

Aus der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
(Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Schramm)

der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig–Maximilians–Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Retrospektive Analyse eines Patientenkollektives mit
thromboembolischen Ereignissen**

Stellenwert erworbener und angeborener Risikofaktoren

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig–Maximilians–Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Franz Meixner

München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Spannagl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Hugo Hartl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Harald Krebs, B.Sc.

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Mai 2009

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Historisches	1
1.2	Epidemiologie der venösen Thromboembolie	2
1.3	Risikofaktoren für venöse Thromboembolien	3
1.3.1	Erworbene Risikofaktoren	3
1.3.2	Genetische Risikofaktoren	7
1.3.3	Kombinierte Risikofaktoren	8
1.4	Ausblick	9
2	Zielsetzung	10
3	Material und Methoden	11
3.1	Patientenkollektiv	11
3.2	Untersuchungsablauf	12
3.2.1	Fragebogen	12
3.2.2	Anamnese und körperliche Untersuchung	12
3.2.3	Apparative Diagnostik	12
3.2.4	Klinisch-chemische Laborparameter	13
3.3	Statistische Methoden	13
3.3.1	Speicherung des Datenmaterials	13
3.3.2	Aufbereitung des Datenmaterials	14
3.3.3	Statistische Auswertung des Datenmaterials	14
4	Ergebnisse	16
4.1	Patientenkollektiv	16
4.1.1	Altersstruktur der Patienten	16
4.1.2	Ereignisse	17
4.1.3	Body Mass Index	19

Inhaltsverzeichnis

4.1.4	Diagnostik venöser Thrombosen	19
4.1.5	Diagnostik bei Lungenembolien	21
4.1.6	Therapie nach thromboembolischem Ereignis	21
4.2	Einfluss des Alters der Patienten	22
4.2.1	Alter bei Erstereignis	22
4.2.2	Dauer bis Vorstellung in der Ambulanz	22
4.2.3	Altersabhängige Laborparameter	24
4.2.4	Lokalisation der venösen Thrombosen	26
4.3	Bedeutung von erworbenen Risikofaktoren	27
4.3.1	Häufigkeit von getriggerten Ereignissen	27
4.3.2	Alter bei thromboembolischem Ereignis	29
4.3.3	Dauer bis Vorstellung in der Ambulanz	29
4.3.4	Laborparameter	29
4.4	Bedeutung von Genmutationen des Faktors V und des Faktors II	31
4.4.1	Häufigkeit von Genmutationen im Faktor V und Faktor II	31
4.4.2	Alter bei Erstereignis	31
4.4.3	Einfluss einer Mutation des Faktors V auf Laborparameter	32
4.5	Vergleich von Thrombose- mit Lungenembolie-Patienten	34
4.5.1	Häufigkeit von getriggerten Ereignissen	34
4.5.2	Genmutationen	35
4.5.3	Faktor VIII	38
4.6	Weitere Differenzierung von Patienten mit getriggerten oder idiopathischen Ereignissen unter Berücksichtigung häufiger Genmutationen	39
4.6.1	Häufigkeiten	39
4.6.2	Alter bei Ereignis und Vorstellung	40
4.7	Stellenwert des Faktor VIII	43
4.7.1	Unterschiede zwischen Männern und Frauen	43
4.7.2	Faktor VIII und Anzahl der Ereignisse	43
4.7.3	Faktor VIII-Werte nach einem Ereignis	45
4.8	Stellenwert der D-Dimere	46
4.9	Zusammenfassung der Ergebnisse	48
5	Diskussion	51
5.1	Diskussion der Methoden	51
5.1.1	Patientenkollektiv	51

Inhaltsverzeichnis

5.1.2	Untersuchungsablauf	52
5.1.3	Statistische Methoden	52
5.1.4	Generelle Einschränkungen dieser Untersuchung	52
5.2	Diskussion der Ergebnisse	53
5.2.1	Patientenkollektiv	53
5.2.2	Einfluss des Alters der Patienten	55
5.2.3	Bedeutung von erworbenen Risikofaktoren	58
5.2.4	Bedeutung von Genmutationen des Faktors V und des Faktors II . . .	59
5.2.5	Vergleich von Thrombose- mit Lungenembolie-Patienten	59
5.2.6	Weitere Differenzierung von Patienten mit getriggerten oder idiopa- thischen Ereignissen unter Berücksichtigung häufiger Genmutationen	62
5.2.7	Stellenwert des Faktor VIII	63
5.2.8	Stellenwert der D-Dimere	64
6	Zusammenfassung	66
7	Anhang	68
7.1	Erklärung	68
7.2	Publikation	68
7.3	Fragebogen	68
	Literaturverzeichnis	74
	Abbildungsverzeichnis	88
	Tabellenverzeichnis	90
	Abkürzungsverzeichnis	91
	Danksagung	93

1 Einleitung

1.1 Historisches

Die venöse Thrombose stellt ein der Menschheit schon seit sehr langer Zeit bekanntes Krankheitsbild dar. In der Antike verbirgt sich die Thrombose hinter dem Begriff der so genannten *Oedemata* [49, 50]. Noch Anfang des 18. Jahrhunderts wurde die „Ödemkrankheit“ im Sinne der antiken Lehre von den Körpersäften des Claudius Galenus (131-201 n. Chr.) gedeutet: Matthäus G. Purmann (1648-1727) ordnete sie dem *Phlegmatischen Temperament* zu.

Die erste recht genaue Beschreibung der Thrombose und Lungenembolie erfolgte durch John Hunter (1728-1793). In seiner Arbeit „Observations on the Inflammation of the Internal Coats of Veins“ von 1793 beschreibt er eine Entzündung, welche sich bei der Sektion teilweise als wandadhärentes Gerinnsel und teilweise als koagulierte Lymphe darstellte [62]. Außerdem kannte er den embolischen Vorgang als Todesursache bei der Thrombose. Hunter begründete nicht nur die inflammatorische Theorie, er erfand auch einen Kompressionsverband aus Leinen zur Behandlung der postoperativen Thrombose. Anfang des 19. Jahrhunderts untersuchte der englische Arzt D. Davis den Zusammenhang der Phlegmasia alba mit dem Verschluss der tiefen Beinvenen [28]. Er kam zu dem Schluss, dass die Phlegmasia alba von einer violenten und destruierenden Entzündung der Beckenvenen und der unteren Hohlvene verursacht würde.

Schließlich konnte Rudolf Virchow Mitte des 19. Jahrhunderts mit Hilfe des Mikroskops die morphologischen Verhältnisse des Prozesses der intravasalen Gerinnung, den er „Thrombose“ nannte, entschlüsseln [129, S. 176-87]. Er unterschied sieben Formen der Thrombose¹. Hinsichtlich der so genannten marantischen² Thrombose beschrieb Virchow, dass diese in

¹die marantische, die Compressions-, die Dilatations- und die traumatische Thrombose, die Thrombosen der Neugeborenen, die puerperalen Thrombosen und die sekundäre Thrombose nach Entzündung der Gefäßwand

²Marasmus = Siechtum

1 Einleitung

Folge von chronischen Kachexien, Krebserkrankungen, Bettlägerigkeit und Operationen auf-trete [128, S. 458-635]. Bezüglich der Lungenembolie, welche bereits 1775 von Albrecht von Haller und 1819 von T.R.H. Laennec als Lungenapoplexie ausführlich beschrieben wur-de [50], stellte Virchow den kausalen Zusammenhang mit der Thrombose her und prägte den Ausdruck „Embolie“.

Der Begriff der *Virchowschen Trias* wird erstmalig 1865 von Armand T. Trousseau genannt [50]. Für ihn stellte neben dem mechanischen Abflusshindernis in der Schwangerschaft und lokalen Faktoren der Gefäßwand die pathologische Zusammensetzung des Blutes einen we-sentlichen Faktor in der Pathophysiologie der Phlegmasia alba dar. Heute gilt die so genannte *Virchow-Trias* als standardisierter Begriff für die Pathogenese der Thrombose.

1.2 Epidemiologie der venösen Thromboembolie

Die venöse Thromboembolie (VTE) beschreibt im Wesentlichen zwei Krankheitsbilder, die venöse Thrombose sowie die Lungenembolie (LE). Die jährliche Inzidenz der VTE beträgt etwa 5 bis 16 Personen pro 10.000 [39, 94, 116, 133]. Dabei ist jedoch ein exponentieller An-stieg der Inzidenz mit dem Lebensalter zu berücksichtigen: Beträgt sie bei 15jährigen ledig-lich 0,5 pro 10.000 pro Jahr, so steigt sie bei 80jährigen auf etwa 50 Personen pro 10.000 pro Jahr [3, 133]. Für Männer und Frauen ergeben sich etwa gleiche Inzidenzen einer VTE [39, 94]. Hingegen zeigen sich Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen. Kaukasier und Afroamerikaner weisen eine im Vergleich zu Asiaten und Hispanics höhere Inzidenz von VTE auf [69, 133]. Venöse Thrombosen entstehen zumeist in den tiefen Beinvenen, können jedoch prinzipiell jeden Abschnitt des venösen Gefäßsystems betreffen und so in seltenen Fäl-len zum Beispiel auch einen Verschluss der Arm-, Leber-, Netzhaut- und Mesenterialvenen verursachen oder sich als Sinusvenenthrombose manifestieren [6, 74].

Venöse Thromboembolien können mit erheblichen Komplikationen einhergehen. So beträgt die Mortalität für hospitalisierte Patienten unter 40 Jahren 2 bis 10% innerhalb eines Jah-res nach einer erlittenen Lungenembolie. Für Patienten über 65 Jahren steigt sie sogar auf 21 bis 39% an [10]. Ebenso spielt das post-thrombotische Syndrom eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit einer VTE. Etwa ein Drittel bis zu einer Hälfte der Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose erleiden innerhalb von 1 bis 2 Jahren diese Komplikation [15, 66]. Nicht zuletzt sind VTE mit erheblichen Kosten für das Gesundheitswesen verbunden [84]. So wer-den etwa in den USA die mit VTE assoziierten Kosten mit rund 500 Millionen US-Dollar

jährlich beziffert [54]. Untersuchungen von Cohen et al. aus dem Jahr 2007 zeigten, dass alleine in sechs Ländern³ der Europäischen Union (EU) jährlich mehr als eine Million Fälle von VTE sowie darauf zurückzuführende Todesfälle auftreten und die VTE somit ein wichtiges Krankheitsbild in der EU darstellt [17].

1.3 Risikofaktoren für venöse Thromboembolien

Oft ist der auslösende Faktor einer VTE nicht eindeutig identifizierbar. Dennoch ist eine Vielzahl von Risikofaktoren bekannt, welche im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild stehen. Diese Risikofaktoren können in erworbene und genetische unterschieden und die wichtigsten von ihnen sollen im Folgenden dargestellt werden.

1.3.1 Erworbene Risikofaktoren

Lebensalter

Das Lebensalter stellt einen Risikofaktor für VTE dar, wobei gezeigt werden konnte, dass die Inzidenz der VTE exponentiell mit dem Alter ansteigt [3, 116]. Dabei weist das Alter unter allen Risikofaktoren den größten Risikogradienten auf. So haben sehr alte Menschen im Vergleich zu sehr jungen ein bis zu 1000fach höheres Risiko, eine VTE zu erleiden [107]. Für die Klinik spielt das Alter als Risikofaktor eine wichtige Rolle. Liegt etwa ein weiterer Risikofaktor vor, der das relative Risiko für eine VTE um den Faktor 10 erhöht, so kommt es bei jungen Patienten mit einem angenommenen generellen Risiko von 1:10.000 pro Jahr zu einer absoluten Zunahme von 9 VTE-Fällen (pro 10.000 pro Jahr). Bei den älteren Patienten würde hingegen dieser zusätzliche Risikofaktor ein Ansteigen des Risikos von 50:10.000 pro Jahr auf 500:10.000 pro Jahr bewirken. Somit hätte man eine absolute Zunahme von 450 VTE-Fällen (pro 10.000 pro Jahr). Hieraus wird ersichtlich, dass zusätzliche Risikofaktoren und deren Reduzierung beziehungsweise Inkaufnahme⁴ immer im Zusammenhang mit dem Alter des Patienten gesehen werden müssen [6].

