

Aus dem
Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institutsleitung: Dr. med. Johannes Fischer

**Die Bedeutung der thrombophilen Risikofaktoren
Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und
Prothrombinmutation G20210A
für das Rezidivrisiko einer venösen Thromboembolie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Andrea Kindel-Göckel

2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Hohlfeld

Zweitgutachter: PD Dr. Amin Polzin

Für meine Eltern

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung der genetisch determinierten thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A für ein Rezidiv einer VTE (venöse Thromboembolie = tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie) zu ermitteln und zu quantifizieren und auf der Grundlage dieser Ergebnisse eine Empfehlung für eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung geben zu können, wann Patienten von einer verlängerten Antikoagulation nach einem Erstereignis einer VTE profitieren können.

Die Daten dieser retrospektiven Studie beziehen sich auf 1.104 Patienten nach VTE-Erstereignis, bei denen die Rate spontaner VTE-Rezidivereignisse über einen Zeitraum von durchschnittlich ca. 7,8 Jahren erfasst wurde.

Sowohl für die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A als auch für die heterozygote Prothrombinmutation G20210A zeigt sich ein erhöhtes jährliches relatives VTE-Rezidivrisiko von 1,3.

Für diese Varianten ergeben sich bei einem über zehn Jahre ermittelten jährlichen Basisrezidivrisiko von ca. 1% für Frauen und ca. 1,5% für Männer nach nicht spontanem VTE-Erstereignis und ca. 2% für Frauen und ca. 3% für Männer nach spontanem VTE-Erstereignis folgende jährliche Absolutrisiken für ein VTE-Rezidiv:

Nach nicht spontanem VTE-Erstereignis: Frauen ca. 1,3% und Männer ca. 2,0%; nach spontanem VTE-Erstereignis: Frauen ca. 2,6% und Männer ca. 3,9%.

Bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A zeigt sich ein relatives Risiko von 2,3, woraus folgende jährliche Absolutrisiken für ein VTE-Rezidiv resultieren:

Nach nicht spontanem VTE-Erstereignis: ca. 2,3% für Frauen und ca. 3,5% für Männer; nach spontanem VTE-Erstereignis: ca. 4,6% für Frauen und ca. 6,9% für Männer.

In Übereinstimmung mit den aktuell gültigen Leitlinien ist eine langfristige Antikoagulation nach spontanem VTE-Erstereignis in allen untersuchten Gruppen der genetischen Varianten indiziert, wenn ein niedriges Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$) vorliegt. Bei Vorliegen eines schweren thrombophilen Risikofaktors wie einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A würde man in Übereinstimmung mit den Leitlinien ebenfalls eine langfristige Antikoagulation empfehlen bei niedrigem Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$), unabhängig von der Art des VTE-Erstereignisses oder des Geschlechts.

Bei den folgenden Risikokonstellationen würde man nach unseren Studiendaten eine Therapieempfehlung diskutieren, die abweichend von den aktuellen Leitlinien ist.

Zum einen ist bei Vorliegen einer schwerer Thrombophilie (homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A) und einem mittleren Blutungsrisikos (z.B. 3%/Jahr) bei Männern nach einem nicht spontanen VTE-Erstereignis, sowie bei Frauen unabhängig von der Art des VTE-Erstereignisses keine langfristige Antikoagulation in Erwägung zu ziehen.

Zum anderen wäre für Männer im Gegensatz zu Frauen aufgrund des erhöhten jährlichen VTE-Rezidivrisikos bei Vorliegen eines milden thrombophilen Risikofaktors (heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder heterozygote Prothrombinmutation G20210A) nach nicht spontanem VTE-Erstereignis die Durchführung einer langfristigen Antikoagulation bei niedrigem Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$) zu diskutieren.

Abstract

The purpose of this work is to determine and quantify the importance of the genetically determined thrombophilic risk factors factor V Leiden mutation G1691A and prothrombin mutation G20210A for a recurrence of a VTE (venous thromboembolism = deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism) and, based on these results, to make a recommendation for an individual risk-benefit assessment to indicate at what point patients may benefit from prolonged anticoagulation after a first event of VTE.

The data of this retrospective study refer to 1,104 patients after the first VTE event, in which the rate of spontaneous VTE recurrence events was recorded over an average period of 7.8 years.

Both the heterozygous factor V Leiden mutation G1691A and the heterozygous prothrombin mutation G20210A show an increased annual relative risk of VTE recurrence of 1.3.

For these variants, a 10-year baseline annual risk of recurrence of about 1% for women and about 1.5% for men after a non-spontaneous first VTE event and about 2% for women and about 3% for men after spontaneous first VTE event yields the following annual absolute risks for VTE recurrence:

After non-spontaneous initial VTE event: women approx. 1.3% and men approx. 2.0%; after spontaneous first VTE event: women approx. 2.6% and men approx. 3.9%.

In the case of homozygous factor V Leiden mutation G1691A the relative risk is 2.3, which results in the following annual absolute risks for a VTE recurrence:

After a non-spontaneous first event of VTE: approx. 2.3% for women and approx. 3.5% for men; after a spontaneous first event of VTE: approx. 4.6% for women and approx. 6.9% for men.

In accordance with the current valid guidelines, long-term anticoagulation after a spontaneous first event of VTE is indicated in all investigated groups of the genetic variants if there is a low bleeding risk ($\leq 1\%/year$). In the presence of a severe thrombophilic risk factor, such as a homozygous factor V Leiden mutation G1691A, we would also recommend long-term anticoagulation in accordance with the guidelines, if there is a low risk of bleeding ($\leq 1\%/year$), regardless of type of first VTE event or gender.

Regarding the following risk constellations, based on our study data, we would discuss a therapy recommendation that is different from the current guidelines.

On one hand, long-term anticoagulation should not be considered in the presence of severe thrombophilia (homozygous factor V Leiden mutation G1691A) and an intermediate risk of bleeding (e.g., $3\%/year$) in men after a non-spontaneous initial VTE event, and in women regardless of the type of initial VTE event.

On the other hand, for men, in contrast to women, the implementation of long-term anticoagulation at low bleeding risk ($\leq 1\%/year$) should be discussed because of the increased annual risk of VTE recurrence in the presence of a mild thrombophilic risk factor (heterozygous factor V Leiden mutation G1691A or heterozygous prothrombin mutation G20210A) after non-spontaneous initial VTE event.

Abkürzungen

APC	aktiviertes Protein C
ATE	arterielle Thromboembolie
CI	Konfidenzintervall
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
FVL	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A
INR	International Normalized Ratio
LE	Lungenarterienembolie
Max	Maximum
Min	Minimum
NMH	niedermolekulares Heparin
OAK	orale Antikoagulation
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PTM	Prothrombinmutation G20210A
rpm	revolutions per minute (Umdrehungen pro Minute)
Std-Dev.	Standard-Deviation (Standardabweichung)
TVT	tiefe Venenthrombose
VTE	venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Pathogenese.....	2
1.4 Risikofaktoren.....	4
1.4.1 Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A	5
1.4.2 Prothrombinmutation G20210A.....	6
1.4.3 Kombinationsdefekte aus Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A.....	7
1.5 Therapie.....	8
1.5.1 Initiale Antikoagulation.....	8
1.5.2 Erhaltungstherapie.....	8
1.5.3 Verlängerte Erhaltungstherapie.....	9
1.5.4 Kompressionstherapie.....	10
1.5.5 Rekanalisierende Maßnahmen.....	10
1.6 Fragestellung der Arbeit.....	11
2. Material und Methoden.....	12
2.1 Laboruntersuchungen.....	12
2.1.1 Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A	12

2.1.2 Prothrombinmutation G20210A (Faktor II).....	14
2.2 Patientenkollektiv.....	15
2.3 Fragebögen.....	21
2.4 Ethikvotum.....	21
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A.....	25
3.1.1 Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten.....	25
3.1.2 Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	28
3.1.3 Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	31
3.2 Homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A	34
3.2.1 Einfluss einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten.....	34
3.2.2 Einfluss einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	37
3.2.3 Einfluss einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	40
3.3 Heterozygote Prothrombinmutation G20210A.....	43

3.3.1 Einfluss einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten.....	43
3.3.2 Einfluss einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	46
3.3.3 Einfluss einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	49
3.4 Homozygote Prothrombinmutation G20210A.....	52
3.4.1 Einfluss einer homozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten.....	52
3.4.2 Einfluss einer homozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	55
3.4.3 Einfluss einer homozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	57
3.5 Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A.....	58
3.5.1 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten.....	58
3.5.2 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie...	61

3.5.3 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	64
3.6 Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygote Prothrombinmutation G20210A.....	67
3.6.1 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten.....	67
3.6.2 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie...	69
3.6.3 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie.....	72
4. Diskussion.....	75
4.1 Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und das VTE-Rezidivrisiko.....	75
4.2 Homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und das VTE-Rezidivrisiko.....	78
4.3 Heterozygote Prothrombinmutation G20210A und das VTE-Rezidivrisiko.....	80
4.4 Homozygote Prothrombinmutation G20210A und das VTE-Rezidivrisiko.....	83

4.5 Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und das VTE-Rezidivrisiko.....	83
4.6 Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und das VTE-Rezidivrisiko.....	86
4.7 Bewertung und Nutzen-Risiko-Abwägung zur Dauer der oralen Antikoagulation.....	88
4.7.1 Bewertung und Nutzen-Risiko-Abwägung zur Dauer der oralen Antikoagulation bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A , heterozygoter Prothrombinmutation G20210A oder einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A.....	98
4.7.2 Bewertung und Nutzen-Risiko-Abwägung zur Dauer der oralen Antikoagulation bei homozygoter Faktor-V-Leiden Mutation G1691A.....	99
4.8 Kritischer Vergleich mit aktuellen Leitlinien.....	100
5. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	105
6. Anhang.....	113
Fragebogen 1.....	113
Fragebogen 2.....	138

1. Einleitung

1.1 Definition

Bei einer Thrombose handelt es sich um einen vollkommenen oder teilweisen Verschluss eines Gefäßes durch einen Thrombus. Ein Thrombus entsteht intravital durch eine intravasale Blutgerinnung. Bei einer Thromboembolie handelt es sich um eine hämatogene Verschleppung des thrombotischen Materials innerhalb des Gefäßsystems mit anschließender Verlegung oder Verschluss eines Gefäßes. Je nach beteiligtem Blutgefäß unterscheidet man arterielle (ATE) und venöse Thromboembolien (VTE) [1, 2].

Im Folgenden ist die Rede von venösen Thromboembolien (VTE), die mit tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenarterienembolien (LE) das häufigste Erscheinungsbild einer Thrombose darstellen.

1.2 Epidemiologie

Bei der Beinvenenthrombose handelt es sich um ein relativ häufig auftretendes Krankheitsbild mit einer Inzidenz von ca. 0,48 - 2 pro 1.000 Einwohner pro Jahr [3-10]. Das durchschnittliche Lebenszeitrisiko für eine Erstthrombose beträgt 2% [11]. Dabei steigt die Inzidenz der Thrombose mit dem Alter exponentiell an [3, 6, 12]. Bei unter 15-jährigen ist ein Thromboseereignis sehr selten [9, 10]. Die Inzidenz für eine Thrombose erhöht sich von < 5 : 100.000 bei unter 15-jährigen über 3 : 10.000 zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr auf 3 : 1.000 zwischen dem 70. - 79. Lebensjahr [9]. Dabei ist eine exponentielle Erhöhung der Inzidenz einer Thrombose ab dem 40. - 55. Lebensjahr festzustellen [8-10]. Das Alter ist somit einer der wichtigsten Risikofaktoren. Zwei Drittel der Erstereignisse einer TVT sind durch zusätzliche Risikofaktoren mitverursacht, die angeboren oder erworben sein können [6, 7, 13].

1.3 Pathogenese

Als Ursache für die Entstehung einer Thrombose postulierte Virchow schon 1856 die so genannte Virchow-Trias, die prinzipiell heute noch Gültigkeit besitzt [1, 2, 6, 7, 14, 15]:

1. Endothelschädigung (Gefäßwandfaktor)

Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Endothels und der darunterliegenden Basalmembran wirken thromboseauslösend. Dabei kommt es zu einer Schädigung des Endothels, z.B. durch Traumen, Arteriosklerose, Hypertonus, Entzündungen oder Ischämie. Die Endothelschädigung bewirkt zum einen den Wegfall der endothelassoziierten gerinnungshemmenden Funktionen. Zum anderen kommt es zu einer Freilegung des mikrofibrillären subendothelialen Gewebes mit seiner plättchenadhäsiven und gerinnungsaktivierenden Wirkung.

2. Störung der Hämodynamik (Strömungsfaktor)

Durch eine Störung der Blutströmung und/oder Wirbelbildung im Blutstrom wird die Thromboseentstehung begünstigt:

- reduzierte Strömungsgeschwindigkeit

Verschiedene Erkrankungen können zu einer Stase des Blutes führen (z.B. Varizen, Bettlägerigkeit, Herzinsuffizienz, Aneurysmen). Der aus der verlangsamten Blutströmung resultierende Sauerstoffmangel bewirkt eine Endothelschädigung. Zudem werden durch die Stase eine Verklumpung der Erythrozyten und eine Aggregation der Thrombozyten begünstigt, wodurch eine Gerinnungsaktivierung initiiert wird.

- Wirbelbildung

Aufgrund einer gestörten Laminarströmung (z.B. durch Varikosis, verkalkte Venenklappen, arteriosklerotische Plaques, Aneurysmen) kommt es zu Wirbelbildungen. Durch die Turbulenzen können Scherkräfte entstehen, die zu einer umschriebenen Endothelschädigung führen. Der Kontakt von Thrombozyten mit dem Endothel führt zur Bildung eines lokalen Thrombus.

3. Hyperkoagulabilität (Blutfaktor)

Eine Änderung der Zusammensetzung des Blutes sowie Änderungen des Plasmas können Thrombosen auslösen. Die Gerinnungsbereitschaft des Blutes nimmt zu, wenn

- gerinnungsfördernde Gewebefaktoren durch Gewebsschädigung aktiviert werden (z.B. postoperativ, ausgedehnte Verletzungen, Verbrennungen, bei Tumornekrose, bei Inflammation),
- es zu einer Erhöhung der zellulären Bestandteile des Blutes und damit zu einer höheren Blutviskosität kommt (z.B. postoperativ, myeloproliferative Erkrankungen),
- ein erworbener oder angeborener Mangel an Inhibitoren vorliegt (z.B. bei Antithrombin-, Protein C-, Protein S-Mangel),
- das Fibrinolyse-System inhibiert wird (z.B. bei erhöhter α_2 -Antiplasmin-Aktivität),
- eine Schwangerschaft oder die Einnahme einer hormonellen östrogenhaltigen Antikonzeption vorliegt.

Man unterscheidet vier verschiedene Thrombusformen, die je nach Pathologie eine unterschiedliche Morphologie aufweisen [1, 2, 14]:

1. Abscheidungsthrombus (weißer Thrombus)

Ein Abscheidungsthrombus entsteht über einem Endotheldefekt von Arterien durch die Freilegung subendothelialer Strukturen und anschließender Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an der Gefäßwand. Durch die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems kommt es zu einer Fibrinnetz-Bildung, in dem sich Erythrozyten und Leukozyten verfangen und so zu einer Vergrößerung des Thrombus führen. Durch Turbulenzen, die der Thrombus im Gefäßsystem auslöst, kommt zu einer erneuten schichtweisen Ablagerung von Thrombozyten, Fibrin und danach wieder Erythrozyten und Leukozyten, so dass ein geschichteter elastischer thrombozytenreicher Thrombus entsteht. Der Thrombus haftet an der geschädigten Gefäßwand an und ragt in das Gefäßlumen herein mit unterschiedlich ausgeprägter partieller Gefäßobliteration. Voraussetzung für die

Entstehung eines Abscheidungsthrombus ist immer eine Blutströmung, so dass Blutzellen in das Fibrinnetz getrieben werden können.

2. Gerinnungsthrombus/Stagnationsthrombus (roter Thrombus)

Ursache für die Entstehung eines erythrozytenreichen Gerinnungsthrombus ist eine Stagnation der Blutsäule. Durch die Hypoxie werden gerinnungsaktivierende Substanzen aus den Thrombozyten freigesetzt. Es kommt zu einer Fibrinausfällung, so dass ein lockeres, ungeordnetes Fibrinnetz entsteht. Entsprechend des pathogenetischen Entstehungsmechanismus hat der Gerinnungsthrombus keine ausgeprägte Verbindung zum Gefäßendothel. Durch die Fibrinretraktion wird der Thrombus dünner, flottiert frei im Gefäßlumen und kann sehr leicht losgerissen und als Embolus verschleppt werden. Diese Art des Thrombus kommt eher im venösen System vor.

3. Gemischter Thrombus

Ein gemischter Thrombus beginnt mit einem Abscheidungsthrombus, der zu einer Stase des Blutes führen kann. Dadurch kann sich ein Gerinnungsthrombus bilden, der sich an den Abscheidungsthrombus anheftet. Ein gemischter Thrombus besteht somit aus einem Abscheidungsthrombus als „Kopf“ des Thrombus und einem Gerinnungsthrombus, der sich an den Abscheidungsthrombus als „Schwanz“ angeheftet hat.

4. Hyaliner Mikrothrombus

Ein hyaliner Mikrothrombus ist v.a. bei einer Verbrauchskoagulopathie (DIC) zu finden und befällt bevorzugt die Endstrombahn (Kapillaren, Venolen, seltener in Arteriolen). Er besteht aus zerfallenen Thrombozyten und Fibrin.

1.4 Risikofaktoren

Abweichend von der historischen Einteilung nach Virchow werden die Risikofaktoren heute in angeborene und erworbene Risikofaktoren unterteilt [6].

Zu den erworbenen Risikofaktoren zählen [6-8, 10]:

- Immobilisation
- Operation
- Trauma
- Schwangerschaft und Puerperium
- Phospholipid-Antikörper (β 2-Glykoprotein I-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Cardiolipin-Antikörper)
- maligne Erkrankung
- hormonelle östrogenhaltige Antikonzeption, Hormonersatztherapie
- vorausgegangene Thrombose mit Restthromben und/oder postthrombotischen Syndrom

Zu den angeborenen Risikofaktoren zählen [6-8, 10]:

- Antithrombin-Mangel
- Protein C-Mangel
- Protein S-Mangel
- Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (APC-Resistenz)
- Prothrombin (Faktor II) G20210A-Mutation

Des Weiteren gibt es Risikofaktoren, die angeboren und/oder erworben sein können [7, 10]:

- Erhöhte Faktor VIII-Aktivität
- Erhöhte Faktor IX-Aktivität
- Erhöhte Faktor XI-Aktivität
- Hyperhomozysteinämie

1.4.1 Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

Bei der 1993 erstmals beschriebenen Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A handelt es sich um den verbreitetsten angeborenen thrombophilen Risikofaktor für eine venöse Thromboembolie [16]. Eine Punktmutation im Faktor-V-Gen führt zu einer Resistenz des

Faktor V gegenüber aktiviertem Protein C (APC). Der mutierte Faktor V wird durch das aktivierte Protein C verlangsamt abgebaut.

Die Prävalenz für eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A liegt in der weißen Bevölkerung bei 2,9 - 15%, wobei es starke regionale Differenzen gibt [12, 16-29]. Für eine homozygote Mutation wird die Prävalenz in der Normalbevölkerung auf 0,03 bis 0,5% geschätzt [26-28].

Unter Patienten mit einer venösen Thromboembolie liegt die Prävalenz einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A bei 11 – 33,3%. Für eine homozygote Mutation liegt die Prävalenz bei < 2 bis 2,4% [22, 25-27, 29].

Heterozygote Träger der Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A haben ein 2 - 10fach erhöhtes VTE-Risiko. Die Daten für homozygote Träger sind widersprüchlich. Ein ca. 18 - 40fach höheres VTE-Risiko wird angegeben, es gibt auch eine Studie, die ein bis 80fach erhöhtes Risiko für eine venöse Thromboembolie zeigt [6, 7, 12, 16, 18, 19, 21-26, 28-36].

Häufigkeitsabhängig werden genetische Varianten ab einer Frequenz von $\geq 1\%$ in der Population als Polymorphismus bezeichnet [37]. Formal müsste man daher korrekterweise aufgrund der Prävalenz in der Bevölkerung anstatt Mutation die Bezeichnung Polymorphismus wählen. Sprachlich hat sich jedoch der Begriff Mutation für die Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und die Prothrombinmutation G20210A eingebürgert, so dass wir diese Begrifflichkeiten im weiteren Verlauf ebenfalls verwenden.

1.4.2 Prothrombinmutation G20210A

Die 1996 entdeckte G20210A-Mutation des Prothrombingens ist mit einer erhöhten Plasmakonzentration von Prothrombin verbunden und damit mit einem erhöhten VTE-Risiko. Neben der Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A ist die Prothrombinmutation G20210A die am häufigsten verbreitete angeborene Thrombophilie in der kaukasischen Bevölkerung [17, 18, 38].

Die Prävalenz für eine heterozygote Prothrombinmutation G20210A liegt bei 0,7 - 4,0%, wobei auch hier regionale Unterschiede festzustellen sind [16-18, 20, 27, 39-41]. Eine homozygote Mutation tritt sehr selten auf.

Die Prävalenz einer Prothrombinmutation G20210A liegt bei Patienten mit einer venösen Thromboembolie bei 4,2 - 20% und erhöht das VTE-Risiko für heterozygote Träger auf das 2 - 8fache [6, 7, 12, 16, 21, 23, 26, 27, 32, 35, 39-44]. Für homozygote Träger der Prothrombinmutation G20210A ist die Datenlage begrenzt. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie wird auf das 30fache geschätzt [15].

1.4.3 Kombinationsdefekte aus Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A

Kombinationsdefekte von Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A kommen deutlich seltener vor.

Für Individuen die doppelt heterozygot für Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A sind liegt die Prävalenz zwischen 0,03 und 0,1% [27, 33]. Unter Patienten mit einer venösen Thromboembolie liegt die Prävalenz eines doppelt heterozygoten Kombinationsdefekts bei < 2 - 3% [23, 27]. Ein bis zu 20fach erhöhtes VTE-Risiko ist für Träger dieser Mutation beschrieben [33, 36].

Die Prävalenz für einen Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A wird ungefähr mit 1 : 80.000 kalkuliert [45].

Für Kombinationsdefekte aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und homozygoter Prothrombinmutation G20210A, sowie doppelt homozygote Kombinationsdefekte sind Prävalenzen von 1 : 200.000 bzw. 1 : 16.000.000 kalkuliert [45].

1.5 Therapie

1.5.1 Initiale Antikoagulation

Nach Diagnosestellung soll umgehend eine therapeutische Antikoagulation begonnen werden, um das akute prothrombotische Geschehen zu überwinden. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit kann bereits vor Sicherung der Diagnose durch Bildgebung mit der Behandlung begonnen werden. Ziel der Initialtherapie ist vor allem die Verhinderung einer Lungenarterienembolie. Des Weiteren soll das Thrombuswachstum gestoppt und die Voraussetzungen für eine Thrombusauflösung durch körpereigene Fibrinolyse verbessert werden. So soll das Auftreten und der Schweregrad eines postthrombotischen Syndroms vermindert werden. Die initiale Antikoagulation erfolgt in der Regel mit zugelassen direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) oder mit einem parenteralen Antikoagulans (NMH oder Fondaparinux) [46].

1.5.2 Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie von 3 - 6 Monaten schließt sich an die initiale Antikoagulation an. Ziel der Erhaltungstherapie ist die Verhinderung eines frühen Rezidivs einer tiefen Beinvenenthrombose bzw. Lungenarterienembolie. Die langfristige Behandlung erfolgt mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) oder Vitamin K-Antagonisten. Traditionell wurde eine Erhaltungstherapie mit Vitamin K-Antagonisten durchgeführt. In der Behandlung venöser Thromboembolien zeigen die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) gegenüber Vitamin K-Antagonisten eine Nichtunterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit und eine signifikante Reduktion schwerer Blutungen auf ca. 60% [46-48]. Das Risiko für das Auftreten einer letalen Blutungskomplikation sinkt auf 36 - 39% [47-49]. Zu den weiteren Vorteilen einer Antikoagulationstherapie mit direkten oralen Antikoagulantien zählen die orale Verabreichung, die fehlende Notwendigkeit der INR-Kontrolle und entsprechender Dosisanpassung, sowie das fehlende Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II. Ein Nachteil sind die höheren

Therapiekosten der direkten oralen Antikoagulantien im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten [46].

1.5.3 Verlängerte Erhaltungstherapie

Nach einer Erhaltungstherapie von 3 bis 6 Monaten muss eine Entscheidung über die Beendigung der Antikoagulation oder deren langfristige Fortführung getroffen werden. Das Risiko eines Rezidivs einer venösen Thromboembolie ist bei Patienten mit einem passageren Risikofaktor (z.B. Operation, Trauma, Schwangerschaft) geringer als bei fortbestehendem Risikofaktor (z.B. Antiphospholipid-Syndrom, aktive Tumorerkrankung) [50]. Das VTE-Rezidivrisiko muss gegen das geschätzte Blutungsrisiko abgewogen werden. Vitamin K-Antagonisten, die mit einer Ziel-INR von 2,0 - 3,0 eingestellt sind, verursachen jährlich in 1 - 3% der Fälle schwere Blutungen (Majorblutungen) [46, 51]. Bei geringerer Wirksamkeit hat sowohl eine „low-dose“ Vitamin K-Antagonisten-Therapie mit einer Ziel-INR von 1,5 - 2,0 (ohne Reduktion der Majorblutungen im Vergleich zu Ziel-INR 2,0 - 3,0) als auch eine Therapie mit ASS 100mg (bei leicht erhöhter Blutungsneigung gegenüber keiner Antikoagulation) keinen gesicherten Stellenwert in der Erhaltungstherapie [46, 52]. Die direkten Antikoagulantien Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban zeigten in der jeweiligen Standard-Erhaltungsdosis in der verlängerten Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo eine ca. 90%ige Rezidivreduktion bei erhöhter Blutungsrate [46, 50].

Die aktuell gültigen Leitlinien empfehlen nach dem Erstereignis einer proximalen tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie eine Behandlungsdauer von mindestens 3 - 6 Monaten [46, 51, 53].

Bei nicht spontanem Erstereignis der VTE wird keine weitere Antikoagulation empfohlen. Liegt eine schwere Thrombophilie vor, wie z.B. eine homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, ist eine langfristige Antikoagulation jedoch auch bei nicht spontanem Erstereignis einer proximalen tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie vorgesehen, sofern nicht ein sehr hohes Blutungsrisiko dagegen spricht [46, 53].

Nach spontanem VTE-Erstereignis kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung eine langfristige Antikoagulation begonnen werden [46] bzw. wird eine verlängerte Therapie explizit empfohlen, wenn das Blutungsrisiko unter Antikoagulation niedrig ist [51, 53]. Bei hohem Blutungsrisiko wird lediglich eine 3-monatige Therapie empfohlen [51].

1.5.4 Kompressionstherapie

Ziel der Kompressionsbehandlung ist die Therapie der akuten Beschwerden, die durch die Venenthrombose verursacht werden. Dabei ist ein angepasster Kompressionsstrumpf Klasse II für die Kompressionsbehandlung einem Kompressionverband nicht unterlegen. Eine über Jahre durchgeführte Kompressionsbehandlung führt zu einer Reduktion der Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms [46, 54, 55].

1.5.5 Rekanalisierende Maßnahmen

Bei ilio-femoraler Thrombose kann eine primäre rekanalisierende Maßnahme eingesetzt werden. Diese soll – wenn indiziert – frühestmöglich durchgeführt werden. Zusätzlich zur Antikoagulation soll durch die rekanalisierende Maßnahme eine Verringerung von Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms erreicht werden. Zu den rekanalisierenden Maßnahmen zählen die venöse Thrombektomie, die Katheter-gestützte pharmako-mechanische Thrombektomie sowie die Kombination von Thrombolyse und Thrombektomie [46].

1.6 Fragestellung der Arbeit

Die angeborenen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A erhöhen das Risiko für ein Erstereignis einer venösen Thromboembolie gegenüber der Allgemeinbevölkerung, vor allem bei Vorliegen von kombinierten oder homozygoten Defekten [6, 7, 12, 16, 30, 31]. Wie lange Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder Prothrombinmutation G20210A nach einem VTE-Erstereignis optimaler Weise behandelt werden sollen ist noch nicht geklärt, da der Einfluss dieser angeborenen Risikofaktoren auf ein VTE-Rezidivereignis bisher unklar ist und kontrovers diskutiert wird [12, 56-58].

Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung der thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A für das Rezidivrisiko einer venösen Thromboembolie zu ermitteln und zu quantifizieren. Als harten Endpunkt haben wir die Letalität eines VTE-Rezidivs im Vergleich zur Letalität einer schweren Blutung unter Antikoagulation gewählt. Es sollen Risikoprofile identifiziert werden, bei denen das individuelle letale VTE-Rezidivrisiko das Risiko für eine letale Blutungskomplikation unter Antikoagulation deutlich übersteigt, der Patient also von einer langfristigen Antikoagulation nach einem VTE-Erstereignis profitieren würde. Diese Risikokonstellationen könnten in Zukunft in der Nutzen-Risiko-Abwägung der Leitlinien berücksichtigt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Laboruntersuchungen

Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

Die PCR zur Detektion von Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A wurde mit dem LightCycler® der Firma Roche durchgeführt. Der LightCycler® ist ein Gerät, das die kontinuierliche Messungen der Fluoreszenz in einer Probe während aller Temperaturzyklen einer PCR zulässt. Die Reaktion findet in Glaskapillaren statt, die sich in einer Art "Karussell" befinden und durch die Rotation dieses Karussells sukzessive an einer Lichtdetektionsvorrichtung vorbeigeführt werden. Die Temperaturzyklen werden über heiße Luft erzeugt.

