3,18 (0,16-189,10)	0,56	3,47 (0,30-39,99)	0,32	3,65 (0,31-42,89)	0,3
LDL Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 123: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer LDL-Erhöhung

LDL	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
LDL Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	21/89 (23,60%)	15/123 (12,20%)	2,22 (1,01-4,97)	0,04	2,10 (0,99-4,42)	0,05	2,21 (1,04-4,69)	0,04
LDL Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	14/82 (17,07%)	7/115 (6,09%)	3,18 (1,12-9,74)	0,02	3,46 (1,32-9,09)	0,01	4,03 (1,49-10,87)	0,006
LDL Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	2/70 (2,86%)	0/108 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
LDL Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.4.10 Leukozyten

Anhang Tab. 124: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer erhöhten Leukozytenzahl

Leukozyten	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Leukozyten Erhöhung+	OC der 2. Generation -	24/107 (22,43%)	16/135 (11,85%)	2,15 (1,02-4,61)	0,04	2,14 (1,07-4,29)	0,03	1,98 (0,98-3,99)	0,06
Leukozyten Erhöhung-	OC der 2. Generation +	9/92 (9,78%)	15/134 (11,19%)	0,86 (0,32-2,22)	8,30E-01	0,95 (0,39-2,31)	0,9	0,97 (0,39-2,38)	0,95
Leukozyten Erhöhung+	OC der 2. Generation +	1/84 (1,19%)	1/120 (0,83%)	1,43 (0,02-113,48)	1	1,45 (0,09-23,46)	0,79	1,38 (0,09-22,52)	0,82
Leukozyten Erhöhung-	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 125: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer erhöhten Leukozytenzahl

Leukozyten	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Leukozyten Erhöhung+	OC mit Chlormadinoacetat -	24/107 (22,43%)	16/135 (11,85%)	2,15 (1,02-4,61)	0,04	2,14 (1,07-4,29)	0,03	1,98 (0,98-3,99)	0,06
Leukozyten Erhöhung-	OC mit Chlormadinoacetat +	1/84 (1,19%)	9/128 (7,03%)	0,16 (0,003-1,19)	0,09	0,18 (0,02-1,51)	0,11	0,18 (0,02-1,51)	0,11
Leukozyten Erhöhung+	OC mit Chlormadinoacetat +	1/84 (1,19%)	0/119 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Leukozyten Erhöhung-	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 126: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer erhöhten Leukozytenzahl

Leukozyten	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Leukozyten Erhöhung+	OC mit Dienogest -	24/107 (22,43%)	16/135 (11,85%)	2,15 (1,02-4,61)	0,04	2,14 (1,07-4,29)	0,03	1,98 (0,98-3,99)	0,06
Leukozyten Erhöhung-	OC mit Dienogest +	6/89 (6,74%)	8/127 (6,30%)	1,08 (0,29-3,68)	1	1,24 (0,40-3,84)	0,71	1,23 (0,39-3,80)	0,72
Leukozyten Erhöhung+	OC mit Dienogest +	1/84 (1,19%)	0/119 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Leukozyten Erhöhung-	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 127: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer erhöhten Leukozytenzahl

Leukozyten	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Leukozyten Erhöhung+	OC mit Cyproteronacetat -	24/107 (22,43%)	16/135 (11,85%)	2,15 (1,02-4,61)	0,04	2,14 (1,07-4,29)	0,03	1,98 (0,98-3,99)	0,06
Leukozyten Erhöhung-	OC mit Cyproteronacetat +	14/97 (14,43%)	8/128 (6,30%)	2,51 (0,93-7,20)	0,07	2,69 (1,07-6,75)	0,04	2,76 (1,09-6,97)	0,03
Leukozyten Erhöhung+	OC mit Cyproteronacetat +	3/86 (3,49%)	0/119 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Leukozyten Erhöhung-	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.5 Einfluss oraler Kontrazeptiva in Kombination mit weiteren Hämostaseparametern auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

9.5.1 α 2-Antiplasmin

Anhang Tab. 128: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit erhöhten α 2-Antiplasmin-Aktivität

α 2- Antiplasmin	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
α 2- Antiplasmin +	OC -	11/113 (9,73%)	10/159 (6,29%)	1,61 (0,59-4,38)	0,36	1,50 (0,61-3,73)	0,38	1,78 (0,71-6,53)	0,22
α 2- Antiplasmin -	OC +	107/209 (51,20%)	63/212 (29,72%)	2,48 (1,63-3,78)	7,62E-06	2,99 (1,94-4,60)	0,0001	3,35 (2,14-5,25)	0,0001
α 2- Antiplasmin +	OC +	9/111 (8,11%)	7/156 (4,49%)	1,88 (0,59-6,13)	0,29	1,96 (0,69-5,56)	0,2	2,28 (0,79-6,53)	0,12
α 2- Antiplasmin -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 129: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer erhöhten α 2-Antiplasmin-Aktivität

α 2-Antiplasmin	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
α 2-Antiplasmin +	OC der 2. Generation -	11/113 (9,73%)	10/159 (6,29%)	1,61 (0,59-4,38)	0,36	1,50 (0,61-3,73)	0,38	1,78 (0,71-6,53)	0,22
α 2-Antiplasmin -	OC der 2. Generation +	10/112 (8,93%)	18/167 (10,78%)	0,81 (0,32-1,95)	0,69	0,89 (0,38-2,06)	0,78	1,01 (0,43-2,36)	0,98
α 2-Antiplasmin +	OC der 2. Generation +	2/104 (1,92%)	3/152 (1,97%)	0,97 (0,08-8,66)	1,00E+00	1,02 (0,16-6,31)	0,98	1,06 (0,17-6,57)	0,95
α 2-Antiplasmin -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 130: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer erhöhten α 2-Antiplasmin-Aktivität

α 2-Antiplasmin	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
α 2-Antiplasmin +	OC der 3. Generation -	11/113 (9,73%)	10/159 (6,29%)	1,61 (0,59-4,38)	0,36	1,50 (0,61-3,73)	0,38	1,78 (0,71-6,53)	0,22
α 2-Antiplasmin -	OC der 3. Generation +	54/156 (34,62%)	16/165 (9,70%)	4,39 (2,59-9,72)	7,01E-08	5,25 (2,79-9,84)	0,0001	5,76 (3,03-10,96)	0,0001
α 2-Antiplasmin +	OC der 3. Generation +	4/106 (3,77%)	0/149 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
α 2-Antiplasmin -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 131: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer erhöhten α 2-Antiplasmin