³Die in der Studie betrachteten EU-Länder waren: Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Schweden und Spanien.

⁴etwa durch Ansetzen einer Hormonersatztherapie

Maligne Erkrankungen

Maligne Erkrankungen erhöhen das Risiko, eine VTE zu erleiden. Dabei scheinen mehrere Mechanismen eine Rolle zu spielen, wie etwa eine Produktion von prokoagulatorischen humoralen Faktoren, eine mögliche mechanische Obstruktion von venösen Gefäßen sowie eine Akut-Phase-Reaktion, welche durch das Malignom verursacht werden [8, 137]. Das relative Risiko für eine VTE bei einer malignen Erkrankung liegt bei dem bis zu 3 bis 4fachen und ist abhängig von der Lokalisation des jeweiligen Tumors⁵ [81, 112, 124].

Außerdem beinhaltet die Therapie bei malignen Erkrankungen ein zusätzliches Risiko für eine VTE. So konnten mehrere Studien zeigen, dass bei Patientinnen mit Mammakarzinom sich eine VTE während einer Chemotherapie häufiger ereignete als im therapiefreien Intervall [47, 80, 103, 114]. Ebenso zeigten sich erhöhte VTE-Inzidenzen durch zusätzliche Gabe von Thalidomid bei Patienten mit Multiplem Myelom unter Chemotherapie [14, 96, 136].

Operation und Trauma

Ohne eine VTE-Prophylaxe erleiden bis zu 50% der Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen, eine venöse Thrombose oder Lungenembolie, wobei das VTE-Risiko von der Art der Operation⁶ abhängig ist und sich wiederum bei nur etwa 5% dieser Patienten eine symptomatische VTE zeigt [18, 19, 60]. Eingriffe mit besonders hohem VTE-Risiko stellen orthopädische, neurochirurgische und größere gefäßchirurgische Operationen dar [134].

Ein schweres Trauma ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor für eine VTE. Etwa 50 bis 60% der Patienten mit Schädelhirntrauma, Wirbelsäulenverletzung, Becken-, Oberschenkel- oder Schienbeinfraktur erleiden eine VTE, falls sie keine VTE-Prophylaxe erhalten [43, 72]. Erhalten Patienten mit Unterschenkel- oder Sprunggelenksfraktur einen Gipsverband der unteren Extremität und keine VTE-Prophylaxe, so erleiden 5 bis 45% eine VTE, wobei diese jedoch nur bei etwa einem Drittel der betroffenen Patienten symptomatisch wird [57, 79, 98].

Immobilisation

Auch Immobilisation stellt einen Risikofaktor für die VTE dar. Dabei kommen vielfältige Umstände wie etwa Lähmungen, Bettlägerigkeit, Gipsverband oder auch eine längere Reise

⁵Dabei wird malignen Tumoren folgender Organe das höchste relative Risiko für eine VTE zugeschrieben: Gehirn, Ovar, Pankreas, Colon, Magen, Lunge, Knochenmark und Niere.

⁶zum Beispiel allgemeinchirurgische, orthopädische, gefäßchirurgische oder neurochirurgische Operationen

1 Einleitung

in Betracht, die zu Immobilisation führen. In all diesen Situationen kommt es über eine verminderte Muskelaktivität⁷ zu einem verringerten venösen Rückfluss des Blutes [6]. So etwa entwickelten 26% der Patienten mit akut aufgetretener Hemiplegie und Hospitalisierung eine VTE [105]. Die ersten Fälle von venösen Thrombosen nach Langstreckenflügen wurden bereits 1954 publiziert [58]. Außerdem konnte eine Assoziation zwischen dem VTE-Risiko und der Flugdauer sowie ein etwa 40fach erhöhtes Lungenembolie-Risiko bei Flügen über mehr als 10.000 km im Vergleich zu Flügen bis maximal 5.000 km gezeigt werden [78]. Insgesamt werde durch einen Langstreckenflug das Risiko, eine venöse Thrombose zu erleiden, um das 2 bis 4fache erhöht [73].

Hormonelle Kontrazeption und Hormonersatztherapie

Frauen, welche zur Schwangerschaftsverhütung eine hormonelle Kontrazeption einnehmen, tragen ein etwa 2 bis 4fach höheres Risiko, eine VTE zu erleiden [12,65]. Studien zeigten, dass hormonelle Kontrazeptiva der so genannten 3. Generation⁸ mit einem etwa doppelt so hohen Risiko für VTE verbunden sind im Vergleich zu welchen der 2. Generation⁹ [63, 68], wobei ein Verringern der Östrogen-Dosis zu einem niedrigeren Risiko für VTE führt [65]. Außerdem wird das VTE-Risiko von der Dauer der bisherigen Einnahme beeinflusst, wobei zu Beginn der hormonellen Kontrazeption das VTE-Risiko am höchsten ist und es dann mit längerer Einnahme wieder abnimmt. Dabei zeigte sich, dass Frauen im ersten Jahr ihrer Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva ein etwa 7fach höheres Risiko für eine VTE hatten als Frauen ohne eine hormonelle Kontrazeption, nach über fünfjähriger Einnahme betrug das Risiko immerhin noch das 3fache [65].

Eine Hormonersatztherapie¹⁰ erhöht das Risiko für VTE um das 2 bis 3fache [61, 111], wobei das Risiko wiederum im ersten Jahr der Applikation höher liegt als im Zeitraum danach [92]. Dabei scheint es jedoch wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Applikationsform zu geben: Im Gegensatz zur oralen Gabe von Östrogenen zeigte sich bei der transdermalen Applikation keine Erhöhung des VTE-Risikos [115].

⁷Die Muskulatur spielt eine wichtige Rolle für den Strom des venösen Blutes. Durch Muskelaktivität kommt es zum Zusammendrücken der Venen und einem durch die Venenklappen gerichteten Fluss des venösen Blutes nach proximal.

⁸enthalten zum Beispiel Desogestrel oder Gestoden

⁹enthalten zum Beispiel Levonorgestrel oder Norgestimat

¹⁰Unter Hormonersatztherapie versteht man die Gabe weiblicher Geschlechtshormone, um Beschwerden bei Frauen nach der Menopause zu lindern.

Schwangerschaft und Wochenbett

Sowohl eine Schwangerschaft als auch das Wochenbett stellen einen Risikofaktor für eine VTE dar. Andererseits zählen VTE und ihre Komplikationen zu den häufigsten Ursachen der Müttersterblichkeit in den Industrienationen [48]. Während der Schwangerschaft ist das VTE-Risiko um das etwa 3 bis 4fache erhöht, während des Wochenbetts steigt das Risiko allerdings nochmal um das 3 bis 5fache, so dass Frauen im ersten Monat nach einer Geburt ein etwa 14fach höheres Risiko im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen haben, eine VTE zu erleiden [106, 108]. Die Häufigkeit einer VTE ist in allen drei Trimestern einer Schwangerschaft in etwa gleich hoch, jedoch ist das linke Bein deutlich häufiger von einer venösen Thrombose während der Schwangerschaft betroffen als das rechte [44].

Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-Antikörper¹¹ werden mit einem erhöhten Risiko für VTE in Verbindung gebracht [82, 130]. Diese Antikörper stellen eine heterogene Gruppe von erworbenen Autoantikörpern dar, die sich gegen negativ geladene Phospholipid-Protein-Komplexe richten. Abhängig vom jeweiligen Subtyp werden diese Antiphospholipid-Antikörper bei 0,3 bis 9,4% der Normalbevölkerung und bei etwa 4 bis 21% der Patienten mit einer venösen Thrombose gefunden [82, 89]. Während Lupusantikoagulantien mit einem etwa 10fach höheren Risiko für eine VTE einhergehen, zeigten Studien keine bis allenfalls eine leichte Assoziation zwischen Anti-Cardiolipin-Antikörpern und einer venösen Thrombose [42, 45, 119, 130]. Der Stellenwert erhöhter Titer von Antikörpern gegen das β_2 -Glykoprotein I als unabhängiger Risikofaktor für VTE konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden [41].

Infektionen

Personen mit Infektionen haben ein höheres Risiko, eine VTE zu erleiden [113]. Eine prospektive Untersuchung von Goldhaber und Tapson aus dem Jahr 2004 ergab, dass 22% der Patienten mit einer akuten tiefen Beinvenenthrombose eine Infektion als Komorbidität aufwiesen, wobei 7% eine Pneumonie, 5% eine Sepsis und 10% andere Infektionen zeigten [46]. Patienten, die zusätzlich zu ihrer tiefen Beinvenenthrombose eine Lungenembolie erlitten, präsentierten sich häufiger mit einer Lungenentzündung als Patienten mit alleiniger Thrombose.

¹¹Den Antiphospholipid-Antikörpern werden zum Beispiel Lupusantikoagulantien, Anti-Cardiolipin-Antikörper sowie Antikörper gegen das β_2 -Glykoprotein I zugerechnet.

Somit stellen Infektionen einen wichtigen und häufigen Risikofaktor für VTE dar, insbesondere bei hospitalisierten Patienten [2, 46].

1.3.2 Genetische Risikofaktoren

Faktor-V-Leiden

Die so genannte Faktor-V-Leiden-Mutation stellt eine Punktmutation in dem Gen dar, das für den Gerinnungsfaktor V codiert, und führt dadurch zum Austausch einer Aminosäure im fertigen Protein [7]. Physiologischerweise wird der Faktor V durch das aktivierte Protein C¹² (APC) inaktiviert, um eine überschießende Blutgerinnung zu verhindern. Liegt jedoch diese Faktor-V-Leiden-Mutation vor, so entsteht ein Gerinnungsfaktor V, welcher gegen die Inaktivierung durch Protein C resistent ist (so genannte APC-Resistenz), wodurch das hämostaseologische Gleichgewicht in Richtung Gerinnung verschoben wird, was wiederum einem erhöhten Risiko für VTE entspricht [102]. Während in Europa bei etwa 4 bis 7% der Normalbevölkerung die Faktor-V-Leiden-Mutation vorliegt, ist sie in anderen Teilen der Welt wie etwa Afrika oder Südostasien extrem selten [71, 104]. Bei Patienten mit bereits stattgehabter VTE findet sich diese Mutation in 20 bis 40% der Fälle, je nachdem ob unselektierte Patienten oder welche mit beispielsweise positiver Familienanamnese für VTE beziehungsweise Rezidiv betrachtet werden [36, 110, 121]. Die Faktor-V-Leiden-Mutation erhöht das VTE-Risiko um das 7fache (heterozygote Form) beziehungsweise 80fache (homozygote Form) [71, 110]. Allerdings konnte eine Arbeit Hinweise erbringen, dass die Faktor-V-Leiden-Mutation keinen Risikofaktor für ein VTE-Rezidiv darstellt [36].

Prothrombin-Mutation

Die Prothrombin-Mutation G20210A kommt bei 2 bis 3% der europäischen Normalbevölkerung vor, wobei es innerhalb des Kontinents deutliche regionale Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz gibt [109]. Personen mit dieser Prothrombin-Mutation tragen ein etwa 3fach höheres Risiko, eine VTE zu erleiden [101]. Unter Patienten mit VTE zeigen 7 bis 18% diese Mutation im Prothrombin-Gen [56, 101]. Außerdem weisen Mutationsträger höhere Prothrombinwerte auf, was seinerseits einen Risikofaktor für VTE darstellt [101]. Es konnte auch gezeigt werden, dass heterozygote Träger der Prothrombin-Mutation G20210A ein höheres Risiko für ein VTE-Rezidiv haben [75, 118].