Im LightCycler® befinden sich die Proben in kleinen Glaskapillaren. Die Probe wird in die Kapillare eingebracht und die Kapillare verschlossen, kurz zentrifugiert und in das Karussell eingesetzt. Dieses Karussell bewegt die Probe an einer Linse entlang, die monochromes blaues Licht mit einer Wellenlänge von 470nm abgibt und das von der Probe emittierte Licht misst. Mit dem LightCycler® ist eine Software verbunden, die eine Aufnahme von Schmelzkurven zur Berechnung des Schmelzpunktes einer DNA ermöglicht. Die Schmelzkurvenanalyse ermöglicht eine akkurate Feststellung von Mutationen und erlaubt die Detektion von Polymorphismen.

2.1.1 Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

- Material

Primer: FAK V as

Endkonzentration: 5pmol/µl

Nukleotidsequenz: 5'- TgT TAT CAC ACT ggT gCT AA -3'

Sonde 1: FAK V 3FL

Endkonzentration: 5pmol/μl

Nukleotidsequenz: 5'- AAT ACC TgT ATT CCT CgC CTg TC X - 3'

Sonde 2: FAK V IL2

Endkonzentration: 5pmol/μl

Nukleotidsequenz: 5'- TAA TCT gTA AgA gCA gA XT CC -3'

- Methodik

PCR-Ansatz für Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (für 32 Proben = ein Lauf):

H ₂ O steril	76,8μl
Hybridization Mix	25,6μl
MgCl ₂	51,2μl
Primer	25,6μl
Sonde 1	25,6μl
Sonde 2	25,6μl
Gesamtvolumen	270,4μl
DNA	je 1,5μl

In der LightCycler® Zentrifuge werden die Proben bei 3000rpm/min für 15 Sekunden zentrifugiert, anschließend wird der Lauf gestartet.

Typische Werte der Schmelzkurven :

homozygot für das Wildtypallel:	ein Peak bei ca. 65°C (Faktor V Genotyp GG)
heterozygot für das Wildtypallel:	ein Peak bei ca. 65°C und ein Peak bei ca. 57°C (Faktor V Genotyp GA)
homozygot für das mutante Allel:	ein Peak bei ca. 57°C (Faktor V Genotyp AA)

2.1.2 Prothrombinmutation G20210A (Faktor II)

- Material

Primer 1: F2 F

Endkonzentration: 5pmol/μl

Nukleotidsequenz: CCg CTg gTA TCA AAT ggg

Primer 2: F2 R

Endkonzentration: 5pmol/μl

Nukleotidsequenz: 5' - CCA gTA gTA TTA CTg gCT CTT CCT g

Sonde 1: F2 wt Sensor

Endkonzentration: 5pmol/μl

Nukleotidsequenz: 5' - CTC AgC gAg CCT CAA Tg -- FL

Sonde 2: F2 Anchor 640

Endkonzentration: 5pmol/μl

Nukleotidsequenz: 5' - LC Red640-TCC Cag TgC TAT TCA Tgg gC --PH

- Methodik

PCR-Ansatz für Prothrombinmutation G20210A:

H ₂ O steril	3,5μl
DNA Master HybProbe	0,8μl
MgCl ₂ (25mM)	1,2μl
Primer 1	0,8μl
Primer 2	0,8μl
Sonde 1	0,4μl
Sonde 2	0,4μl
Gesamtvolumen	7,9μl

DNA je 1,5µl

In der LightCycler® Zentrifuge werden die Proben bei 3000rpm/min für 15 Sekunden zentrifugiert, anschließend wird der Lauf gestartet.

Typische Werte der Schmelzkurven :

homozygot für das Wildtypallel:	ein Peak bei ca. 62°C (Prothrombin negativ 20210GG)
heterozygot für die Prothrombinmutation:	ein Peak bei ca. 62°C und ein Peak bei ca. 55°C (Prothrombin hetero 20210GA)
homozygot für die Prothrombinmutation:	ein Peak bei ca. 55° (Prothrombin homo 20210AA)

2.2 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden nur Individuen mit tiefer Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie ausgewertet. Bei einer anderen Lokalisation, wie z.B. einer Thrombose des Arms, der Augenvene, der Mesenterialvene oder einer Sinusvenenthrombose, erfolgte ein Ausschluss der Patienten. Patienten, die zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses jünger als 16 oder älter als 70 Jahre waren wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren erfolgte ein Ausschluss bei Patienten, bei denen die Dauer der Antikoagulation unter drei Monaten lag oder wenn es zur Art der Antikoagulation (Vitamin K-Antagonist/Phenprocoumon oder Heparin) keine Information gab. Ein Antiphospholipidsyndrom, maligne Tumorerkrankungen, organische Gefäßhindernisse oder Katheteranlagen als Auslöser der venösen Thromboembolie galten ebenfalls als Ausschlusskriterien. Das spontane Rezidivereignis einer venösen Thromboembolie stellt den entscheidenden Endpunkt in Thrombosestudien dar, da eine Beeinflussung der Resultate durch potentielle Auslöser einer venösen Thromboembolie (z.B. Operation) ausgeschlossen ist. Daher wurden Patienten, die ein

nicht spontanes Rezidiv einer venösen Thromboembolie erlitten haben (also ein Auslöser für das VTE-Rezidiv vorliegt) ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Es wurden Patienten erfasst, die sich in einem Zeitraum vom 14.12.1995 bis 15.02.2009 in der Gerinnungsambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgestellt haben. Zu diesem Zeitpunkt wurden Daten mit dem Patienten mit einem ausführlichen Fragebogen erhoben (s. Anhang, Fragebogen 1). Patienten, die sich zwischen dem 01.01.1999 und dem 31.08.2006 in der Gerinnungsambulanz vorgestellt hatten und deren Anamnese bereits erhoben wurde, wurden mittels eines standardisierten Fragebogen (s. Anhang, Fragebogen 2) im Zeitraum vom 01.09.2006 bis 31.03.2007 angeschrieben, um erneut Daten über den Verlauf nach dem VTE-Ereignis zu erheben. Die letzte Eingabe erfolgte zum Zeitpunkt des letzten Briefkontaktes oder der letzten persönlichen Vorstellung der Patienten in der Gerinnungsambulanz.

Die im Folgenden dargestellten Auswertungen beziehen sich auf 1.104 Patienten nach einem Erstereignis einer VTE, bei denen die Rate spontaner VTE-Rezidivereignisse erfasst wurde, unabhängig von der Art der Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie (mit oder ohne Auslöser) (siehe Tabelle 1). Die Lokalisationsverteilung der Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie, sowie die der Rezidivereignisse sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Das Patientenkollektiv, welches ausgewertet wurde, besteht aus 367 Männern (33,24%) und 737 (66,76%) Frauen. Dabei hatten 814 Individuen lediglich eine venöse Thromboembolie ohne Rezidiv, 290 erlitten ein bis vier Rezidivthrombosen und/oder Lungenarterienembolien. 407 (36,87%) Patienten erlitten eine spontane Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie, bei 697 Patienten (63,13%) war das Erstereignis der VTE durch einen Auslöser mitverursacht.

Aus venösem Blut der Patienten wurden neben Untersuchungen der unterschiedlichsten Laborparameter eine molekulargenetische Analyse hinsichtlich Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A durchgeführt. Von den 1.104 ausgewerteten Patienten hatten insgesamt 356 (32,25%) Patienten eine Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A. 303 davon waren heterozygot, 26 homozygot. Bei 91 (8,24%) Individuen konnte eine Prothrombinmutation G20210A festgestellt werden. 63 Individuen davon waren heterozygot, ein Patient war homozygot für Prothrombinmutation G20210A. Darüber hinaus lag bei 23 Patienten ein Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A vor und bei vier Patienten ein kombinierter

Defekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A.

Die Gesamtbeobachtungszeit lag bei durchschnittlich 93,31 Monaten ($\pm 83,93$; min. 3,27 - max. 461,33), die Beobachtungszeit nach Absetzen der Antikoagulation betrug durchschnittlich 82,67 Monate ($\pm 83,12$, min. 0,13 - max. 455,33). Das mittlere Alter der Patienten bei Erstvorstellung lag bei 43,59 Jahren ($\pm 13,39$; min. 16,93 - max. 69,85), das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses bei 36,97 Jahren ($\pm 13,22$; min. 16,11 - max. 69,05) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 1: Kollektiv der Patienten mit Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie (VTE) mit oder ohne spontanem Thromboembolierезидив

	alle Individuen mit VTE und mit spontanem Rezidiv oder ohne Rezidiv		spontane Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie			nicht spontane Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie		
	alle	ohne VTE-Rezidiv	alle	ohne VTE-Rezidiv	mit spontanem VTE-Rezidiv	alle	ohne VTE-Rezidiv	mit spontanem VTE-Rezidiv
Anzahl - n (%) Individuen mit VTE	1104 (100)		407 (100)	235 (100)	172 (100)	697 (100)	579 (100)	118 (100)
Anzahl der Individuen mit VTE - n (%) Geschlecht - n (%) männlich weiblich	367 (33,24) 737 (66,76)		241 (59,21) 166 (40,79)	116 (49,36) 119 (50,64)	125 (72,67) 47 (27,33)	126 (18,08) 571 (81,92)	80 (13,82) 499 (86,18)	46 (38,98) 72 (61,02)
Anzahl der Individuen mit VTE - n (%) davon nur eine VTE ohne Rezidiv	1104 (100)		407 (100)	235 (100)	172 (100)	697 (100)	579 (100)	118 (100)
zwei VTE	814 (73,73)		235 (57,74)	235 (100)	-	579 (83,07)	579 (100)	-
drei VTE	210 (19,02)		132 (32,43)	-	132 (76,74)	78 (11,19)	-	78 (66,10)
vier VTE	57 (5,16)		29 (7,13)	-	29 (16,86)	28 (4,02)	-	28 (23,73)
fünf VTE	17 (1,54)		8 (1,97)	-	8 (4,65)	9 (1,29)	-	9 (7,63)
Umwände der ersten VTE - n (%) spontan [†] insgesamt	1104 (100) 407 (36,87) 697 (63,13)		407 (100) -	235 (100) -	172 (100) -	697 (100) -	579 (100) -	118 (100) -
davon OP	209 (18,93)		-	-	-	209 (29,99)	161 (27,81)	48 (40,68)
Immobilisation	140 (12,66)		-	-	-	140 (20,09)	108 (18,65)	32 (27,12)
hormonelle östrogenhaltige Antikonzepktion	196 (17,75)		-	-	-	196 (28,12)	172 (29,71)	24 (20,34)
Schwangerschaft	152 (13,77)		-	-	-	152 (21,81)	138 (23,83)	14 (11,86)
Anzahl der Individuen mit VTE - n (%) Anzahl der Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A [‡] - n (%) insges. davon	1104 (100) 356 (32,25)		407 (100) 112 (27,52)	235 (100) 58 (24,68)	172 (100) 54 (31,40)	697 (100) 244 (35,01)	579 (100) 192 (33,16)	118 (100) 52 (44,07)
nur heterozygot [§]	303 (27,45)		96 (23,59)	54 (22,98)	42 (24,42)	207 (29,70)	162 (27,98)	45 (38,14)
nur homozygot [¶]	26 (2,36)		8 (1,97)	2 (0,85)	6 (3,49)	18 (2,58)	14 (2,42)	4 (3,39)
Anzahl der Individuen mit VTE - n (%) Anzahl der Patienten mit Prothrombinmutation G20210A - n (%) insgesamt davon	1104 (100) 91 (8,24)		407 (100) 29 (7,13)	235 (100) 12 (5,11)	172 (100) 17 (9,88)	697 (100) 62 (8,90)	579 (100) 51 (8,81)	118 (100) 11 (9,32)
nur heterozygot ^{**}	63 (5,71)		21 (5,16)	10 (4,26)	11 (6,40)	42 (6,03)	34 (5,87)	8 (6,78)
nur homozygot ^{††}	1 (0,09)		-	-	-	1 (0,14)	1 (0,17)	-
Anzahl der Individuen mit VTE - n (%) Anzahl der Patienten mit heterozygotem Faktor-V-Leiden und heterozygoter Prothrombinmutation - n (%) Anzahl der Individuen mit VTE - n (%) Anzahl der Patienten mit homozygoten Faktor-V-Leiden und heterozygoter Prothrombinmutation - n (%)	1104 (100) 23 (2,08) 1104 (100) 4 (0,36)		407 (100) 5 (1,22) 407 (100) 3 (0,74)	235 (100) 1 (0,43) 235 (100) 1 (0,43)	172 (100) 4 (2,33) 172 (100) 2 (1,16)	697 (100) 18 (2,58) 697 (100) 1 (0,14)	579 (100) 15 (2,59) 579 (100) 1 (0,17)	118 (100) 3 (2,54) 118 (100) -

* ohne Auslöser
[†] mit Auslöser wie OP, Immobilisation, horm. Antikonzepktion, Schwangerschaft
[‡] Patienten mit einem Kombinationsdefekt mit Prothrombinmutation G20210A sind eingeschlossen
[§] nur heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A ohne Prothrombinmutation G20210A
[¶] nur homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A ohne Prothrombinmutation G20210A
^{||} Patienten mit einem Kombinationsdefekt mit Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A sind eingeschlossen
^{**} nur heterozygote Prothrombinmutation G20210A ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A
^{††} nur homozygote Prothrombinmutation G20210A ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

Tabelle 2: Lokalisationsverteilung der ersten VTE

Lokalisation	Geschlecht		insgesamt
	weiblich	männlich	
Bein*	70 (6,34%)	38 (3,44%)	108 (9,78%)
Bein* + LE	19 (1,72%)	4 (0,36%)	23 (2,08%)
Becken	173 (15,67%)	39 (3,53%)	212 (19,20%)
Becken + LE	48 (4,35%)	14 (1,27%)	62 (5,62%)
Oberschenkel	88 (7,97%)	71 (6,43%)	159 (14,40%)
Oberschenkel + LE	26 (2,36%)	19 (1,72%)	45 (4,08%)
Unterschenkel	218 (19,75%)	131 (11,87%)	349 (31,61%)
Unterschenkel + LE	36 (3,26%)	24 (2,17%)	60 (5,43%)
LE ohne nachweisbare Thrombose	59 (5,34%)	27 (2,45%)	86 (7,79%)

Anzahl n = 1.104 (100%)

* keine Information zur genauen Lokalisation im Bein

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie)

LE = Lungenarterienembolie

Tabelle 3: Lokalisationsverteilung des VTE-Rezidivs

Lokalisation	Geschlecht		insgesamt
	weiblich	männlich	
Bein*	8 (2,76%)	14 (4,83%)	22 (7,59 %)
Bein* + LE	1 (0,34%)	6 (2,07%)	7 (2,41 %)
Becken	11 (3,79%)	15 (5,17%)	26 (8,97%)
Becken + LE	2 (0,69%)	5 (1,72%)	7 (2,41 %)
Oberschenkel	16 (5,52%)	41 (14,14 %)	57 (19,66%)
Oberschenkel + LE	5 (1,72%)	6 (2,07 %)	11 (3,79%)
Unterschenkel	57 (19,66%)	67 (23,10%)	124 (42,76%)
Unterschenkel + LE	7 (2,41%)	12 (4,14%)	19 (6,55%)
LE ohne nachweisbare Thrombose	12 (4,14%)	5 (1,72%)	17 (5,86%)

Anzahl n = 290 (100%)

* keine Information zur genauen Lokalisation im Bein

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie)

LE = Lungenarterienembolie

Tabelle 4: Altersverteilung, Gesamtbeobachtungszeit und Zeit nach Absetzen der Antikoagulation des gesamten Patientenkollektivs

	Mittelwert	Std-Dev.	Min	Max	25. Perzentile	Median	75. Perzentile
Alter (Jahre)	46,62	14,13	18,33	77,25	34,77	44,79	58,53
Alter (Jahre) bei erster VTE	36,97	13,22	16,11	69,05	26,45	34,16	46,34
Alter (Jahre) bei Erstvorstellung	43,59	13,39	16,93	69,85	32,52	41,58	55,60
Gesamtbeobachtungszeit (Monate)	93,31	83,93	3,27	461,33	29,25	69,00	133,93
Beobachtungszeit nach Absetzen der Antikoagulation (Monate)	82,67	83,12	0,13	455,33	18,37	58,48	122,00

Anzahl n = 1.104

Std-Dev. = Standard-Deviation (Standardabweichung)

Min = Minimum

Max = Maximum

2.3 Fragebögen

Die individuellen Patientendaten wurden mittels zwei standardisierter Fragebögen erhoben (siehe Anhang).

Im ersten Fragebogen wurden Daten zur Eigen-, Familien- und Thromboseanamnese abgefragt. Die Eigenanamnese beinhaltete neben Angaben zu allgemeinen Patientendaten Fragen zu potentiellen Auslösern einer Thrombose und/oder Lungenarterienembolie wie z.B. Operation, Immobilisation, maligne Erkrankung oder Medikamenteneinnahme. In der Familienanamnese wurden neben der Erfassung der Familienmitglieder Angaben über familiäre thromboembolische Ereignisse, Einnahme von Antikoagulantien, Vorerkrankungen und Todesursachen von Verwandten abgefragt. In der Thromboseanamnese wurden Anzahl, Umstände, Lokalisation, Diagnostik und Therapie der einzelnen thromboembolischen Ereignisse abgefragt.

Zur Erfassung eines VTE-Rezidivs wurde vom 01.09.2006 bis 31.03.2007 ein zweiter Fragebogen zugesandt. In diesem zweiten Fragebogen wurden die Daten hinsichtlich Therapie nach Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie, neu aufgetretener VTE-Ereignisse, Umstände, Lokalisation und Therapie der Rezidivthrombose und/oder Lungenarterienembolie, sowie Vorerkrankungen erneut abgefragt. Bei fehlender Rücksendung des Fragebogens wurden Patienten telefonisch kontaktiert.

2.4 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat das Studienprotokoll mit der Studiennummer 3621 geprüft und genehmigt.

3. Ergebnisse

Das Patientenkollektiv wurde bezüglich der thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A untersucht. Die Rezidivraten einer venösen Thromboembolie wurden für das Kollektiv der Patienten mit spontanem VTE-Rezidiv oder keinem Rezidivereignis berechnet (weitere Details siehe Kapitel 2.2 Patientenkollektiv).

Die Berechnung der spontanen VTE-Rezidivraten erfolgte in drei Kollektiven und jeweils verschiedenen Subgruppen. Das 1. Kollektiv umfasst Patienten mit spontanem und nicht-spontanem Erstereignis einer venösen Thromboembolie („Gesamtkollektiv“), das 2. Kollektiv umfasst Patienten mit spontanem Erstereignis einer venösen Thromboembolie und das 3. Kollektiv umfasst Patienten mit nicht spontanem Erstereignis einer venösen Thromboembolie. Von einer nicht spontanen venösen Thromboembolie spricht man, wenn ein Auslöser vorliegt, wie z.B. Operation, Immobilisation, hormonelle östrogenhaltige Antikonzeption oder Schwangerschaft.

Die Daten werden innerhalb der genannten Kollektive in folgenden Subgruppen dargestellt:

- Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (Kapitel 3.1)
- Homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (Kapitel 3.2)
- Heterozygote Prothrombinmutation G20210A (Kapitel 3.3)
- Homozygote Prothrombinmutation G20210A (Kapitel 3.4)
- Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (Kapitel 3.5)
- Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (Kapitel 3.6)

Es erfolgt jeweils die Darstellung für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten, für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie und für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie. Patienten ohne VTE-Rezidiv sind in den Analysen jeweils enthalten (zensiert zum Ende des Beobachtungszeitraums). Im Text

werden die absoluten VTE-Rezidivraten und relativen VTE-Rezidivrisiken (Hazard Ratio) für die jeweiligen Risikofaktoren dargestellt. Die Details mit den absoluten VTE-Rezidivraten für die Patienten- und Kontrollgruppen finden sich in den Tabellen.

Die Graphiken zeigen den Überlebensfunktionsschätzwert (d.h. die Zeit ohne Rezidivthrombose und/oder Lungenarterienembolie) der unterschiedlichen genetischen Varianten der thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A. Die Resultate der Berechnungen beruhen auf der Gesamtbeobachtungszeit. Die graphische Darstellung beschränkt sich aufgrund von Relevanz und Übersichtlichkeit auf das Intervall bis 20 Jahre nach Erstereignis der Thrombose und/oder Lungenarterienembolie. Aufgrund der wenigen Ereignisse ab dem 10 Beobachtungsjahr halten wird den Beobachtungszeitraum der ersten 10 Jahre für den relevanten Beobachtungszeitraum. Dargestellt wird der Prozentsatz der Patienten ohne VTE-Rezidivereignis („Survival Probability“) über die Zeit (100% zum Zeitpunkt 0 Monate, d.h. zum Zeitpunkt der Beendigung der Antikoagulation). Im unteren Teil der Graphiken erfolgt die Angabe der noch im statistischen Modell enthaltenen/auswertbaren Patienten (patients at risk) in Abhängigkeit von der Zeit (Jahre) nach Beendigung der Antikoagulation und in Abhängigkeit vom bewerteten Risikofaktor (z.B. Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A). Die graphische Darstellung zeigt die beobachteten Rezidivraten ohne Berücksichtigung einer multivariablen Korrektur (Adjustierung). Die adjustierten Hazard Ratios finden sich in den Tabellen.

3.1 Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

3.1.1 Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie ist im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit 4,68%/Jahr im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation am höchsten und fällt danach kontinuierlich ab. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 3,90%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 2,99%/Jahr (siehe Tabelle 5). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 2,56%/Jahr.

Die genannten Rezidivraten liegen bei Trägern einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A signifikant um 31% höher (Hazard Ratio 1,31 ohne Adjustierung; $P = 0,04$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) resultiert ein signifikant um 33% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,33; $P = 0,03$).

In der graphischen Detailbetrachtung zeigt sich im Vergleich zwischen heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A positiven und Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A negativen Individuen in den ersten drei Beobachtungsjahren ohne Antikoagulation kein relevanter Unterschied in den Rezidivraten (Abb. 1). Erst in den darauf folgenden Jahren ergibt sich die oben genannte signifikant erhöhte Rezidivrate bei Trägern einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A.

Tabelle 5: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Monate*	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A heterozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡
0-12	4,68 / 6,63	4,68 / 6,63	5,69 / 5,11	5,69 / 5,11
0-24	8,84 / 11,34	4,42 / 5,67	9,48 / 8,80	4,74 / 4,40
0-60	19,49 / 19,65	3,90 / 3,93	15,07 / 15,40	3,01 / 3,08
0-120	34,25 / 35,40	3,43 / 3,54	27,00 / 28,30	2,70 / 2,83
0-240	59,84 / 59,60	2,99 / 2,98	45,78 / 49,60	2,29 / 2,48

Hazard Ratio§ (95% CI)		P-Wert
1,31 (1,01 - 1,70)	univariat	0,04
1,27 (0,98 - 1,65)¶	adjustiert 1¶	0,08¶
1,33 (1,03 - 1,74)¶¶	adjustiert 2¶¶	0,03¶¶

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

¶¶ korrigiert nach Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan)

** Individuen mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, Prothrombinmutation G20210A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

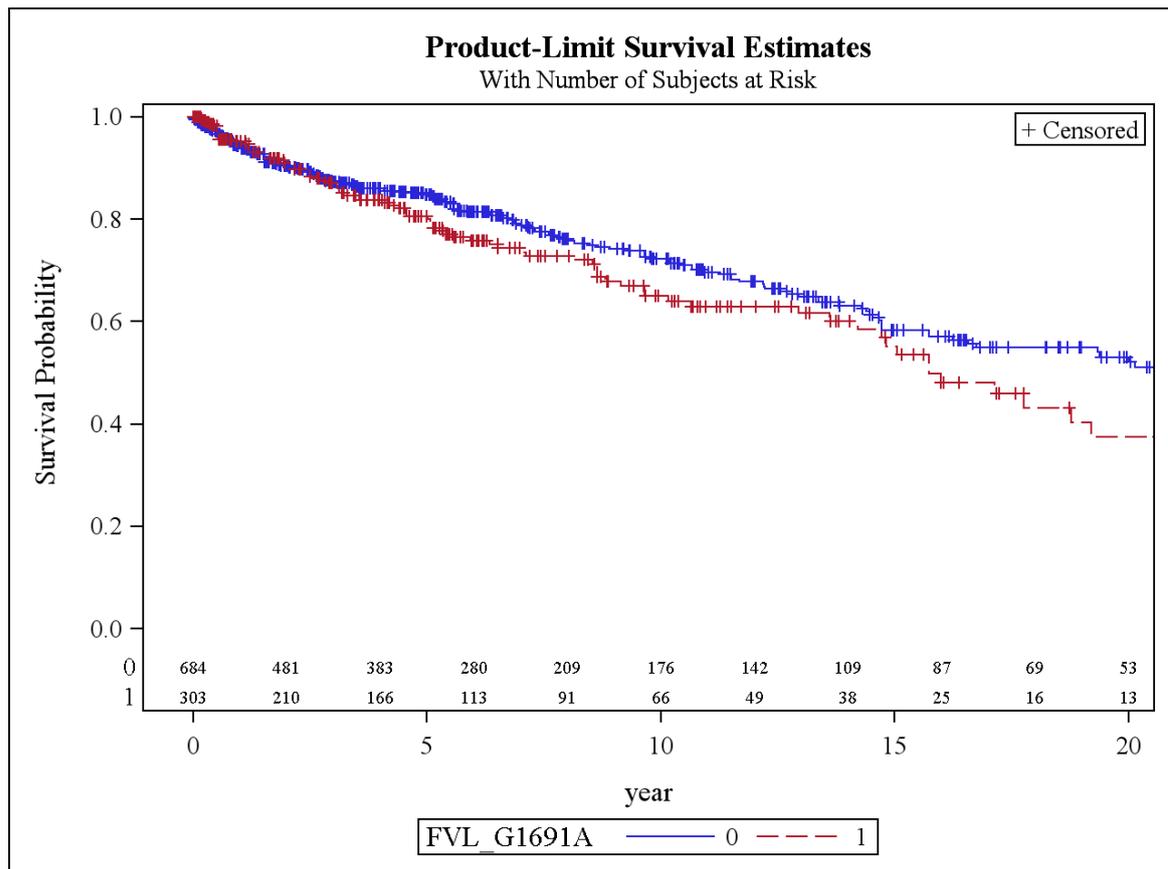


Abb. 1: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.1.2 Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie liegt im Patientenkollektiv der VTE-Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und nicht spontanem VTE-Erstereignis im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation bei 2,66/Jahr. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 2,44%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 2,31%/Jahr (siehe Tabelle 6). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 1,85%/Jahr.

Die genannten Rezidivraten zeigen bei Trägern einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit stattgehabtem nicht spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A mit nicht spontanem VTE-Erstereignis ein signifikant um 80% erhöhtes VTE-Rezidivrisiko (Hazard Ratio 1,80 ohne Adjustierung; $P < 0,01$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses resultiert ein signifikant um 75% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,75; $P < 0,01$).

In der graphischen Detailbetrachtung zeigt sich im Vergleich zwischen heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A positiven und Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A negativen Individuen mit nicht spontanem VTE-Erstereignis in den ersten drei Beobachtungsjahren ohne Antikoagulation kein relevanter Unterschied in den Rezidivraten (Abb. 2). Erst in den darauf folgenden Jahren ergeben sich die oben genannten signifikant erhöhten Rezidivraten bei Trägern einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit nicht spontanem VTE-Erstereignis.