α 2-Antiplasmin	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
α 2-Antiplasmin +	OC mit Chlormadinoacetat -	11/113 (9,73%)	10/159 (6,29%)	1,61 (0,59-4,38)	0,36	1,50 (0,61-3,73)	0,38	1,78 (0,71-6,53)	0,22
α 2-Antiplasmin -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/105 (2,86%)	6/155 (3,87%)	0,73 (0,12-3,52)	0,74	0,78 (0,19-3,31)	0,74	0,83 (0,19-3,54)	0,8
α 2-Antiplasmin +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/103 (0,97%)	2/151 (1,32%)	0,73 (0,01-14,22)	1	0,78 (0,07-8,83)	0,84	0,84 (0,07-9,49)	0,89
α 2-Antiplasmin -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 132: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer erhöhten α 2-Antiplasmin-Aktivität

α 2-Antiplasmin	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
α 2-Antiplasmin +	OC mit Dienogest -	11/113 (9,73%)	10/159 (6,29%)	1,61 (0,59-4,38)	0,36	1,50 (0,61-3,73)	0,38	1,78 (0,71-6,53)	0,22
α 2-Antiplasmin -	OC mit Dienogest +	7/109 (6,42%)	9/158 (5,70%)	1,14 (0,35-3,55)	0,79	1,27 (0,44-3,65)	0,66	1,27 (0,44-3,65)	0,66
α 2-Antiplasmin +	OC mit Dienogest +	0/102 (0%)	1/150 (0,67%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
α 2-Antiplasmin -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 133: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer erhöhten α 2-Antiplasmin-Aktivität

α 2-Antiplasmin	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
α 2-Antiplasmin +	OC mit Cyproteronacetat -	11/113 (9,73%)	10/159 (6,29%)	1,61 (0,59-4,38)	0,36	1,50 (0,61-3,73)	0,38	1,78 (0,71-6,53)	0,22
α 2-Antiplasmin -	OC mit Cyproteronacetat +	22/124 (17,74%)	7/156 (4,49%)	4,59 (1,80-13,14)	5,60E-04	4,81 (1,97-11,76)	0,0006	5,57 (2,23-13,94)	0,0002
α 2-Antiplasmin +	OC mit Cyproteronacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
α 2-Antiplasmin -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.5.2 Antithrombin

Anhang Tab. 134: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem AT-Mangel

Antithrombin (AT)	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
AT Mangel +	OC -	11/122 (9,02%)	16/168 (9,52%)	16/168 (9,52%)	1	0,92 (0,41-2,079)	0,84	0,99 (0,44-2,23)	0,97
AT Mangel -	OC +	113/224 (50,45%)	67/219 (30,59%)	2,31 (1,54-3,47)	2,98E-05	2,75 (1,81-4,18)	0,0001	2,85 (1,86-4,35)	0,0001
AT Mangel +	OC +	10/121 (8,26%)	8/160 (5,00%)	1,71 (0,59-5,16)	0,33	1,82 (0,69-4,81)	0,22	2,01 (0,76-5,35)	0,16
AT Mangel -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 135: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einem AT-Mangel

Antithrombin (AT)	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
AT Mangel +	OC der 2. Generation -	11/122 (9,02%)	16/168 (9,52%)	16/168 (9,52%)	1	0,92 (0,41-2,079)	0,84	0,99 (0,44-2,23)	0,97
AT Mangel -	OC der 2. Generation +	12/123 (9,76%)	19/171 (11,11%)	0,86 (0,37-1,97)	8,50E-01	0,95 (0,43-2,09)	0,89	0,98 (0,44-2,17)	0,96
AT Mangel +	OC der 2. Generation +	2/113 (1,77%)	2/154 (1,30%)	1,37 (0,09-19,13)	1	1,47 (0,20-10,69)	0,7	1,59 (0,22-11,62)	0,65
AT Mangel -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 136: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einem AT-Mangel

Antithrombin (AT)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
AT Mangel +	OC der 3. Generation -	11/122 (9,02%)	16/168 (9,52%)	16/168 (9,52%)	1	0,92 (0,41-2,079)	0,84	0,99 (0,44-2,23)	0,97
AT Mangel -	OC der 3. Generation +	57/168 (33,93%)	15/167 (8,98%)	5,20 (2,72-10,38)	2,39E-08	5,59 (2,96-10,58)	0,0001	5,72 (3,02-10,83)	0,0001
AT Mangel +	OC der 3. Generation +	4/115 (3,48%)	1/153 (0,65%)	5,48 (0,53-271,48)	0,17	5,73 (0,63-52,28)	0,12	6,49 (0,71-59,83)	0,09
AT Mangel -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 137: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einem AT-Mangel

Antithrombin (AT)	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
AT Mangel +	OC mit Chlormadinoacetat -	11/122 (9,02%)	16/168 (9,52%)	16/168 (9,52%)	1	0,92 (0,41-2,079)	0,84	0,99 (0,44-2,23)	0,97
AT Mangel -	OC mit Chlormadinoacetat +	5/116 (4,31%)	8/160 (5,00%)	0,86 (0,21-3,06)	1	0,97 (0,29-3,15)	0,96	1,00 (0,31-3,25)	0,99
AT Mangel +	OC mit Chlormadinoacetat +	0/111 (0%)	1/153 (0,65%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
AT Mangel -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 138: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einem AT-Mangel

Antithrombin (AT)	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
AT Mangel +	OC mit Dienogest -	11/122 (9,02%)	16/168 (9,52%)	16/168 (9,52%)	1	0,92 (0,41-2,079)	0,84	0,99 (0,44-2,23)	0,97
AT Mangel -	OC mit Dienogest +	6/117 (5,13%)	9/161 (5,59%)	0,91 (0,26-2,97)	1	1,02 (0,34-2,99)	0,98	1,01 (0,34-2,98)	0,99
AT Mangel +	OC mit Dienogest +	1/112 (0,89%)	1/153 (0,65%)	1,37 (0,02-108,19)	1	1,45 (0,09-23,65)	0,79	1,46 (0,09-23,77)	0,79
AT Mangel -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 139: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einem AT-Mangel