¹²eine Serin-Protease, benötigt als nicht-enzymatischen Co-Faktor das Protein S

Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S

Ein hereditärer Mangel an Antithrombin tritt in der Normalbevölkerung bei etwa 0,02 bis 0,17% der Personen auf [30, 122]. Bei Patienten, welche bereits eine VTE in ihrer Anamnese vorzuweisen hatten, konnte ein Antithrombin-Mangel in 0,5 bis 1,1% der Fälle nachgewiesen werden [55, 89]. Personen mit einem Mangel an Antithrombin tragen ein etwa 8fach höheres Risiko, eine VTE zu erleiden [88].

Während ein hereditärer Protein C-Mangel bei 0,2 bis 0,5% der Personen in der Normalbevölkerung auftritt, ist ein hereditärer Protein S-Mangel mit 0,03 bis 0,13% etwas seltener in diesem Kollektiv vertreten [34, 91, 123]. Bei Patienten, die bereits eine VTE erlitten hatten, konnte ein Protein C-Mangel bei 3,2% und ein Protein S-Mangel bei 7,3% der Fälle festgestellt werden [89]. Das Risiko, eine VTE zu erleiden, beträgt bei Personen mit Protein C-Mangel etwa das 7fache, bei welchen mit Protein S-Mangel das über 8fache [88].

1.3.3 Kombinierte Risikofaktoren

Des Weiteren gibt es Faktoren, die als eine Kombination von erworbenen und genetischen Risikofaktoren das Auftreten einer VTE begünstigen. Hierunter zählen erhöhte Homocysteinwerte, welche sowohl durch eine Mutation der Methylentetrahydrofolat-Reduktase als auch durch einen Mangel an Folsäure, Vitamin B_{12} oder Vitamin B_6 bedingt sein können [52]. Erhöhte Homocysteinwerte kommen bei rund 5 bis 12% der Normalbevölkerung vor und verdoppeln bis verdreifachen das VTE-Risiko [31, 32, 77, 117]. Unter den Patienten mit bereits erlittener VTE weisen 10 bis 25% erhöhte Werte für das Homocystein auf [31, 77, 117]. Außerdem beträgt das Rezidivrisiko nach einer VTE das knapp 3fache, falls eine Hyperhomocysteinämie vorliegt [35].

Ebenso gehen erhöhte Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren VIII, IX und XI mit einem erhöhten Risiko für eine VTE einher, wobei dieses das jeweils etwa fünf-, drei- beziehungsweise zweifache beträgt [70, 90, 127]. Während Patienten mit bereits erlittener VTE und hohen Plasmaspiegeln für Faktor VIII ein annähernd 7fach höheres Risiko für ein Rezidiv einer VTE haben im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Faktor VIII-Werten, gehen hohe Faktor IX-Werte mit einem nur doppelt so hohen Rezidivrisiko einher [76, 131]. Patienten mit hohen Faktor XI-Werten zeigen jedoch kein erhöhtes Rezidivrisiko für eine VTE [16]. Obwohl bisher nur wenig über die Ursachen von erhöhten Plasmaspiegeln der Gerinnungsfaktoren VIII, IX und XI bekannt ist, wird vermutet, dass es sich dabei um eine Kombination von erworbenen und genetischen Faktoren handelt [6].

1.4 Ausblick

Abschließend bleibt jedoch die Frage nach der Bedeutung und Verteilung verschiedener Risikofaktoren bei unterschiedlichen Altersgruppen sowie anderen Subgruppen von Patienten mit VTE, wie sie in einer hämostaseologischen Ambulanz gesehen werden. Außerdem ist der Stellenwert gerinnungsphysiologischer klinisch-chemischer Laborparameter wie etwa dem Faktor VIII oder den D-Dimeren nach einem thromboembolischen Ereignis noch nicht hinreichend untersucht.

2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist eine Kollektivanalyse der Patienten einer Gerinnungsambulanz. Dabei soll untersucht werden, wie sich dieses Kollektiv hinsichtlich verschiedenster Eigenschaften zusammensetzt und welche Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse es aufweist.

Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass thromboembolische Ereignisse zu den häufigen Erkrankungen des Menschen zählen und mit einer nicht zu vernachlässigenden Morbidität und Mortalität einhergehen.

Ein besonderes Augenmerk soll hierbei auf die Unterschiede zwischen Patienten mit erworbenen und/oder genetischen Risikofaktoren sowie auf Unterschiede zwischen Patienten mit venösen Thrombosen und/oder Lungenembolien gelegt werden. Außerdem soll der Stellenwert klinisch-chemischer Laborparameter hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse untersucht werden. Ziel dabei ist, mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Untergruppen des Kollektivs aufzudecken und die Bedeutung unterschiedlicher Risikofaktoren zu bestimmen, um somit auf dieser Grundlage eine Risikostratifizierung für die Patienten einer hämostaseologischen Sprechstunde durchführen zu können.

Um dies zu erreichen, wird eine retrospektive Analyse an Patienten eines Thrombophileregisters einer universitären hämostaseologischen Ambulanz durchgeführt.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von Juli 2002 bis Juli 2006 stellten sich in unserer hämostaseologischen Ambulanz¹ insgesamt 873 Patienten vor, die in unser Thrombophileregister aufgenommen wurden. Darunter befanden sich 261 Männer und 612 Frauen, das Alter der Patienten bei Vorstellung reichte von 11 bis 84 Jahre. Hauptgrund für die Vorstellung war eine aktuelle oder zu einem früheren Zeitpunkt erlittene venöse Thrombose und/oder Lungenembolie (LE), weswegen die Patienten von ihrem Hausarzt überwiesen wurden. Außerdem stellten sich Patienten vor, die rezidivierende thromboembolische Ereignisse² in ihrer Anamnese aufwiesen. Des Weiteren wurden Patienten mit betroffenen Familienangehörigen zur Abklärung des eigenen Thromboserisikos vorstellig. Ebenfalls zur Risikoabklärung stellten sich Patientinnen vor, denen eine hormonelle Kontrazeption verschrieben werden sollte. Auch wurden Patientinnen gesehen, die nach einem oder mehreren Aborten eine gerinnungsphysiologische Ursache ausgeschlossen wissen wollten.

Die während der vier Jahre ins Kollektiv aufgenommenen Patienten stellen nicht die Gesamtheit aller in diesem Betrachtungszeitraum in der Ambulanz untersuchten Patienten dar. Der Grund hierfür liegt darin, dass von nur einer Ambulanzärztin Patientendaten konsekutiv erfasst wurden. Die Zuteilung der Patienten zu dieser Ambulanzärztin erfolgte zufällig, so dass das betrachtete Kollektiv einen repräsentativen Querschnitt aller in der Ambulanz gesehenen Patienten darstellt.

Somit stellt dieses Kollektiv an Patienten nur einen Teil des Gesamtkollektivs aller Patienten mit thromboembolischen Ereignissen dar. Verständlicherweise suchten bettlägerige Patienten unsere Ambulanz ebenso wenig auf wie welche, die von niedergelassenen Kollegen wegen

¹Hämostaseologische Ambulanz der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Klinik für Anästhesiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

²Zu den thromboembolischen Ereignissen werden die venöse Thrombose sowie die Lungenembolie gezählt.

fehlender Schwere des Krankheitsbildes selbst behandelt und weiter betreut wurden. Außerdem wurden in unserem Thrombophileregister auch die Patienten nicht erfasst, die einem thromboembolischen Ereignis erlagen. Patienten mit angeborenem Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel sowie Patienten mit anderen seltenen thrombophilen Diathesen wurden bereits im Vorfeld ausgeschlossen.

3.2 Untersuchungsablauf

3.2.1 Fragebogen

Bevor die Patienten ins Arztzimmer gebeten wurden, erhielten sie einen fünfseitigen Fragebogen, den sie ausfüllen sollten. Hierbei wurden neben Angaben zur Person auch bisherige thromboembolische Ereignisse und Details hierzu abgefragt. Bei Frauen wurden zusätzlich einige gynäkologische Angaben abgefragt, und alle Patienten sollten ihre derzeitige Medikation auflisten. Welche Parameter im Ganzen mit Hilfe des Fragebogeninstruments erhoben wurden, sind dem Anhang zu entnehmen (siehe Abschnitt 7.3).

3.2.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Anschließend wurde bei dem Patienten eine ausführliche ärztliche Anamnese erhoben. Hierbei wurde vor allem auf fehlende oder unvollständige Angaben aus dem Fragebogen eingegangen, so dass etwaige thromboembolische Ereignisse und Details hierzu genau eruiert werden konnten. Außerdem wurden lückenhafte Angaben der Patienten mit Hilfe der übersandten Arztbriefe vervollständigt. Der Anamnese folgte eine körperliche Untersuchung, bei Verdacht auf ein aktuelles thromboembolisches Ereignis wurde gezielt auf diese Fragestellung hin klinisch untersucht.

3.2.3 Apparative Diagnostik

Informationen zur Diagnosemethode bei früheren thromboembolischen Ereignissen wurden wiederum dem Fragebogen und den Arztbriefen entnommen. Beim Verdacht auf eine aktuelle tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose wurde zusätzlich eine Farb-Dopplersonographie der

entsprechenden Venen durchgeführt. Hierbei wurde besonders auf in der Vene liegendes echo-reiches Material sowie auf fehlenden intravenösen Blutfluss und fehlende Komprimierbarkeit der Vene geachtet, da diese Zeichen einer venösen Thrombose darstellen.

3.2.4 Klinisch-chemische Laborparameter

Bei den Patienten wurden standardmäßig folgende klinisch-chemischen Laborparameter bestimmt: Quickwert, aPTT, Fibrinogen, Antithrombin, Faktor VIII-Aktivität, Protein C- und Protein S-Aktivität. Weiter wurden bestimmt: Hämatokrit (HK), Hämoglobin-Konzentration (Hb), Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Kalium- und Natrium-Konzentration im Serum, GOT, GPT, Kreatinin und CRP. Außerdem wurden fast alle Patienten mit Hilfe einer Polymerasekettenreaktion (PCR) auf eine Genmutation der Gerinnungsfaktoren V (Faktor-V-Leiden-Mutation) und II (Prothrombin-Mutation G20210A) hin getestet. Zusätzlich wurden bei einigen Patienten folgende Parameter bestimmt: INR, APC-Resistenz, Homocystein, Kalzium-Konzentration im Serum, Gamma-GT, Gesamteiweiß und Albumin im Serum, Triglyceride, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin, Cholesterin gesamt, HDL, LDL und D-Dimere.

3.3 Statistische Methoden

3.3.1 Speicherung des Datenmaterials

Die aus Anamnese, klinischer Untersuchung sowie apparativen Untersuchungen erhaltenen Daten wurden in einer Patientenakte vermerkt. Die Ergebnisse der klinisch-chemischen Laborparameter wurden dieser Akte hinzugefügt. Anschließend wurden die gesammelten Daten in ein digitales medizinisches Dokumentationssystem eingetragen. Der Name dieses auf einem MicrosoftTM-SQL-Server basierenden Dokumentationssystems lautete „Feather“. Diese Software wurde von Mitarbeitern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main entwickelt und uns überlassen (Abbildung 3.1 zeigt das Infologo von „Feather“) [95]. Sämtliche Belange des Bayerischen Datenschutzgesetzes³ (BayDSG) wurden berücksichtigt.

³BayDSG vom 23. Juli 1993, zuletzt geändert am 10. Juni 2008.