Tabelle 6: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A heterozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡
0-12	2,66 / 3,62	2,66 / 3,62	2,13 / 2,02	2,13 / 2,02
0-24	5,12 / 7,16	2,56 / 3,58	4,60 / 4,04	2,30 / 2,02
0-60	12,21 / 11,85	2,44 / 2,37	6,43 / 6,75	1,29 / 1,35
0-120	27,70 / 28,30	2,77 / 2,83	15,79 / 16,90	1,58 / 1,69
0-240	46,18 / 50,00	2,31 / 2,50	30,17 / 31,80	1,51 / 1,59

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
1,80 (1,22 - 2,66)	univariat	< 0,01
1,75 (1,17 - 2,61) [¶]	adjustiert 1 [¶]	< 0,01 [¶]
entfällt	adjustiert 2	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

** Individuen mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, Prothrombinmutation G20210A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

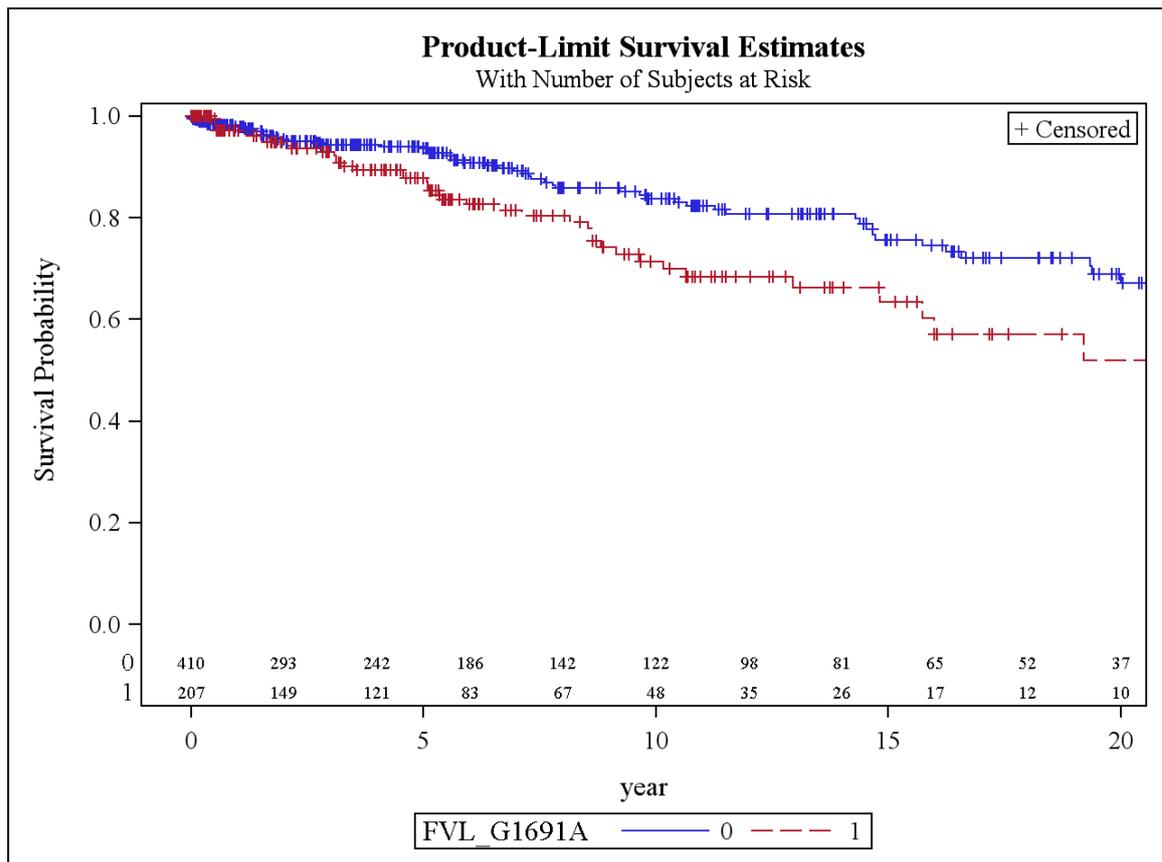


Abb. 2: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.1.3 Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie ist im Patientenkollektiv der VTE-Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und spontanem VTE-Erstereignis mit 8,94%/Jahr im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation am höchsten und fällt danach kontinuierlich ab. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 7,00%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 4,07%/Jahr (siehe Tabelle 7). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 3,32%/Jahr.

Die genannten Rezidivraten liegen bei Trägern einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit stattgehabtem spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A mit spontanem VTE-Erstereignis um nominal (nicht signifikant) 17% höher ($P = 0,39$; Hazard Ratio 1,17 ohne Adjustierung). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses resultiert ein nominal um 11% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,11; $P = 0,59$).

In der graphischen Detailbetrachtung zeigt sich im Vergleich zwischen heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A positiven und Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A negativen Individuen mit spontanem VTE-Erstereignis in den ersten drei Beobachtungsjahren ohne Antikoagulation kein relevanter Unterschied in den Rezidivraten (Abb. 3). Der Unterschied in den nominal erhöhten Rezidivraten bei Trägern einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit spontanem VTE-Erstereignis ergibt sich erst im weiteren Verlauf bis ungefähr zum 10. Beobachtungsjahr. Dieser geht im weiteren Beobachtungszeitraum durch die Konvergenz der Kurven wieder verloren.

Tabelle 7: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A heterozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡
0-12	8,94 / 12,00	8,94 / 12,00	10,89 / 10,34	10,89 / 10,34
0-24	16,63 / 18,98	8,32 / 9,49	16,50 / 16,44	8,25 / 8,22
0-60	35,01 / 35,10	7,00 / 7,02	27,21 / 30,80	5,44 / 6,16
0-120	48,23 / 50,90	4,82 / 5,09	42,89 / 45,40	4,29 / 4,54
0-240	81,44 / 81,80	4,07 / 4,09	67,99 / 75,80	3,40 / 3,79

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
1,17 (0,82 - 1,68)	univariat	0,39
1,11 (0,77 - 1,58) [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,59 [¶]
entfällt	adjustiert 2	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

** Individuen mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, Prothrombinmutation G20210A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

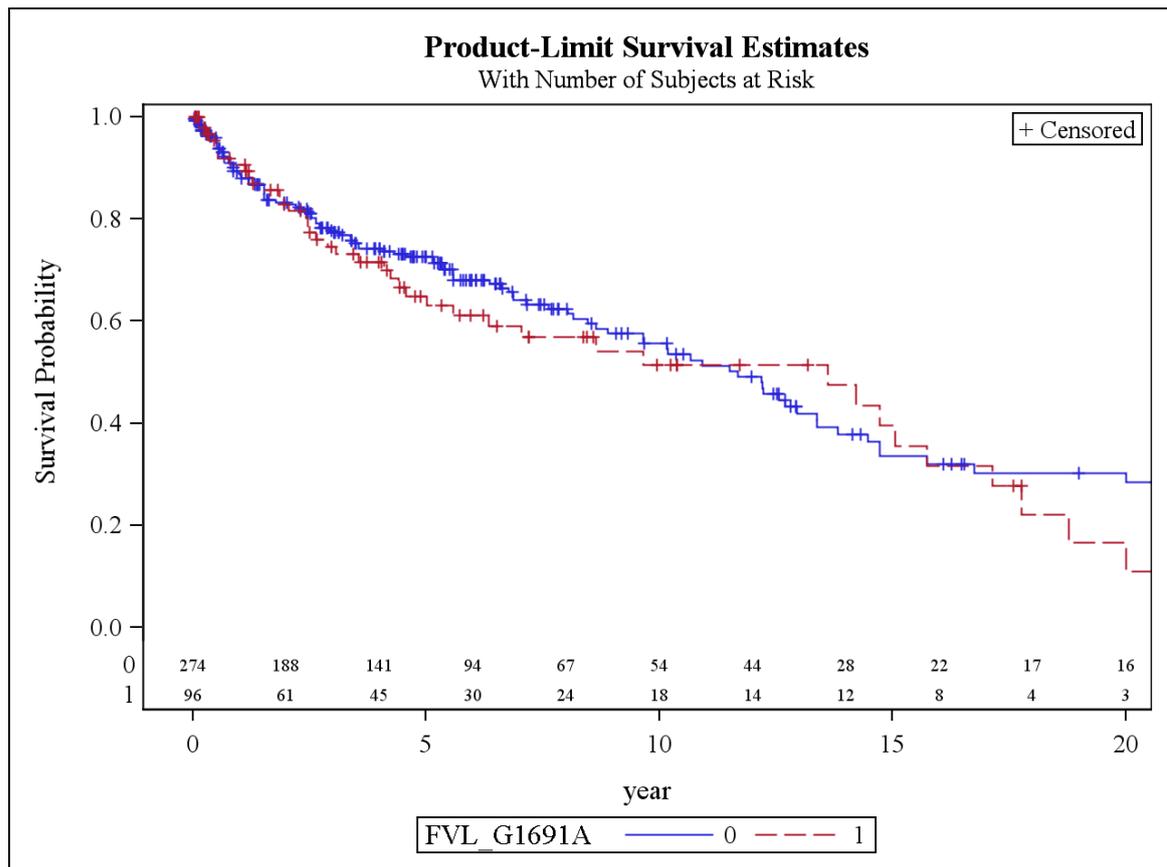


Abb. 3: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

Der Einfluss der heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko ist in der Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis geringer ausgeprägt als in der Subgruppe mit nicht spontanem VTE-Erstereignis (Hazard Ratio 1,11; $P = 0,59$ vs. 1,75; $P < 0,01$ nach Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses).

3.2 Homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

3.2.1 Einfluss einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie ist im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit 11,76%/Jahr im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation am höchsten und fällt danach kontinuierlich ab. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 6,11%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 2,73%/Jahr (siehe Tabelle 8). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 1,82%/Jahr.

Die genannten Rezidivraten liegen bei Trägern einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A um nominal (nicht signifikant) 50% höher (Hazard Ratio 1,50 ohne Adjustierung; $P = 0,22$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) resultiert ein signifikant um ca. 2,3fach erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 2,27; $P = 0,01$).

In der graphischen Detailbetrachtung zeigen sich im Vergleich zwischen homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A positiven und Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A negativen Individuen über die gesamten Beobachtungsjahre die oben genannten nominal höheren Rezidivraten bei Trägern einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (Abb. 4).

Tabelle 8: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Monate*	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A homozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡
0-12	11,76 / 8,86	11,76 / 8,86	5,69 / 6,02	5,69 / 6,02
0-24	15,97 / 15,04	7,99 / 7,52	9,47 / 10,32	4,74 / 5,16
0-60	30,56 / 22,65	6,11 / 4,53	15,07 / 15,80	3,01 / 3,16
0-120	36,34 / 39,00	3,63 / 3,90	27,00 / 28,10	2,70 / 2,81
0-240	54,53 / 62,80	2,73 / 3,14	45,78 / 48,00	2,29 / 2,40

Hazard Ratio§ (95% CI)		P-Wert
1,50 (0,79 - 2,83)	univariat	0,22
1,82 (0,96 - 3,46)¶	adjustiert 1¶	0,07¶
2,27 (1,19 - 4,36)¶¶	adjustiert 2¶¶	0,01¶¶

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

¶¶ korrigiert nach Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan)

** Individuen mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, Prothrombinmutation G20210A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

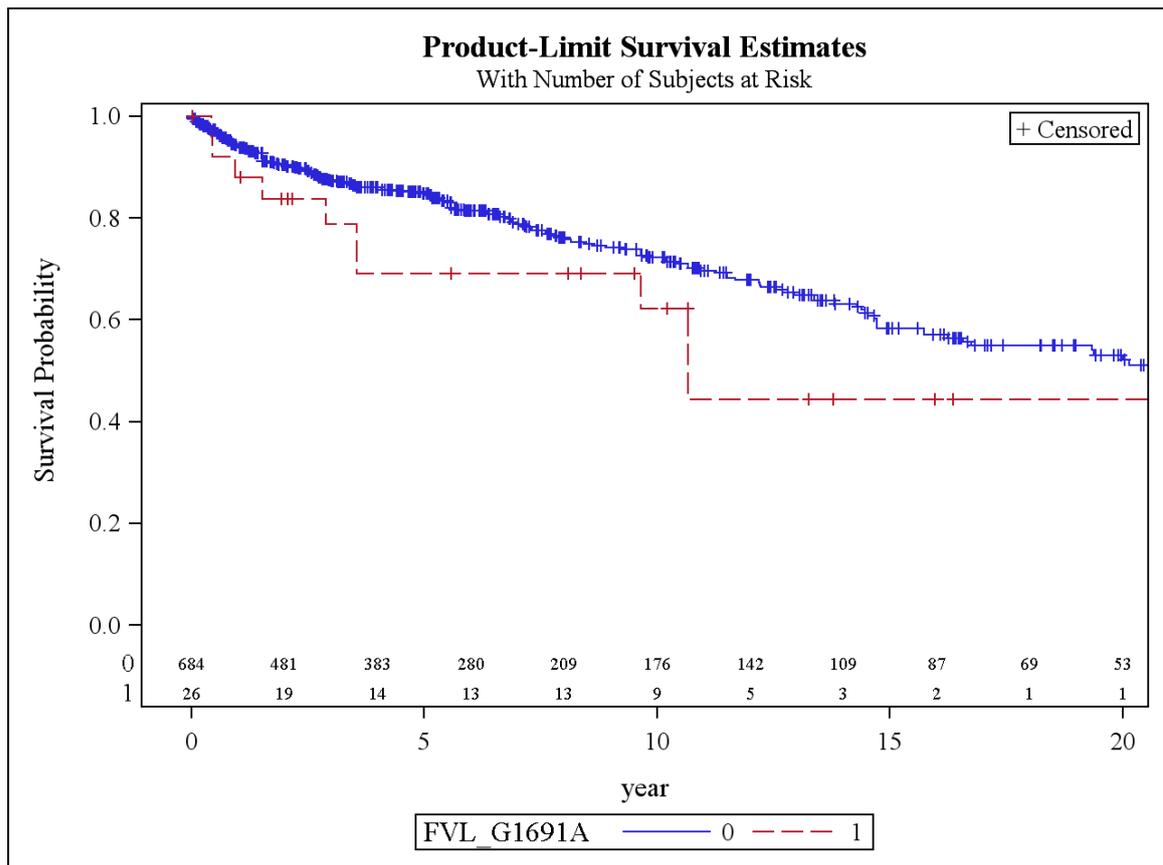


Abb. 4: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.2.2 Einfluss einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie ist im Patientenkollektiv der VTE-Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und nicht spontanem VTE-Erstereignis mit 5,56%/Jahr im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation am höchsten und fällt danach kontinuierlich ab. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 2,46%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 1,68%/Jahr (siehe Tabelle 9). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 1,33%/Jahr.

Die genannten Rezidivraten zeigen bei Trägern einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit stattgehabtem nicht spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A mit nicht spontanem VTE-Erstereignis ein nominal (nicht signifikant) um 27% erhöhtes VTE-Rezidivrisiko (Hazard Ratio 1,27 ohne Adjustierung; $P = 0,64$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses resultiert ein nominal um 34% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,34; $P = 0,57$).

In der graphischen Detailbetrachtung zeigen sich im Vergleich zwischen homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A positiven und Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A negativen Individuen mit nicht spontanem VTE-Erstereignis die oben genannten nominal höheren Rezidivraten (Abb. 5).

Tabelle 9: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A homozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡
0-12	5,56 / 3,14	5,56 / 3,14	2,13 / 2,48	2,13 / 2,48
0-24	5,56 / 6,20	2,78 / 3,10	4,60 / 4,90	2,30 / 2,45
0-60	12,30 / 8,50	2,46 / 1,70	6,43 / 6,75	1,29 / 1,35
0-120	20,27 / 20,50	2,03 / 2,05	15,79 / 16,50	1,58 / 1,65
0-240	33,56 / 38,80	1,68 / 1,94	30,17 / 32,00	1,51 / 1,60

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
1,27 (0,46 - 3,52)	univariat	0,64
1,34 (0,48 - 3,72) [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,57 [¶]
entfällt	adjustiert 2	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

** Individuen mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, Prothrombinmutation G20210A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

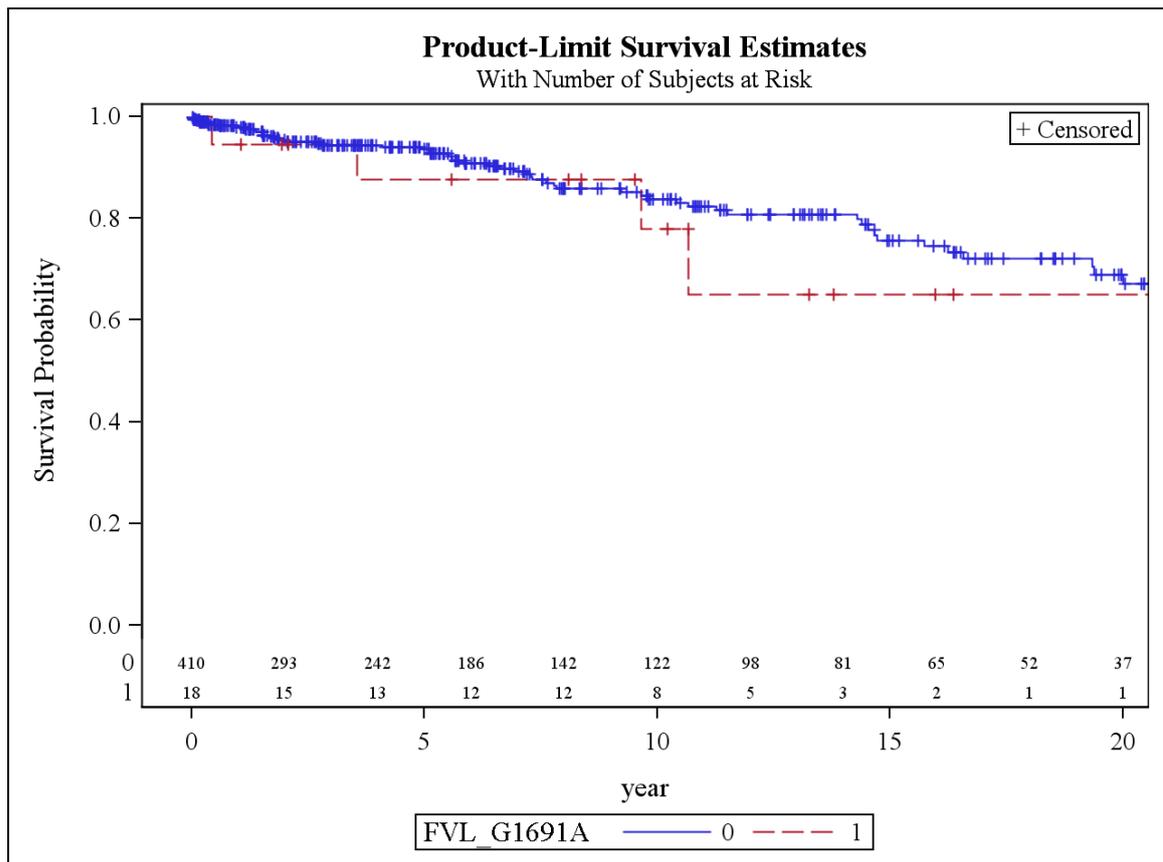


Abb. 5: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.2.3 Einfluss einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie ist im Patientenkollektiv der VTE-Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und spontanem VTE-Erstereignis mit 26,67%/Jahr im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation am höchsten und fällt danach kontinuierlich ab. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 15,81%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren bei durchschnittlich 7,91%/Jahr (siehe Tabelle 10). Nach einem Beobachtungszeitraum von ca. 11 Jahren ohne Antikoagulation haben 100% der Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und spontanem VTE-Erstereignis ein Rezidiv einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie erlitten.

Die genannten Rezidivraten sind bei Trägern einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit stattgehabtem spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A mit spontanem VTE-Erstereignis signifikant um das ca. 3,5fache höher (Hazard Ratio 3,51 ohne Adjustierung; $P < 0,01$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses resultiert ein signifikant um ca. 3,8fach erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 3,84; $P < 0,01$).

In der graphischen Detailbetrachtung zeigt sich im Vergleich zwischen homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A positiven und Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A negativen Individuen mit spontanem VTE-Erstereignis von Beginn des Beobachtungszeitraums ohne Antikoagulation der signifikante Unterschied in den Rezidivraten (Abb. 6).

Tabelle 10: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A homozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡
0-12	26,67 / 33,81	26,67 / 33,81	10,89 / 11,06	10,89 / 11,06
0-24	41,33 / 52,38	20,67 / 26,19	16,50 / 18,40	8,25 / 9,20
0-60	79,05 / 74,00	15,81 / 14,80	27,21 / 30,10	5,44 / 6,02
0-120	79,05 / 89,90	7,91 / 8,99	42,89 / 45,40	4,29 / 4,54
0-240	100,00 / 100,00	- / 5,00	67,99 / 83,00	3,40 / 4,15

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
3,51 (1,53 - 8,05)	univariat	< 0,01
3,84 (1,66 - 8,88) [¶]	adjustiert 1 [¶]	< 0,01 [¶]
entfällt	adjustiert 2	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

** Individuen mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, Prothrombinmutation G20210A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

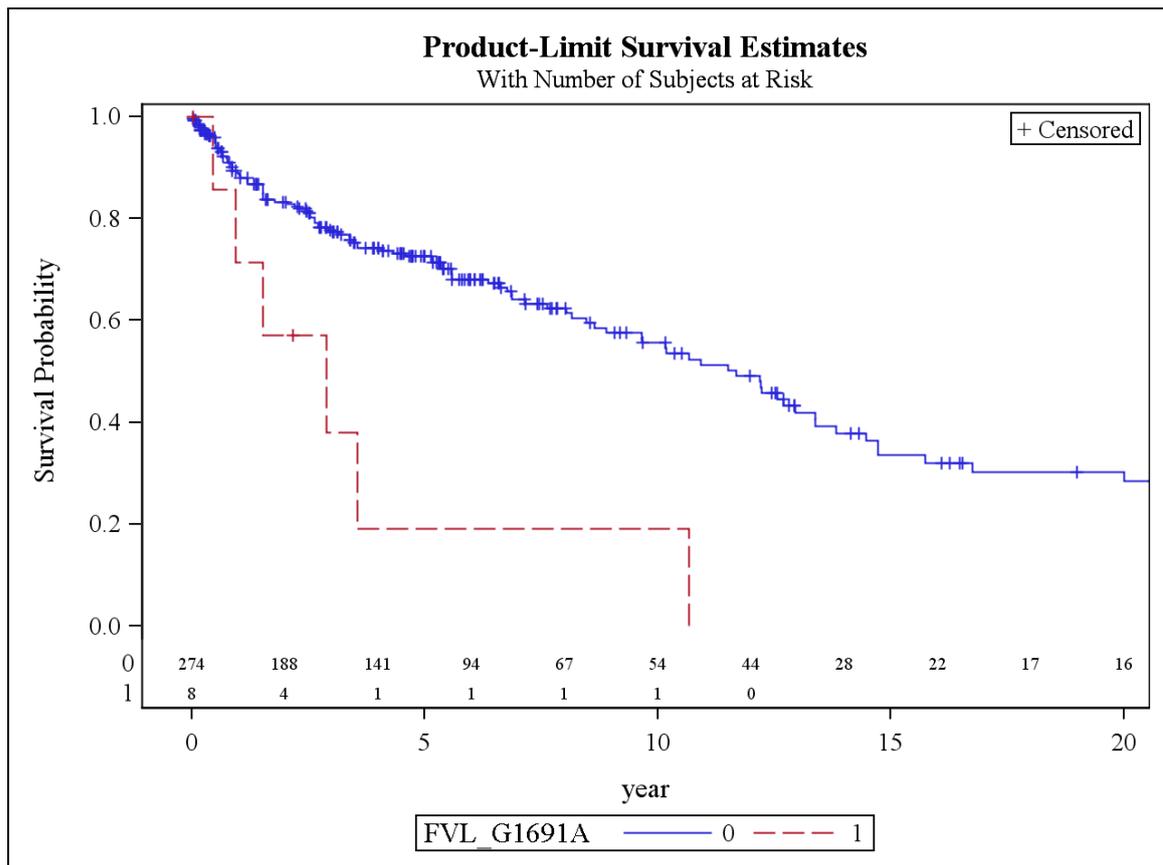


Abb. 6: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

Der Einfluss der homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko ist in der Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis stärker ausgeprägt als in der Subgruppe mit nicht spontanem VTE-Erstereignis (Hazard Ratio 3,84; $P < 0,01$ vs. 1,34; $P = 0,57$ nach Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses).

3.3 Heterozygote Prothrombinmutation G20210A

3.3.1 Einfluss einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie liegt im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten mit heterozygoter Prothrombinmutation G20210A im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation bei 3,28%/Jahr. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 3,96%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 2,59%/Jahr (siehe Tabelle 11). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 3,21%/Jahr.

Die genannten Rezidivraten liegen bei Trägern einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A im Vergleich zu Individuen ohne Prothrombinmutation G20210A und ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A um nominal (nicht signifikant) 19% höher (Hazard Ratio 1,19 ohne Adjustierung; $P = 0,48$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) resultiert ein um nominal 30% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,30; $P = 0,28$).

Die fehlende signifikante Assoziation spiegelt sich in dem überlappenden Kurvenverlauf wieder (Abb. 7).

Tabelle 11: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Monate*	Prothrombinmutation G20210A heterozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%) beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	kumulative VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]
0-12	3,28 / 6,55	3,28 / 6,55	5,69 / 5,55	5,69 / 5,55
0-24	8,51 / 11,28	4,26 / 5,64	9,47 / 9,58	4,74 / 4,79
0-60	19,78 / 18,25	3,96 / 3,65	15,07 / 15,60	3,01 / 3,12
0-120	19,78 / 31,30	1,98 / 3,13	27,00 / 27,20	2,70 / 2,72
0-240	51,87 / 54,60	2,59 / 2,73	45,78 / 48,40	2,29 / 2,42

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
1,19 (0,74 - 1,91)	univariat	0,48
1,17 (0,73 - 1,89) [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,51 [¶]
1,30 (0,81 - 2,10)	adjustiert 2	0,28

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| korrigiert nach Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan)

** Individuen mit homozygoter Prothrombinmutation G20210A, Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

3.3.2 Einfluss einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie liegt im Patientenkollektiv der VTE-Patienten mit heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und nicht spontanem VTE-Erstereignis bei 2,44%/Jahr im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 1,04%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 1,91%/Jahr (siehe Tabelle 12). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko ungewöhnlicher Weise mit 3,30%/Jahr höher als in den ersten 5. Beobachtungsjahren.

Die genannten Rezidivraten zeigen bei Trägern einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A mit stattgehabtem nicht spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Prothrombinmutation G20210A und ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit nicht spontanem VTE-Erstereignis ein um nominal (nicht signifikant) 34% erhöhtes Thromboserezidivrisiko (Hazard Ratio 1,34 ohne Adjustierung; $P = 0,44$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses resultiert ein um nominal 23% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,23; $P = 0,59$).

In der graphischen Detailbetrachtung zeigt sich im Vergleich zwischen heterozygoten Prothrombinmutation G20210A positiven und Prothrombinmutation G20210A und Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativen Individuen mit nicht spontanem VTE-Erstereignis kein relevanter Unterschied in den Rezidivraten (Abb. 8).

Tabelle 12: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Prothrombinmutation G20210A heterozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%) beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	kumulative VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]
0-12	2,44 / 3,05	2,44 / 3,05	2,13 / 2,29	2,13 / 2,29
0-24	2,44 / 5,98	1,22 / 2,99	4,60 / 4,50	2,30 / 2,25
0-60	5,19 / 8,20	1,04 / 1,64	6,43 / 6,20	1,29 / 1,24
0-120	5,19 / 19,30	0,52 / 1,93	15,79 / 14,80	1,58 / 1,48
0-240	38,17 / 40,06	1,91 / 2,03	30,17 / 32,20	1,51 / 1,61

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
1,34 (0,64 - 2,81)	univariat	0,44
1,23 (0,58 - 2,62) [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,59 [¶]
entfällt	adjustiert 2	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Erstthrombose

|| zusätzliche Korrektur auf Art der Erstthrombose (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (Erstthrombose spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

** Individuen mit homozygoter Prothrombinmutation G20210A, Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

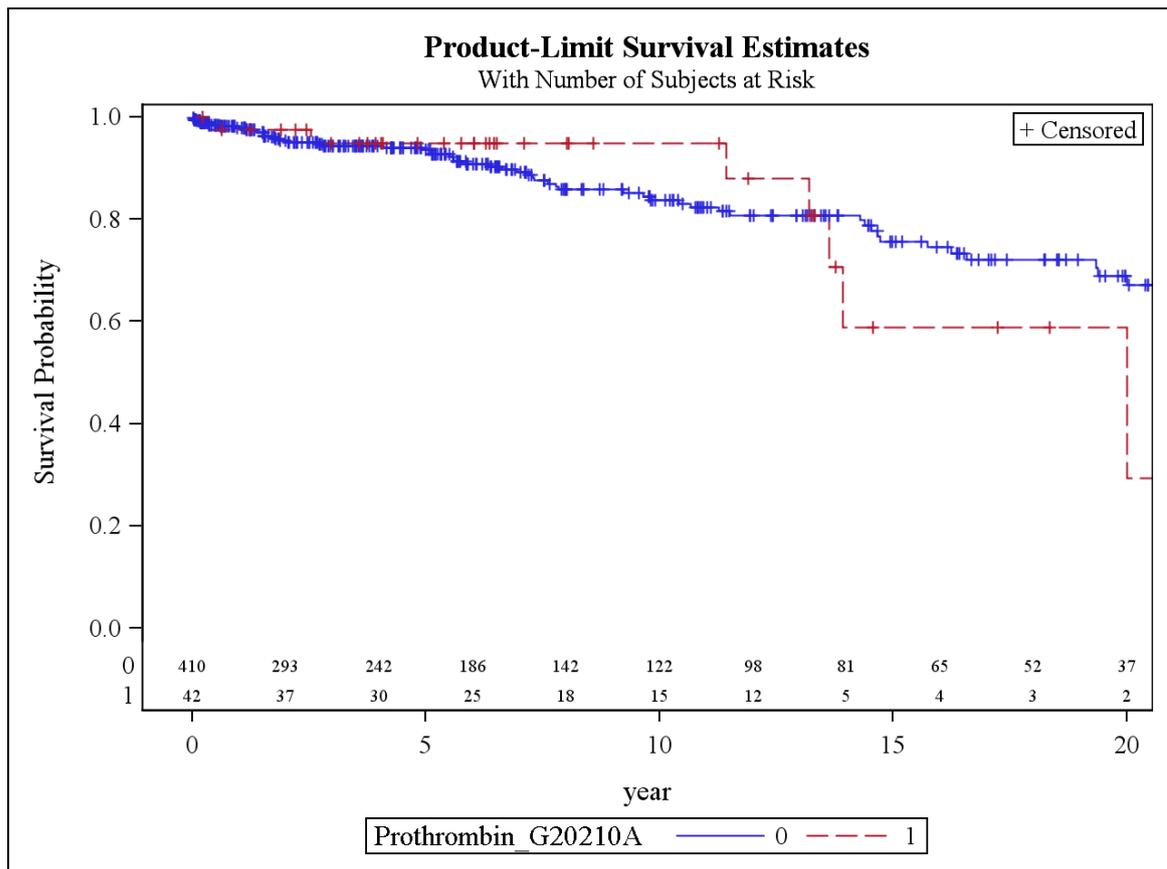


Abb. 8: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.3.3 Einfluss einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie liegt im Patientenkollektiv der VTE-Patienten mit heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und spontanem VTE-Erstereignis bei 5,00%/Jahr im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 10,00%/Jahr und damit ungewöhnlicher Weise höher als im ersten Beobachtungsjahr. Im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei durchschnittlich 3,93%/Jahr (siehe Tabelle 13). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 2,86%/Jahr.