Antithrombin (AT)	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
AT Mangel +	OC mit Cyproteronacetat -	11/122 (9,02%)	16/168 (9,52%)	16/168 (9,52%)	1	0,92 (0,41-2,079)	0,84	0,99 (0,44-2,23)	0,97
AT Mangel -	OC mit Cyproteronacetat +	22/133 (16,54%)	8/160 (5,00%)	3,77 (1,54-10,11)	0,002	4,0 (1,71-9,38)	0,001	4,12 (1,75-9,72)	0,001
AT Mangel +	OC mit Cyproteronacetat +	0/111 (0%)	2/154 (1,30%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
AT Mangel -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.5.3 D-Dimere

Anhang Tab. 140: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer D-Dimer Erhöhung

D-Dimere	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
D-Dimere +	OC -	7/101 (6,39%)	6/120 (5,00%)	1,41 (0,39-5,28)	0,58	1,44 (0,47-4,46)	0,52	1,53 (0,49-4,77)	0,46
D-Dimere -	OC +	103/197 (52,28%)	53/167 (31,74%)	2,36 (1,50-3,71)	8,41E-05	2,97 (1,85-4,75)	0,0001	3,32 (2,04-5,42)	0,0001
D-Dimere +	OC +								
D-Dimere -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 141: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer D-Dimer Erhöhung

D-Dimere	OC der 2. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
		n/n (%)	n/n (%)						
D-Dimere +	OC der 2. Generation -	7/101 (6,39%)	6/120 (5,00%)	1,41 (0,39-5,28)	0,58	1,44 (0,47-4,46)	0,52	1,53 (0,49-4,77)	0,46
D-Dimere -	OC der 2. Generation +	12/106 (11,32%)	16/130 (12,31%)	0,91 (0,37-2,17)	8,40E-01	0,99 (0,43-2,30)	0,98	1,09 (0,46-2,55)	0,85
D-Dimere +	OC der 2. Generation +	0/94 (0%)	1/115 (0,87%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
D-Dimere -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 142: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer D-Dimer Erhöhung

D-Dimere	OC der 3. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
		n/n (%)	n/n (%)						
D-Dimere +	OC der 3. Generation -	7/101 (6,39%)	6/120 (5,00%)	1,41 (0,39-5,28)	0,58	1,44 (0,47-4,46)	0,52	1,53 (0,49-4,77)	0,46
D-Dimere -	OC der 3. Generation +	52/146 (35,62%)	10/124 (8,06%)	6,31 (2,95-14,60)	3,98E-08	6,79 (3,21-14,39)	0,0001	7,39 (3,45-15,82)	0,0001
D-Dimere +	OC der 3. Generation +	3/97 (3,09%)	2/116 (1,72%)	1,82 (0,20-22,14)	0,66	1,99 (0,32-12,42)	0,46	2,18 (0,35-13,81)	0,41
D-Dimere -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 143: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer D-Dimer Erhöhung

D-Dimere	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
D-Dimere +	OC mit Chlormadinoacetat -	7/101 (6,39%)	6/120 (5,00%)	1,41 (0,39-5,28)	0,58	1,44 (0,47-4,46)	0,52	1,53 (0,49-4,77)	0,46
D-Dimere -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/97 (3,09%)	8/122 (6,56%)	0,45 (0,08-1,97)	0,35	0,51 (0,13-2,04)	0,34	0,55 (0,14-2,23)	0,4
D-Dimere +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/95 (1,05%)	0/114 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
D-Dimere -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 144: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer D-Dimer Erhöhung

D-Dimere	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
D-Dimere +	OC mit Dienogest -	7/101 (6,39%)	6/120 (5,00%)	1,41 (0,39-5,28)	0,58	1,44 (0,47-4,46)	0,52	1,53 (0,49-4,77)	0,46
D-Dimere -	OC mit Dienogest +	6/100 (6,00%)	10/124 (8,06%)	0,73 (0,21-2,31)	0,61	0,82 (0,28-2,42)	0,72	0,88 (0,29-2,61)	0,88
D-Dimere +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
D-Dimere -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 145: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer D-Dimer Erhöhung

D-Dimere	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
D-Dimere +	OC mit Cyproteronacetat -	7/101 (6,39%)	6/120 (5,00%)	1,41 (0,39-5,28)	0,58	1,44 (0,47-4,46)	0,52	1,53 (0,49-4,77)	0,46
D-Dimere -	OC mit Cyproteronacetat +	18/112 (16,07%)	5/119 (4,20%)	4,37 (1,48-15,53)	0,003	4,69 (1,66-13,21)	0,004	4,99 (1,75-14,22)	0,003
D-Dimere +	OC mit Cyproteronacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
D-Dimere -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.5.4 t-PA

Anhang Tab. 146: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem t-PA Mangel

t-PA	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
t-PA +	OC -	3/41 (7,32%)	1/33 (3,03%)	2,52 (0,19-136,69)	0,62	3,04 (0,29-31,84)	0,35	1,69 (0,15-18,91)	0,67
t-PA -	OC +	31/69 (44,39%)	14/46 (30,43%)	1,86 (0,79-4,46)	0,17	1,75 (0,77-3,94)	0,18	1,49 (0,65-3,48)	0,35
t-PA +	OC +	1/39 (2,56%)	2/34 (5,88%)	0,42 (0,007-8,53)	0,59	0,39 (0,03-4,68)	0,46	0,20 (0,02-2,75)	0,23
t-PA -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 147: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einem t-PA Mangel

t-PA	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
t-PA +	OC der 2. Generation -	3/41 (7,32%)	1/33 (3,03%)	2,52 (0,19-136,69)	0,62	3,04 (0,29-31,84)	0,35	1,69 (0,15-18,91)	0,67
t-PA -	OC der 2. Generation +	6/44 (13,64%)	5/37 (13,51%)	1,01 (0,23-4,61)	1,00E+00	0,73 (0,19-2,87)	0,66	0,33 (0,07-1,64)	0,17
t-PA +	OC der 2. Generation +	0/38 (0%)	1/33 (3,03%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
t-PA -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 148: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einem t-PA Mangel