Website: http://by.juris.de/by/DSG_BY_1993_rahmen.htm (aufgerufen am 28. August 2008)



Abbildung 3.1: Infologo des medizinischen Dokumentationssystems „Feather“

3.3.2 Aufbereitung des Datenmaterials

Die in dieser MicrosoftTM-SQL-basierten Datenbank gespeicherten Informationen wurden mit Hilfe des Programms Microsoft AccessTM abgefragt und dargestellt. Durch Erstellen von Abfragen der einzelnen in der Datenbank enthaltenen Parametern konnten diese sowohl auf Vollständigkeit als auch Plausibilität geprüft werden. Hierbei wurden Lücken in den Datensätzen, sofern der entsprechende Parameter erhoben worden war, geschlossen und fehlerhafte Daten korrigiert. Anschließend wurden die erstellten Abfragen als Textdateien exportiert und in ein selbst erstelltes Free Pascal-Programm⁴ eingelesen. Mit Hilfe dieses Programms konnten automatisiert die komplexen, auf zahlreiche Tabellen verteilten Daten zusammengefasst und auf einen Datensatz pro Patient reduziert sowie Redundanzen entfernt werden. Die dabei entstandene Datei wurde nun in das Programm Microsoft ExcelTM eingelesen und so gespeichert, dass mit der Statistik- und Analyse-Software SPSS für WindowsTM auf die kompletten Datensätze aller Patienten gleichzeitig zugegriffen werden konnte.

3.3.3 Statistische Auswertung des Datenmaterials

Für sämtliche statistischen Auswertungen wurden die beiden Computerprogramme Microsoft ExcelTM 2002 und SPSS für WindowsTM (Version 15.0.1) verwendet.

⁴freie Software, Website: <http://www.freepascal.org>

Deskriptive Datenanalyse

Deskriptive Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung und Median dargestellt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Balken-, Linien- und Punktdiagramme sowie Boxplots erstellt.

Korrelationen – parametrische und nicht-parametrische

Korrelationen zwischen einzelnen intervallskalierten Variablen wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Bei ordinalskalierten oder nicht-normalverteilten intervallskalierten Variablen wurde anstelle des Pearson-Koeffizienten die Rangkorrelation nach Spearman berechnet.

t-Test für unverbundene Stichproben

Mit dem t-Test für unverbundene Stichproben wurde auf signifikante Unterschiede zwischen zwei Untergruppen des Patientenkollektivs hin getestet. Dabei wurde ein $p < 0,05$ als signifikant, ein $p < 0,01$ als hochsignifikant und ein $p < 0,001$ als höchstsignifikant erachtet.

Univariate Varianzanalyse (ANOVA)

Mit Hilfe der univariaten Varianzanalyse (ANOVA) wurde auf signifikante Unterschiede zwischen mehreren Untergruppen des Patientenkollektivs hin getestet. Hierbei wurden die gleichen Signifikanzniveaus wie für den t-Test für unverbundene Stichproben verwendet.

Exakter Test nach Fisher

Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet, um auf Unabhängigkeit eines dichotomen Merkmals bei unverbundenen Stichproben hin zu testen. Hierbei wurden die gleichen Signifikanzniveaus wie für den t-Test für unverbundene Stichproben verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Von den insgesamt 873 Patienten, die innerhalb eines Zeitraums von etwa vier Jahren in dem Thrombophileregister der hämostaseologischen Ambulanz erfasst wurden, waren 261 (29,9%) männlichen und 612 (70,1%) weiblichen Geschlechts. Bei den Männern hatten 207 (79,3%) und bei den Frauen 336 (54,9%) ein thromboembolisches Ereignis erlitten.

4.1.1 Altersstruktur der Patienten

Das Alter der Patienten bei Vorstellung in der Ambulanz reichte bei den Männern von 11 bis 84 Jahren (Mittelwert $48,6 \pm 15,1$ Jahre, Median 49,0 Jahre) und bei den Frauen von 13 bis 81 Jahren (Mittelwert $38,9 \pm 14,8$ Jahre, Median 36,0 Jahre). Dieser Unterschied war höchstsignifikant. Die Patienten wurden vier Altersgruppen zugeteilt, wobei die Altersgruppe 1 (AG1) die bis 20jährigen, die Altersgruppe 2 (AG2) die 21- bis 40jährigen, die Altersgruppe 3 (AG3) die 41- bis 60jährigen und die Altersgruppe 4 (AG4) die 61jährigen und älteren erfasste. Wie stark die einzelnen Altersgruppen vertreten waren, ist der Tabelle 4.1 zu entnehmen.

	AG1 bis 20 Jahre	AG2 21 bis 40 Jahre	AG3 41 bis 60 Jahre	AG4 ab 61 Jahre	Gesamt
Männer	9 (3,4%)	80 (30,7%)	100 (38,3%)	72 (27,6%)	261 (100%)
Frauen	48 (7,8%)	345 (56,4%)	144 (23,5%)	75 (12,3%)	612 (100%)
Gesamt	57 (6,5%)	425 (48,7%)	244 (27,9%)	147 (16,8%)	873 (100%)

Tabelle 4.1: Anzahl der Patienten in den einzelnen Altersgruppen

Außerdem zeigten sich Unterschiede hinsichtlich des Alters bei Vorstellung zwischen Patienten mit und ohne ein thromboembolisches Ereignis. Stellten sich die Patienten nur zur Risikoabklärung vor beziehungsweise hatten kein thromboembolisches Ereignis in ihrer Anamnese

4 Ergebnisse

vorzuweisen, so waren die Männer $40,8 \pm 16,9$ Jahre und die Frauen $33,4 \pm 11,8$ Jahre alt. Hatten die Patienten hingegen ein thromboembolisches Ereignis erlitten, so waren die Männer $50,7 \pm 13,9$ und die Frauen $43,4 \pm 15,5$ Jahre alt. Die Unterschiede hinsichtlich des Alters bei Vorstellung zwischen Patienten mit und ohne einem thromboembolischen Ereignis waren bei beiden Geschlechtern höchstsignifikant ($p < 0,001$) nachweisbar. Abbildung 4.1 veranschaulicht die Ergebnisse.

Alter bei Vorstellung von Patienten mit und ohne thromboembolischem Ereignis

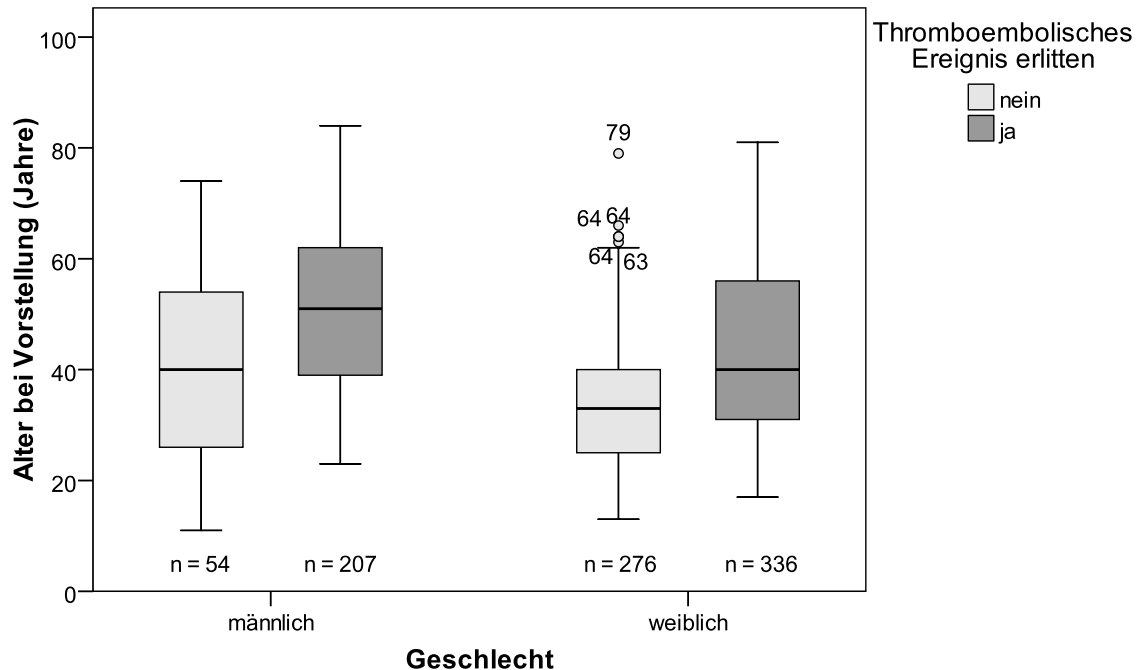


Abbildung 4.1: Alter bei Vorstellung von Patienten mit und ohne thromboembolischem Ereignis

4.1.2 Ereignisse

Ereigniskategorien

Außerdem wurden die Patienten drei Ereigniskategorien zugeteilt, wobei die Ereigniskategorie 0 (EK0) alle Patienten ohne ein thromboembolisches Ereignis, die Ereigniskategorie 1 (EK1) alle Patienten mit genau einem thromboembolischen Ereignis und die Ereigniskategorie 2 (EK2) alle Patienten mit mindestens zwei stattgehabten thromboembolischen Ereignissen

4 Ergebnisse

erfasste. Wie stark die einzelnen Ereigniskategorien vertreten waren, ist der Tabelle 4.2 zu entnehmen.

	EK0 kein Ereignis	EK1 ein Ereignis	EK2 ≥ 2 Ereignisse	Gesamt
Männer	54 (20,7%)	124 (47,5%)	83 (31,8%)	261 (100%)
Frauen	276 (45,1%)	252 (41,2%)	84 (13,7%)	612 (100%)
Gesamt	330 (37,8%)	376 (43,1%)	167 (19,1%)	873 (100%)

Tabelle 4.2: Anzahl der Patienten in den einzelnen Ereigniskategorien

Einzelereignisse

Insgesamt konnten bei allen Patienten zusammen 667 venöse Thrombosen und 216 Lungenembolien verzeichnet werden. Davon waren 123 gleichzeitige Ereignisse, also das Vorliegen einer venösen Thrombose und einer Lungenembolie zum gleichen Zeitpunkt. Somit ergaben sich insgesamt 760 einzelne thromboembolische Ereignisse (667 venöse Thrombosen + 216 Lungenembolien - 123 gleichzeitige Ereignisse = 760 einzelne Ereignisse). Tabelle 4.3 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten von venösen Thrombosen, Lungenembolien und dem Vorliegen beider zum gleichen Zeitpunkt.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
nur venöse Thrombose	544	71,6%
nur Lungenembolie	93	12,2%
gleichzeitige Ereignisse	123	16,2%
Gesamt	760	100,0%

Tabelle 4.3: Häufigkeit von venösen Thrombosen und Lungenembolien

Gesamtanzahl der Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtanzahl der Ereignisse ließ sich unter allen Patienten mit mindestens einem thromboembolischen Ereignis ein hochsignifikanter ($p < 0,01$) Unterschied zwischen Männern und Frauen nachweisen: Männer erlitten im Mittel mit $1,57 \pm 0,83$ deutlich mehr Ereignisse als Frauen (Mittelwert $1,37 \pm 0,77$ Ereignisse).

4.1.3 Body Mass Index

Für den Body Mass Index (BMI) wurde das arithmetische Mittel sowie die Standardabweichung berechnet. Unter Berücksichtigung aller Patienten hatten die Männer im Mittel einen BMI von $26,8 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$, die Frauen kamen auf einen Wert von $24,2 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$. Beim Vergleich von Patienten mit und ohne thromboembolischem Ereignis zeigte sich für die einzelnen Altersgruppen nur bei den Frauen der AG2 ein hochsignifikanter Unterschied, wobei die Patientinnen mit VTE einen BMI von $24,4 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ und die ohne VTE einen BMI von $23,0 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen.

4.1.4 Diagnostik venöser Thrombosen

Diagnosemethoden

Anhand der im Fragebogen gemachten Angaben zur Diagnostik früherer und aktueller venösen Thrombosen sowie mit Hilfe übersandter Arztbriefe und eigener Untersuchungen wurden verschiedene Diagnosemethoden unterschieden. So wurden von den insgesamt 667 venösen Thrombosen 353 (52,9%) mit Hilfe der Farb-Dopplersonographie, 204 (30,6%) mittels Phlebographie und 398 (59,7%) klinisch diagnostiziert.