Die genannten Rezidivraten liegen bei Trägern einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A mit stattgehabtem spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Prothrombinmutation G20210A und ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit spontanem VTE-Erstereignis um nominal (nicht signifikant) 42% höher (Hazard Ratio 1,42 ohne Adjustierung; $P = 0,27$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses resultiert ein um nominal 40% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,40; $P = 0,30$).

In der graphischen Detailbetrachtung zeigt sich im Vergleich zwischen heterozygoten Prothrombinmutation G20210A positiven und Prothrombinmutation G20210A und Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativen Individuen mit spontanem VTE-Erstereignis in den ersten zwei Beobachtungsjahren ohne Antikoagulation kein relevanter Unterschied in den Rezidivraten (Abb. 9). In den darauf folgenden Jahren ergeben sich die oben genannten nominal höheren Rezidivraten bei Trägern einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A mit spontanem VTE-Erstereignis.

Tabelle 13: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Prothrombinmutation G20210A heterozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%) beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	kumulative VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]
0-12	5,00 / 14,56	5,00 / 14,56	10,89 / 10,50	10,89 / 10,50
0-24	21,30 / 23,24	10,65 / 11,62	16,50 / 17,00	8,25 / 8,50
0-60	50,02 / 41,15	10,00 / 8,23	27,21 / 30,95	5,44 / 6,19
0-120	50,02 / 57,90	5,00 / 5,79	42,89 / 45,40	4,29 / 4,54
0-240	78,58 / 97,00	3,93 / 4,85	67,99 / 82,60	3,40 / 4,13

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
1,42 (0,76 - 2,65)	univariat	0,27
1,40 (0,75 - 2,62) [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,30 [¶]
entfällt	adjustiert 2	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

** Individuen mit homozygoter Prothrombinmutation G20210A, Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

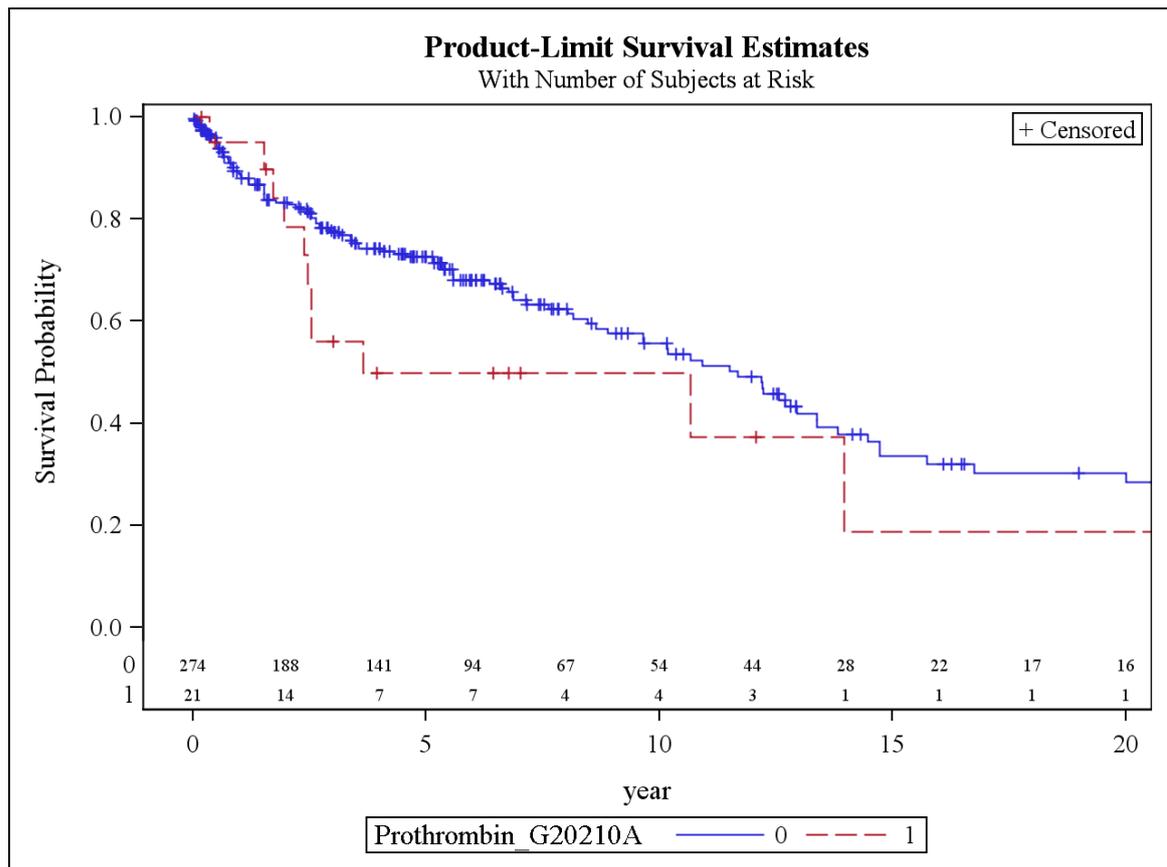


Abb. 9: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

Zusammenfassend findet sich weder in der Subgruppe der Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis noch in der Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis ein signifikanter Einfluss der heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das Rezidivrisiko (Hazard Ratio 1,23; $P = 0,59$ vs. 1,40; $P = 0,30$ nach Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses).

3.4 Homozygote Prothrombinmutation G20210A

3.4.1 Einfluss einer homozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Im Gesamtkollektiv der Patienten mit homozygoter Prothrombinmutation G20210A befindet sich nur ein Individuum, welches über einen Zeitraum von vier Jahren nach Beendigung der Antikoagulation beobachtet wurde. Zu einem Rezidiv einer tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie kam es während dieses Beobachtungszeitraums nicht. Eine Bewertung ist daher nicht möglich. Die graphische Darstellung erfolgt in Abb. 10.

Die nachfolgend aufgeführten Rezidivraten (siehe Tabelle 14) beziehen sich auf Individuen im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten, welche sowohl für Prothrombinmutation G20210A (heterozygot oder homozygot) als auch für Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (heterozygot oder homozygot) negativ sind.

Tabelle 14: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Monate*	Prothrombinmutation G20210A homozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%) beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	kumulative VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]
0-12	0,00/0,00	0,00/0,00	5,69 / 5,87	5,69 / 5,87
0-24	0,00/0,00	0,00/0,00	9,47 / 10,20	4,74 / 5,10
0-60	- / -	- / -	15,07 / 15,40	3,01 / 3,08
0-120	- / -	- / -	27,00 / 28,20	2,70 / 2,82
0-240	- / -	- / -	45,78 / 48,20	2,29 / 2,41

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
0,00	univariat	0,98
0,00 [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,98 [¶]
0,00	adjustiert 2	0,98

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| korrigiert nach Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan)

** Individuen mit heterozygoter Prothrombinmutation G20210A, Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

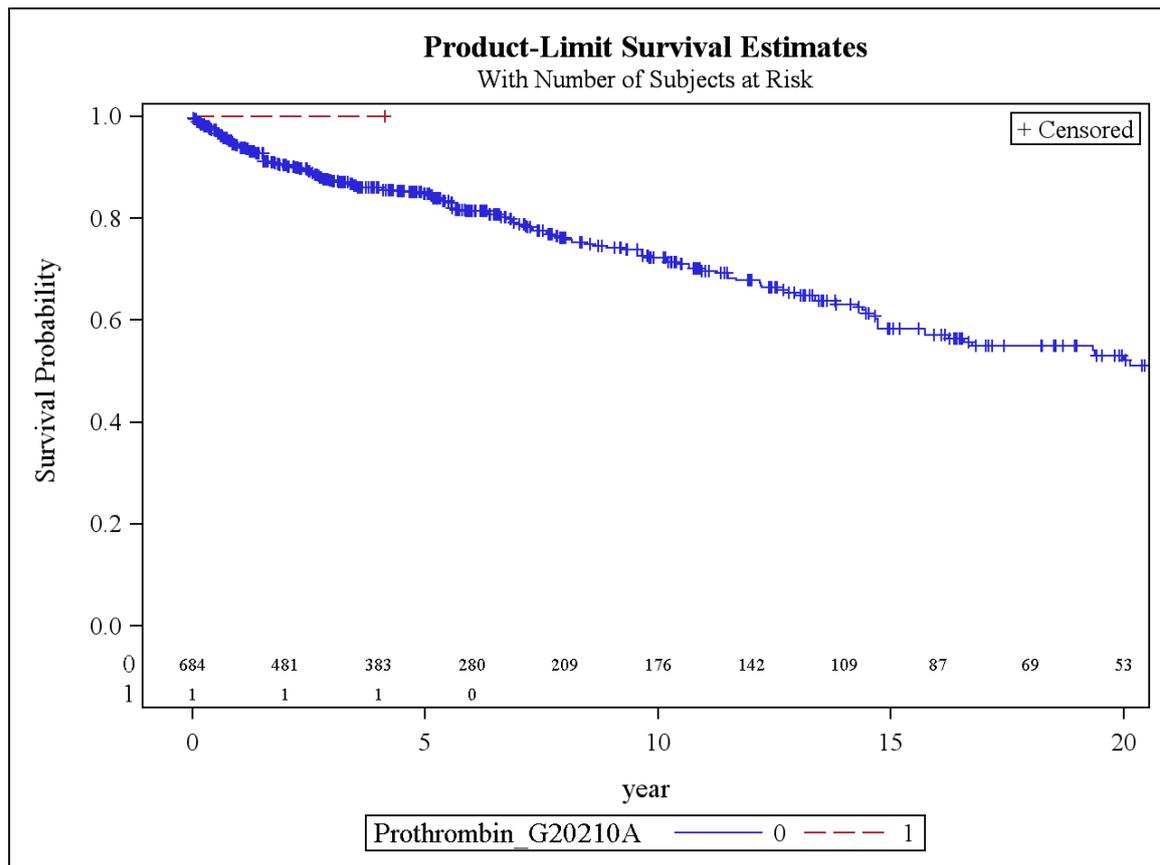


Abb. 10: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Prothrombinmutation G20210A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.4.2 Einfluss einer homozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Im Kollektiv der Patienten mit homozygoter Prothrombinmutation G20210A und nicht spontanem VTE-Erstereignis befindet sich nur ein Individuum, welches über einen Zeitraum von vier Jahren nach Beendigung der Antikoagulation beobachtet wurde. Zu einem Rezidiv einer tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie kam es während dieses Beobachtungszeitraums nicht. Eine Bewertung ist daher nicht möglich. Die graphische Darstellung erfolgt in Abb. 11.

Die nachfolgend aufgeführten Rezidivraten (siehe Tabelle 15) beziehen sich auf Individuen im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie, welche sowohl für Prothrombinmutation G20210A (heterozygot oder homozygot) als auch für Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (heterozygot oder homozygot) negativ sind.

Tabelle 15: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Prothrombinmutation G20210A homozygot**		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%) beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	kumulative VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	jährliche VTE-Rezidivrate in % beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]
0-12	0,00/0,00	0,00/0,00	2,13 / 2,32	2,13 / 2,32
0-24	0,00/0,00	0,00/0,00	4,60 / 4,90	2,30 / 2,45
0-60	- / -	- / -	6,43 / 6,55	1,29 / 1,31
0-120	- / -	- / -	15,79 / 16,40	1,58 / 1,64
0-240	- / -	- / -	30,17 / 32,00	1,51 / 1,60

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
0,00	univariat	0,99
0,00 [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,99 [¶]
entfällt	adjustiert 2	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

** Individuen mit heterozygoter Prothrombinmutation G20210A, Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (heterozygot oder homozygot) oder einem Kombinationsdefekt wurden ausgeschlossen

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

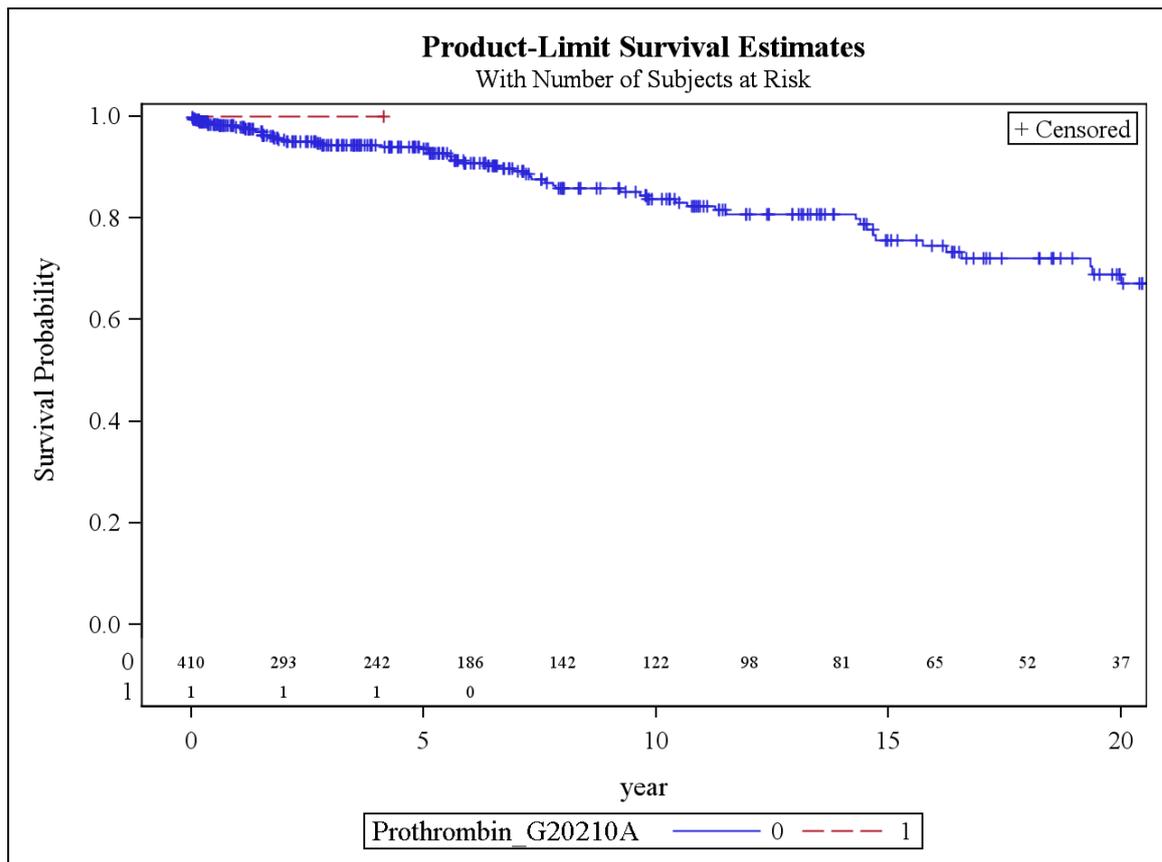


Abb. 11: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach homozygoter Prothrombinmutation G20210A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.4.3 Einfluss einer homozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie gab es kein Individuum mit einer homozygoten Prothrombinmutation G20210A, so dass es für diese genetische Variante keine Auswertung gibt.

3.5 Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A

3.5.1 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie liegt im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten mit einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation bei 4,44%/Jahr. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 3,14%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 1,70%/Jahr (siehe Tabelle 16). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 1,10%/Jahr.

Die genannten Rezidivraten liegen bei Trägern eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A nicht signifikant höher (Hazard Ratio 0,88 ohne Adjustierung; $P = 0,74$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) resultiert ein um nominal (nicht signifikant) 40% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,40; $P = 0,40$).

In der graphischen Detailbetrachtung zeigt sich im Vergleich zwischen Trägern eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und

heterozygoter Prothrombinmutation G20210A mit Prothrombinmutation G20210A und Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativen Individuen kein signifikanter Unterschied in den Rezidivraten (Abb. 12).

Tabelle 16: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Monate	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A heterozygot und Prothrombinmutation G20210A heterozygot		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]
0-12	4,44 / 5,17	4,44 / 5,17	5,69 / 5,85	5,69 / 5,85
0-24	9,22 / 9,08	4,61 / 4,54	9,47 / 10,24	4,74 / 5,12
0-60	15,71 / 13,75	3,14 / 2,75	15,07 / 15,45	3,01 / 3,09
0-120	23,04 / 25,30	2,30 / 2,53	27,00 / 28,20	2,70 / 2,82
0-240	34,03 / 43,60	1,70 / 2,18	45,78 / 47,80	2,29 / 2,39

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
0,88 (0,41 - 1,88)	univariat	0,74
1,38 (0,64 - 2,99) [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,42 [¶]
1,40 (0,64 - 3,06)	adjustiert 2	0,40

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| korrigiert nach Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan)

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

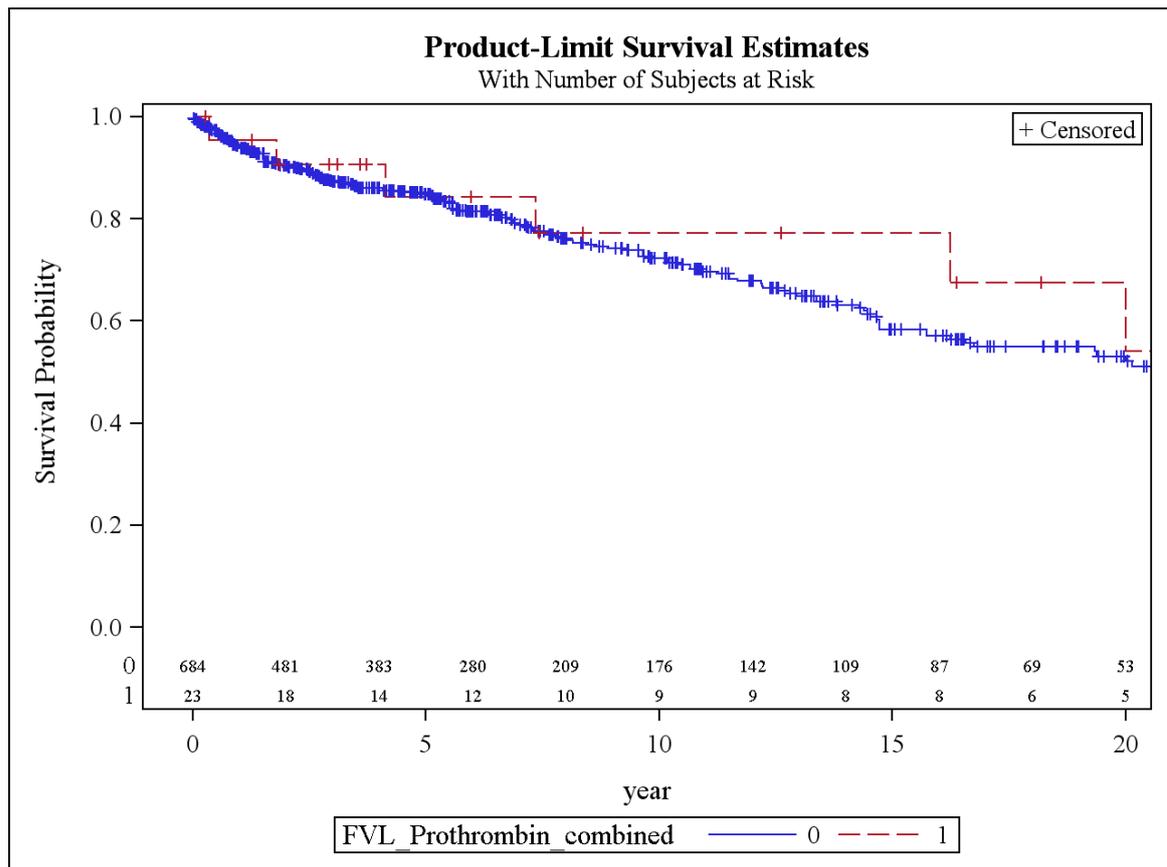


Abb. 12: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.5.2 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis und einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A kommt es im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation zu keinem Rezidivereignis einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das spontane VTE-Rezidivrisiko bei einer durchschnittlichen Rezidivrate von 2,89%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 0,72%/Jahr (siehe Tabelle 17). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 0%/Jahr, da es in diesem Zeitraum zu keinem Rezidiv einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie kam.

Die genannten Rezidivraten liegen bei Trägern eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und stattgehabtem nicht spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A mit nicht spontanem VTE-Erstereignis nicht signifikant höher (Hazard Ratio 0,85 ohne Adjustierung; $P = 0,79$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses resultiert ein um nominal (nicht signifikant) 23% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,23; $P = 0,73$).

Die fehlende signifikante Assoziation spiegelt sich in dem überlappenden Kurvenverlauf wieder (Abb. 13).

Tabelle 17: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A heterozygot und Prothrombinmutation G20210A heterozygot		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡
0-12	0,00 / 1,90	0,00 / 1,90	2,13 / 2,23	2,13 / 2,23
0-24	5,88 / 4,30	2,94 / 2,15	4,60 / 5,04	2,30 / 2,52
0-60	14,44 / 5,95	2,89 / 1,19	6,43 / 6,95	1,29 / 1,39
0-120	14,44 / 14,20	1,44 / 1,42	15,79 / 16,40	1,58 / 1,64
0-240	14,44 / 27,00	0,72 / 1,35	30,17 / 31,00	1,51 / 1,55

Hazard Ratio§ (95% CI)		P-Wert
0,85 (0,27 - 2,72)	univariat	0,79
1,23 (0,38 - 4,01)¶	adjustiert 1¶	0,73¶
entfällt¶	adjustiert 2¶	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

¶ zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

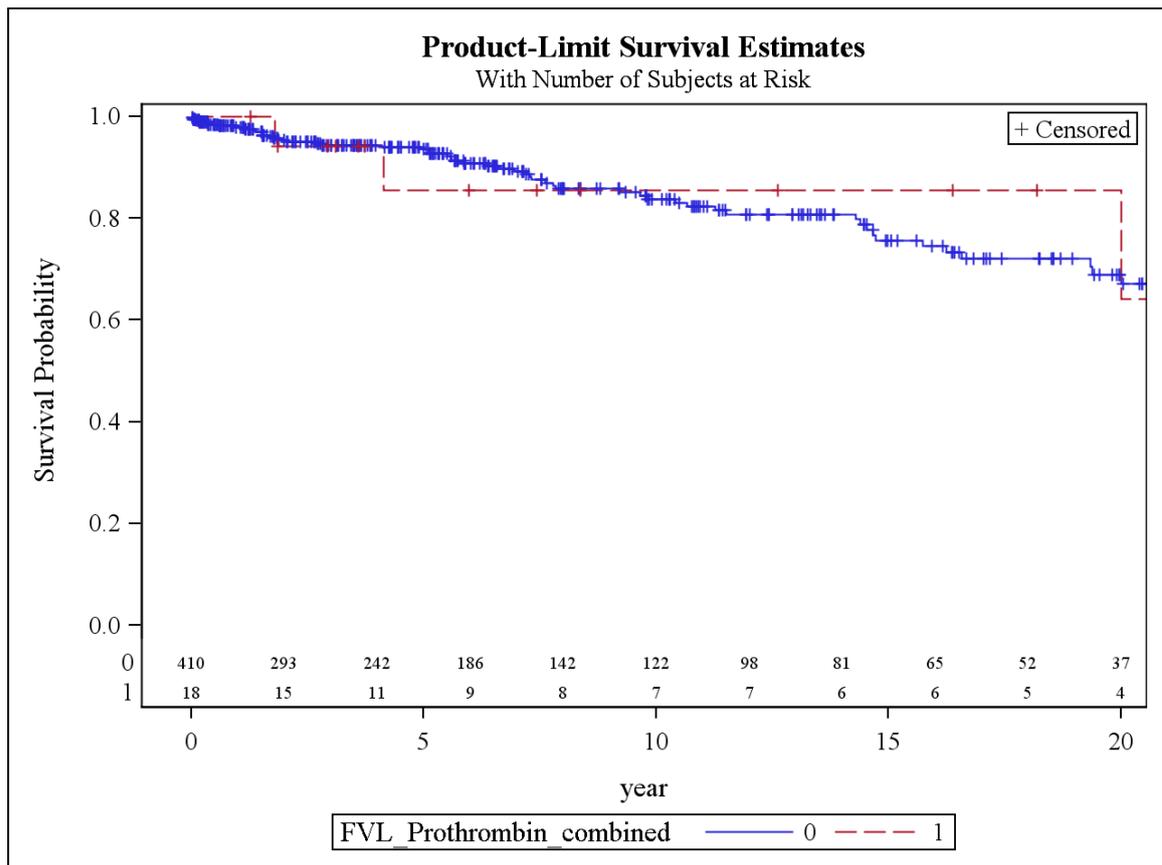


Abb. 13: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.5.3 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Das spontane VTE-Rezidivrisiko ist im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis und einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A mit 22,22%/Jahr im ersten Beobachtungsjahr nach Beendigung der Antikoagulation am höchsten. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt die durchschnittliche Rezidivrate bei 4,44%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 3,70%/Jahr (siehe Tabelle 18). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 2,59%/Jahr.

Die genannten Rezidivraten liegen bei Trägern eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und stattgehabtem spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A mit spontanem VTE-Erstereignis um nominal (nicht signifikant) 32% höher (Hazard Ratio 1,32 ohne Adjustierung; $P = 0,59$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses resultiert ein um nominal 57% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,57; $P = 0,40$).

Die fehlende signifikante Assoziation spiegelt sich in dem überlappenden Kurvenverlauf wieder (Abb. 14).

Tabelle 18: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A heterozygot und Prothrombinmutation G20210A heterozygot		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡	beobachtet†/vorausgesagt‡
0-12	22,22 / 14,79	22,22 / 14,79	10,89 / 11,40	10,89 / 11,40
0-24	22,22 / 24,02	11,11 / 12,01	16,50 / 18,68	8,25 / 9,34
0-60	22,22 / 37,30	4,44 / 7,46	27,21 / 29,60	5,44 / 5,92
0-120	48,15 / 55,70	4,82 / 5,57	42,89 / 45,80	4,29 / 4,58
0-240	74,07 / 94,20	3,70 / 4,71	67,99 / 82,60	3,40 / 4,13

Hazard Ratio§ (95% CI)		P-Wert
1,32 (0,48 - 3,62)	univariat	0,59
1,57 (0,56 - 4,44)¶	adjustiert 1¶	0,40¶
entfällt¶	adjustiert 2¶	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

¶ zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

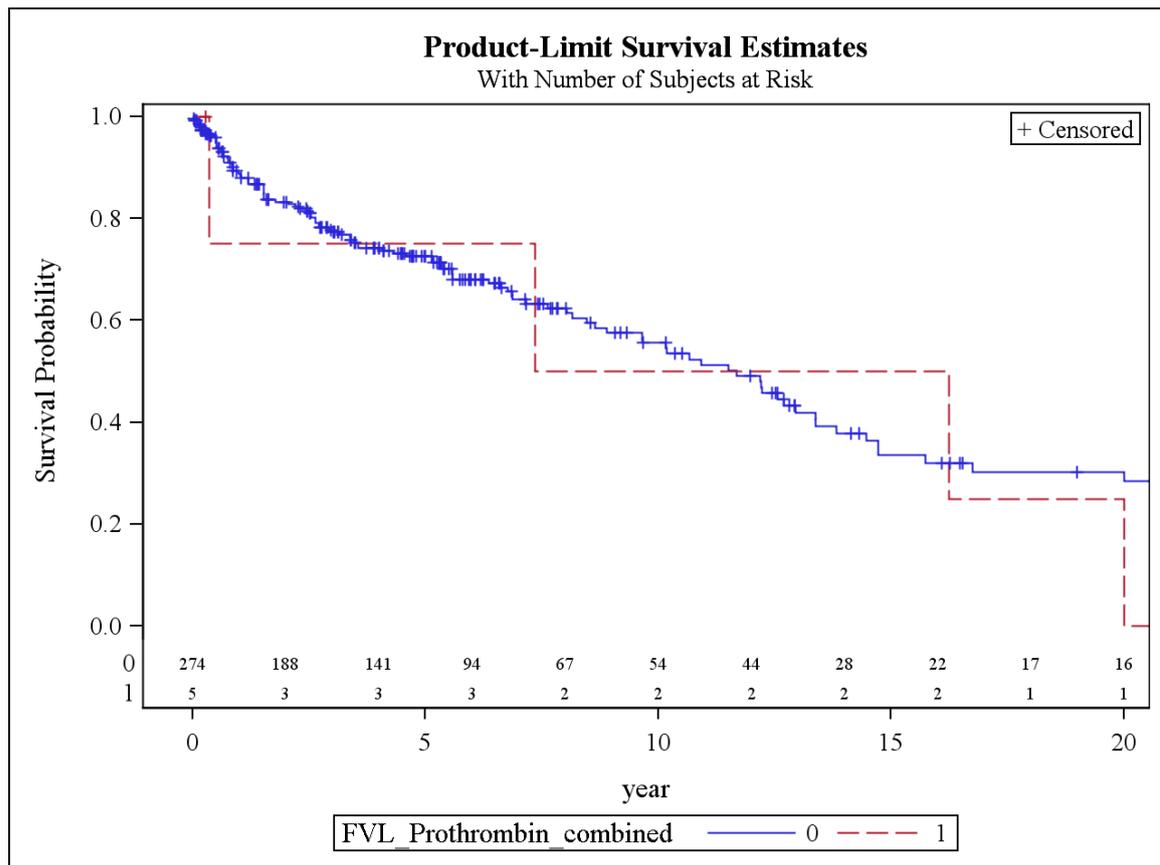


Abb. 14: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

Zusammenfassend findet sich weder in der Subgruppe der Patienten mit nicht spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie noch in der Subgruppe der Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie ein signifikanter Einfluss des Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das Rezidivrisiko (Hazard Ratio 1,23; $P = 0,73$ vs. 1,57; $P = 0,40$ nach Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses).