t-PA	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
t-PA +	OC der 3. Generation -	3/41 (7,32%)	1/33 (3,03%)	2,52 (0,19-136,69)	0,62	3,04 (0,29-31,84)	0,35	1,69 (0,15-18,91)	0,67
t-PA -	OC der 3. Generation +	13/51 (25,49%)	4/36 (11,11%)	2,74 (0,74-12,54)	1,10E-01	2,52 (0,74-8,66)	0,14	2,23 (0,63-7,88)	0,21
t-PA +	OC der 3. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
t-PA -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 149: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einem t-PA Mangel

t-PA	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
t-PA +	OC mit Chlormadinoacetat -	3/41 (7,32%)	1/33 (3,03%)	2,52 (0,19-136,69)	0,62	3,04 (0,29-31,84)	0,35	1,69 (0,15-18,91)	0,67
t-PA -	OC mit Chlormadinoacetat +	0/38 (0%)	1/33 (3,03%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
t-PA +	OC mit Chlormadinoacetat +	0/38 (0%)	1/33 (3,03%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
t-PA -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 150: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einem t-PA Mangel

t-PA	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
t-PA +	OC mit Dienogest -	3/41 (7,32%)	1/33 (3,03%)	2,52 (0,19-136,69)	0,62	3,04 (0,29-31,84)	0,35	1,69 (0,15-18,91)	0,67
t-PA -	OC mit Dienogest +	1/39 (2,56%)	3/35 (8,57%)	0,28 (0,005-3,75)	0,34	0,24 (0,02-2,52)	0,23	0,16 (0,01-1,89)	0,14
t-PA +	OC mit Dienogest +	1/39 (2,56%)	0/32 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
t-PA -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 151: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einem t-PA Mangel

t-PA	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
t-PA +	OC mit Cyproteronacetat -	3/41 (7,32%)	1/33 (3,03%)	2,52 (0,19-136,69)	0,62	3,04 (0,29-31,84)	0,35	1,69 (0,15-18,91)	0,67
t-PA -	OC mit Cyproteronacetat +	7/45 (15,56%)	0/32 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
t-PA +	OC mit Cyproteronacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
t-PA -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.5.5 Thrombin aktivierten Fibrinolyseinhibitor (TAFI)

Anhang Tab. 152: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer Erhöhung des Thrombin aktivierten Fibrinolyseinhibitor (TAFI)

TAFI	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
TAFI +	OC -	1/30 (3,33%)	3/32 (9,38%)	0,33 (0,006-4,51)	0,61	0,34 (0,03-3,50)	0,36	0,26 (0,02-2,82)	0,27
TAFI -	OC +	17/46 (36,96%)	5/34 (14,71%)	3,40 (1,01-13,20)	0,04	3,40 (1,11-10,45)	0,03	3,03 (0,97-9,49)	0,06
TAFI +	OC +	1/30 (3,33%)	0/29 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAFI -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 153: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer Erhöhung des Thrombin aktivierten Fibrinolyseinhibitor (TAFI)

TAFI	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
TAFI +	OC der 2. Generation -	1/30 (3,33%)	3/32 (9,38%)	0,33 (0,006-4,51)	0,61	0,34 (0,03-3,50)	0,36	0,26 (0,02-2,82)	0,27
TAFI -	OC der 2. Generation +	1/30 (3,33%)	1/30 (3,33%)	1,0 (0,01-81,17)	1,00E+00	1,03 (0,06-17,41)	0,98	0,58 (0,03-10,61)	0,71
TAFI +	OC der 2. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAFI -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 154: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer Erhöhung des Thrombin aktivierten Fibrinolyseinhibitor (TAFI)

TAFI	OC der 3. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
TAFI +	OC der 3. Generation -	1/30 (3,33%)	3/32 (9,38%)	0,33 (0,006-4,51)	0,61	0,34 (0,03-3,50)	0,36	0,26 (0,02-2,82)	0,27
TAFI -	OC der 3. Generation +	9/38 (23,68%)	1/30 (3,33%)	9,0 (1,09-407,78)	3,00E-02	8,99 (1,07-75,62)	0,04	6,09 (0,79-59,67)	0,08
TAFI +	OC der 3. Generation +	1/30 (3,33%)	0/29 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAFI -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 155: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer Erhöhung des Thrombin aktivierten Fibrinolyseinhibitor (TAFI)

TAFI	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
TAFI +	OC mit Chlormadinoacetat -	1/30 (3,33%)	3/32 (9,38%)	0,33 (0,006-4,51)	0,61	0,34 (0,03-3,50)	0,36	0,26 (0,02-2,82)	0,27
TAFI -	OC mit Chlormadinoacetat +	0/29 (0%)	2/31 (6,45%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAFI +	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAFI -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 156: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer Erhöhung des Thrombin aktivierten Fibrinolyseinhibitor (TAFI)

TAFI	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
TAFI +	OC mit Dienogest -	1/30 (3,33%)	3/32 (9,38%)	0,33 (0,006-4,51)	0,61	0,34 (0,03-3,50)	0,36	0,26 (0,02-2,82)	0,27
TAFI -	OC mit Dienogest +	1/30 (3,33%)	1/30 (3,33%)	1,0 (0,01-81,17)	1	0,95 (0,06-0,81)	0,97	0,81 (0,04-15,05)	0,89
TAFI +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAFI -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 157: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer Erhöhung des Thrombin aktivierten Fibrinolyseinhibitor (TAFI)

TAFI	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
TAFI +	OC mit Cyproteronacetat -	1/30 (3,33%)	3/32 (9,38%)	0,33 (0,006-4,51)	0,61	0,34 (0,03-3,50)	0,36	0,26 (0,02-2,82)	0,27
TAFI -	OC mit Cyproteronacetat +	5/34 (14,71%)	0/29 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAFI +	OC mit Cyproteronacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAFI -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.5.6 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)

Anhang Tab. 158: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer erhöhten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Aktivität

Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI)	OC der 2. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
PAI +	OC der 2. Generation -	18/116 (15,5%)	20/155 (12,90%)	1,24 (0,58-2,61)	0,59	1,24 (0,62-2,47)	0,54	1,20 (0,60-2,41)	0,6
PAI -	OC der 2. Generation +	13/111 (11,71%)	17/152 (11,18%)	1,05 (0,45-2,34)	1,00E+00	1,14 (0,51-2,52)	0,75	1,16 (0,52-2,59)	0,71
PAI +	OC der 2. Generation +	0/98 (0%)	2/137 (1,46%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
PAI -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 159: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer erhöhten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Aktivität

Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI)	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
PAI +	OC der 3. Generation -	18/116 (15,5%)	20/155 (12,90%)	1,24 (0,58-2,61)	0,59	1,24 (0,62-2,47)	0,54	1,20 (0,60-2,41)	0,6
PAI -	OC der 3. Generation +	54/152 (35,35%)	16/151 (10,60%)	4,65 (2,43-9,19)	2,75E-07	5,07 (2,08-9,60)	0.0001	5,31 (2,79-10,10)	0.0001
PAI +	OC der 3. Generation +	6/104 (5,77%)	0/135 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
PAI -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 160: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer erhöhten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Aktivität

Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI)	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p- Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
PAI +	OC mit Chlormadinoacetat -	18/116 (15,5%)	20/155 (12,90%)	1,24 (0,58-2,61)	0,59	1,24 (0,62-2,47)	0,54	1,20 (0,60-2,41)	0,6
PAI -	OC mit Chlormadinoacetat +	4/102 (3,92%)	8/143 (5,59%)	0,69 (0,15-2,66)	0,69	0,78 (0,22-2,74)	0,69	0,80 (0,23-2,83)	0,73
PAI +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/99 (1,01%)	0/135 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
PAI -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 161: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer erhöhten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Aktivität

Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI)	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
PAI +	OC mit Dienogest -	18/116 (15,5%)	20/155 (12,90%)	1,24 (0,58-2,61)	0,59	1,24 (0,62-2,47)	0,54	1,20 (0,60-2,41)	0,6
PAI -	OC mit Dienogest +	4/102 (3,92%)	9/144 (6,25%)	0,61 (0,13-2,28)	0,57	0,68 (0,20-2,33)	0,54	0,68 (0,19-2,32)	0,53
PAI +	OC mit Dienogest +	3/101 (2,97%)	0/135 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
PAI -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 162: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer erhöhten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Aktivität

Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI)	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
PAI +	OC mit Cyproteronacetat -	18/116 (15,5%)	20/155 (12,90%)	1,24 (0,58-2,61)	0,59	1,24 (0,62-2,47)	0,54	1,20 (0,60-2,41)	0,6
PAI -	OC mit Cyproteronacetat +	19/117 (16,24%)	5/140 (3,57%)	5,23 (1,79-18,45)	8,62E-04	5,53 (1,98-15,40)	0,001	5,87 (2,08-16,56)	0,0008
PAI +	OC mit Cyproteronacetat +	1/99 (1,01%)	0/135 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
PAI -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.5.7 Protein S

Anhang Tab. 163: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einem Protein S Mangel

Protein S	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Protein S Mangel +	OC der 2. Generation -	13/106 (12,26%)	22/168 (13,10%)	0,93 (0,41-2,04%)	1	0,92 (0,44-1,91)	0,82	1,16 (0,54-2,51)	0,7
Protein S Mangel -	OC der 2. Generation +	9/102 (8,82%)	21/167 (12,57%)	0,67 (0,26-1,62)	4,30E-01	0,71 (0,30-1,66)	0,43	0,77 (0,33-1,82)	0,56
Protein S Mangel +	OC der 2. Generation +	1/94 (1,06%)	0/146 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Protein S Mangel -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 164: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einem Protein S Mangel

Protein S	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Protein S Mangel +	OC der 3. Generation -	13/106 (12,26%)	22/168 (13,10%)	0,93 (0,41-2,04%)	1	0,92 (0,44-1,91)	0,82	1,16 (0,54-2,51)	0,7
Protein S Mangel -	OC der 3. Generation +	53/146 (36,30%)	14/160 (8,75%)	5,94 (3,03-12,21)	5,50E-09	6,26 (3,23-12,13)	0.0001	6,74 (3,45-13,17)	0.0001
Protein S Mangel +	OC der 3. Generation +	1/94 (1,06%)	1/147 (0,68%)	1,57 (0,02-124,06)	1	1,53 (0,09-24,88)	0,73	1,73 (0,10-29,18)	0,71
Protein S Mangel -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 165: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einem Protein S Mangel

Protein S	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Protein S Mangel +	OC mit Chlormadinoacetat -	13/106 (12,26%)	22/168 (13,10%)	0,93 (0,41-2,04%)	1	0,92 (0,44-1,91)	0,82	1,16 (0,54-2,51)	0,7
Protein S Mangel -	OC mit Chlormadinoacetat +	3/96 (3,13%)	8/154 (5,19%)	0,59 (0,09-2,54)	0,54	0,65 (0,16-2,57)	0,54	0,71 (0,18-2,84)	0,62
Protein S Mangel +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/94 (1,06%)	0/146 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Protein S Mangel -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 166: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einem Protein S Mangel

Protein S	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Protein S Mangel +	OC mit Dienogest -	13/106 (12,26%)	22/168 (13,10%)	0,93 (0,41-2,04%)	1	0,92 (0,44-1,91)	0,82	1,16 (0,54-2,51)	0,7
Protein S Mangel -	OC mit Dienogest +	4/97 (4,12%)	10/156 (6,41%)	0,63 (0,14-2,26)	0,58	0,68 (0,20-2,27)	0,53	0,69 (0,21-2,34)	0,56
Protein S Mangel +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Protein S Mangel -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 167: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einem Protein S Mangel

Protein S	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Protein S Mangel +	OC mit Cyproteronacetat -	13/106 (12,26%)	22/168 (13,10%)	0,93 (0,41-2,04%)	1	0,92 (0,44-1,91)	0,82	1,16 (0,54-2,51)	0,7
Protein S Mangel -	OC mit Cyproteronacetat +	19/112 (16,96%)	9/155 (5,81%)	3,31 (1,35-8,65)	0,004	3,42 (1,48-7,93)	0,004	3,75 (1,59-8,82)	0,002
Protein S Mangel +	OC mit Cyproteronacetat +	2/95 (2,11%)	0/146 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Protein S Mangel -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.5.8 Protein C