Lokalisationen der venösen Thrombosen

Die insgesamt 667 venösen Thrombosen wurden nach der Lokalisation der betroffenen Vene in folgende Kategorien zusammengefasst: Crural (Unterschenkel), Popliteal (Kniekehle), Femoral (Oberschenkel), Iliacal (Becken), Atypische (diese Kategorie enthielt seltene Thromboselokalisationen wie etwa die Armvene oder die Vena ophthalmica) und Sonstige (aufgrund ihrer geringen Fallzahlen wurden hier venöse Thrombosen der Vena jugularis interna, Vena subclavia und Vena cava inferior zusammengefasst). Die Häufigkeit der unterschiedlichen Lokalisationen der einzelnen venösen Thrombosen gibt Tabelle 4.4 wieder. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 4.2.

4 Ergebnisse

Lokalisation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Crural	339	50,8%
Popliteal	40	6,0%
Femoral	131	19,6%
Iliacal	68	10,2%
Atypische	62	9,3%
Sonstige	27	4,0%
Gesamt	667	100,0%

Tabelle 4.4: Häufigkeit unterschiedlicher Lokalisationen der venösen Thrombosen

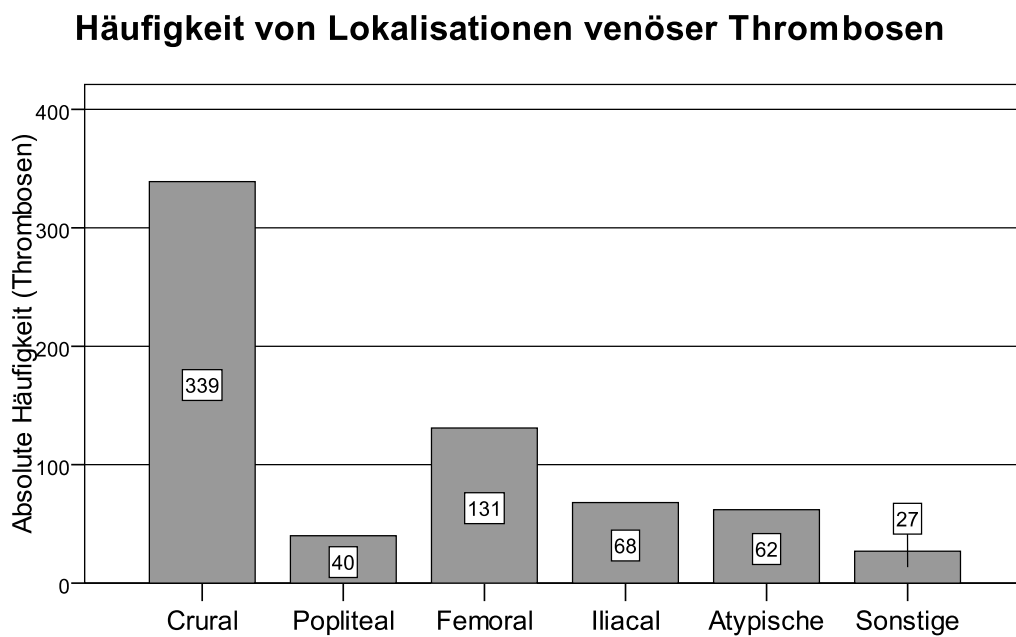


Abbildung 4.2: Häufigkeit unterschiedlicher Lokalisationen venöser Thrombosen

4.1.5 Diagnostik bei Lungenembolien

Ebenso wurden für Lungenembolien verschiedene Diagnosemethoden unterschieden. Von den insgesamt 216 im Thrombophileregister erfassten LE wurden 87 (40,3%) szintigraphisch, 79 (36,6%) mit Hilfe der Computertomographie und 98 (45,4%) klinisch diagnostiziert.

4.1.6 Therapie nach thromboembolischem Ereignis

Von den insgesamt 760 einzelnen thromboembolischen Ereignissen wurden die Art der Therapie und Dauer einer durchgeführten oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) ausgewertet. Die Häufigkeit der nach einem thromboembolischen Ereignis angewandten unterschiedlichen Therapien gibt Tabelle 4.5 wieder.

Art der Therapie	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Orale Antikoagulation mit VKA	553	72,8%
NMH für länger als 4 Wochen	66	8,7%
Thrombozytenaggregationshemmer	35	4,6%
Kompressionsstrümpfe	412	54,2%
Stationäre Therapie	328	43,2%
Keine Medikation	25	3,3%

Tabelle 4.5: Häufigkeit unterschiedlicher Therapien nach thromboembolischem Ereignis

Von 303 thromboembolischen Ereignissen konnte die Dauer der anschließenden oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten dokumentiert werden. Die Häufigkeit der einzelnen Therapiedauern zeigt Tabelle 4.6.

Dauer der Therapie mit VKA	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
3 Monate	59	19,5%
6 Monate	79	26,1%
9 Monate	11	3,6%
1 Jahr	91	30,0%
1,5 Jahre	10	3,3%
2 Jahre	13	4,3%
> 2 Jahre	40	13,2%
Gesamt	303	100,0%

Tabelle 4.6: Häufigkeit unterschiedlicher Therapiedauern mit Vitamin K-Antagonisten

4.2 Einfluss des Alters der Patienten

4.2.1 Alter bei Erstereignis

Ein thromboembolisches Ereignis wird im Folgenden nur als „Ereignis“, das erste aufgetretene thromboembolische Ereignis bei einem Patienten als „Erstereignis“ bezeichnet.

Männer hatten ihr Erstereignis mit $44,2 \pm 14,1$ Jahren, Frauen ihres mit $35,5 \pm 14,5$ Jahren. Dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich des Alters bei Erstereignis war höchstsignifikant ($p < 0,001$).

Auch innerhalb der verschiedenen Altersgruppen waren Frauen bei ihrem Erstereignis jünger als Männer. Da die Altersgruppe 1 keine Männer mit einem thromboembolischen Ereignis enthielt, konnte für diese Gruppe keine Berechnung durchgeführt werden. In der Altersgruppe 2 waren die Frauen mit $26,9 \pm 6,8$ Jahren höchstsignifikant ($p < 0,001$) jünger bei ihrem Erstereignis als Männer ($30,4 \pm 6,0$ Jahre). Jedoch waren diese Frauen auch bei ihrer Vorstellung in der Ambulanz mit durchschnittlich $31,4 \pm 5,4$ Jahren hochsignifikant jünger als Männer der gleichen Altersgruppe ($33,8 \pm 4,7$ Jahre). In den anderen vertretenen Altersgruppen unterschieden sich Männer und Frauen jedoch nicht hinsichtlich ihres Alters bei Vorstellung in der Ambulanz. In der Altersgruppe 3 waren die Frauen mit $40,4 \pm 10,7$ Jahren noch immer hochsignifikant ($p < 0,01$) jünger bei ihrem Erstereignis als Männer ($44,6 \pm 9,0$ Jahre). Auch in der Altersgruppe 4 waren die Frauen mit $53,6 \pm 15,4$ Jahren bei ihrem Erstereignis jünger als die Männer ($57,1 \pm 12,6$ Jahre), jedoch nicht signifikant ($p = 0,167$). Abbildung 4.3 veranschaulicht die Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern für die einzelnen Altersgruppen.

4.2.2 Dauer bis Vorstellung in der Ambulanz

Hier wurde untersucht, wie lange es gedauert hat, bis Patienten, die nur ein Ereignis erlitten hatten, nach diesem in die Ambulanz überwiesen beziehungsweise dort vorstellig wurden. Die unterschiedlichen Zeiträume bis zur Vorstellung nach diesem Ereignis können als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung inklusive Median für die verschiedenen Altersgruppen der Tabelle 4.7 entnommen werden. Eine nicht-parametrische Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Vorstellung und der Dauer bis dahin nach Ereignis ergab keine Signifikanzen.

4 Ergebnisse

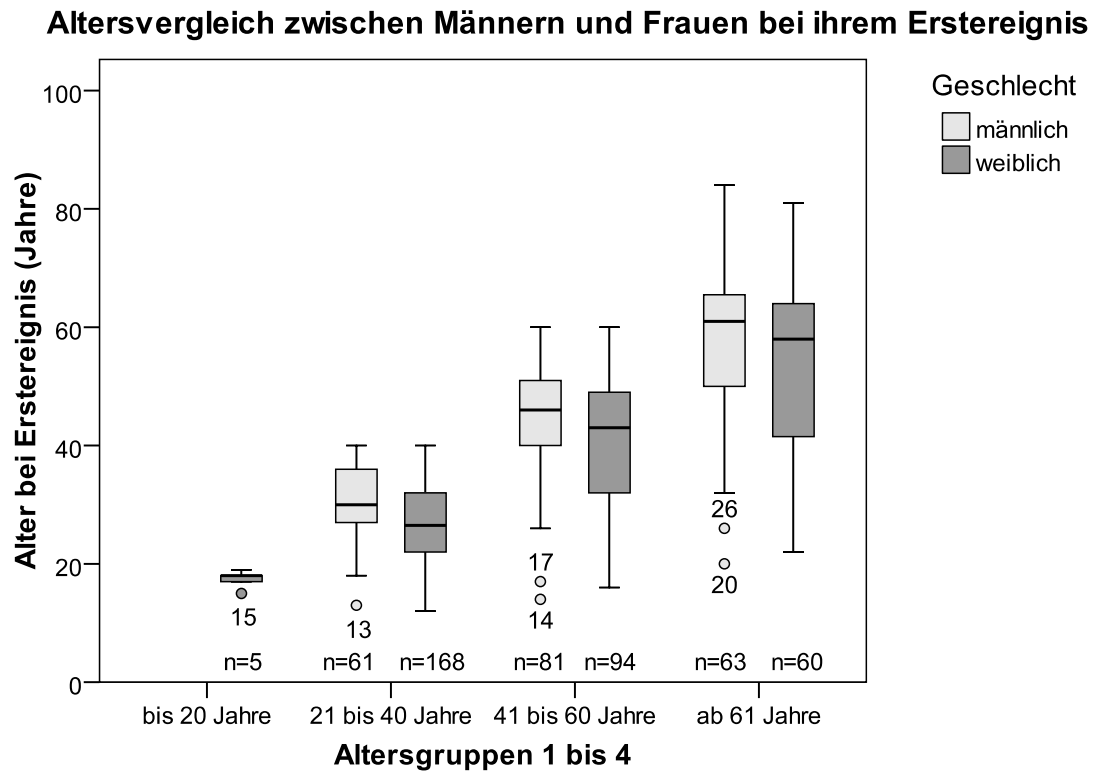


Abbildung 4.3: Altersvergleich zwischen Männern und Frauen bei ihrem Erstereignis

Altersgruppe	Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung	Median
AG1	19,3 ± 21,3 Monate	11,5 Monate
AG2	46,9 ± 60,6 Monate	23,0 Monate
AG3	63,4 ± 90,5 Monate	24,0 Monate
AG4	81,6 ± 137,3 Monate	24,0 Monate

Tabelle 4.7: Dauer bis Vorstellung in der Ambulanz nach thromboembolischem Ereignis

4.2.3 Altersabhängige Laborparameter

Quickwert, INR und aPTT

Für die Berechnungen wurden nur diese Patienten berücksichtigt, die einen normwertigen Quickwert (70 bis 120%) aufwiesen und bei Blutabnahme weder mit Vitamin K-Antagonisten noch mit Heparin behandelt wurden.

Der Quickwert korrelierte höchstsignifikant ($p < 0,001$) positiv mit dem Alter der Patienten bei Vorstellung, wobei der Pearson-Korrelationskoeffizient 0,212 betrug. Die INR und die aPTT korrelierten beide signifikant ($p < 0,05$) negativ mit dem Alter der Patienten bei Vorstellung. Für die INR betrug der Pearson-Korrelationskoeffizient -0,264 und für die aPTT -0,088.