3.6 Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A

3.6.1 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Das Gesamtkollektiv der Patienten mit einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A besteht lediglich aus vier Individuen. Ein Individuum wurde über einen Zeitraum von vier Jahren nach Beendigung der Antikoagulation beobachtet. Zu einem Rezidiv einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie kam es während dieses Beobachtungszeitraums bei diesem Patienten nicht. Von den beobachteten vier Individuen erlitten zwei Patienten ein VTE-Rezidiv während des Beobachtungszeitraums. In den ersten zwei Beobachtungsjahren nach Beendigung der Antikoagulation trat kein VTE-Rezidivereignis auf. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie bei einer durchschnittlichen Rezidivrate von 5,00%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 3,13%/Jahr (siehe Tabelle 19). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 0%/Jahr, da es in diesem Zeitraum zu keinem Rezidiv einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie kam.

Die genannten Rezidivraten liegen bei Trägern eines Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A um nominal (nicht signifikant) 42% höher (Hazard Ratio 1,42 ohne Adjustierung; P = 0,63). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des

VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) resultiert ein um nominal 70% erhöhtes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 1,70; P = 0,46).

Die oben beschriebenen Ereignisse finden sich in der Abb. 15 dargestellt.

Tabelle 19: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

Monate	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A homozygot und Prothrombinmutation G20210A heterozygot		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]
0-12	0,00 / 8,14	0,00 / 8,14	5,69 / 5,82	5,69 / 5,82
0-24	0,00 / 14,02	0,00 / 7,01	9,47 / 10,12	4,74 / 5,06
0-60	25,00 / 21,15	5,00 / 4,23	15,07 / 15,45	3,01 / 3,09
0-120	62,50 / 37,80	6,25 / 3,78	27,00 / 28,50	2,70 / 2,85
0-240	62,50 / 60,80	3,13 / 3,04	45,78 / 48,20	2,29 / 2,41

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
1,42 (0,35 - 5,74)	univariat	0,63
1,91 (0,47 - 7,78) [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,37 [¶]
1,70 (0,42 - 6,91)	adjustiert 2	0,46

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| korrigiert nach Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan)

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A befindet sich nur ein Individuum, welches über den gesamten Beobachtungszeitraum ohne Rezidiv blieb.

Die nachfolgend aufgeführten Rezidivraten (Tabelle 20) beziehen sich auf Individuen im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis, welche sowohl für Prothrombinmutation G20210A (heterozygot oder homozygot) als auch für Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (heterozygot oder homozygot) negativ sind.

Die graphische Darstellung erfolgt in Abb. 16.

Tabelle 20: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

Monate*	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A homozygot und Prothrombinmutation G20210A heterozygot		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]
0-12	0,00 / 0,00	0,00 / 0,00	2,13 / 2,32	2,13 / 2,32
0-24	0,00 / 0,00	0,00 / 0,00	4,60 / 4,90	2,30 / 2,45
0-60	0,00 / 0,00	0,00 / 0,00	6,43 / 6,55	1,29 / 1,31
0-120	0,00 / 0,00	0,00 / 0,00	15,79 / 16,40	1,58 / 1,64
0-240	0,00 / 0,00	0,00 / 0,00	30,17 / 32,00	1,51 / 1,60

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
0,00	univariat	0,99
0,00 [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,99 [¶]
entfällt	adjustiert 2	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

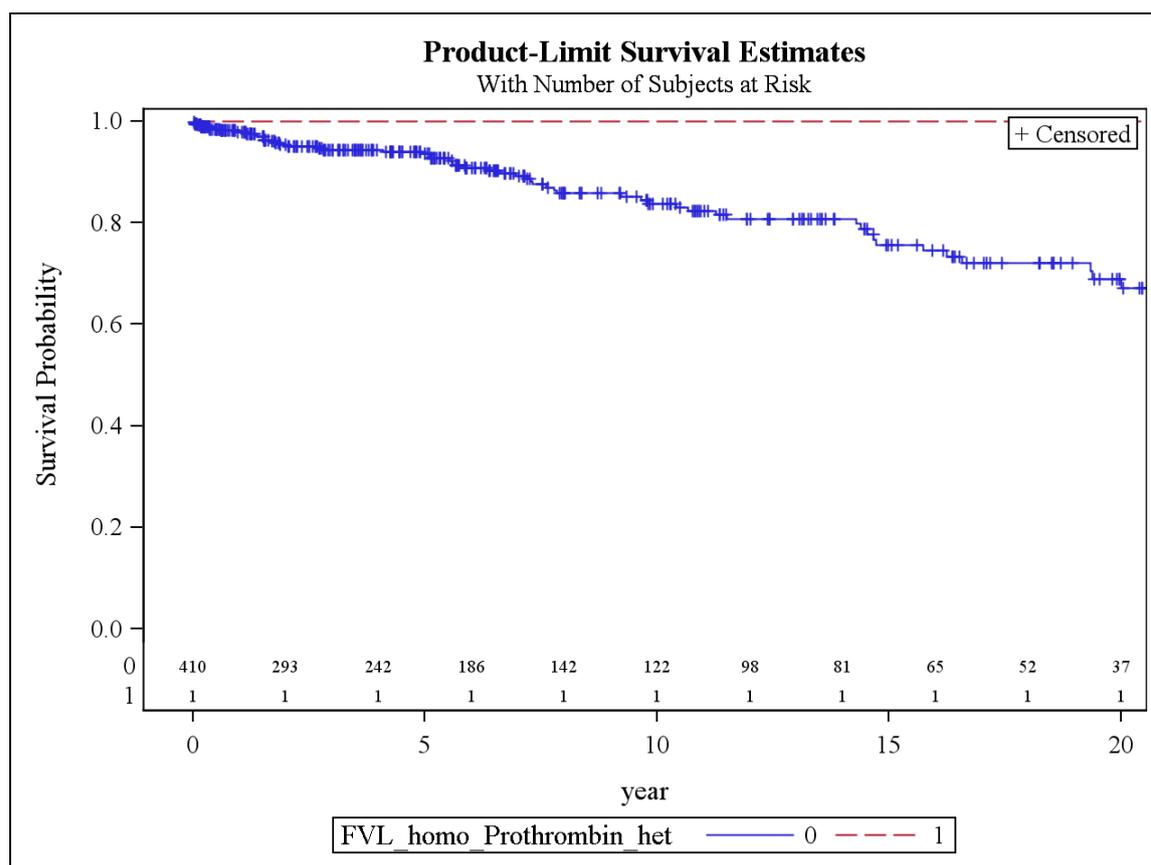


Abb. 16: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

3.6.3 Einfluss eines Kombinationsdefekts aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie

Im Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis und einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A ereignet sich in den ersten zwei Beobachtungsjahren nach Beendigung der Antikoagulation kein Rezidiv einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie. In den ersten fünf Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das spontane Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie bei einer durchschnittlichen Rezidivrate von 6,67%/Jahr, im Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bei durchschnittlich 5,00%/Jahr (siehe Tabelle 21). Betrachtet man den Zeitraum von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Antikoagulation liegt das durchschnittliche VTE-Rezidivrisiko bei 0%/Jahr, da nach dem sechsten Beobachtungsjahr bereits alle Individuen mit einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A ein spontanes Rezidiv einer venösen Thromboembolie erlitten haben bzw. aus der Beobachtung ausgeschieden sind.

Auf den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet sind die genannten Rezidivraten bei Trägern eines Kombinationsdefekts aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A mit stattgehabtem spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A mit spontanem VTE-Erstereignis nominal (nicht signifikant) um das ca. 2,1fache erhöht (Hazard Ratio 2,11 ohne Adjustierung; $P = 0,30$). Nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses resultiert ein nominal um das ca. 2,5fache erhöhtes VTE-Rezidivrisiko (Hazard Ratio 2,45; $P = 0,21$).

Die graphische Detailbetrachtung erlaubt bei kleiner Fallzahl keine zusätzliche Interpretation zwischen Trägern eines Kombinationsdefekts aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A nach spontanem VTE-Erstereignis im Vergleich zu Individuen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und ohne Prothrombinmutation G20210A mit spontaner Erstthrombose und/oder Lungenarterienembolie. Es werden drei Individuen mit dem Kombinationsdefekt bei zwei Rezidivereignissen dargestellt (Abb. 17).

Tabelle 21: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

Monate	Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A homozygot und Prothrombinmutation G20210A heterozygot		Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A negativ und Prothrombinmutation G20210A negativ	
	kumulative VTE-Rezidivrate (%)	jährliche VTE-Rezidivrate in %	kumulative VTE-Rezidivrate in %	jährliche VTE-Rezidivrate in %
	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]	beobachtet [†] /vorausgesagt [‡]
0-12	0,00 / 21,73	0,00 / 21,73	10,89 / 10,97	10,89 / 10,97
0-24	0,00 / 34,86	0,00 / 17,43	16,50 / 18,16	8,25 / 9,08
0-60	33,33 / 53,05	6,67 / 10,61	27,21 / 29,55	5,44 / 5,91
0-120	100,00 / 73,80	10,00 / 7,38	42,89 / 46,20	4,29 / 4,62
0-240	100,00 / 100,00	5,00 / 5,00	67,99 / 83,00	3,40 / 4,15

Hazard Ratio [§] (95% CI)		P-Wert
2,11 (0,52 - 8,59)	univariat	0,30
2,45 (0,60 - 10,09) [¶]	adjustiert 1 [¶]	0,21 [¶]
entfällt	adjustiert 2	-

* Monate nach Beendigung der Antikoagulation

† beobachtete Rezidivrate anhand der Lifetable-Analyse

‡ vorausgesagte Rezidivrate anhand der Proportional-Hazard-Analyse

§ Berechnung erfasst Gesamtbeobachtungszeit

¶ korrigiert nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

|| zusätzliche Korrektur auf Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) entfällt, da Analyse auf eine Subgruppe (VTE-Erstereignis spontan oder nicht spontan) beschränkt ist

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

CI = Konfidenzintervall

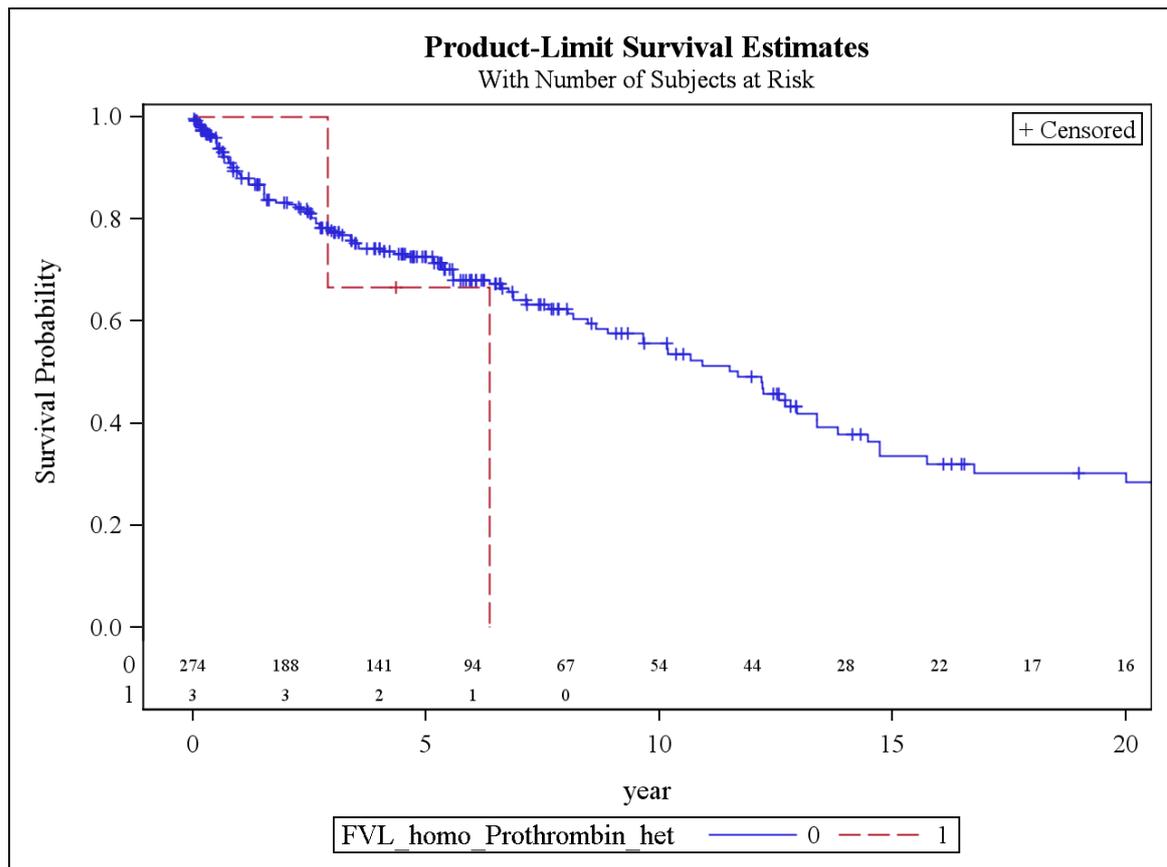


Abb. 17: Rezidivraten für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien stratifiziert nach einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (positiv = rote Kurve vs. FVL und PTM negativ = blaue Kurve) für das Kollektiv der VTE-Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie)

Das Vorhandensein eines Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A bedingt in der Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis ein nominal erhöhtes spontanes Rezidivrisiko für eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie (Hazard Ratio 2,45; $P = 0,21$ nach Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses). In der Subgruppe der Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis befindet sich lediglich ein Individuum, welches über den gesamten Beobachtungszeitraum ohne Rezidiv blieb.

4. Diskussion

Sowohl Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A als auch Prothrombinmutation G20210A sind Risikofaktoren für ein Erstereignis einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie [6, 7, 12, 16, 30, 31]. Der Einfluss dieser thrombophilen Risikofaktoren auf das Rezidivrisiko einer venösen Thromboembolie ist bisher unklar und wird kontrovers diskutiert [12, 56-58].

In unserer Studie können wir zeigen, dass Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A ein schwach bis mäßig erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv haben. Dies gilt ebenso für Patienten mit einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A. Für Patienten mit einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A ergibt sich eine deutliche Risikoerhöhung für ein VTE-Rezidivereignis.

4.1 Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und das VTE-Rezidivrisiko

In unserer Studie zeigt sich im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) im Vergleich zu Individuen ohne Mutation ein mit 33% (Hazard Ratio 1,33, 95% CI 1,03 - 1,74; P = 0,03) signifikant schwach bis mäßig erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv (siehe Tabelle 5).

Betrachtet man die Kollektive nach Art des VTE-Erstereignisses so zeigt sich im Kollektiv der Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und nicht spontanem VTE-Erstereignis ein mit 75% (Hazard Ratio 1,75, 95% CI 1,17 - 2,61;

$P < 0,01$ nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses) signifikant deutlich erhöhtes Rezidivrisiko (siehe Tabelle 6), während im Kollektiv der Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und spontanem VTE-Erstereignis mit einer Hazard Ratio von 1,11 (95% CI 0,77 - 1,58; $P = 0,59$ nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses) eine schwache nominale (nicht signifikante) Erhöhung des VTE-Rezidivrisikos vorliegt (siehe Tabelle 7).

Zusammengefasst zeigt sich in unseren Studienergebnissen für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten ein schwacher bis mäßig erhöhter Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das VTE-Rezidivrisiko. Dieser Einfluss ist in der Subgruppe der Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis stärker ausgeprägt. In der Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis ist die Rezidivrate ähnlich dem der Patienten ohne Mutation.

Zu unseren Studienergebnissen vergleichbare relative Risiken zeigten eine prospektive Kohortenstudie von Baglin et al. [35] und eine Studie von Christiansen et al. [56]. Mit einer Hazard Ratio von 1,35 (95% CI 0,65 - 2,80; $P = 0,42$) bzw. 1,3 (95% CI 0,8 - 2,1 nach Adjustierung) ergab sich ein nominal (nicht signifikant) schwach bis mäßig erhöhtes VTE-Rezidivrisiko für Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A im Vergleich zu Patienten ohne Thrombophilie.

Einen leicht schwächeren Einfluss ergab sich in einer Fall-Kontroll-Studie von Lijfering et al. [59] mit 788 Patienten. Das Risiko für ein Rezidiv einer VTE lag bei 1,2 (95% CI 0,9 – 1,6 ohne Adjustierung) für Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A im Vergleich zu Patienten ohne Mutation.

Einen stärkeren Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit einem 2,4fach signifikant erhöhten VTE-Rezidivrisiko sahen Simioni et al. [30] in ihrer kleineren prospektiven Studie mit 251 Studienteilnehmern. In der Studie waren 41 Patienten mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A eingeschlossen. Die kumulative Inzidenz für ein VTE-Rezidiv lag nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren bei 55,2% (95% CI 36,4 - 74,0) bei Patienten mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A im Vergleich zu 23,1% (95% CI 16,2 - 30,1) bei Patienten ohne diese Mutation (Hazard Ratio 2,4, 95% CI 1,4 - 4,1; $P < 0,01$).

Einen noch deutlicheren statistisch signifikanten Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das VTE-Rezidivrisiko beobachteten Palareti et al. [60] in

einer prospektiven Kohortenstudie mit 599 Patienten und einer nur kurzen Beobachtungszeit von 1,45 Jahren. Das relative Risiko für ein VTE-Rezidivereignis lag in dieser Studie bei 2,69 (95% CI 1,58 - 4,58) bei Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A im Vergleich zu Patienten ohne Mutation [60]. Die hohe Hazard Ratio könnte nahelegen, dass sich eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A in den ersten Jahren nach Erstereignis einer venösen Thromboembolie besonders auswirken würde. Dies kann unsere Studie nicht bestätigen, da unsere Auswertung keinen relevanten Unterschied in der Frühphase nach Beendigung der Antikoagulation im Vergleich zur später auftretenden Rezidivereignissen zeigt (s. Abb.1). Eine Studie von De Stefano et al. [38] ergab, dass eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A keinen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit einer venösen Thromboembolie hat. In der retrospektiven Kohortenstudie mit 412 Patienten, von denen 112 Patienten eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A aufwiesen, lag das relative Risiko für ein spontanes VTE-Rezidiv bei 1,0 (95% CI 0,6 - 1,6; P = 0,81) für das Kollektiv der Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und war somit vergleichbar mit dem VTE-Rezidivrisiko für Patienten ohne Mutation.

Eichinger et al. [61] sahen in ihrer prospektiven Studie mit 287 Patienten ebenfalls kein erhöhtes VTE-Rezidivrisiko für Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A im Vergleich zu Patienten ohne Mutation. Das relative Risiko für ein VTE-Rezidiv lag unter den Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A bei 0,9 (95% CI 0,5 - 1,6; P = 0,60). In dieser Studie waren nur Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis eingeschlossen. Das Ergebnis entspricht dem Ergebnis unserer Studie für diese Subgruppe mit einem nominal erhöhten relativen Risiko von 1,11 bei Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und spontanem VTE-Erstereignis.

Marchiori et al. [58] erstellten eine Metaanalyse, welche zehn Studien erfasste mit insgesamt 3.203 Patienten mit einem VTE-Erstereignis. Davon wiesen 557 Patienten eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf. Gemittelt zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko für ein VTE-Rezidiv bei Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A von 1,39 (95% CI 1,15 - 1,67), welches für einen signifikanten schwach bis mäßig erhöhten Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das VTE-Rezidivrisiko spricht.

Ein ähnliches Ergebnis erhielten Ho et al. [57], die in ihrer Metaanalyse zehn Studien mit insgesamt 3.104 Patienten mit einem Erstereignis einer VTE analysierten. Bei einer

gemittelten Odds Ratio von 1,41 (95% CI 1,14 - 1,75) zeigte sich ebenfalls ein signifikant schwach bis mäßig erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv bei Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A.

Einige der oben aufgeführten Studien sind von den beiden Metaanalysen ebenfalls erfasst worden.

Zusammenfassend sehen wir eine Streuung in den Hazard Ratios der verschiedenen Studien von 0,9 - 2,69. In den meisten Studien sind eher niedrige Werte zu finden. Die Metaanalysen von Marchiori et al. [58] und Ho et al. [57] spiegeln diesen schwachen bis mäßig erhöhten Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das VTE-Rezidivrisiko mit einem relativen Risiko von 1,39 bzw. 1,41 wider. Bisher gibt es keine Hinweise für die Ursache der nachgewiesenen Streuung. Man kann spekulieren, dass Studien mit einem höheren Anteil von Patienten aus thrombophilen Familien zu einer Überschätzung des relativen Risikos führen könnten.

Unsere Studiendaten zeigen in Übereinstimmung mit den Daten der Metaanalysen ebenfalls einen schwachen bis mäßig erhöhten Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das VTE-Rezidivrisiko, welcher jedoch in der Subgruppe der Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis (z.B. nach Operation) deutlich stärker in Erscheinung tritt. In den Kollektiven der Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, Prothrombinmutation G20210A oder Kombinationsdefekten kann dieses Phänomen nicht bestätigt werden. Es findet sich für die genannten Defekte eher ein nominal (nicht signifikant) stärkeres relatives Risiko in den Subgruppen der Patienten mit spontanem Erstereignis einer VTE im Vergleich zu Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis (siehe unten).

4.2 Homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und das VTE-Rezidivrisiko

In unserem Patientenkollektiv befinden sich 26 Individuen mit einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A. Zehn dieser Individuen erlitten ein Rezidiv einer venösen Thromboembolie. Abhängig von der Art des VTE-Erstereignisses zeigt sich für

die Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv. Im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A resultiert nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) ein signifikant deutlich erhöhtes VTE-Rezidivrisiko um das ca. 2,3fache (Hazard Ratio 2,27, 95% CI 1,19 - 4,36; $P = 0,01$) (siehe Tabelle 8).

Im Kollektiv der VTE-Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis zeigt sich mit einer Hazard Ratio von 1,34 (95% CI 0,48 - 3,72; $P = 0,57$ nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses) ein nominal (nicht signifikant) schwach bis mäßig erhöhtes VTE-Rezidivrisiko (siehe Tabelle 9), während im Kollektiv der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis ein signifikant deutlich erhöhtes Rezidivrisiko um das ca. 3,8fache (Hazard Ratio 3,84, 95% CI 1,66 - 8,88; $P < 0,01$) vorliegt (siehe Tabelle 10). Es zeigt sich somit nach spontanem VTE-Erstereignis ein starker Einfluss einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf die Rezidivwahrscheinlichkeit einer venösen Thromboembolie.

Einen sehr starken Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit einer VTE sahen Lindmarker et al. [26] bei Trägern einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A mit einer Odds Ratio von 4,1 (95% CI 0,97 - 15,5; $P < 0,05$) im Vergleich zu Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder Patienten ohne Mutation. An dieser Studie nahmen jedoch nur elf Patienten mit einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A teil, weshalb diese deutliche Risikoerhöhung für ein VTE-Rezidiv um das 4fache kritisch zu betrachten ist.

Christiansen et al. [56] haben in ihrer prospektiven Studie 447 Patienten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 7,3 Jahren beobachtet. Acht dieser Patienten waren homozygot für Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A. Von diesen Patienten erlitt ein Individuum ein VTE-Rezidiv. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz wich mit 12,5% nicht von der Inzidenz eines VTE-Rezidivs im Gesamtkollektiv ab.

Ebenso sahen Meinardi et al. [62] in ihrer Studie mit 329 Trägern einer Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A kein erhöhtes VTE-Rezidivrisiko für Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A im Vergleich zu Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (Odds Ratio 1,0, 95% CI 0,2 - 4,9).

Erneut zeigt sich bei einer Odds Ratio von 1,0 bis 4,1 eine deutliche Streuung der Rezidivwahrscheinlichkeiten in den verschiedenen Studien. Mit einer Rezidivwahrscheinlichkeit, die in unseren Studienergebnissen für Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A um das ca. 2,3fache erhöht ist, sind unsere Daten als plausibler Mittelwert anzusehen. Die Studienergebnisse in der Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis (Hazard Ratio 3,84) sind aufgrund der kleinen Fallzahlen (8 Individuen) und des weiten Konfidenzintervalls (95% CI 1,66 - 8,88) mit Vorsicht zu interpretieren.

4.3 Heterozygote Prothrombinmutation G20210A und das VTE-Rezidivrisiko

In unserer Studie zeigt sich im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten mit einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) im Vergleich zu Individuen ohne Mutation ein nominal um 30% (Hazard Ratio 1,30, 95% CI 0,81 - 2,10; P = 0,28) erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv (siehe Tabelle 11).

Betrachtet man die Kollektive nach Art des VTE-Erstereignisses so zeigt sich im Kollektiv der Patienten mit heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und nicht spontanem VTE-Erstereignis ein mit 23% (Hazard Ratio 1,23, 95% CI 0,58 - 2,62; P = 0,59 nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses) nominal (nicht signifikant) erhöhtes Rezidivrisiko (siehe Tabelle 12), während im Kollektiv der Patienten mit heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und spontanem VTE-Erstereignis mit einer Hazard Ratio von 1,40 (95% CI 0,75 - 2,62; P = 0,30 nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses) eine nominale Erhöhung des VTE-Rezidivrisikos um 40% vorliegt (siehe Tabelle 13).

Zusammengefasst zeigt sich in unseren Studienergebnissen für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten ein schwach bis mäßig erhöhter Einfluss einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das VTE-Rezidivrisiko. Dieser Einfluss ist in der

Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis leicht stärker ausgeprägt, als in der Subgruppe der Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis.

Lijfering et al. [59], Christiansen et al. [56] und Eichinger et al. [63] sahen keinen Einfluss einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das spontane VTE-Rezidivrisiko.

In der Fall-Kontroll-Studie von Lijfering et al. [59] mit 788 Patienten lag die Odds Ratio bei 0,7 (95% CI 0,4 - 1,2 ohne Adjustierung) im Vergleich zu Patienten ohne Mutation.

Dies entspricht den Studienergebnissen von Christiansen et al. [56], die bei einer Hazard Ratio von 0,7 (95% CI 0,3 - 2,0) ebenfalls kein erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv für Patienten mit Prothrombinmutation G20210A sahen im Vergleich zu Patienten ohne Mutation.

In der prospektiven Studie von Eichinger et al. [63] mit 492 Patienten waren 42 Patienten Träger einer Prothrombinmutation G20210A, 41 davon heterozygot. Drei dieser Individuen erlitten ein VTE-Rezidivereignis. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer lag bei 24 Monaten. Das relative Risiko für ein VTE-Rezidivereignis lag nach Adjustierung ebenso wie bei Lijfering et al. [59] und bei Christiansen et al. [56] bei 0,7 (95% CI 0,2 - 2,1; P = 0,5).

Lindmarker et al. [26] haben in ihrer Studie 534 Patienten 48 Monate nach dem Erstereignis einer venösen Thromboembolie nachbeobachtet. Zwar fand sich in der Gruppe der Patienten mit heterozygoter Prothrombinmutation G20210A bei einer korrigierten Odds Ratio von 4,6 (95% CI 1,6 - 19,3; P = 0,04) ein signifikant erhöhtes Risiko für ein VTE-Erstereignis, für die Rezidivthrombose konnte mit einer Odds Ratio von 0,9 (95% CI 0,2 - 2,9; P = 0,51) jedoch kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten ohne diese Mutation festgestellt werden.

Ein nominal (nicht signifikant) erhöhtes VTE-Rezidivrisiko sahen hingegen Baglin et al. [35] in ihrer Kohortenstudie. Hier konnte mit einer Hazard Ratio von 1,74 (95% CI 0,54 - 5,62; P = 0,35) ein nicht signifikant erhöhter Einfluss einer Prothrombinmutation G20210A auf das VTE-Rezidivrisiko festgestellt werden.

Eine signifikante Risikoerhöhung zeigte die Studie von Simioni et al. [30]. Die Daten beruhen auf einer prospektiven Studie mit 251 Patienten, von denen 27 Träger einer Prothrombinmutation G20210A waren. Die kumulative Inzidenz für ein VTE-Rezidiv lag nach 10 Jahren bei 61,3% (95% CI 35,7 - 87,9) und die Hazard Ratio bei 2,4 (95% CI 1,3 - 4,7; P < 0,01) bei Patienten mit einer Prothrombinmutation G20210A im Vergleich

zu 23,1% (95% CI 16,2 - 30,1) bei Patienten ohne Mutation. Bei 27 Patienten mit einer Prothrombinmutation G20210A handelt es sich jedoch um eine relativ kleine Fallzahl, so dass dieses Ergebnis kritisch zu bewerten ist.

Miles et al. [44] fanden in einer prospektiven Studie mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 7,3 Jahren mit einem relativen Risiko von 4,93 (95% CI 1,9 - 12,9; $P < 0,01$) ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko für Männer mit einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A. Auch bei dieser Studie ist das deutlich erhöhte Rezidivrisiko kritisch zu beurteilen, da mit 14 Individuen mit einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A nur eine geringe Patientenzahl in dieser Studie vorlag.