Anhang Tab. 168: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einem Protein C Mangel

Protein C	Orale Kontrazeptiva (OC)	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Protein C Mangel +	OC -	6/106 (5,66%)	17/168 (10,12%)	0,53 (0,17-1,48)	0,26	0,52 (0,19-1,38)	0,19	0,59 (0,23-1,59)	0,3
Protein C Mangel -	OC +	98 /198 (49,49%)	66/217 (30,41%)	2,24 (1,47-3,429)	8,57E-05	2,72 (1,77-4,18)	0.0001	2,85 (1,84-4,41)	0.0001
Protein C Mangel +	OC +	5/105 (4,76)	7/158 (4,43%)	1,08 (0,26-4,07)	1	1,09 (0,34-3,58)	0,88	1,28 (0,39-4,23)	0,69
Protein C Mangel -	OC -			1		1		1	

Anhang Tab. 169: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einem Protein C Mangel

Protein C	OC der 2. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Protein C Mangel +	OC der 2. Generation -	6/106 (5,66%)	17/168 (10,12%)	0,53 (0,17-1,48)	0,26	0,52 (0,19-1,38)	0,19	0,59 (0,23-1,59)	0,3
Protein C Mangel -	OC der 2. Generation +	9/109 (8,26%)	19/170 (11,18%)	0,71 (0,27-1,749)	5,40E-01	0,77 (0,33-1,79)	0,54	0,80 (0,34-1,89)	0,61
Protein C Mangel +	OC der 2. Generation +	1/101 (0,99%)	2/153 (1,31%)	0,76 (0,01-14,69)	0,84	0,79 (0,07-8,84)	0,84	0,83 (0,07-9,40)	0,88
Protein C Mangel -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 170: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einem Protein C Mangel

Protein C	OC der 3. Generation	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Protein C Mangel +	OC der 3. Generation -	6/106 (5,66%)	17/168 (10,12%)	0,53 (0,17-1,48)	0,26	0,52 (0,19-1,38)	0,19	0,59 (0,23-1,59)	0,3
Protein C Mangel -	OC der 3. Generation +	51 /151 (33,77%)	13/164 (7,93%)	5,92 (2,97-12,44)	8,94E-09	6,22 (3,17-12,20)	0.0001	6,39 (3,25-12,59)	0.0001
Protein C Mangel +	OC der 3. Generation +	3/103 (2,91%)	2/153 (1,31%)	2,27 (0,25-27,48)	0,39	2,34 (0,38-14,44)	0,36	2,87 (0,46-17,92)	0,26
Protein C Mangel -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 171: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einem Protein C Mangel

Protein C	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Protein C Mangel +	OC mit Chlormadinoacetat -	6/106 (5,66%)	17/168 (10,12%)	0,53 (0,17-1,48)	0,26	0,52 (0,19-1,38)	0,19	0,59 (0,23-1,59)	0,3
Protein C Mangel -	OC mit Chlormadinoacetat +	4/104 (3,85%)	9/160 (5,63%)	0,67 (0,15-2,49)	0,58	0,72 (0,21-2,49)	0,61	0,75 (0,22-2,58)	0,64
Protein C Mangel +	OC mit Chlormadinoacetat +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Protein C Mangel -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 172: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einem Protein C Mangel

Protein C	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Protein C Mangel +	OC mit Dienogest -	6/106 (5,66%)	17/168 (10,12%)	0,53 (0,17-1,48)	0,26	0,52 (0,19-1,38)	0,19	0,59 (0,23-1,59)	0,3
Protein C Mangel -	OC mit Dienogest +	3/103 (2,91%)	10/161 (6,21%)	0,45 (0,08-1,82)	0,26	0,49 (0,13-1,85)	0,29	0,49 (0,13-1,86)	0,29
Protein C Mangel +	OC mit Dienogest +	1/101 (0,99%)	0/158 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Protein C Mangel -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 173: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einem Protein C Mangel

Protein C	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Protein C Mangel +	OC mit Cyproteronacetat -	6/106 (5,66%)	17/168 (10,12%)	0,53 (0,17-1,48)	0,26	0,52 (0,19-1,38)	0,19	0,59 (0,23-1,59)	0,3
Protein C Mangel -	OC mit Cyproteronacetat +	21/121 (17,36%)	7/158 (4,43%)	4,53 (1,76-13,03)	4,82E-04	4,68 (1,91-11,48)	0,0007	4,99 (2,02-12,38)	0,0005
Protein C Mangel +	OC mit Cyproteronacetat +	0/100 (0%)	2/153 (1,31%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Protein C Mangel -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.5.9 Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)

Anhang Tab. 174: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer erhöhten Konzentration des Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)

TAT Erhöhung	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
TAT Erhöhung +	OC der 2. Generation -	13/102 (12,75%)	17/156 (10,90%)	1,19 (0,51-2,75)	0,69	1,21 (0,56-2,61)	0,63	1,21 (0,55-2,67)	0,63
TAT Erhöhung -	OC der 2. Generation +	12/101 (11,88%)	19/158 (12,03%)	0,99 (0,42-2,26)	1,00E+00	1,07 (0,48-2,38)	0,87	1,21 (0,54-2,75)	0,64
TAT Erhöhung +	OC der 2. Generation +	2/91 (2,20%)	2/141 (1,42%)	1,56 (0,11-21,86)	0,65	1,77 (0,24-13,32)	0,58	1,72 (0,28-13,01)	0,59
TAT Erhöhung -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 175: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer erhöhten Konzentration des Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)

TAT Erhöhung	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
TAT Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat -	13/102 (12,75%)	17/156 (10,90%)	1,19 (0,51-2,75)	0,69	1,21 (0,56-2,61)	0,63	1,21 (0,55-2,67)	0,63
TAT Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat +	4/93 (4,30%)	4/143 (2,80%)	1,56 (0,28-8,59)	0,72	1,75 (0,41-7,49)	0,45	1,92 (0,44-8,31)	0,38
TAT Erhöhung +	OC mit Chlormadinoacetat +	0/89 (0%)	1/140 (0,71%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAT Erhöhung -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 176: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer erhöhten Konzentration des Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)