Fibrinogen, Antithrombin und Faktor VIII

Da diese drei Laborparameter eine Abhängigkeit vom CRP-Wert zeigten¹, wurden für die Berechnungen nur diese Patienten berücksichtigt, die einen normwertigen CRP-Wert (bis 0,6 mg/dl) aufwiesen.

Hierbei korrelierte das Fibrinogen höchstsignifikant ($p < 0,001$) positiv mit dem Alter der Patienten bei Vorstellung, wobei der Pearson-Korrelationskoeffizient 0,136 betrug. Das Antithrombin korrelierte hochsignifikant ($p < 0,01$) negativ mit dem Alter der Patienten bei Vorstellung bei einem Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,121. Der Faktor VIII korrelierte höchstsignifikant ($p < 0,001$) positiv mit dem Alter der Patienten bei Vorstellung, der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug hierbei 0,265.

Führte man dieselben Berechnungen für beide Geschlechter getrennt durch, so erhielt man für die Männer etwas größere Pearson-Korrelationskoeffizienten (0,312 für Fibrinogen, -0,322 für Antithrombin und 0,273 für den Faktor VIII, alle drei höchstsignifikant). Bei den Frauen zeigte sich nur beim Fibrinogen (Pearson-Korrelationskoeffizient gleich 0,128) und beim Faktor VIII (Pearson-Korrelationskoeffizient gleich 0,238) eine hoch- beziehungsweise höchstsignifikante Korrelation mit dem Alter der Patienten bei Vorstellung. Für das Antithrombin ergab sich keine signifikante Korrelation.

¹Im T-Test für unverbundene Stichproben zeigten sich für die drei Laborparameter Fibrinogen, Antithrombin und Faktor VIII mindestens signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit normwertigen (bis 0,6 mg/dl) und pathologischen CRP-Werten.

Protein C- und Protein S-Aktivität

Für die Berechnungen wurden nur diese Patienten berücksichtigt, die einen normwertigen Quickwert (70 bis 120%) aufwiesen und bei Blutabnahme weder mit Vitamin K-Antagonisten noch Heparin behandelt wurden. Außerdem wurden Patientinnen mit Einnahme von weiblichen Geschlechtshormonen² ausgeschlossen.

Beide Aktivitäten korrelierten nur bei den Frauen höchstsignifikant positiv mit dem Alter bei Vorstellung, wobei der Pearson-Korrelationskoeffizient für die Protein C-Aktivität 0,251 und für die Protein S-Aktivität 0,267 betrug.

Homocystein

Unter Berücksichtigung aller im Thrombophileregister erfassten Patienten zeigte sich eine höchstsignifikant ($p < 0,001$) positive Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Vorstellung und dem Homocystein-Wert (Pearson-Korrelationskoeffizient gleich 0,414). Dies galt auch für beide Geschlechter getrennt, wobei die Männer eine nur hochsignifikante ($p < 0,01$) Korrelation aufwiesen.

D-Dimere

Für die Berechnungen wurden alle Patienten des Thrombophileregisters berücksichtigt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Vorstellung und dem D-Dimer-Wert. Berücksichtigte man nur diese Patienten, die einen normwertigen Quickwert (70 bis 120%) und einen normwertigen CRP-Wert (bis 0,6 mg/dl) aufwiesen sowie bei Blutabnahme weder mit Vitamin K-Antagonisten noch Heparin behandelt wurden, so zeigte sich wiederum keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Parametern.

CRP

Unter Berücksichtigung aller im Thrombophileregister erfassten Patienten zeigte sich eine signifikante ($p < 0,05$), sehr geringe positive Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Vorstellung und dem CRP-Wert (Pearson-Korrelationskoeffizient gleich 0,078).

²aufgrund einer hormonellen Kontrazeption oder einer Hormonersatztherapie

4.2.4 Lokalisation der venösen Thrombosen

Die Häufigkeit unterschiedlicher Lokalisationen von allen erfassten venösen Thrombosen in den einzelnen Altersgruppen gibt Abbildung 4.4 wieder. Hierbei zeigten sich diese Häufigkeiten in den einzelnen Altersgruppen als relativ konstant, alleine die iliacalen Thrombosen kamen mit 16,1% (n=41) vermehrt in der AG2 vor und traten in den Altersgruppen 3 und 4 mit 5,7% (n=13) und 7,3% (n=13) im Vergleich seltener auf. Patienten der AG2 hatten zu 17,2% (n=40) eine iliacale Thrombose in ihrer Anamnese vorzuweisen und somit hochsignifikant häufiger (exakter Test nach Fisher, 2-seitig, $p = 0,002$) als Patienten der AG3 (6,7%, n=12) oder der AG4 (8,7%, n=11).

Unter allen Patienten, welche nur ein einziges thromboembolisches Ereignis aufwiesen, waren diejenigen mit einer iliacalen Thrombose bei dieser mit $28,3 \pm 8,6$ Jahren höchstsignifikant jünger als Patienten, die an anderen Lokalisationen diese venöse Thrombose erlitten hatten ($41,1 \pm 15,7$ Jahre).

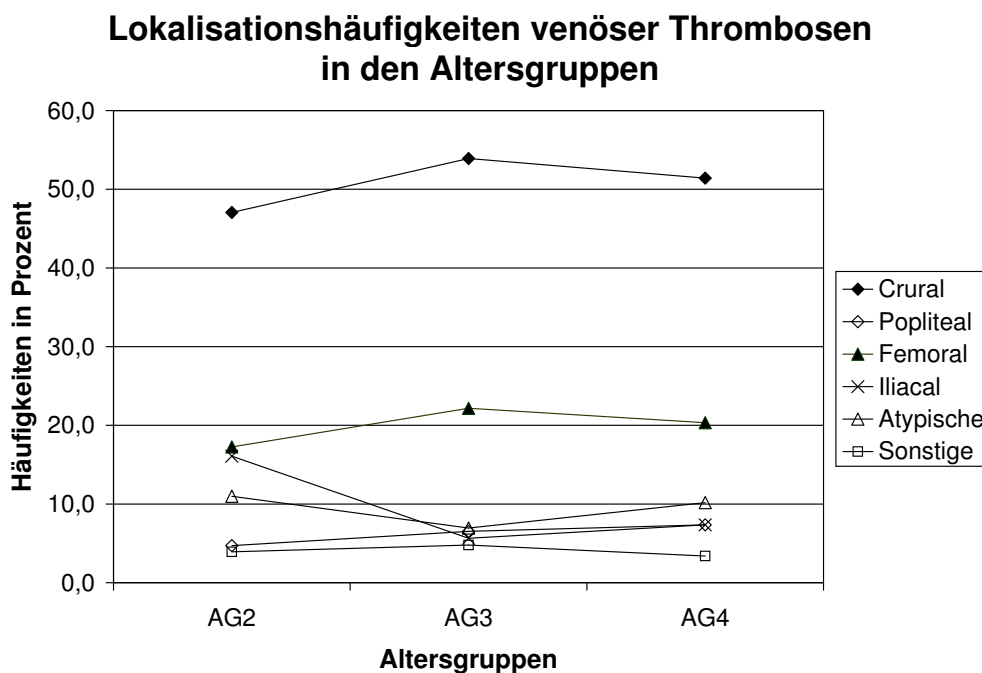


Abbildung 4.4: Lokalisationshäufigkeiten von venösen Thrombosen in den einzelnen Altersgruppen

4.3 Bedeutung von erworbenen Risikofaktoren

Mit Hilfe des Fragebogens, der Anamnese und den Arztbriefen wurden unterschiedliche erworbene Risikofaktoren³ erfasst, die zeitnah vor einem thromboembolischen Ereignis vorlagen. Stand ein thromboembolisches Ereignis in zeitlichem Zusammenhang mit einem solchen erworbenen Risikofaktor, so wurde es als so genanntes „getriggertes Ereignis“ bezeichnet.

4.3.1 Häufigkeit von getriggerten Ereignissen

Von den insgesamt 543 Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis hatten 360 (66,3%) mindestens ein getriggertes Ereignis erlitten. Betrachtet man die beiden Geschlechter einzeln, so zeigte sich folgender Unterschied: Unter den 207 Männern hatten 87 (42,0%) und unter den 336 Frauen 273 (81,3%) mindestens ein getriggertes Ereignis erlitten. Somit hatten Frauen fast doppelt so häufig ein getriggertes Ereignis in ihrer Anamnese vorzuweisen wie Männer. Die Tabellen 4.8 und 4.9 zeigen die Häufigkeiten für das Vorliegen verschiedener erworbener Risikofaktoren in Bezug auf die insgesamt 207 Männer und 336 Frauen mit thromboembolischen Ereignissen.

Erworbener Risikofaktor	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Auto-, Zug- oder Flugreise	21	10,1%
Operation	34	16,4%
Gipsverband	7	3,4%
Immobilisation	48	23,2%
Malignom	6	2,9%
aktive Infektion	6	2,9%

Tabelle 4.8: Häufigkeit verschiedener erworbener Risikofaktoren bei Männern

Die unterschiedlichen Häufigkeiten für das Vorliegen eines getriggerten Ereignisses in der Anamnese der Patienten in den einzelnen Altersgruppen gibt Abbildung 4.5 wieder. Hieraus wird ersichtlich, dass Männer in jeder Altersgruppe seltener ein getriggertes Ereignis aufwiesen als Frauen. Außerdem nahm bei beiden Geschlechtern die Häufigkeit für ein getriggertes Ereignis mit steigender Altersgruppe kontinuierlich ab. Da die Altersgruppe 1 keinen Mann

³Zu den erworbenen Risikofaktoren wurden bei zeitnahe Vorliegen vor dem thromboembolischen Ereignis gezählt: Auto-, Zug- oder Flugreise, Operation, Gipsverband, Immobilisation, Malignom und aktive Infektion. Bei Frauen wurden zusätzlich dazu gezählt: hormonelle Kontrazeption, Schwangerschaft, Wochenbett und Hormonersatztherapie.

4 Ergebnisse

Erworbener Risikofaktor	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Auto-, Zug- oder Flugreise	16	4,8%
Operation	65	19,3%
Gipsverband	8	2,4%
Immobilisation	59	17,6%
Malignom	6	1,8%
aktive Infektion	12	3,6%
hormonelle Kontrazeption	148	44,0%
Schwangerschaft	26	7,7%
Wochenbett	33	9,8%
Hormonersatztherapie	63	18,8%

Tabelle 4.9: Häufigkeit verschiedener erworbener Risikofaktoren bei Frauen

mit thromboembolischem Ereignis beinhaltete, konnte für diese Gruppe keine Häufigkeit berechnet werden.