Die Metaanalyse von Marchiori et al. [58] verglich zehn Studien mit insgesamt 3.208 Patienten mit einem Erstereignis einer VTE, von denen 212 heterozygot für Prothrombinmutation G20210A waren. Von diesen Patienten erlitten 38 ein VTE-Rezidivereignis. Es zeigte sich mit einem gemittelten relativen Risiko von 1,20 (95% CI 0,89 - 1,61) ein nicht signifikanter schwacher Einfluss der heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das VTE-Rezidivrisiko.

Eine Metaanalyse von Ho et al. [57] verglich neun Studien mit insgesamt 2.903 Patienten mit einem Erstereignis einer venösen Thromboembolie, von denen 283 Träger einer Prothrombinmutation G20210A waren. Die Odds Ratio für ein VTE-Rezidivereignis lag bei heterozygoten Trägern einer Prothrombinmutation G20210A gemittelt bei 1,72 (95% CI 1,27 – 2,31).

Erneut haben wir eine starke Streuung in den Hazard Ratios der einzelnen Studien von 0,7 - 4,93 gesehen. Die Metaanalysen von Marchiori et al. [58] und Ho et al. [57] zeigten einen schwach bis mäßig erhöhten Einfluss einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A auf das VTE-Rezidivrisiko. Unsere Daten ähneln mit einer Hazard Ratio von 1,3 dem Ergebnis der Metaanalysen mit einer gemittelten Hazard Ratio von 1,2 bzw. 1,72 und liegen in einem plausiblen Bereich. Es zeigt sich, dass eine heterozygote Prothrombinmutation G20210A einen ähnlich schwach bis mäßig erhöhten Einfluss auf das VTE-Rezidivrisiko hat wie eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A.

4.4 Homozygote Prothrombinmutation G20210A und das VTE-Rezidivrisiko

Eine homozygote Prothrombinmutation G20210A tritt sehr selten auf. Die Datenlage ist hier begrenzt. In unserer Studie befindet sich nur ein Individuum mit einer homozygoten Prothrombinmutation G20210A, welches über einen Zeitraum von vier Jahren nach Beendigung der Antikoagulation beobachtet wurde. Zu einem VTE-Rezidiv kam es während dieses Beobachtungszeitraums nicht. Eine Bewertung ist daher nicht möglich.

Federici et al. [64] beobachteten in einer Kohortenstudie drei Patienten mit einer homozygoten Prothrombinmutation G20210A nach Erstereignis einer venösen Thromboembolie. Davon erlitt ein Patient ein VTE-Rezidivereignis. Eine Angabe über den Beobachtungszeitraum dieses Kollektivs erfolgt nicht. Ebenso wird kein relatives Risiko oder eine Hazard Ratio angegeben und es wird offen gelassen, ob die Patienten unter oraler Antikoagulation standen oder nicht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass man aufgrund der kleinen Fallzahl weder aus unseren Studienergebnissen noch aus den Daten der vorhandenen Literatur valide Ergebnisse ziehen kann.

4.5 Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und das VTE-Rezidivrisiko

In unserer Studie zeigt sich im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten mit einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) im Vergleich zu Individuen ohne Mutation ein um

40% (Hazard Ratio 1,40, 95% CI 0,64 - 3,06; P = 0,40) nominal (nicht signifikant) erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv (siehe Tabelle 16).

Betrachtet man die Kollektive nach Art des VTE-Erstereignisses so zeigt sich im Kollektiv der Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und nicht spontanem VTE-Erstereignis ein mit 23% (Hazard Ratio 1,23, 95% CI 0,38 - 4,01; P = 0,73 nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses) nominal (nicht signifikant) erhöhtes Rezidivrisiko (siehe Tabelle 17), während im Kollektiv der Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und spontanem VTE-Erstereignis mit einer Hazard Ratio von 1,57 (95% CI 0,56 - 4,44; P = 0,40 nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses) eine nominale Erhöhung des VTE-Rezidivrisikos um 57% vorliegt (siehe Tabelle 18).

Zusammengefasst zeigt sich in unseren Studienergebnissen eher ein schwach bis mäßig erhöhter Einfluss eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das VTE-Rezidivrisiko. Dieser Einfluss ist in der Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis stärker ausgeprägt als in der Subgruppe der Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis.

Ein deutlich erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv ergab die Studie von De Stefano et al. [38], wobei De Stefano et al. deutliche Unterschiede aufzeigten je nach Art des VTE-Erst- und Rezidivereignisses (spontan vs. nicht spontan). In der retrospektiven Kohortenstudie wurden 412 Patienten untersucht, von denen 17 doppelt heterozygot für Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A waren. Bei Patienten mit spontanem VTE-Rezidiv lag das relative Risiko für Patienten mit einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A bei 3,4 (95% CI 1,7 - 6,6; P < 0,01). Wenn das Erstereignis der VTE ebenfalls spontan war, lag das relative Risiko sogar bei 5,1 (95% CI 2,2 - 11,4; P < 0,01) im Vergleich zu Patienten ohne Mutation. Bei nicht spontanem VTE-Erstereignis lag das Risiko für ein spontanes VTE-Rezidiv bei 1,9 (95% CI 0,6 - 6,2; P = 0,26) bei Patienten mit einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A im Vergleich zu Patienten ohne Mutation.

Ein signifikant deutlich erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv sahen ebenfalls Margaglione et al. [65] mit einem relativen Risiko von 4,8 (Odds Ratio 4,8, 95% CI 1,9 - 12,2) bei Patienten, bei denen ein Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A vorlag. In der Studie waren 542 Patienten eingeschlossen, von denen 22 diesen Kombinationsdefekt trugen.

In einer prospektiven Studie von Miles et al. [44] mit insgesamt 218 Männern mit einem Erstereignis einer VTE hatten drei Individuen einen Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A. Während des durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von 7,3 Jahren kam es bei allen drei Individuen zu einem VTE-Rezidivereignis. Eine Angabe zum relativen Risiko erfolgt nicht.

Gegen eine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos spricht eine Studie von Lijfering et al. [59] mit einer Kohorte aus 788 Individuen, von denen 49 doppelt heterozygot waren für Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A. Die Daten der Fall-Kontroll-Studie zeigten kein erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidivereignis bei Patienten, die doppelt heterozygot waren für Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A (Odds Ratio 1,0, 95 % CI 0,6 - 1,9 ohne Adjustierung).

Auch für diese Gruppe der Patienten mit einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A zeigt sich eine deutliche Streuung der relativen Risiken in den verschiedenen Studien von 1,0 - 4,8 für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten bei doch insgesamt begrenzter Datenlage. Unsere Ergebnisse zeigen mit einem relativen Risiko von 1,4 einen schwach bis mäßig erhöhten Einfluss eines Kombinationsdefekts aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf das VTE-Rezidivrisiko. Aus den wenigen verfügbaren Studiendaten ergibt sich jedoch eher ein Mittelwert für ein relatives Risiko von ca. 3,1. Möglicherweise ist damit das relative Risiko eines doppelt heterozygoten Kombinationsdefekts in unseren Studiendaten unterschätzt und daher kritisch zu beurteilen. Aus Plausibilitätsgründen ist ein VTE-Rezidivrisiko vergleichbar mit einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A anzunehmen (siehe dort).

4.6 Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und das VTE-Rezidivrisiko

In unserem Gesamtkollektiv der VTE-Patienten befinden sich vier Individuen mit einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A. Diese haben im Vergleich zu Individuen ohne Mutation nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses und Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan) ein um 70% (Hazard Ratio 1,70, 95% CI 0,42 - 6,91; P = 0,46) nominal (nicht signifikant) erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv (siehe Tabelle 19).

Betrachtet man die Kollektive nach Art des VTE-Erstereignisses so zeigt sich im Kollektiv der Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und spontanem VTE-Erstereignis ein um das ca. 2,5fache nominal (nicht signifikant) erhöhtes Rezidivrisiko für eine venöse Thromboembolie (Hazard Ratio 2,45, 95% CI 0,60 - 10,09; P = 0,21 nach multivariabler Adjustierung auf Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses) (siehe Tabelle 21). Im Kollektiv der VTE-Patienten mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und nicht spontanem VTE-Erstereignis befindet sich nur ein Individuum, welches über den gesamten Beobachtungszeitraum von 20 Jahren ohne Rezidiv blieb (siehe Abb. 16).

Zwar zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko und somit ein starker Einfluss eines Kombinationsdefekts aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A in dieser Subgruppe, aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist eine valide Bewertung jedoch nicht möglich.

In einer Studie von Lim et al. [45] wurden Daten von insgesamt 100 Individuen mit Kombinationsdefekten aus Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A aufgenommen und bewertet, davon 68 mit einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und

heterozygoter Prothrombinmutation G20210A. Diese Studie wird hier nicht berücksichtigt, da in der Studie nicht zwischen venösen und arteriellen Thromboembolien unterschieden wurde. Zudem waren auch Patienten eingeschlossen, die unter Antikoagulation ein VTE-Rezidiv erlitten haben.

Federici et al. [64] beobachteten in einer Kohortenstudie insgesamt 75 Individuen, die eine VTE in der Vorgeschichte hatten oder aufgrund von einer VTE eines Verwandten ersten Grades in die Studie aufgenommen wurden. In der Studie waren fünf Individuen (100%, n = 5) mit einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A eingeschlossen, von denen drei (60%, n = 3) ein VTE-Erstereignis erlitten. Ein Individuum (20%, n = 1) erlitt ein Rezidivereignis einer VTE. Die Rezidivrate (n = 1/3) lag somit bei 33%. Eine Angabe über den Beobachtungszeitraum dieses Kollektivs erfolgt nicht. Ebenso wird kein relatives Risiko oder eine Hazard Ratio angegeben und es wird offen gelassen, ob die Patienten unter oraler Antikoagulation standen oder nicht.

Da ein Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A mit einer kalkulierten Prävalenz von 1 : 80.000 [45] eine Seltenheit ist, ist die Datenlage bezüglich des VTE-Rezidivrisikos bei Individuen mit diesem Kombinationsdefekt begrenzt. Die niedrigen Fallzahlen in den Studien lassen einen die Ergebnisse zudem kritisch bewerten.

In unserem Gesamtkollektiv der Patienten mit einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A liegt das relative Risiko für ein VTE-Rezidiv bei 1,7 und in der Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis bei ca. 2,5. Wir gehen davon aus, dass das VTE-Rezidivrisiko mindestens dem des Kollektivs mit einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A entsprechen müsste, welches in unseren Studiendaten bei ca. 2,3 für das Gesamtkollektiv bzw. bei ca. 3,8 für die Subgruppe der Patienten mit spontanem VTE-Erstereignis liegt.

4.7 Bewertung und Nutzen-Risiko-Abwägung zur Dauer der oralen Antikoagulation

Zusammenfassend haben wir gesehen, dass Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A oder einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A ein schwach bis mäßig erhöhtes Risiko für ein VTE-Rezidiv haben. Für Patienten mit einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder einem Kombinationsdefekt aus homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A ergibt sich eine deutliche Risikoerhöhung für ein VTE-Rezidivereignis. Unterschiede in der Ausprägung der Stärke des Einflusses zeigen sich je nach Art des VTE-Erstereignisses (spontan vs. nicht spontan). Es ergeben sich jedoch unterschiedliche Ergebnisse in den Subgruppen (Erstereignis spontan vs. nicht spontan) der einzelnen Kollektive der verschiedenen Mutationen, so dass kein einheitliches Phänomen bestätigt werden kann.

Unsere Studiendaten zeigen insgesamt eine sehr gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Metaanalysen von Marchiori et al. [58] und Ho et al. [57]. Zu den einzelnen Studien ergeben sich teilweise divergierende Ergebnisse. Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten sein, dass in anderen Studien ebenfalls nicht spontane VTE-Erstereignisse eingeschlossen sind und die Trigger für das Erstereignis unterschiedlich ausfallen können, wie z.B. eine Operation oder ein fieberhafter Infekt. Die Verteilung dieser Auslöser könnte möglicherweise auch das Ergebnis beeinflussen. Hier können wir aus unserer Studie keine Rückschlüsse ziehen. Weiterhin wäre denkbar, dass in den Kollektiven der anderen Studien Patienten aus thrombophilen Familien enthalten sind, die bei gleichem Risikofaktor ein höheres Risiko für eine venöse Thromboembolie aufweisen und somit zu einer Überschätzung des thrombophilen Risikos führen. Die Ursache ist möglicherweise die Koexistenz zusätzlicher thrombophiler Risikofaktoren in thrombophilen Familien. Beispielhaft seien die deutlich divergierenden Ergebnisse zum Einfluss einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A auf das Thromboserisiko in der Schwangerschaft genannt, die in unterschiedlichen Kollektiven zwischen 2,2% und 15,8% liegen [66, 67].

Um die Bedeutung der thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A für das Rezidivrisiko einer venösen Thromboembolie zu erfassen ist eine Abschätzung der absoluten Risiken erforderlich. Dazu wird das relative Risiko eines thrombophilen Risikofaktors mit dem jährlichen Basisrezidivrisiko (siehe unten) multipliziert. Die Kenntnis dieser jährlichen Absolutrisiken erlaubt eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung, in der zwischen dem patientenspezifischen Risiko eines letalen VTE-Rezidivs und dem Risiko für eine letale Blutungen unter einer langfristigen oralen Antikoagulation abgewogen wird [68].

Eine langfristige orale Antikoagulation ist mit dem Risiko einer schweren Blutung assoziiert, welches durch Alter, Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz mit Kreatinin > 1,5mg/dl, Myokardinfarkt, Anämie) und die Einnahme weiterer Medikamente beeinflusst wird. Das jährliche Risiko für eine schwere Blutung liegt bei ca. 1 - 3% [46, 51]. Ein niedriges Risiko für eine schwere Blutungskomplikation ($\leq 1\%$ /Jahr) haben junge Patienten ohne Begleiterkrankungen. Bei älteren Patienten mit zwei Risikofaktoren (z.B. Alter > 65 Jahre, oben genannte Begleiterkrankungen, stattgehabte Blutung, Hirninsult) liegt mit ca. 3% ein mittleres jährliches Blutungsrisiko vor [46, 51]. Liegen drei und mehr Risikofaktoren vor finden sich deutlich höheren Raten an schweren Blutungen pro Jahr (7,3 - 19,6%) [69]. Da Patienten mit einem hohen Blutungsrisikos in der Regel keine langfristige Antikoagulation erhalten wird diese Patientengruppe in der nachfolgenden Diskussion nicht berücksichtigt.

Um das Risiko für ein Rezidivereignis einer venösen Thromboembolie abzuschätzen haben wir eine Metaanalyse von Khan et al. [70] herangezogen. In dieser Metaanalyse wird das Rezidivrisiko einer venösen Thromboembolie von 18 Studien mit insgesamt 7.515 Patienten ausgewertet, wobei das VTE-Erstereignis spontan oder lediglich mit einem geringen vorübergehenden Auslöser (z.B. Östrogenbehandlung) assoziiert war. Überwiegend sind in dieser Metaanalyse Studien enthalten, die sich auf spontane VTE-Erstereignisse beziehen. Nur bei wenigen Studien liegt ein geringer vorübergehender Auslöser für das VTE-Erstereignis vor, so dass Khan et al. [70] in der Gesamtheit nur von spontanen VTE-Erstereignissen sprechen.

Das Risiko für ein Rezidivereignis einer venösen Thromboembolie ist im ersten Jahr nach Absetzen der Antikoagulation höher als im weiteren Verlauf. Dabei haben Männer ein

höheres VTE-Rezidivrisiko als Frauen. Bei Männern liegt die kumulative Rezidivrate nach spontanem VTE-Erstereignis bei 11,9% im ersten Jahr nach Absetzen der oralen Antikoagulation, bei 18,3% nach zwei Jahren, 28,6% nach fünf Jahren und 41,2% nach zehn Jahren. Die kumulative Rezidivrate liegt bei Frauen nach spontanem Erstereignis einer venösen Thromboembolie bei 8,9% im ersten Jahr nach Beendigung der oralen Antikoagulation, bei 13,6% nach zwei Jahren, 21,2% nach fünf Jahren und 28,8% nach zehn Jahren [70]. Die im Verlauf angegebenen jährlichen Absolutrisiken beziehen sich auf das Basisrisiko für ein VTE-Rezidiv nach dem ersten Jahr nach Beendigung der Antikoagulation, da dieser Zeitraum relevant ist für die Frage der Etablierung einer langfristigen Antikoagulation. Nach Abzug der VTE-Rezidivrate des ersten Jahres nach Beendigung der Antikoagulation von 11,9% bei Männern und 8,9% bei Frauen resultiert nach dem ersten Jahr ein jährliches Basisrisiko für ein VTE-Rezidiv nach spontanem VTE-Erstereignis von ca. 2% (2,21%) für Frauen und ca. 3% (3,26%) für Männer. Damit sind ca. 90% der Rezidivereignisse erfasst.

Neben dem Geschlecht hängt das Rezidivrisiko einer venösen Thromboembolie auch maßgeblich von der Art des VTE-Erstereignisses ab. Die Rezidivraten sind ungefähr um die Hälfte niedriger bei nicht spontanem Erstereignis einer venösen Thromboembolie im Vergleich zu spontanen VTE-Erstereignissen [71, 72]. Nach dem ersten Jahr nach Beendigung der Antikoagulation liegt daher das jährliche Basisrisiko für ein VTE-Rezidiv nach nicht spontanem VTE-Erstereignis bei ca. 1% für Frauen und ca. 1,5% für Männer.

Postoperative Thrombosen sind bei den nicht spontanen VTE-Erstereignissen mit eingeschlossen [71]. Dabei müssten Patienten mit postoperativer Thrombose eigentlich gesondert betrachtet werden, da die kumulative Rezidivrate nach postoperativer Thrombose nach Beendigung der Antikoagulation noch tiefer liegt als nach anderen Auslösern [35].

Die oben angegebenen jährlichen Basisrisiken für ein VTE-Rezidiv beziehen sich auf proximale Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien. Für Unterschenkelthrombosen liegt im Vergleich zu proximalen tiefen Beinvenenthrombosen ein niedrigeres VTE-Rezidivrisiko vor. Boutitie et al. [71] geben eine Hazard Ratio von 0,49 (95% CI 0,34 - 0,71) an, Khan et al. [70] sehen das relative Risiko noch niedriger bei 0,2 (95% CI 0,04 - 0,5; $P < 0,001$).

Durch Kenntnis des jährlichen Basisrisikos für ein VTE-Rezidiv und dem relativen Risiko patientenspezifischer Risikodeterminanten kann ein individuelles jährliches Absolutrisiko für ein VTE-Rezidiv ermittelt werden (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Jährliche Absolutrisiken* eines VTE-Rezidivs der unterschiedlichen genetischen Varianten der thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A für Frauen und Männern je nach Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten

	Gesamtkollektiv der VTE-Patienten	nicht spontanes Erstereignis einer VTE		spontanes Erstereignis einer VTE	
VTE-Basisrezidivrisiko*		~1% Frauen	~1,5% Männer	~2% Frauen	~3% Männer
	relatives Risiko	Absolutrisiko VTE-Rezidiv [†] in %/Jahr Frauen	Absolutrisiko VTE-Rezidiv [†] in %/Jahr Männer	Absolutrisiko VTE-Rezidiv [†] in %/Jahr Frauen	Absolutrisiko VTE-Rezidiv [†] in %/Jahr Männer
FVL und PTM negativ (heterozygot oder homozygot)	1,0	1,0%	1,5%	2,0%	3,0%
heterozygote FVL	1,3	1,3%	2,0%	2,6%	3,9%
heterozygote PTM	1,3	1,3%	2,0%	2,6%	3,9%
Kombinationsdefekt aus heterozygoter FVL und heterozygoter PTM [‡]	1,4	1,4%	2,1%	2,8%	4,2%
homozygote FVL	2,3	2,3%	3,5%	4,6%	6,9%

* VTE-Rezidivrisiko pro Jahr nach dem ersten Jahr nach Absetzen der oralen Antikoagulation nach proximaler TVT und/oder Lungenarterienembolie

† die jährlichen Absolutrisiken wurden durch Multiplikation des Basisrisikos mit dem relativen Risiko des jeweiligen thrombophilen Risikofaktors ermittelt

‡ im Vergleich zu anderen publizierten Studien eher unterschätzt (siehe Text); Risiko eher vergleichbar mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie)

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

Um die Frage zu beantworten, bei welchem Risikoprofil eines Patienten eine langfristige Antikoagulation sinnvoll ist muss man die Letalitätsrate einer venösen Thromboembolie mit der Letalitätsrate einer schweren Blutung unter Antikoagulation vergleichen.

Die jährliche Letalitätsrate einer venösen Thromboembolie liegt bei ca. 3,6 – 5,1%, die Letalität bei einer schweren Blutung unter Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten bei ca. 10% [46, 49, 51, 69, 70, 73, 74]. Wir beziehen uns in der nachfolgenden Berechnung der jährlichen VTE-Letalitätsraten aufgrund des aktuelleren umfangreichen Datensatzes auf die Studie von Khan et al. [70] mit einer jährlichen VTE-Letalitätsrate von 3,8%.

DOAKs weisen gegenüber Vitamin K-Antagonisten in der Behandlung venöser Thromboembolien ein besseres Sicherheitsprofil auf. Das Auftreten einer letalen Blutungskomplikation sinkt bei einer Therapie mit DOAKs auf ca. 36 - 39% im Vergleich zu einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten [47-49]. Wir verwenden aufgrund des umfangreicheren Datensatzes für die weitere Berechnung der letalen Blutungskomplikation die Studienergebnisse von van Es et al. [48] mit einer Risikoreduzierung auf ca. 36%. Das Risiko eines letalen Verlaufs einer Blutungskomplikation wird somit von ca. 10% auf ca. 3,6% abgesenkt, wenn DOAKs für die langfristige Antikoagulation eingesetzt werden anstelle von Vitamin K-Antagonisten. Bei einem niedrigen bis mittleren jährlichen Risiko für eine schwere Blutungskomplikationen von ca. 1 - 3 % [46, 51] liegt daher das jährliche Risiko für einen letalen Verlauf einer Blutung unter Antikoagulation mit DOAKs zwischen ca. 0,036% bei niedrigem Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$) und ca. 0,11% bei mittlerem Blutungsrisiko (ca. 3%/Jahr).

Eine langfristige Antikoagulation wird empfohlen, wenn das patientenspezifische Risiko für ein letales VTE-Rezidiv (siehe Tabelle 23) das Risiko für eine letale Blutungskomplikation unter Antikoagulation deutlich übersteigt. Dies sehen wir bei einer Verdopplung des Risikos für ein letales VTE-Rezidiv im Vergleich zu einer letalen Blutungskomplikation (siehe Tabellen 24 - 27).

Tabelle 23: Jährliche Letalitätsraten* eines VTE-Rezidivs bezogen auf die jährlichen VTE-Absolutrisiken der unterschiedlichen genetischen Varianten der thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A für Frauen und Männern je nach Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan) für das Gesamtkollektiv der VTE-Patienten (abgeleitet aus den VTE-Absolutrisiken in Tabelle 22)

	nicht spontanes Erstereignis einer VTE		spontanes Erstereignis einer VTE	
	jährliche VTE-Letalitätsrate* Frauen in%/Jahr	jährliche VTE-Letalitätsrate* Männer in %/Jahr	jährliche VTE-Letalitätsrate* Frauen in %/Jahr	jährliche VTE-Letalitätsrate* Männer in %/Jahr
FVL und PTM negativ (heterozygot oder homozygot)	0,04%	0,06%	0,08%	0,11%
heterozygote FVL	0,05%	0,08%	0,10%	0,15%
heterozygote PTM	0,05%	0,08%	0,10%	0,15%
Kombinationsdefekt aus heterozygoter FVL und heterozygoter PTM [†]	0,05%	0,08%	0,11%	0,16%
homozygote FVL	0,09%	0,13%	0,17%	0,26%

* 3,8% Letalitätsrate eines VTE-Rezidivs bezogen auf das VTE-Absolutrisiko/Jahr des jeweiligen thrombophilen Risikofaktors (siehe Tabelle 22)

† im Vergleich zu anderen publizierten Studien eher unterschätzt (siehe Text); jährliche Letalitätsrate für ein VTE-Rezidiv eher vergleichbar mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie)

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

Tabelle 24: Empfehlung zur langfristigen Antikoagulation aufgrund einer Nutzen-Risiko-Abwägung letaler Verläufe eines VTE-Rezidivs* stratifiziert nach genetischen Varianten im Vergleich zu letalen Verläufen einer schweren Blutung unter Antikoagulation mit DOAKs

- Subgruppe Frauen nach nicht spontanem VTE-Erstereignis

	VTE-Rezidivrisiko in %/Jahr	Niedriges Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$)		Mittleres Blutungsrisiko (ca. $3\%/Jahr$)	
	davon 3,8% VTE-Letalitätsrate* in %/Jahr	Letale Blutungskomplikation $\sim 0,036\%/Jahr^{\dagger}$		Letale Blutungskomplikation $\sim 0,11\%/Jahr^{\ddagger}$	
FVL und PTM negativ (heterozygot oder homozygot)	1,0%	$\leq 1\%$	keine OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,04%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
heterozygote FVL	1,3%	$\leq 1\%$	keine OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,05%	$\sim 0,04$		$\sim 0,11\%$	
heterozygote PTM	1,3%	≤ 1	keine OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,05%	$\sim 0,04$		$\sim 0,11\%$	
Kombinationsdefekt aus heterozygoter FVL und heterozygoter PTM [¶]	1,4%	$\leq 1\%$	keine OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,05%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
homozygote FVL	2,3%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,09%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	

* 3,8% Letalitätsrate eines VTE-Rezidivs bezogen auf das VTE-Absolutrisiko/Jahr des jeweiligen thrombophilen Risikofaktors

[†] niedriges Blutungsrisiko $\leq 1\%/Jahr$, davon ca. 3,6% letal bei Therapie mit DOAKs entsprechen $\sim 0,04\%/Jahr$ letale Verläufe einer schweren Blutung

[‡] mittleres Blutungsrisiko ca. $3\%/Jahr$, davon ca. 3,6% letal bei Therapie mit DOAKs entsprechen $\sim 0,11\%/Jahr$ letale Verläufe einer schweren Blutung

[§] Empfehlung zur langfristigen Antikoagulation bei einer Verdopplung des Risikos für ein letales VTE-Rezidiv im Vergleich zu einer letalen Blutungskomplikation

[¶] im Vergleich zu anderen publizierten Studien eher unterschätzt (siehe Text); Risiko eher vergleichbar mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie)

DOAK = direkte orale Antikoagulantien

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

OAK = orale Antikoagulation

Tabelle 25: Empfehlung zur langfristigen Antikoagulation aufgrund einer Nutzen-Risiko-Abwägung letaler Verläufe eines VTE-Rezidivs* stratifiziert nach genetischen Varianten im Vergleich zu letalen Verläufen einer schweren Blutung unter Antikoagulation mit DOAKs

- Subgruppe Männer nach nicht spontanem VTE-Erstereignis

	VTE-Rezidivrisiko in %/Jahr	Niedriges Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$)		Mittleres Blutungsrisiko (ca. $3\%/Jahr$)	
	davon 3,8% VTE-Letalitätsrate* in %/Jahr	Letale Blutungskomplikation $\sim 0,036\%/Jahr^{\dagger}$		Letale Blutungskomplikation $\sim 0,11\%/Jahr^{\ddagger}$	
FVL und PTM negativ (heterozygot oder homozygot)	1,5%	$\leq 1\%$	keine OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,06%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
heterozygote FVL	2,0%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,08%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
heterozygote PTM	2,0%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,08%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
Kombinationsdefekt aus heterozygoter FVL und heterozygoter PTM [¶]	2,1%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,08%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
homozygote FVL	3,5%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,13%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	

* 3,8% Letalitätsrate eines VTE-Rezidivs bezogen auf das VTE-Absolutrisiko/Jahr des jeweiligen thrombophilen Risikofaktors

[†] niedriges Blutungsrisiko $\leq 1\%/Jahr$, davon ca. 3,6% letal bei Therapie mit DOAKs entsprechen $\sim 0,04\%/Jahr$ letale Verläufe einer schweren Blutung

[‡] mittleres Blutungsrisiko ca. $3\%/Jahr$, davon ca. 3,6% letal bei Therapie mit DOAKs entsprechen $\sim 0,11\%/Jahr$ letale Verläufe einer schweren Blutung

[§] Empfehlung zur langfristigen Antikoagulation bei einer Verdopplung des Risikos für ein letales VTE-Rezidiv im Vergleich zu einer letalen Blutungskomplikation

[¶] im Vergleich zu anderen publizierten Studien eher unterschätzt (siehe Text); Risiko eher vergleichbar mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie)

DOAK = direkte orale Antikoagulantien

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

OAK = orale Antikoagulation

Tabelle 26: Empfehlung zur langfristigen Antikoagulation aufgrund einer Nutzen-Risiko-Abwägung letaler Verläufe eines VTE-Rezidivs* stratifiziert nach genetischen Varianten im Vergleich zu letalen Verläufen einer schweren Blutung unter Antikoagulation mit DOAKs

- Subgruppe Frauen nach spontanem VTE-Erstereignis

	VTE-Rezidivrisiko in %/Jahr	Niedriges Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$)		Mittleres Blutungsrisiko (ca. $3\%/Jahr$)	
	davon 3,8% VTE-Letalitätsrate* in %/Jahr	Letale Blutungskomplikation $\sim 0,036\%/Jahr$ [†]		Letale Blutungskomplikation $\sim 0,11\%/Jahr$ [‡]	
FVL und PTM negativ (heterozygot oder homozygot)	2,0%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,08%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
heterozygote FVL	2,6%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,10%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
heterozygote PTM	2,6%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,10%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
Kombinationsdefekt aus heterozygoter FVL und heterozygoter PTM [¶]	2,8%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,11%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
homozygote FVL	4,6%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,17%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	

* 3,8% Letalitätsrate eines VTE-Rezidivs bezogen auf das VTE-Absolutrisiko/Jahr des jeweiligen thrombophilen Risikofaktors

† niedriges Blutungsrisiko $\leq 1\%/Jahr$, davon ca. 3,6% letal bei Therapie mit DOAKs entsprechen $\sim 0,04\%/Jahr$ letale Verläufe einer schweren Blutung

‡ mittleres Blutungsrisiko ca. $3\%/Jahr$, davon ca. 3,6% letal bei Therapie mit DOAKs entsprechen $\sim 0,11\%/Jahr$ letale Verläufe einer schweren Blutung

§ Empfehlung zur langfristigen Antikoagulation bei einer Verdopplung des Risikos für ein letales VTE-Rezidiv im Vergleich zu einer letalen Blutungskomplikation

¶ im Vergleich zu anderen publizierten Studien eher unterschätzt (siehe Text); Risiko eher vergleichbar mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie)

DOAK = direkte orale Antikoagulantien

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

OAK = orale Antikoagulation

Tabelle 27: Empfehlung zur langfristigen Antikoagulation aufgrund einer Nutzen-Risiko-Abwägung letaler Verläufe eines VTE-Rezidivs* stratifiziert nach genetischen Varianten im Vergleich zu letalen Verläufen einer schweren Blutung unter Antikoagulation mit DOAKs

- Subgruppe Männer nach spontanem VTE-Erstereignis

	VTE-Rezidivrisiko in %/Jahr	Niedriges Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$)		Mittleres Blutungsrisiko (ca. $3\%/Jahr$)	
	davon 3,8% VTE-Letalitätsrate* in %/Jahr	Letale Blutungskomplikation $\sim 0,036\%/Jahr^{\dagger}$		Letale Blutungskomplikation $\sim 0,11\%/Jahr^{\ddagger}$	
FVL und PTM negativ (heterozygot oder homozygot)	3,0%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,11%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
heterozygote FVL	3,9%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,15%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
heterozygote PTM	3,9%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,15%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
Kombinationsdefekt aus heterozygoter FVL und heterozygoter PTM [¶]	4,2%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	keine OAK [§]
	0,16%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	
homozygote FVL	6,9%	$\leq 1\%$	OAK [§]	3%	OAK [§]
	0,26%	$\sim 0,04\%$		$\sim 0,11\%$	

* 3,8% Letalitätsrate eines VTE-Rezidivs bezogen auf das VTE-Absolutrisiko/Jahr des jeweiligen thrombophilen Risikofaktors

[†] niedriges Blutungsrisiko $\leq 1\%/Jahr$, davon ca. 3,6% letal bei Therapie mit DOAKs entsprechen $\sim 0,04\%/Jahr$ letale Verläufe einer schweren Blutung

[‡] mittleres Blutungsrisiko ca. $3\%/Jahr$, davon ca. 3,6% letal bei Therapie mit DOAKs entsprechen $\sim 0,11\%/Jahr$ letale Verläufe einer schweren Blutung

[§] Empfehlung zur langfristigen Antikoagulation bei einer Verdopplung des Risikos für ein letales VTE-Rezidiv im Vergleich zu einer letalen Blutungskomplikation

[¶] im Vergleich zu anderen publizierten Studien eher unterschätzt (siehe Text); Risiko eher vergleichbar mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

VTE = venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie)

DOAK = direkte orale Antikoagulantien

FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

PTM = Prothrombinmutation G20210A

OAK = orale Antikoagulation

Die folgende Diskussion zu den einzelnen in Tabelle 22 dargestellten thrombophilen Risikofaktoren erfolgt anhand der relativen Risiken des Gesamtkollektivs der VTE-Patienten korrigiert nach Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des VTE-Erstereignisses

und Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan). Auf die Verwendung der relativen Risiken der einzelnen thrombophilen Risikodeterminanten stratifiziert nach weiteren Subgruppen (VTE-Erstereignis spontan/nicht spontan) wurde aufgrund der zu kleinen bzw. fehlenden Fallzahlen verzichtet.