TAT Erhöhung	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
TAT Erhöhung +	OC mit Dienogest -	13/102 (12,75%)	17/156 (10,90%)	1,19 (0,51-2,75)	0,69	1,21 (0,56-2,61)	0,63	1,21 (0,55-2,67)	0,63
TAT Erhöhung -	OC mit Dienogest +	6/95 (6,32%)	9/148 (6,08%)	1,04 (0,29-3,41)	1	1,14 (0,38-3,40)	0,81	1,17 (0,38-3,56)	0,79
TAT Erhöhung +	OC mit Dienogest +	1/90 (1,11%)	0/139 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAT Erhöhung -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 177: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer erhöhten Konzentration des Human-Thrombin/Antithrombin-Komplex (TAT)

TAT Erhöhung	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR 95% CI	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
TAT Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat -	13/102 (12,75%)	17/156 (10,90%)	1,19 (0,51-2,75)	0,69	1,21 (0,56-2,61)	0,63	1,21 (0,55-2,67)	0,63
TAT Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat +	16/105 (15,24%)	7/146 (4,79%)	3,57 (1,32-10,63)	0,007	3,82 (1,49-9,77)	0,005	4,57 (1,73-12,03)	0,002
TAT Erhöhung +	OC mit Cyproteronacetat +	3/92 (3,26%)	0/139 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
TAT Erhöhung -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.6 Nicht signifikante Ergebnisse bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva in Kombination mit einer positiven Familienanamnese auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose

9.6.1 Verwandte 1. Grades

Anhang Tab. 178: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades

Verwandte 1.Grades	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. Grades +	OC der 2. Generation -	41/123 (33,33%)	26/171 (15,20%)	2,79 (1,54-5,10)	3,81E-04	2,75 (1,57-4,83)	0,0004	2,89 (1,63-5,11)	0,0003
Verwandte 1. Grades -	OC der 2. Generation +	12/94 (12,77%)	17/162 (10,49%)	1,25 (0,52-2,93)	6,80E-01	1,61 (0,69-3,72)	0,27	1,82 (0,77-4,27)	0,17
Verwandte 1. Grades +	OC der 2. Generation +	2/84 (2,38%)	4/149 (2,68%)	0,88 (0,08-6,32)	1	0,90 (0,16-5,11)	0,91	0,93 (0,16-5,37)	0,93
Verwandte 1. Grades -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 179: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades

Verwandte 1. Grades	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		
Verwandte 1. Grades +	OC mit Chlormadinoacetat -	41/123 (33,33%)	26/171 (15,20%)	2,79 (1,54-5,10)	3,81E- 04	2,75 (1,57-4,83)	0,0004	2,89 (1,63-5,11)	0,0003
Verwandte 1. Grades -	OC mit Chlormadinoacetat +	2/84 (2,38%)	9/154 (5,84%)	0,39 (0,04-1,97)	0,34	0,52 (0,11-2,57)	0,42	0,54 (0,11-2,68)	0,45
Verwandte 1. Grades +	OC mit Chlormadinoacetat +	3/85 (3,53%)	0/145 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Verwandte 1. Grades -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 180: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades

Verwandte 1. Grades	OC mit Dienogest	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. Grades +	OC mit Dienogest -	41/123 (33,33%)	26/171 (15,20%)	2,79 (1,54-5,10)	3,81E-04	2,75 (1,57-4,83)	0,0004	2,89 (1,63-5,11)	0,0003
Verwandte 1. Grades -	OC mit Dienogest +	5/87 (5,75%)	10/155 (6,45%)	0,88 (0,23-2,96)	1	1,09 (0,35-3,42)	0,87	1,10 (0,35-3,51)	0,87
Verwandte 1. Grades +	OC mit Dienogest +	2/84 (2,38%)	0/145 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Verwandte 1. Grades -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 181: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades

Verwandte 1. Grades	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. Grades +	OC mit Cyproteronacetat -	41/123 (33,33%)	26/171 (15,20%)	2,79 (1,54-5,10)	3,81E-04	2,75 (1,57-4,83)	0,0004	2,89 (1,63-5,11)	0,0003
Verwandte 1. Grades -	OC mit Cyproteronacetat +	13/95 (13,68%)	7/152 (4,61%)	3,28 (1,16-10,08)	0,02	3,87 (1,46-10,27)	0,007	4,14 (1,50-11,43)	0,006
Verwandte 1. Grades +	OC mit Cyproteronacetat +	9/91 (9,89%)	3/148 (2,03%)	5,30 (1,27-31,09)	0,01	5,48 (1,44-20,93)	0,01	6,99 (1,80-27,18)	0,005
Verwandte 1. Grades -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.6.2 Verwandte 1. oder 2. Grades

Anhang Tab. 182: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. oder 2. Grades

Verwandte 1. oder 2. Grades	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC der 2. Generation -	51/123 (41,46%)	39/171 (22,81%)	2,39 (1,40-4,11)	8,19E-04	2,39 (1,44-3,98)	0,0007	2,47 (1,48-4,12)	0,0006
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC der 2. Generation +	9/81 (11,11%)	12/144 (8,33%)	1,38 (0,49-3,75)	4,80E-01	1,75 (0,67-4,59)	0,25	1,99 (0,75-5,29)	0,17
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC der 2. Generation +	5/77 (6,49%)	9/141 (6,38%)	1,02 (0,26-3,54)	1	1,13 (0,36-3,57)	0,84	1,21 (0,38-3,88)	0,75
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 183: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. oder 2. Grades

Verwandte 1. oder 2. Grades	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
		n/n (%)	n/n (%)						
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC mit Chlormadinoacetat -	51/123 (41,46%)	39/171 (22,81%)	2,39 (1,40-4,11)	8,19E-04	2,39 (1,44-3,98)	0,0007	2,47 (1,48-4,12)	0,0006
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC mit Chlormadinoacetat +	1/73 (1,37%)	6/138 (4,35%)	0,31 (0,006-2,61)	0,43	0,39 (0,05-3,39)	0,39	0,36 (0,04-3,21)	0,36
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC mit Chlormadinoacetat +	4/76 (5,26%)	3/135 (2,22%)	2,44 (0,39-17,07)	0,25	3,06 (0,64-14,62)	0,16	3,88 (0,79-18,899)	0,09
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 184: : Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. oder 2. Grades