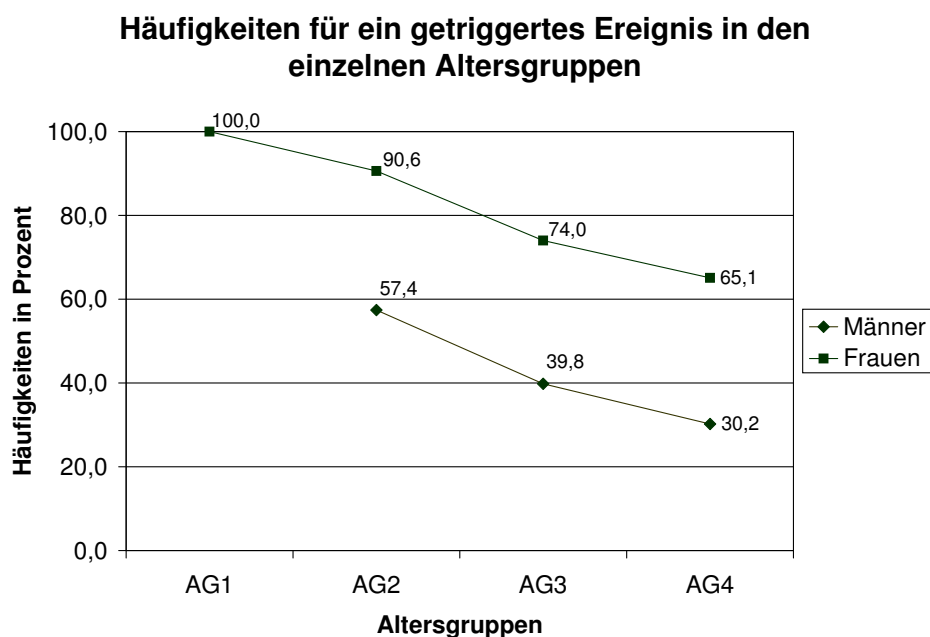


Abbildung 4.5: Häufigkeiten für ein getriggertes Ereignis in den einzelnen Altersgruppen

4.3.2 Alter bei thromboembolischem Ereignis

Für die Berechnungen wurden alle Patienten berücksichtigt, die genau ein thromboembolisches Ereignis erlitten hatten. In den Altersgruppen 3 und 4 waren die Frauen mit einem getriggerten Ereignis bei diesem signifikant ($p < 0,05$) jünger als die Frauen, die bei ihrem Ereignis keinen erworbenen Risikofaktor aufzuweisen hatten (Altersgruppe 3: $42,1 \pm 9,8$ Jahre beziehungsweise $48,2 \pm 6,4$ Jahre – Altersgruppe 4: $55,7 \pm 14,9$ Jahre beziehungsweise $65,8 \pm 8,9$ Jahre). In der Altersgruppe 2 der Frauen zeigten sich ähnliche Verhältnisse, jedoch waren die Unterschiede hier nicht signifikant. In der Altersgruppe 1 waren nur Frauen mit einem getriggerten Ereignis vorhanden, so dass hier keine Berechnungen durchgeführt werden konnten.

Wurden die Männer mit einem getriggerten Ereignis mit denen verglichen, die bei ihrem Ereignis keinen erworbenen Risikofaktor aufzuweisen hatten, so zeigte sich in allen Altersgruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters bei diesem thromboembolischen Ereignis.

4.3.3 Dauer bis Vorstellung in der Ambulanz

Für die Berechnungen wurden alle Patienten berücksichtigt, die genau ein thromboembolisches Ereignis erlitten hatten. Betrachtete man die verstrichene Zeit zwischen Ereignis und Vorstellung in der Ambulanz, so zeigte sich nur bei den Frauen der Altersgruppe 4 ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zwischen den Patientinnen mit und denen ohne ein getriggertes Ereignis. Hatten die Frauen ein getriggertes Ereignis, so stellten sie sich nach durchschnittlich $138,1 \pm 186,1$ Monaten und somit signifikant später vor als die Frauen mit einem nicht getriggerten Ereignis, die bereits nach $44,8 \pm 84,0$ Monaten vorstellig wurden. In den Altersgruppen 2 und 3 der Frauen stellten sich die Verhältnisse ähnlich dar, jedoch waren die Unterschiede jeweils nicht signifikant. Bei den Männern zeigte keine der Altersgruppen signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einem getriggerten und denen mit einem nicht getriggerten Ereignis.

4.3.4 Laborparameter

Für die Berechnungen wurden alle Patienten berücksichtigt, die genau ein thromboembolisches Ereignis erlitten hatten. Hinsichtlich der verschiedenen Laborparameter zeigten sich nur

4 Ergebnisse

beim Homocystein signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und denen ohne ein getriggertes Ereignis (nur für die Altersgruppen 2 und 4), wobei die Patienten mit getriggertem Ereignis niedrigere Werte aufwiesen. Tabelle 4.10 zeigt die Homocystein-Werte als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung sowie das erreichte Signifikanzniveau im t-Test für unverbundene Stichproben.

Altersgruppe	Patienten mit getriggertem Ereignis	Patienten mit nicht getriggertem Ereignis	Signifikanzniveau (t-Test)
AG2	8,5 ± 2,3 $\mu\text{mol/l}$	11,4 ± 2,4 $\mu\text{mol/l}$	hochsignifikant ($p = 0,002$)
AG3	10,0 ± 2,5 $\mu\text{mol/l}$	11,9 ± 2,7 $\mu\text{mol/l}$	nicht signifikant ($p = 0,052$)
AG4	9,6 ± 2,1 $\mu\text{mol/l}$	12,3 ± 2,5 $\mu\text{mol/l}$	signifikant ($p = 0,014$)

Tabelle 4.10: Homocystein-Werte bei Patienten mit und ohne ein getriggertes Ereignis

4.4 Bedeutung von Genmutationen des Faktors V und des Faktors II

4.4.1 Häufigkeit von Genmutationen im Faktor V und Faktor II

Von den insgesamt 543 Patienten, die ein thromboembolisches Ereignis erlitten hatten, zeigten 355 (65,4%) Patienten keine Mutation in beiden Faktoren, 156 (28,7%) Patienten wiesen eine Mutation in einem der beiden Faktoren auf und bei 11 (2,0%) Patienten konnte eine Mutation sowohl des Faktors V als auch des Faktors II nachgewiesen werden. Bei 21 beziehungsweise 22 Patienten wurde keine genetische Analyse des Faktors V beziehungsweise des Faktors II durchgeführt. Tabelle 4.11 zeigt eine detaillierte Aufstellung, wie häufig Wildtyp, heterozygote und homozygote Mutationen bei den Patienten mit thromboembolischen Ereignissen vorkamen.

	Faktor V	Faktor II
Wildtyp	387 (71,3%)	478 (88,0%)
heterozygot	127 (23,4%)	43 (7,9%)
homozygot	8 (1,5%)	0 (0%)
keine Analyse durchgeführt	21 (3,9%)	22 (4,1%)
Gesamt	543 (100%)	543 (100%)

Tabelle 4.11: Häufigkeit von Patienten mit Genmutation der Faktoren V und II

Abbildung 4.6 zeigt die jeweiligen Häufigkeiten für das Vorliegen einer Genmutation in keinem, einem oder beiden Faktoren innerhalb der einzelnen Altersgruppen. Dabei stellten sich diese Häufigkeiten als recht konstant über die Altersgruppen hinweg dar.

4.4.2 Alter bei Erstereignis

Hier wurde untersucht, ob Patienten mit einer Genmutation des Faktors V und/oder des Faktors II sich von den Patienten ohne Genmutation hinsichtlich des Alters bei ihrem Erstereignis unterscheiden. Dabei zeigten sich im t-Test für unverbundene Stichproben signifikante Unterschiede bei den Männern der Altersgruppe 4 sowie bei den Frauen der Altersgruppe 3, die in der Tabelle 4.12 dargestellt sind. In der Altersgruppe 2 beider Geschlechter sowie in der Altersgruppe 3 der Männer und Altersgruppe 4 der Frauen waren jeweils die Patienten mit

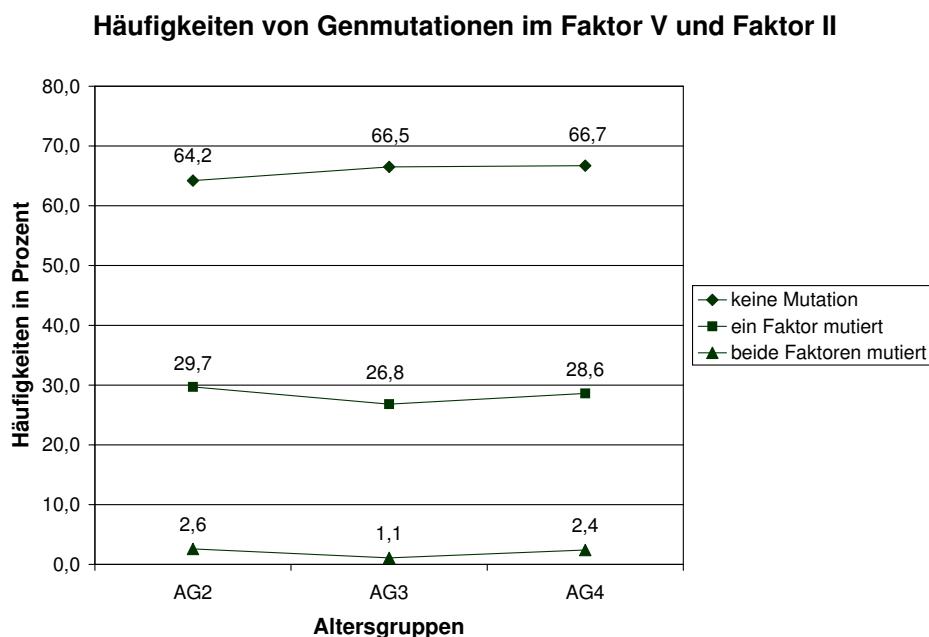


Abbildung 4.6: Häufigkeiten von Genmutationen im Faktor V und Faktor II in den einzelnen Altersgruppen

einer Genmutation im arithmetischen Mittel jünger bei ihrem Erstereignis als die Patienten ohne eine Genmutation, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Geschlecht und Altersgruppe	Patienten mit einer Genmutation	Patienten ohne eine Genmutation	Signifikanzniveau (t-Test)
Männer der AG4	49,5 ± 15,3 Jahre	60,1 ± 9,9 Jahre	signifikant ($p = 0,011$)
Frauen der AG3	36,3 ± 12,0 Jahre	42,0 ± 10,2 Jahre	signifikant ($p = 0,031$)

Tabelle 4.12: Alter bei Erstereignis bei Patienten mit und ohne Genmutation des Faktors V und/oder des Faktors II

4.4.3 Einfluss einer Mutation des Faktors V auf Laborparameter

Hier wurden Patienten mit einer Genmutation im Faktor V (hetero- oder homozygot) mit Patienten verglichen, die für diesen Faktor keine Mutation aufwiesen. Für die Berechnungen wurden nur diese Patienten berücksichtigt, die einen normwertigen Quickwert (70 bis 120%) aufwiesen und bei Blutabnahme weder mit Vitamin K-Antagonisten noch Heparin behandelt

4 Ergebnisse

wurden. Um Interferenzen mit den Auswirkungen einer Mutation im Faktor II auszuschließen, mussten alle Patienten für diesen Faktor Wildtyp sein. Zusätzlich durften Frauen zum Zeitpunkt der Blutabnahme mit keiner hormonellen Kontrazeption oder Hormonersatztherapie behandelt werden.

Die Tabellen 4.13 und 4.14 zeigen die Laborparameter mit signifikanten Unterschieden für Männer und Frauen. Hierbei ergab sich, dass Patienten mit einer Mutation im Faktor V niedrigere Werte für sowohl die APC-Resistenz als auch die Protein C- und Protein S-Aktivität aufwiesen als Patienten mit Wildtyp für Faktor V.

Laborparameter	Mutation im Faktor V	Wildtyp für Faktor V	Signifikanzniveau (t-Test)
APC-Resistenz	0,64 ± 0,10	1,05 ± 0,18	höchstsignifikant ($p < 0,001$)
Protein C-Aktivität	95,9 ± 19,2%	124,1 ± 25,2%	höchstsignifikant ($p < 0,001$)
Protein S-Aktivität	84,2 ± 18,9%	105,0 ± 23,9%	höchstsignifikant ($p < 0,001$)

Tabelle 4.13: Verschiedene Laborparameter bei Männern mit und ohne Mutation im Faktor V

Laborparameter	Mutation im Faktor V	Wildtyp für Faktor V	Signifikanzniveau (t-Test)
APC-Resistenz	0,58 ± 0,13	1,02 ± 0,19	höchstsignifikant ($p < 0,001$)
Protein C-Aktivität	105,6 ± 23,8%	116,5 ± 23,4%	hochsignifikant ($p = 0,001$)
Protein S-Aktivität	76,3 ± 19,4%	82,1 ± 25,1%	signifikant ($p = 0,047$)

Tabelle 4.14: Verschiedene Laborparameter bei Frauen mit und ohne Mutation im Faktor V

4.5 Vergleich von Thrombose- mit Lungenembolie-Patienten

Für die folgenden Berechnungen wurde das gesamte Patientenkollektiv mit Hilfe der Ereignisart⁴ in vier Gruppen eingeteilt. Tabelle 4.15 zeigt die Einschlusskriterien dieser Gruppen und wie viele Patienten ihnen jeweils zugeteilt werden konnten.