4.7.1 Bewertung und Nutzen-Risiko-Abwägung zur Dauer der oralen Antikoagulation bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, heterozygoter Prothrombinmutation G20210A oder einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A

Unsere Studiendaten zeigen für Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A (siehe Tabelle 5), einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A (siehe Tabelle 11) oder einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (siehe Tabelle 16) ein relatives Risiko für ein VTE-Rezidiv von ca. 1,3 - 1,4 im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten.

Unter Berücksichtigung des Basisrisikos für ein VTE-Rezidiv nach einem nicht spontanem VTE-Erstereignis von ca. 1% für Frauen und ca. 1,5% für Männer liegt ein jährliches absolutes Risiko für ein VTE-Rezidiv von ca. 1,3 - 1,4% für Frauen und ca. 2,0 - 2,1% für Männer in der Subgruppe der Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis vor (siehe Tabelle 22).

Bei nicht spontanem VTE-Erstereignis würde man aufgrund der niedrigeren jährlichen Absolutrisiken für ein VTE-Rezidiv und der daraus resultierenden niedrigeren jährlichen Letalitätsraten bei Frauen eher keine langfristige orale Antikoagulation in Erwägung ziehen, selbst bei niedrigem Risiko ($\leq 1\%/Jahr$) für eine schwere Blutungskomplikation (siehe Tabelle 24). Männer zeigen nach nicht spontanem Erstereignis einer VTE mit ca. 2,0 - 2,1% ein höheres jährliches Absolutrisiko für ein VTE-Rezidiv, so dass bei

einem niedrigen Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$) die Etablierung einer langfristigen oralen Antikoagulation zu diskutieren ist (siehe Tabelle 25).

Das gleiche gilt für Frauen mit einem der oben genannten thrombophilen Risikofaktoren und spontanem VTE-Erstereignis. Bei einem Basisrisiko von ca. 2% und einem daraus resultierenden jährlichen Absolutrisiko für ein VTE-Rezidiv von ca. 2,6 - 2,8% ist bei einem niedrigen Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$) eine langfristige Antikoagulation als sinnvoll anzusehen (siehe Tabelle 26). Bei Männern wäre aufgrund des Basisrisikos von ca. 3% und einem daraus resultierendem jährlichen absoluten Risiko für ein VTE-Rezidiv von ca. 3,9 - 4,2% eine langfristige Antikoagulation bei niedrigem Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$) ebenfalls indiziert (siehe Tabelle 27).

4.7.2 Bewertung und Nutzen-Risiko-Abwägung zur Dauer der oralen Antikoagulation bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A

Bei Individuen mit einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A zeigt sich in unseren Studiendaten im Gesamtkollektiv der VTE-Patienten ein erhöhtes relatives Risiko für ein VTE-Rezidiv von ca. 2,3 (siehe Tabelle 8).

Unter Berücksichtigung des Basisrisikos für ein VTE-Rezidiv in der Subgruppe der Patienten mit nicht spontanem VTE-Erstereignis von ca. 1% für Frauen und ca. 1,5% für Männer ergibt sich ein jährliches absolutes VTE-Rezidivrisiko von ca. 2,3% für Frauen und ca. 3,5% für Männer (siehe Tabelle 22).

Aufgrund der erhöhten jährlichen VTE-Rezidivrisiken und der damit verbundenen erhöhten Raten für ein letales VTE-Rezidiv ist die Einleitung einer langfristigen Antikoagulation bei einem niedrigen Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$) nach nicht spontanem VTE-Erstereignis sowohl für Frauen als auch für Männer als sinnvoll anzusehen (siehe Tabelle 24 und 25).

Bei weiblichen Patienten mit einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und spontanem VTE-Erstereignis liegt aufgrund des Basisrisikos von ca. 2% ein jährliches Absolutrisiko für ein VTE-Rezidiv von ca. 4,6% vor, bei männlichen Patienten mit einem Basisrisiko von ca. 3% ein jährliches absolutes Risiko von ca. 6,9%. Bei dieser

Risikokonstellation würden sowohl männliche als auch weibliche Patienten von einer langfristigen Antikoagulation profitieren, männliche Patienten selbst dann, wenn ein mittleres Risiko (ca. 3%/Jahr) für eine schwere Blutungskomplikation vorliegt (siehe Tabelle 26 und 27).

4.8 Kritischer Vergleich mit aktuellen Leitlinien

Nach bisher gültigen Leitlinien (S2-Leitlinie, ACCP, ESC-Leitlinie) [46, 51, 53] wird nach einem Erstereignis einer venösen Thromboembolie eine Antikoagulation von mindestens 3 - 6 Monaten empfohlen, bei isoliert distaler Venenthrombose (spontan oder nicht spontan aufgetreten) nur 3 Monate. Bei nicht spontanem Erstereignis einer VTE wird keine weitere Antikoagulation empfohlen. Eine langfristige Antikoagulation sollte durchgeführt werden, wenn das patientenspezifische Risiko für ein VTE-Rezidiv das Blutungsrisiko unter Antikoagulation deutlich übersteigt.

Die Leitlinie des American College of Chest Physicians (ACCP) [51, 75] empfiehlt eine 3 monatige Antikoagulation bei einem nicht spontanem Erstereignis einer VTE. Bei spontanem VTE-Erstereignis (proximale tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie) wird eine verlängerte Antikoagulation empfohlen, wenn ein niedriges Blutungsrisiko unter Antikoagulation vorliegt (max. ein Blutungsrisikofaktor, Risiko für schwere Blutung $\leq 1\%$ /Jahr). Bei mittlerem und hohem Blutungsrisiko unter Antikoagulation (zwei Blutungsrisikofaktoren und mehr, entsprechen $\geq 3\%$ Blutungsrisiko/Jahr) wird eine 3 monatige Antikoagulation empfohlen. In der ACCP-Leitlinie werden Thrombophilien nicht berücksichtigt.

Die europäische ESC-Leitlinie [53] bezieht sich auf die Therapie von spontanen und nicht spontanen Lungenarterienembolien. Sie empfiehlt wie die ACCP-Leitlinie bei spontan aufgetretenem Erstereignis einer Lungenarterienembolie eine langfristige Antikoagulation, bei nicht spontan aufgetretenen Lungenarterienembolien eine zeitlich begrenzte Antikoagulation für 3 Monate. Diese Therapieempfehlung gilt auch für Träger einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder heterozygoten Prothrombinmutation G20210A. Bei schweren Thrombophilien wie homozygote Faktor-

V-Leiden-Mutation G1691A oder homozygote Prothrombinmutation G20210A ist eine langfristige Antikoagulation auch bei nicht spontaner Lungenarterienembolie vorgesehen. In der deutschen S2-Leitlinie [46] wird ebenfalls aufgrund eines geringen VTE-Rezidivrisikos keine dauerhafte Antikoagulation empfohlen für Patienten mit klar identifizierbaren und passageren Triggerfaktoren für die venöse Thromboembolie (z.B. Trauma, Operation, akute internistische Erkrankung, orale Kontrazeption, Schwangerschaft). Demgegenüber wird das Rezidivrisiko bei fortbestehendem Triggerfaktor (z.B. fortbestehende aktive Tumorerkrankung, homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, zweifelsfrei nachgewiesenes Antiphospholipid-Syndrom sowie ein Gerinnungsinhibitormangel von Protein C, Protein S oder Antithrombin bei positiver Familienanamnese bezüglich venöser Thromboembolie) als so hoch angesehen, dass eine verlängerte Erhaltungstherapie in der Regel indiziert ist, sofern nicht ein sehr hohes Blutungsrisiko dagegen spricht. Nach spontanem Erstereignis einer VTE kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung eine langfristige Antikoagulation begonnen werden.

Die aktuell gültigen Leitlinien unterstreichen in Hinblick auf die Frage der langfristigen Fortführung einer Antikoagulation in erster Linie die Bedeutung einer Unterscheidung nach der Art des VTE-Erstereignisses (spontan/nicht spontan). Der Einfluss thrombophiler Risikofaktoren findet in der europäischen ESC-Leitlinie und in der deutschen S2-Leitlinie zwar Berücksichtigung, es besteht jedoch nur bei schweren Thrombophilien eine Empfehlung zur langfristigen Antikoagulation.

Unsere Studie konnte zeigen, dass das Vorhandensein der thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und/oder Prothrombinmutation G20210A mit einem erhöhten relativen Risiko für ein VTE-Rezidiv verbunden ist. Die Frage ist, ob sich anhand der Kenntnis der daraus resultierenden jährlichen Absolutrisiken für ein VTE-Rezidiv eine zu den Leitlinien abweichende Therapieempfehlung ergibt bezüglich der Dauer der Antikoagulation.

Nach spontanem Erstereignis einer venösen Thromboembolie ist in den aktuell gültigen Leitlinien eine langfristige Antikoagulation bei niedrigem Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$) vorgesehen. Bei Berücksichtigung milder thrombophiler Risikofaktoren wie einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A wäre nach unseren Studiendaten übereinstimmend mit

den Leitlinien ebenfalls eine langfristige Antikoagulation bei niedrigem Blutungsrisiko indiziert (siehe Tabelle 26 und 27).

Bei nicht spontanem Erstereignis einer VTE ist in den Leitlinien keine langfristige Antikoagulation vorgesehen. In der deutschen S2-Leitlinie und in der europäischen ESC-Leitlinie gilt diese Therapieempfehlung auch für Träger einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder heterozygoten Prothrombinmutation G20210A. Übereinstimmend mit den Leitlinien würde man anhand unserer Studiendaten bei Frauen mit einem milden thrombophilen Risikofaktor wie einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A oder einer heterozygoten Prothrombinmutation G20210A nach nicht spontanem Erstereignis einer VTE ebenfalls keine langfristige Antikoagulation vorsehen (siehe Tabelle 24).

Anders als in den Leitlinien empfohlen wäre hingegen für Männer bei Vorliegen einer der vorgenannten milden thrombophilen Risikofaktoren nach nicht spontanem VTE-Erstereignis die Durchführung einer langfristigen Antikoagulation bei niedrigem Blutungsrisiko ($\leq 1\%$ /Jahr) zu diskutieren (siehe Tabelle 25).

Die europäische ESC-Leitlinie und die deutsche S2-Leitlinie empfehlen eine langfristige Antikoagulation nach nicht spontanem VTE-Erstereignis bei Vorliegen eines schweren thrombophilen Risikofaktors wie einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A unabhängig von der Art des VTE-Erstereignisses oder des Geschlechts, sofern nicht ein sehr hohes Blutungsrisiko dagegen spricht.

In Übereinstimmung mit den zuvor genannten Leitlinien würden wir anhand unserer Studiendaten ebenfalls eine langfristige Antikoagulation empfehlen bei Vorliegen eines schweren thrombophilen Risikofaktors und niedrigem Blutungsrisiko ($\leq 1\%$ /Jahr), unabhängig von der Art des VTE-Erstereignisses oder des Geschlechts (siehe Tabelle 24 - 27).

Bei einem mittleren Blutungsrisiko würde man übereinstimmend mit den Leitlinien nach unseren Studiendaten lediglich bei Männern nach spontanem VTE-Erstereignis aufgrund der höheren jährlichen VTE-Letalitätsrate eine langfristige Antikoagulation bei Vorliegen eines schweren thrombophilen Risikofaktors empfehlen (siehe Tabelle 27).

Entgegen der deutschen S2-Leitlinie und der europäischen ESC-Leitlinie wären nach unseren Studiendaten bei Vorliegen eines mittleren Blutungsrisikos bei Frauen unabhängig von der Art des VTE-Erstereignisses, sowie bei Männern nach nicht

spontanem VTE-Erstereignis auch bei Vorliegen eines schweren thrombophilen Risikofaktor keine langfristige Antikoagulation zu empfehlen (siehe Tabelle 24 - 26).

Kritisch zu bewerten ist das in unseren Studiendaten mit 1,4 möglicherweise unterschätzte relative Risiko für ein VTE-Rezidivereignis bei einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A. Für diesen Kombinationsdefekt ergibt sich aus den wenigen verfügbaren Studiendaten ein gemittelt relatives Risikos von 3,1 [38, 59, 65]. Damit ist der doppelt heterozygote Kombinationsdefekt eher vergleichbar mit einem schweren thrombophilen Risikofaktor wie einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A. Man würde daher bei Patienten mit einem Kombinationsdefekt aus heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A ebenfalls eine langfristige Antikoagulation in Erwägung ziehen bei niedrigem Blutungsrisiko ($\leq 1\%$ /Jahr), unabhängig von der Art des VTE-Erstereignisses oder des Geschlechts.

Als Limitation unserer Studie wäre das retrospektive Studiendesign zu nennen. Damit ist nicht ausgeschlossen, dass schwere Fälle mit letalem Verlauf in der Auswertung der thrombophilen Risikofaktoren unterrepräsentiert sind. Hierbei handelt es sich jedoch um kleine Fallzahlen, die vermutlich die Abschätzung des VTE-Rezidivrisikos nicht relevant beeinflussen.

Die Fragestellung unserer Studie war die Ermittlung der relativen Risiken der thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombinmutation G20210A für das VTE-Rezidivereignis und nicht die Ermittlung des jährlichen VTE-Letalitätsrisikos. Bei der Berechnung der Letalitätsraten haben wir auf Basisletalitätsraten einer großen Metaanalyse zurückgegriffen, bei der explizit letale Verläufe erfasst wurden [70]. Wir denken, dass damit die Abschätzungen der modulierten Letalitätsraten auf einer validen Basis beruhen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es in Hinblick auf die von uns in der Studie untersuchten Risikofaktoren zwei Risikokonstellationen gibt, bei denen unter Berücksichtigung der thrombophilen Risikofaktoren Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und/oder Prothrombinmutation G20210A eine zu den Leitlinien abweichend Therapieempfehlung diskutiert werden kann.

Dabei handelt es sich zum einen um männliche Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und/oder Prothrombinmutation G20210A in allen oben genannten Varianten (siehe Tabelle 22) nach nicht spontanem Erstereignis einer VTE. Bei niedrigem Blutungsrisiko ($\leq 1\%/Jahr$) kann hier die Durchführung einer langfristigen Antikoagulation erwogen werden (siehe Tabelle 25). Die Leitlinien sehen nach nicht spontanem VTE-Erstereignis ohne Berücksichtigung von thrombophilen Risikofaktoren lediglich eine drei monatige Antikoagulation vor.

Zum anderen würden wir bei Vorliegen einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und einem mittleren Blutungsrisiko (z.B. $3\%/Jahr$) nur bei männlichen Patienten nach spontanem VTE-Erstereignis die Durchführung einer langfristigen Antikoagulation empfehlen (siehe Tabelle 27). Bei allen anderen Subgruppen (Männer nach nicht spontanem VTE-Erstereignis, sowie bei Frauen unabhängig von der Art des VTE-Erstereignisses) würde man nach unseren Studiendaten bei Vorliegen eines mittleren Blutungsrisikos keine langfristige Antikoagulation empfehlen. Die deutsche S2-Leitlinie und die europäische ESC-Leitlinie sehen hingegen eine langfristige Antikoagulation bei Vorliegen einer schweren Thrombophilie bei mittlerem Blutungsrisiko unabhängig von der Art des VTE-Erstereignisses und des Geschlechts vor.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Bühling, K.J., Lepenies, J., Witt K., *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Vol. 3. 2004: Elsevier Urban & Fischer.
2. Böcker, W., Denk, H., Heitz, U., *Pathologie*. Vol. 2. . 2001: Urban & Fischer.
3. Anderson, F.A., Wheeler, H.B., Goldberg, R.J., Hosmer, D.W., Patwardhan, N.A., Jovanovic, B., Forcier, A., Dalen, J.E., *A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep-Vein Thrombosis and Pulmonary-Embolism - the Worcester Dvt Study*. Archives of Internal Medicine, 1991. **151**: p. 933-938.
4. Oger, E., *Incidence of Venous Thromboembolism: A Community-based Study in Western France*. Thrombosis and Haemostasis, 2000. **83**: p. 657-660.
5. Nordström, M., Lindblad, B., Bergqvist, D., Kjellström, T., *A Prospective-Study of the Incidence of Deep-Vein Thrombosis Within A Defined Urban-Population*. Journal of Internal Medicine, 1992. **232**: p. 155-160.
6. Rosendaal, F.R., *Venous thrombosis: a multicausal disease*. Lancet, 1999. **353**: p. 1167-73.
7. Kyrle, P.A., Eichinger, S., *Deep vein thrombosis*. Lancet, 2005. **365**: p. 1163-1174.
8. Heit, J.A., Silverstein, M.D., Mohr, D.N., Petterson, T.M., Lohse, C.M., O'Fallon, W.M., Melton, L.J., *The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community*. Thrombosis and Haemostasis, 2001. **86**: p. 452-463.
9. White, R.H., *The Epidemiology of Venous Thromboembolism*. Circulation, 2003. **107**: p. I4-I8.
10. Kearon, C., *Epidemiology of Venous Thromboembolism*. Seminars in vascular medicine, 2001. **1**: p. 7-26.
11. López, J.A., Kearon, C., Lee, A.Y.Y., *Deep Venous Thrombosis*. Hematology. American Society of Hematology, 2004: p. 439-456.
12. Seligsohn, U., Lubetsky, A., *Medical progress: Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**: p. 1222-1231.
13. Lane, D.A., Mannucci, P.M., Bauer, K.A., Bertina, R.M., Bochkov, N.P., Boulyjenkov, V., Chandy, M., Dahlback, B., Ginter, E.K., Miletich, J.P., Rosendaal, F.R., Seligsohn, U., *Inherited thrombophilia I*. Thrombosis and Haemostasis, 1996. **76**: p. 651-662.
14. Riede, U.-N., Schaefer H-E., Wehner, H., *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. Vol. 2. 1993: Thieme Verlag Stuttgart.

-
15. Mannucci, P.M., Franchini, M., *Classic thrombophilic gene variants*. *Thrombosis and Haemostasis*, 2015. **114**: p. 885-889.
 16. Donahue, B.S., *Factor V Leiden and Perioperative Risk*. *Anesthesia and analgesia*, 2004. **98**: p. 1623-34.
 17. Rees, D.C., Cox, M., Clegg, J.B., *World Distribution of Factor-V Leiden*. *Lancet*, 1995. **346**: p. 1133-1134.
 18. Rosendaal, F.R., Doggen, C.J.M., Zivelin, A., Arruda, V.R., Aiach, M., Siscovick, D.S., Hillarp, A., Watzke, H.H., Bernardi, F., Cumming, A.M., Preston, F.E., Reitsma, P.H., *Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant*. *Thrombosis and Haemostasis*, 1998. **79**: p. 706-708.
 19. Arsov, T., Miladinova, D., Spiroski, M., *Factor V Leiden Is Associated with Higher Risk of Deep Venous Thrombosis of Large Blood Vessels*. *Croatian Medical Journal*, 2006. **47**: p. 433-439.
 20. Ridker, P.M., Miletich, J.P., Hennekens, C.H., Buring, J.E., *Ethnic distribution of factor V leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening*. *Journal of the American Medical Association*, 1997. **277**: p. 1305-1307.
 21. De Stefano, V., Chiusolo, P., Paciaroni, K., Leone, G., *Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1998. **24**: p. 367-379.
 22. Lambropoulos, A.F., Foka, Z., Markis, M., Daly, M., Kotsis, A., Markis, P.E., *Factor V Leiden in Greek thrombophilic patients: relationship with activated protein C resistance test and levels of thrombin-antithrombin complex and prothrombin fragment 1 + 2*. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 1997. **8**: p. 485-489.
 23. Coen, D., Zadro, R., Honović, L., Banfić, L., Stavljenić Rukavina, A., *Prevalence and association of the Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in healthy subjects and patients with venous thromboembolism*. *Croatian Medical Journal*, 2001. **42**: p. 488-492.
 24. Djordjevic, V., Rakicevic, L.J., Mikovic, D., Kovac, M., Miljic, P., Radojkovic, D., Savic, A., *Prevalence of factor V leiden, factor V cambridge, factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations in healthy and thrombophilic Serbian populations*. *Acta Haematologica*, 2004. **112**: p. 227-229.
 25. Boyanovsky, B., Russev, M., Ganev, V., Penev, M., Baleva, M., *Prevalence of factor V Leiden and prothrombin 20210 A variant in Bulgarian patients with pulmonary thromboembolism and deep venous thrombosis*. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2001. **12**: p. 639-642.
-

-
26. Lindmarker, P., Schulman, S., Sten-Linder, M., Wiman, B., Egberg, N., Johnsson, H., *The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Carriers and Non-carriers of the G1691A Allele in the Coagulation Factor V Gene and the G20210A Allele in the Prothrombin Gene*. *Thrombosis and Haemostasis*, 1999. **81**: p. 684-689.
 27. Emmerich, J., *Rare thrombophilic states*. *La Revue de médecine internè*, 2008. **29**: p. 482-485.
 28. Witt, I., *APC-Resistenz (Faktor-V-Mutation): Klinische Bedeutung, Pathophysiologie und Diagnostik*, in *Deutsches Ärzteblatt*. 1998. p. 2316-2323.
 29. Lensen, R.P., Bertina, R.M., de Ronde H., Vandenbroucke, J.P., Rosendaal, F.R., *Venous Thrombotic Risk in Family Members of Unselected Individuals with Factor V Leiden*. *Thrombosis and Haemostasis*, 2000. **83**: p. 817-821.
 30. Simioni, P., Prandoni, P., Lensing, A.W.A., Manfrin, D., Tormene, D., Gavasso, S., Girolami, B., Sardella, C., Prins, M., Girolami, A., *Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis*. *Blood*, 2000. **96**: p. 3329-3333.
 31. Ridker, P.M., Miletich, J.P., Stampfer, M.J., Goldhaber, S.Z., Lindpaintner, K., Hennekens, C.H., *Factor-V Leiden and Risks of Recurrent Idiopathic Venous Thromboembolism*. *Circulation*, 1995. **92**: p. 2800-2802.
 32. Hatzaki, A., Anagnostopoulou, E., Metaxa-Mariatou, V., Melissinos, C., Philalithis, P., Iliadis, K., Kontaxis, A., Liberatos, K., Pangratis, N., Nasioulas, G., *The impact of heterozygosity for the factor V Leiden and factor II G20210A mutations on the risk of thrombosis in Greek patients*. *International Journal of Angiology*, 2003. **22**: p. 79-82.
 33. Emmerich, J., Rosendaal, F.R., Cattaneo, M., Margaglione, M., De Stefano, V., Cumming, T., Arruda, V., Hillarp, A., Reny, J.L., *Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism - Pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls*. *Thrombosis and Haemostasis*, 2001. **86**: p. 809-816.
 34. Rosendaal, F.R., Koster, T., Vandenbroucke, J.P., Reitsma, P.H., *High-Risk of Thrombosis in Patients Homozygous for Factor-V Leiden (Activated Protein-C Resistance)*. *Blood*, 1995. **85**: p. 1504-1508.
 35. Baglin, T., Luddington, R., Brown, K., Baglin, C., *Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study*. *Lancet*, 2003. **362**: p. 523-526.
 36. Juul K., T.-H.A., Schnohr P., Nordestgaard B.G., *Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population*. *Annals of Internal Medicine*, 2004. **140**: p. 330-337.
-

-
37. Schaaf, C.P., Zschocke, J., *Basiswissen Humangenetik*. Vol. 2. 2013: Springer.
 38. De Stefano, V., Martinelli, I., Mannucci, P.M., Paciaroni, K., Chiusolo, P., Casorelli, I., Rossi, E., Leone, G., *The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**: p. 801-806.
 39. Poort, S.R., Rosendaal, F.R., Reitsma, P.H., Bertina, R.M., *A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis*. Blood, 1996. **88**: p. 3698-3703.
 40. Cumming, A.M., Keeny, S., Salden, A., Bhavnani, M., Shwe, M., Shwe, K.H., Hay, C.R., *The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U. K. anticoagulant clinic population*. British Journal of Haematology, 1997. **98**: p. 353-355.
 41. Hillarp, A., Zöller, B., Svensson, P.J., Dahlbäck, B., *The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk faktor among Swedish outpatients with verified deep veouns thrombosis*. Thrombosis and Haemostasis, 1997. **78**: p. 990-992.
 42. Trillot, N., Zawadzki, C., Watel, A., Jude, B., *[G20210A transition in the prothrombin gene and venous thromboembolic disease]*. Revue de Médecine Interne, 2000. **21**: p. 911-914.
 43. Hainaut, P., Gala, J.L., Lesage, V., Lavenne, E., Azerad, M.A., Zech, F., Heusterspreute, M., Philippe, M., Moriau, M., *The prothrombin gene G20210A variant in an unselected thromboembolic population. A Belgian prospective clinical study*. Acta Clinica Belgica, 1998. **53**: p. 344-348.
 44. Miles, J.S., Miletich, J.P., Goldhaber, S.Z., Hennekens, C.H., Ridker, P.M., *G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**: p. 215-218.
 45. Lim, M.Y., Deal A.M., Kim, S., Musty M.D., Conrad, J., Simioni, P., Dutrillaux, F., Eid, S.S., Middeldrop, S., Halbmayr, W.M., Boneu, B., Moia, M., Moll, S., *Thrombophilic risk of individuals with rare compound factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms: an international case series of 100 individuals*. European Journal of Haematology, 2016. **97**: p. 353-360.
 46. Hach-Wunderle, V., Gerlach, H., Konstantinides, S., Noppeney, T., Riess, H., Schellong, S., Wildberger, J.E., Kopp, I., Abholz, H.-H., Volk, T., Solomayer, E.-F., Buerke, M., Wohlgemuth, W., Schäfer, W., Spannagl, M., Blank, W., *Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie*. AWMF Leitlinienregister, 2015. **Nr. 065/002 - Klasse S2k**.
-