Verwandte 1. oder 2. Grades	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
		n/n (%)	n/n (%)						
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC mit Dienogest -	51/123 (41,46%)	39/171 (22,81%)	2,39 (1,40-4,11)	8,19E-04	2,39 (1,44-3,98)	0,0007	2,47 (1,48-4,12)	0,0006
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC mit Dienogest +	3/75 (4,00%)	6/138 (4,35%)	0,92 (0,14-4,45)	1	1,09 (0,26-4,64)	0,9	1,15 (0,27-4,93)	0,85
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC mit Dienogest +	4/76 (5,26%)	4/136 (2,94%)	1,83 (0,33-10,12)	0,46	2,19 (0,51-9,33)	0,29	2,13 (0,49-9,30)	0,31
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 185: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. oder 2. Grades

Verwandte 1. oder 2. Grades	OC mit Cyproteronacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC mit Cyproteronacetat -	51/123 (41,46%)	39/171 (22,81%)	2,39 (1,40-4,11)	8,19E-04	2,39 (1,44-3,98)	0,0007	2,47 (1,48-4,12)	0,0006
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC mit Cyproteronacetat +	11/83 (13,25%)	7/139 (5,04%)	2,88 (0,97-9,13)	0,04	3,36 (1,23-9,23)	0,02	3,55 (1,25-10,11)	0,02
Verwandte 1. oder 2. Grades +	OC mit Cyproteronacetat +	11/83 (13,25%)	3/135 (2,22%)	6,72 (1,69-38,38)	0,003	6,96 (1,87-25,87)	0,004	8,71 (2,28-33,21)	0,002
Verwandte 1. oder 2. Grades -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

9.6.3 Verwandte 1. und 2. Grades

Anhang Tab. 186: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 2. Generation in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. und 2. Grades

Verwandte 1. und 2. Grades	OC der 2. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC der 2. Generation -	13/123 (10,57%)	5/171 (2,92%)	3,92 (1,26-14,39)	0,01	3,98 (1,38-11,49)	0,01	4,28 (1,46-12,529)	0,008
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC der 2. Generation +	14/124 (11,29%)	21/187 (11,23%)	1,01 (0,45-2,17)	1,00E+00	1,16 (0,55-2,44)	0,7	1,22 (0,57-2,58)	0,61
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC der 2. Generation +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC der 2. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 187: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva der 3. Generation in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. und 2. Grades

Verwandte 1. und 2. Grades	OC der 3. Generation	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC der 3. Generation -	13/123 (10,57%)	5/171 (2,92%)	3,92 (1,26-14,39)	0,01	3,98 (1,38-11,49)	0,01	4,28 (1,46-12,529)	0,008
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC der 3. Generation +	51/161 (31,68%)	16/182 (8,79%)	4,81 (2,53-9,48)	1,11E-07	5,39 (2,87-10,12)	0,0001	5,59 (2,94-10,50)	0,0001
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC der 3. Generation +	10/120 (8,33%)	0/166 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC der 3. Generation -			1		1		1	

Anhang Tab. 188: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Chlormadinoacetat in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. und 2. Grades

Verwandte 1. und 2. Grades	OC mit Chlormadinoacetat	Patienten n/n (%)	Kontrollen n/n (%)	OR* (95% CI)	p-Wert (Fisher exact)	OR** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)	OR*** (95% CI)	p-Wert (Log.Reg.)
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC mit Chlormadinoacetat -	13/123 (10,57%)	5/171 (2,92%)	3,92 (1,26-14,39)	0,01	3,98 (1,38-11,49)	0,01	4,28 (1,46-12,529)	0,008
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC mit Chlormadinoacetat +	4/114 (3,51%)	9/175 (5,14%)	0,67 (0,15-2,48)	0,58	0,81 (0,24-2,79)	0,74	0,84 (0,25-2,91)	0,79
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC mit Chlormadinoacetat +	1/111 (0,90%)	0/166 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC mit Chlormadinoacetat -			1		1		1	

Anhang Tab. 189: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Dienogest in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. und 2. Grades

Verwandte 1. und 2. Grades	OC mit Dienogest	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC mit Dienogest -	13/123 (10,57%)	5/171 (2,92%)	3,92 (1,26-14,39)	0,01	3,98 (1,38-11,49)	0,01	4,28 (1,46-12,529)	0,008
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC mit Dienogest +	7/117 (5,98%)	10/176 (5,68%)	1,06 (0,33-3,18)	1	1,24 (0,45-3,44)	0,68	1,23 (0,44-3,42)	0,69
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC mit Dienogest +	0	0	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC mit Dienogest -			1		1		1	

Anhang Tab. 190: Odds Ratios für venöse Thromboembolien während der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei Verwandten 1. und 2. Grades

Verwandte 1. und 2. Grades	OC mit Cyproteronacetat	Patienten	Kontrollen	OR* (95% CI)	p-Wert	OR** (95% CI)	p-Wert	OR*** (95% CI)	p-Wert
		n/n (%)	n/n (%)		(Fisher exact)		(Log.Reg.)		(Log.Reg.)
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC mit Cyproteronacetat -	13/123 (10,57%)	5/171 (2,92%)	3,92 (1,26-14,39)	0,01	3,98 (1,38-11,49)	0,01	4,28 (1,46-12,529)	0,008
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC mit Cyproteronacetat +	19/129 (14,73%)	10/176 (5,68%)	2,78 (1,21-7,16)	0,009	3,14 (1,39-7,07)	0,006	3,29 (1,45-7,52)	0,005
Verwandte 1. und 2. Grades +	OC mit Cyproteronacetat +	3/113 (2,65%)	0/166 (0%)	nicht messbar		nicht messbar		nicht messbar	
Verwandte 1. und 2. Grades -	OC mit Cyproteronacetat -			1		1		1	

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegte Arbeit mit dem Titel

**Steigerung des venösen Thromboembolierisikos
durch Interaktion zwischen oralen Kontrazeptiva
und Risikodeterminanten der Hämostase**

am Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf unter Leitung von Priv. Doz. Dr. med R.B. Zotz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.