-
47. van der Hulle, T., Kooiman, J., den Exter, P.L., Dekkers, O.M., Klok, F.A., Huisman, M. V., *Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis*. *Thrombosis and Haemostasis*, 2013. **12**: p. 320-328.
 48. van Es, N., Coppens, M., Schulman, S., Middeldorp, S., Büller, H.R., *Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials*. *Blood*, 2014. **124**: p. 1968-1975.
 49. Wu, C., Alotaibi, G.S., Alsaleh, K., McMurtry, M.S., *Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during, initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review* *Thrombosis Research*, 2014. **134**: p. 627-32.
 50. Hach-Wunderle, V., Gerlach, H., Konstantinides, S., Noppeney, T., Riess, H., Schellong, S., Wildberger, J.E., Abholz, H.-H., Blank, W., Buerke, M., Kopp, I., Schäfer, W., Spannagl, M., Solomayer, E.-F., Volk, T., Wohlgemuth, W., *Deutsche Gesellschaft für Angiologie, S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie – Pocket-Version –*. Deutscher Ärzteverlag, 2017.
 51. Kearon, C., Akl, E.A., Comerota, A.J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S.Z., Nelson, M.E., Wells, P.S., Gould, M. K., Dentali, F., Crowther, M., Kahn, S.R., *Antithrombotic Therapy for VTE Disease - Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*, 2012. **141**: p. 419-494.
 52. Kearon, C., Ginsberg, J.S., Kovacs, M.J., Anderson, D.R., Wells, P., Julian, J.A., Mackinnon, B., Weitz, J.I., Crowther, M.A., Dolan, S., Turpie, A.G., Geerts, W., Solymoss, S., Van Nguyen, P. and C. Demers, Kahn, S.R., Kassis, J., Rodger, M., Hambleton, J., Gent, M., *Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism*. *New England Journal of Medicine*, 2003. **349**: p. 631-639.
 53. Konstantinides, S., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.-J., Harjola, V.-P., Huisman, M.V., Humbert, M., Jennings, C.S., Jimenez, D., Kucher, N., Lang, I.M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Ní Ainle, F., Prandoni, P., Pruszczyk, P., Righini, M., Torbicki, A., Van Belle, E., Zamorano, J.L., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)*. *European Heart Journal*, 2019. **00**.
 54. Prandoni, P., Lensing, A.W.A., Prins, M.H., Frulla, M., Marchiori, A., Bernardi, E., Tormene, D., Mosenza, L., Pagnan, A., Girolami A., *Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial* *Annals of Internal Medicine*, 2004. **141**: p. 249-256.
-

-
55. Brandjes, D.P., Büller, H.R., Heijboer, H., Huisman, M.V., de Rijk, M., Jagt, H., ten Cate, J.W., *Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis* Lancet, 1997. **349**: p. 759-762.
 56. Christiansen, S.C., Cannegieter, S.C., Koster, T., Vandenbroucke, J.P., Rosendaal, F.R., *Thrombophilia, Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Events*. Journal of the American Medical Association, 2005. **293**: p. 2352-2361.
 57. Ho, W.K., Hankey, G.J., Quinlan, D.J., Eikelboom, J.W., *Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Common Thrombophilia: A Systematic Review*. Archives of Internal Medicine, 2006. **166**: p. 729-736.
 58. Marchiori, A., Mosenza, L., Prins, M.H., Prandoni, P., *The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies*. Haematologica, 2007. **92**: p. 1107-1114.
 59. Lijfering W.M., M., S., Veeger, N.J.G.M., Hamulyák, K., Prins, M.H., Büller, H.R., van der Meer, J., *Risk of Recurrent Venous Thrombosis in Homozygous Carriers and Double Heterozygous Carriers of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A*. Circulation, 2010. **121**: p. 1706-1712.
 60. Palareti, G., Legnani, C., Cosmi, B., Valdres, L., Lunghi, B., Bernardi, F., Coccheri, S., *Predictive Value of D-Dimer Test for Recurrent Venous Thromboembolism After Anticoagulation Withdrawal in Subjects With a Previous Idiopathic Event and in Carriers of Congenital Thrombophilia*. Circulation, 2003. **108**: p. 313-318.
 61. Eichinger, S., Weltermann, A., Mannhalter, C., Minar, E., Bialonczyk, C., Hirschl, M., Schönauer, V., Lechner, K., Kyrle, P.A., *The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Heterozygous Carriers of Factor V Leiden and a First Spontaneous Venous Thromboembolism*. Archives of Internal Medicine, 2002. **162**: p. 2357-2360.
 62. Meinardi, J.R., Middeldorp, S., de Kam, P.J., Koopman, M.M.W., van Pampus, E.C.M., Hamulyák, K., Prins, M.H., Buller, H.R., *The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders*. British Journal of Haematology, 2002. **116**: p. 625-631.
 63. Eichinger, S., Minar, E., Hirschl, M., Bialonczyk, C., Stain, M., Mannhalter, C., Stumpflen, A., Schneider, B., Lechner, K., Kyrle, P.A., *The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene*. Thrombosis and Haemostasis, 1999. **81**: p. 14-17.
 64. Federici, E.H., Al-Mondhiry, H., *High risk of thrombosis recurrence in patients with homozygous and compound heterozygous factor V R506Q (Factor V Leiden) and prothrombin G20210A*. Thrombosis Research, 2019. **182**: p. 75-78.
-

-
65. Margaglione, M., D'Andrea, G., Colaizzo, D., Cappucci, G., del Popolo, A., Brancaccio, V., Ciampa, A., Grandone, E., Di Minno, G., *Coexistence of Factor V Leiden and Factor II A20210 Mutations and Recurrent Venous Thromboembolism*. *Thrombosis and Haemostasis*, 1999. **82**: p. 1583-1587.
 66. Gerhardt, A., Scharf, R.E., Greer, I.A., Zotz, R.B., *Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium*. *Blood*, 2016. **128**: p. 2343-2349.
 67. Martinelli, I., Legnani, C., Bucciarelli, P., Grandone, E., De Stefano, V., Mannucci P.M., *Risk of Pregnancy-related Venous Thrombosis in Carriers of Severe Inherited Thrombophilia*. *Thrombosis and Haemostasis*, 2001. **86**: p. 800-803.
 68. Nüllen, H., Noppeney, T., Diehm, C., *VTE - Venöse Thromboembolien*. 2014: Springer Verlag.
 69. Nopp, S., Ay, C., *Bleeding Risk Assessment in Patients with Venous Thromboembolism*. *Hamostaseologie*, 2021. **41**: p. 267-274.
 70. Khan, F., Rahman, A., Carrier, M., Kearon, C., Weitz, J. I., Schulman, S., Couturaud, F., Eichinger, S., Kyrle, P.A., Becattini, C., Agnelli, G., Brighton, T.A., Lensing, A.W.A., Prins, M.H., Sabri, E., Hutton, B., Pinede, L., Cushman, M., Palareti, G., Wells, G.A., Prandoni, P., Büller, H.R., Rodger, M.A., *Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis*. *British Medical Journal*, 2019. **366**:**14363**.
 71. Boutitie, F., Pinede, L., Schulman, S., Agnelli, G., Raskob, G., Julian, J., Hirsh, J., Kearon, C., *Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials*. *British Medical Journal*, 2011. **342**:**d3036**.
 72. Prandoni, P., Noventa, F., Ghirarduzzi, A., Pengo, V., Bernardi, E., Pesavento, Iotti, R.M., Tormene, D., Simioni, P., Pagnan, A., *The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients*. *Haematologica*, 2007. **92**: p. 199-205.
 73. Carrier, M., Le Gal, G., Wells, P.S., Rodger, M.A., *Systematic Review: Case-Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding Events Among Patients Treated for Venous Thromboembolism*. *Annals of Internal Medicine*, 2010. **152**: p. 578-589.
 74. Douketis, J.D., Kearon, C., Bates, S., Duku, E.K., Ginsberg, J.S., *Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism*. *Journal of the American Medical Association*, 1998. **279**: p. 458-462.
-

75. Stevens, S.M., Woller, S.C., Baumann Kreuziger, L., Bounameaux, H., Doerschug, K., Geersing, G.-J., Huisman, M.V., Kearon, C., King, C.S., Knighton, A.J., Lake, E., Murin, S., Vintch, J.R.E., Wells, P.S., Moores, L.K., *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report*. Chest, 2021. **160**: p. 2247-2259.



Universitätsklinikum Düsseldorf
Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R.E. Scharf

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

der nachfolgenden Fragebogen dient zur Beurteilung Ihres persönlichen Thromboserisikos. Wir möchten Sie daher bitten, diesen vollständig zu lesen und auszufüllen, da eine richtige Bewertung der Meßergebnisse nur durch Ihre sorgfältige und vollständige Beantwortung der unten aufgeführten Fragen möglich ist.

Für Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen herzlich. Selbstverständlich werden Ihre Daten vertraulich behandelt.

Name, Vorname: _____

Geb.-Datum: _____

Adresse: _____

Tel.-Nr. _____

Einverständnis

Ich erkläre mein Einverständnis für die statistische Auswertung der Daten, die zur Beurteilung meines persönlichen Thromboserisikos dienen. Über den Hintergrund der Untersuchung wurde ich aufgeklärt.

Datum _____

Unterschrift _____

Diagnosen:

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

Allgemeiner Teil

Eigen-Anamnese:

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

Haben Sie schon einmal eine **Thrombose** (Blutgerinnsel in den Gefäßen) erlitten?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Wenn ja, wie viele **Thrombosen** (Blutgerinnsel in den Gefäßen) haben Sie erlitten?

_____ Thrombosen (+ Lungenembolien)

Sind Sie schon einmal operiert worden? ja: nein:

Wenn ja:

1. Operation: Wann wurden Sie operiert: _____ Jahr

Weshalb wurden Sie operiert? _____

Wie lange mußten Sie nach der Operation im Bett liegen? _____ Tage

Bekamen Sie zur Vorbeugung einer Thrombose Heparin gespritzt?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

2. Operation: Wann wurden Sie operiert: _____ Jahr

Weshalb wurden Sie operiert? _____

Wie lange mußten Sie nach der Operation im Bett liegen? _____ Tage

Bekamen Sie zur Vorbeugung einer Thrombose Heparin gespritzt?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

3. Operation: Wann wurden Sie operiert: _____ Jahr

Weshalb wurden Sie operiert? _____

Wie lange mußten Sie nach der Operation im Bett liegen? _____ Tage

Bekamen Sie zur Vorbeugung einer Thrombose Heparin gespritzt?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

4. Operation: Wann wurden Sie operiert: _____ Jahr

Weshalb wurden Sie operiert? _____

Wie lange mußten Sie nach der Operation im Bett liegen? _____ Tage

Bekamen Sie zur Vorbeugung einer Thrombose Heparin gespritzt?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Sind Sie in der Vergangenheit längere Zeit bettlägerig gewesen, oder haben einen Gips wegen

eines Knochenbruches oder z.B. Bänderrisses tragen müssen? ja: nein:

Wenn ja:

1. Immobilisation (Bettlägerigkeit): Wann waren Sie immobilisiert (bettlägerig): _____ Jahr

Weshalb waren Sie immobilisiert (bettlägerig)? _____

Wie lange mußten Sie im Bett liegen? _____ Tage

Haben Sie einen Gips tragen müssen?: ja: nein:

Wenn ja, wie lange mußten Sie den Gips tragen? _____ Tage

Bekamen Sie zur Vorbeugung einer Thrombose Heparin gespritzt?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

2. Immobilisation (Bettlägerigkeit): Wann waren Sie immobilisiert (bettlägerig): _____ Jahr

Weshalb waren Sie immobilisiert (bettlägerig)? _____

Wie lange mußten Sie im Bett liegen? _____ Tage

Haben Sie einen Gips tragen müssen?: ja: nein:

Wenn ja, wie lange mußten Sie den Gips tragen? _____ Tage

Bekamen Sie zur Vorbeugung einer Thrombose Heparin gespritzt?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

3. Immobilisation (Bettlägerigkeit): Wann waren Sie immobilisiert (bettlägerig): _____ Jahr

Weshalb waren Sie immobilisiert (bettlägerig)? _____

Wie lange mußten Sie im Bett liegen? _____ Tage

Haben Sie einen Gips tragen müssen?: ja: nein:

Wenn ja, wie lange mußten Sie den Gips tragen? _____ Tage

Bekamen Sie zur Vorbeugung einer Thrombose Heparin gespritzt?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

4. Immobilisation (Bettlägerigkeit): Wann waren Sie immobilisiert (bettlägerig): _____ Jahr

Weshalb waren Sie immobilisiert (bettlägerig)? _____

Wie lange mußten Sie im Bett liegen? _____ Tage

Haben Sie einen Gips tragen müssen?: ja: nein:

Wenn ja, wie lange mußten Sie den Gips tragen? _____ Tage

Bekamen Sie zur Vorbeugung einer Thrombose Heparin gespritzt?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Haben Sie in der Vergangenheit längere Flugreisen (über die Dauer von mehr als 2 Std.)

wahrgenommen/unternommen? ja: nein: Wenn ja,

1. Flugreise: _____ Std. _____ Jahr

2. Flugreise: _____ Std. _____ Jahr

3. Flugreise: _____ Std. _____ Jahr

4. Flugreise: _____ Std. _____ Jahr

5. Flugreise: _____ Std. _____ Jahr

6. Flugreise: _____ Std. _____ Jahr

7. Flugreise: _____ Std. _____ Jahr

8. Flugreise: _____ Std. _____ Jahr

Haben Sie in der Vergangenheit längere Busreisen/Autoreisen (über die Dauer von mehreren Std.)

wahrgenommen/unternommen? ja: nein: Wenn ja,

1. Busreise/Autoreise: _____ Std. _____ Jahr

2. Busreise/Autoreise: _____ Std. _____ Jahr

3. Busreise/Autoreise: _____ Std. _____ Jahr

4. Busreise/Autoreise: _____ Std. _____ Jahr

Nehmen Sie regelmäßig **Medikamente** ein? ja: nein:

wenn ja, welche Medikamente? Listen Sie diese bitte auf:

Rauchen Sie? ja: nein: habe früher geraucht:

Wenn ja, wie viele **Zigaretten** rauchen Sie / haben Sie ungefähr **tgl. geraucht**? _____ Zig/die,

Über wie viele **Jahre** rauchen Sie/haben Sie Zigaretten geraucht?: _____ Jahre

Leiden Sie an **Bluthochdruck**? ja: nein:

Nehmen Sie Blutdruckmedikamente ein? ja: nein:

RR: _____ mmHg Puls: _____ min

Ist bei Ihnen eine **Erhöhung des Blutzuckers** bekannt? ja: nein:

Wenn ja, in welchem Lebensalter ist die Blutzuckererhöhung aufgetreten? _____ Jahre

Ist eine Insulinbehandlung notwendig? ja nein

Ist bei Ihnen eine **Erhöhung der Blutfette (Cholesterin)** bekannt? ja: nein:

Besteht bei Ihnen eine **Neigung zu Krampfadern**?:

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Wenn ja, schreiben Sie bitte auf, seit wann diese Neigung besteht:

Welche Beschwerden haben Sie (z.B. Anschwellen der Beine)?:

Welche Bereiche der Beine sind von Krampfadern betroffen, schreiben Sie diese bitte auf:

Tragen Sie Kompressionsstrümpfe? :

Ja, regelmäßig: Ja, gelegentlich: früher getragen: Nie:

Leiden oder litten Sie in der Vergangenheit an Venenentzündungen?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Wenn ja, schreiben Sie bitte auf an welcher Stelle (Arme, Beine) diese Entzündungen auftreten, wie häufig

diese wiederkommen und wie die Entzündungen von Ihnen behandelt werden:

Leiden oder litten Sie in der Vergangenheit an einer bösartigen Tumorerkrankung?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Wenn ja, an welcher bösartigen Erkrankung leiden oder litten Sie?:

Haben Sie jemals einen Herzinfarkt erlitten? ja: nein:

Haben Sie mehr als einen Herzinfarkt erlitten? ja: nein:

1. Herzinfarkt: _____ Jahr

2. Herzinfarkt: _____ Jahr

3. Herzinfarkt: _____ Jahr

Haben Sie jemals einen Schlaganfall erlitten? ja: nein:

Haben Sie mehr als einen Schlaganfall erlitten? ja: nein:

1. Schlaganfall: _____ Jahr

2. Schlaganfall: _____ Jahr

3. Schlaganfall: _____ Jahr

Besteht bei Ihnen bzw. in Ihrer Familie eine vermehrte Blutungsneigung?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt:
nein:

Wenn ja, schreiben Sie bitte auf, wie sich diese vermehrte Blutungsneigung äußert?

Familienanamnese:

Wie alt sind Ihre Eltern?

1. **Mutter** (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. **Vater** (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Wie alt sind die Eltern Ihrer Mutter?

1. **Mutter der Mutter** (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. **Vater der Mutter** (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Wie alt sind die Eltern Ihres Vaters?

1. **Mutter des Vaters** (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. **Vater des Vaters** (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Haben Sie Kinder: ja: nein:

Wenn ja, wie viele Töchter haben Sie? _____

1. Tochter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. Tochter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

3. Tochter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

4. Tochter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Wenn ja, wie viele Söhne haben Sie? _____

1. Sohn (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. Sohn (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

3. Sohn (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

4. Sohn (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Haben Sie Geschwister: ja: nein:

Wenn ja, wie viele Schwestern haben Sie? _____

1. Schwester (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. Schwester (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

3. Schwester (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

4. Schwester (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Wenn ja, wie viele Brüder haben Sie? _____

1. Bruder (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. Bruder (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

3. Bruder (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

4. Bruder (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Hat Ihre Mutter Geschwister?: ja: nein:

Wenn ja, wie viele Schwestern? _____

1. Schwester der Mutter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. Schwester der Mutter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

3. Schwester der Mutter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

4. Schwester der Mutter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Wenn ja, wie viele Brüder? _____

1. Bruder der Mutter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. Bruder der Mutter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

3. Bruder der Mutter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

4. Bruder der Mutter (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Hat Ihr Vater Geschwister?: ja: nein:

Wenn ja, wie viele Schwestern? _____

1. Schwester des Vaters (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. Schwester des Vaters (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

3. Schwester des Vaters (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

4. Schwester des Vaters (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Wenn ja, wie viele Brüder? _____

1. Bruder des Vaters (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

2. Bruder des Vaters (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

3. Bruder des Vaters (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

4. Bruder des Vaters (wenn bekannt, Geburtstag angeben): _____

lebt noch: ja: nein:

Wenn verstorben, in welchem Alter, (evtl. Datum): _____

Todesursache: _____

Hat eines Ihrer Familienmitglieder schon einmal eine Thrombose erlitten?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt: nein:

Wenn ja, welches Familienmitglied, welche Familienmitglieder?:

Mehrfachkreuzungen sind möglich.

Vater Mutter Schwester Bruder Tochter Sohn

Großvater: mütterlicherseits väterlicherseits

Großmutter: mütterlicherseits väterlicherseits

Onkel: mütterlicherseits väterlicherseits

Tante: mütterlicherseits väterlicherseits

Sonstige: _____

Name des 1. Verwandten: _____

Wohnort des 1. Verwandten _____

Strasse: _____

Telefonnummer _____

Wurde dieser Verwandte mit einem Blutverdünnungsmittel behandelt?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt:
nein:

Name des Blutverdünnungsmittels?

Name des 2. Verwandten: _____

Wohnort des 2. Verwandten _____

Strasse: _____

Telefonnummer _____

Wurde dieser Verwandte nach der Thrombose mit einem Blutverdünnungsmittel behandelt

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt:
nein:

Name des Blutverdünnungsmittels?

Name des 3. Verwandten: _____

Wohnort des 3. Verwandten _____

Strasse: _____

Telefonnummer _____

Wurde dieser Verwandte nach der Thrombose mit einem Blutverdünnungsmittel behandelt

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt: nein:

Name des Blutverdünnungsmittels?

Name des 4. Verwandten: _____

Wohnort des 4. Verwandten _____

Strasse: _____

Telefonnummer _____

Wurde dieser Verwandte nach der Thrombose mit einem Blutverdünnungsmittel behandelt

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt:
nein:

Name des Blutverdünnungsmittels?

Leidet eines Ihrer Familienmitglieder an Bluthochdruck?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt: nein:

wenn ja, welches der Familienmitglieder? _____

Leidet eines Ihrer Familienmitglieder an einer Blutzuckererkrankung?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt:
nein:

wenn ja, welches der Familienmitglieder? _____

Wenn ja, in welchem Lebensalter ist ungefähr die Blutzuckererhöhung aufgetreten? _____ Jahre

Ist eine Insulinbehandlung notwendig?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt:
nein:

Leidet eines Ihrer Familienmitglieder an einer Blutfetterhöhung?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt:
nein:

wenn ja welches der Familienmitglieder? _____

Hat eines Ihrer Familienmitglieder einen Herzinfarkt erlitten?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt:
nein:

wenn ja welches der Familienmitglieder? _____

Haben Familienmitglieder mehr als einen Herzinfarkt erlitten?

ja: nein:

wenn ja, welche Familienmitglieder?: _____

1. Familienmitglied: _____

1. Herzinfarkt: _____ Jahr, 2. Herzinfarkt: _____ Jahr, 3. Herzinfarkt: _____ Jahr

2. Familienmitglied: _____

1. Herzinfarkt: _____ Jahr, 2. Herzinfarkt: _____ Jahr, 3. Herzinfarkt: _____ Jahr

Hat eines Ihrer Familienmitglieder einen Schlaganfall erlitten?

Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: nicht bekannt:
nein:

wenn ja welches der Familienmitglieder? _____

Haben Familienmitglieder mehr als einen Schlaganfall erlitten?

ja: nein:

wenn ja welches der Familienmitglieder? _____

1. Familienmitglied: _____

1. Schlaganfall: _____ Jahr 2. Schlaganfall: _____ Jahr 3. Schlaganfall: _____ Jahr

2. Familienmitglied: _____

1. Schlaganfall: _____ Jahr 2. Schlaganfall: _____ Jahr 3. Schlaganfall: _____ Jahr

Thrombose-Fragebogen -

 Thrombose:

Bitte ankreuzen:

Patient:

Verwandter:

Name Patient: _____

Vorname: _____

Geb.-datum: _____

Strasse: _____

Wohnort: _____

Telefonnummer: _____

Verwandter von Patient: _____

Vorname: _____

Geb.-datum: _____

Strasse: _____

Wohnort: _____

Telefonnummer: _____

Haben Sie schon einmal eine **Thrombose** (Blutgerinnsel in den Gefäßen) erlitten?

- Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Wenn ja, haben Sie **mehr als eine Thrombose** erlitten?

- Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Wenn ja, in welchem Jahr ist die Thrombose aufgetreten: _____

Lagen zum Zeitpunkt der Thrombose oder kurz zuvor eine oder mehrere der folgenden Risikosituationen vor?

- Operation zum Zeitpunkt der Thrombose: ja: nein:

Wann wurden Sie operiert: _____ Jahr, (wenn bekannt, genaues Datum)

Weshalb wurden Sie operiert? _____

Wie lange waren Sie nach der Operation **bettlägerig**? _____ Tage

Wieviele Tage nach der Operation sind die ersten Beschwerden der Thrombose aufgetreten?

_____ Tage nach der Operation.

Haben Sie zur Vorbeugung einer Venenthrombose **Heparin** unter die Haut gespritzt bekommen?

- Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Bestand eine **längere Bettlägerigkeit** (ohne Operation) zum Zeitpunkt der Thrombose: ja: nein:

Weshalb waren Sie immobilisiert (bettlägerig)?

Wie lange mußten Sie **im Bett liegen**? _____ Tage

Haben Sie einen **Gips** tragen müssen?: ja: nein:

Wenn ja, wie lange mußten Sie den Gips tragen? _____ Tage

Am wievielten Tag der Bettlägerigkeit/nach Gipsanlage sind die ersten Beschwerden der Thrombose aufgetreten? _____ Tag der Bettlägerigkeit

Haben Sie zum Zeitpunkt der Thrombose die

- Antibabypille ja: nein:

- oder ein Hormonpräparat für Wechseljahrsbeschwerden ja: nein: eingenommen?

wenn ja, Name des Hormonpräparates, wenn bekannt:

Falls Sie zum Zeitpunkt der Thrombose die Antibabypille bzw. ein Hormonpräparat für

Wechseljahrsbeschwerden eingenommen haben, über welchen Zeitraum war dies geschehen (auch

ungefähre Angabe möglich)? _____ Jahre _____ Monate

Bestand eine Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Thrombose: ja: nein:

Falls ja, in welcher Schwangerschaft ist die Thrombose aufgetreten: _____,

Falls ja, in welchem Schwangerschaftsdrittel ist diese Thrombose gewesen?

1. Schwangerschaftsdrittel

2. Schwangerschaftsdrittel

3. Schwangerschaftsdrittel

oder in welcher Schwangerschaftswoche ist diese Thrombose aufgetreten? ca. _____ Woche

Ist die Thrombose ist nach der Entbindung aufgetreten: ja: nein:

wenn ja, wie viele Tage nach Entbindung ist die Thrombose aufgetreten? _____ Tage

Lagen zum Zeitpunkt der Thrombose in der Schwangerschaft folgende Situationen vor:

- längere Bettlägerigkeit: ja: nein:

- vorzeitige Wehentätigkeit, Gabe von Wehenhemmenden Medikamenten: ja: nein:

- Gabe von Medikamenten zum Abstillen: ja: nein:

- Kaiserschnitt-Entbindung: ja: nein:

- Eklampsie/Schwangerschaftsvergiftung ja: nein:

- Entzündung/Infektion: ja: nein:

- Sonstige ja: nein:

wenn ja, bitte aufschreiben Sie diese auf:

Haben Sie in dem Monat vor dem Auftreten der Thrombose eine längere **Flugreise** (über die

Dauer von mehr als 2 Std.) unternommen? ja: nein:

Wenn ja, über wie viele Std. ging die Flugreise? Flugreise: _____ Std.

Haben Sie in dem Monat vor dem Auftreten der Thrombose eine längere **Busreise** bzw.

Autofahrt (über die Dauer von mehreren Std.) unternommen? ja: nein:

Wenn ja, über wie viele Std. ging die Busreise bzw. Autofahrt?

Busreise: _____ Std. Autofahrt: _____ Std.

Litten Sie zum Zeitpunkt der Thrombose an einer **bösartigen Tumorerkrankung**?

- Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Wenn ja, an welcher bösartigen Tumorerkrankung litten Sie?

Welches Körpergewicht hatten Sie zum Zeitpunkt der Thrombose? _____ kg

Haben Sie zum Zeitpunkt der Thrombose geraucht? ja : nein:

wenn ja, wie viele Zigaretten tgl? _____ Zigaretten

Sind Ihnen **andere** als die oben genannten Gründe für das Auftreten der Thrombose bekannt?

Bitte schreiben Sie diese auf:

Die Thrombose ist ohne mir bekannten Grund aufgetreten : ja: nein:

Wie wurden Sie nach der **Thrombose** behandelt?

- Sie wurden mit Heparinspritzen/Heparininfusionen behandelt:

- Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

wenn ja, über welchen Zeitraum erfolgte die Heparin-gabe? (auch ungefähre Angaben):

- Das Gerinnsel (Thrombus) wurde **aufgelöst** (Lyse)

- Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

- Das Gerinnsel (Thrombus) wurde **operativ** entfernt:

- Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Sie haben Marcumar eingenommen:

- Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

wenn ja, über welchen Zeitraum erfolgte die Marcumareinnahme? (auch ungefähre Angaben):

Kam es unter der Gabe von Marcumar zu Blutungskomplikationen, so daß die Marcumartherapie **vorzeitig beendet** werden mußte?

- Ja, ich bin mir sicher: Wahrscheinlich: eher nicht: Nein:

Wenn ja, nach welcher Zeit traten die Blutungen auf:

Beschreiben Sie bitte die aufgetreten Blutung näher (z.B. Nasenbluten, Nierenbluten)

Sie sind nach der **Thrombose** nicht weiter behandelt worden:

es erfolgte keine Behandlung: nein, ich wurde nachbehandelt:

Ich wurde mit anderen als den oben genannten Maßnahmen behandelt: ja nein

wenn ja, mit **welchen Methoden** wurden Sie nachbehandelt, listen Sie diese bitte auf :

Sie tragen Kompressionsstrümpfe? ja nein früher getragen

wenn ja, über welchen Zeitraum nach der **Thrombose** haben Sie die Kompressionsstrümpfe
getragen/ bzw. Tragen Sie jetzt die Strümpfe? (auch ungefähre Angaben):

Danksagung

Mein Doktorvater Herr Dr. med. R. B. Zotz verstarb unerwartet nach Einreichung meiner Dissertationsarbeit.

Für die freundliche Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit sowie für die beständige Hilfsbereitschaft und konstruktive Beratung während der gesamten Dissertationsarbeit möchte ich ihm danken. Herr Dr. Zotz hatte mit seiner herzlichen und stets ruhigen Art immer ein offenes Ohr für mich und ich bin dankbar, dass er meine Dissertationsarbeit mit seiner fachlich kompetenten und fokussierten Arbeitsweise betreut hat.

Ganz besonders herzlich danke ich meiner Familie, die mir durch ihre wundervolle Unterstützung das Studium der Humanmedizin und die Erstellung meiner Dissertationsarbeit ermöglicht hat.