Gruppe	Einschlusskriterium	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
0	kein thromboembolisches Ereignis erlitten	330 Patienten	37,8%
1	nur venöse Thrombose(n) erlitten	347 Patienten	39,7%
2	nur Lungenembolie(n) erlitten	69 Patienten	7,9%
3	venöse Thrombose(n) und Lungenembolie(n) erlitten	127 Patienten	14,5%
Gesamt		873 Patienten	100%

Tabelle 4.15: Einteilung der Patienten in vier Gruppen anhand der Ereignisart

Anschließend wurde unter Einschluss aller Patienten mit mindestens einem erlittenen thromboembolischem Ereignis mit Hilfe der ANOVA auf Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 3 hin getestet. Folgende drei Parameter zeigten hierbei keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen:

Alter der Patienten bei ihrem Erstereignis, Alter der Patienten bei ihrer Vorstellung in der Ambulanz und Dauer bis zur Vorstellung in der Ambulanz nach einem Ereignis (hier wurden nur die Patienten mit genau einem Ereignis berücksichtigt).

Hingegen ergab sich ein höchstsignifikanter ($p < 0,001$) Unterschied in der ANOVA zwischen den drei Gruppen bezüglich der Gesamtanzahl der erlittenen thromboembolischen Ereignisse. Patienten der Gruppe 1 hatten insgesamt $1,40 \pm 0,72$, Patienten der Gruppe 2 $1,07 \pm 0,26$ und Patienten der Gruppe 3 $1,76 \pm 1,04$ Ereignisse erlitten.

4.5.1 Häufigkeit von getriggerten Ereignissen

Wurde der Anteil der getriggerten Ereignisse an den gesamten Ereignissen zwischen den drei Gruppen verglichen, so zeigten sich in der ANOVA keine signifikanten Unterschiede sowohl

⁴Die venöse Thrombose und die Lungenembolie wurden als zwei verschiedene Ereignisarten bezeichnet.

4 Ergebnisse

bei allen Patienten als auch bei Männern und Frauen getrennt. Tabelle 4.16 gibt für jede der drei Gruppen den Anteil von getriggerten Ereignissen an den gesamten Ereignissen bei allen Patienten (Männer und Frauen) wieder.

Gruppe	Anteil getriggertter Ereignisse an den gesamten Ereignissen (alle Patienten)
1	0,62 ± 0,46
2	0,60 ± 0,49
3	0,60 ± 0,43

Tabelle 4.16: Anteil getriggertter an den gesamten Ereignissen in den Gruppen 1 bis 3

Außerdem wurde mit Hilfe der ANOVA überprüft, ob sich zwischen den Gruppen 1 bis 3 die Anzahl der erlittenen thromboembolischen Ereignisse unter einem bestimmten erworbenen Risikofaktor⁵ unterscheidet. Auch hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Anzahl der Ereignisse unter den erworbenen Risikofaktoren Auto-, Zug- oder Flugreise, Operation, Gipsverband, Immobilisation und aktive Infektion sowie bei den Frauen zusätzlich hormonelle Kontrazeption, Schwangerschaft, Wochenbett und Hormonersatztherapie.

4.5.2 Genmutationen

Häufigkeiten

Die Gruppen 1 bis 3 wurden hinsichtlich der Häufigkeit für eine Genmutation der Faktoren V und II verglichen. Tabelle 4.17 zeigt die Gesamtanzahl der in jeder Gruppe enthaltenen Patienten, die auf eine Genmutation der Faktoren V und II hin untersucht wurden und die Häufigkeiten für eine Genmutation in mindestens einem der beiden Faktoren. Dabei wiesen Patienten, die ausschließlich Lungenembolie(n) erlitten hatten, die niedrigste und Patienten, die sowohl Thrombose(n) als auch Lungenembolie(n) erlitten hatten, die höchste Häufigkeit für eine Genmutation auf.

Bei einem direkten Vergleich von Patienten mit ausschließlich Lungenembolie(n) (Gruppe 2) mit Patienten mit venösen Thrombosen (mit oder ohne zusätzliche Lungenembolie, Gruppen 1 und 3) ergaben sich signifikante Unterschiede (exakter Test nach Fisher, 2-seitig, $p = 0,036$)

⁵Es wurden dieselben erworbenen Risikofaktoren unterschieden wie unter 4.3 beschrieben.

4 Ergebnisse

hinsichtlich der Häufigkeit für eine Genmutation. Während die Patienten der zusammengefassten Gruppen 1 und 3 zu 33,7% mindestens eine der beiden Genmutationen zeigten, taten dies Patienten mit ausschließlich Lungenembolie(n) nur in 20,6% der Fälle.

Gruppe	Gesamtanzahl der Patienten	Häufigkeit für eine Genmutation (Faktor V und/oder Faktor II)
1	335	32,2%
2	68	20,6%
3	119	37,8%

Tabelle 4.17: Häufigkeiten für eine Genmutation in mindestens einem der Faktoren V und II für die Gruppen 1 bis 3

Diese Häufigkeitsunterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich Genmutationen wurden auch innerhalb der einzelnen Altersgruppen wieder gefunden. Abbildung 4.7 veranschaulicht die Ergebnisse hierzu.

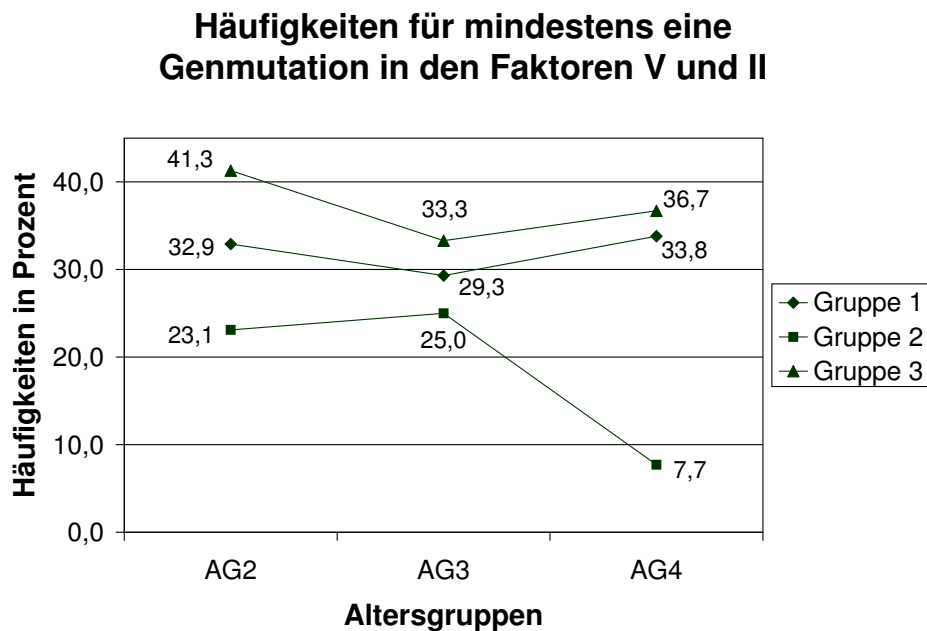


Abbildung 4.7: Häufigkeiten für eine Genmutation in mindestens einem der Faktoren V und II für die Gruppen 1 bis 3 in den einzelnen Altersgruppen

Genmutationen und Ereignisart

Hier wurde untersucht, inwieweit sich die Gruppen 1 bis 3 in Abhängigkeit von einer Genmutation in den Faktoren V oder II unterscheiden. Dabei zeigte sich, dass alleinige Lungenembolie(n) bei Patienten mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation und Wildtyp für den Faktor II mit 9,8% seltener zu verzeichnen waren als bei Patienten, die in beiden Faktoren keine Mutation aufwiesen (15,2%). Betrachtete man die Patienten mit einer Mutation im Faktor II und Wildtyp für den Faktor V, so sank diese Häufigkeit nochmals ab: Nur 6,3% dieser Patienten wiesen einzig Lungenembolie(n) auf. Im exakten Test nach Fisher (2-seitig) erreichten diese Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 3 jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,180$). Unter allen Patienten mit thromboembolischem Ereignis in der Anamnese hatten 12,7% ausschließlich Lungenembolie(n) erlitten. Abbildung 4.8 zeigt eine detaillierte Darstellung der einzelnen Häufigkeiten der Gruppen 1 bis 3, welche die verschiedenen Ereignisarten widerspiegeln, in Abhängigkeit von einer Genmutation in den Faktoren V oder II.

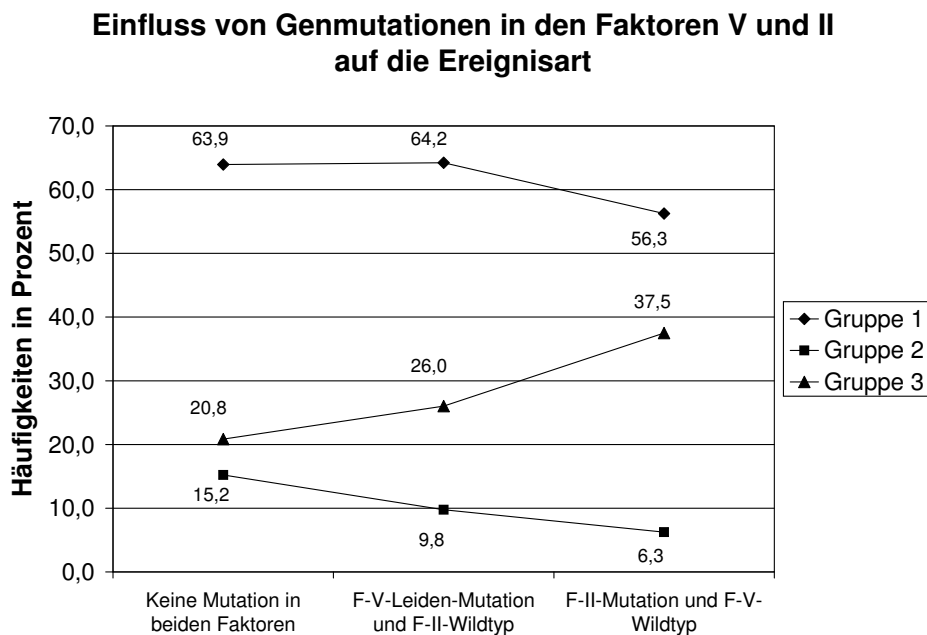


Abbildung 4.8: Häufigkeiten von verschiedenen Ereignisarten (Gruppen 1 bis 3) abhängig von Genmutationen in den Faktoren V oder II

4.5.3 Faktor VIII

Hinsichtlich klinisch-chemischer Laborparameter ergaben sich in der ANOVA nur beim Faktor VIII signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 3. Unter Berücksichtigung aller Patienten mit einem normwertigen CRP-Wert (bis 0,6 mg/dl) zeigten sich hier ausschließlich für die Altersgruppe 3 signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede. In allen vertretenen Altersgruppen erreichte die Gruppe 3 die höchsten Mittelwerte für den Faktor VIII, die Faktor VIII-Werte in den Altersgruppen 2 und 4 waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Außerdem ist ein Ansteigen der Faktor VIII-Werte mit steigender Altersgruppe zu verzeichnen, dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen aus 4.2.3. Abbildung 4.9 zeigt die Mittelwerte für den Faktor VIII der Gruppen 1 bis 3 in den einzelnen Altersgruppen.

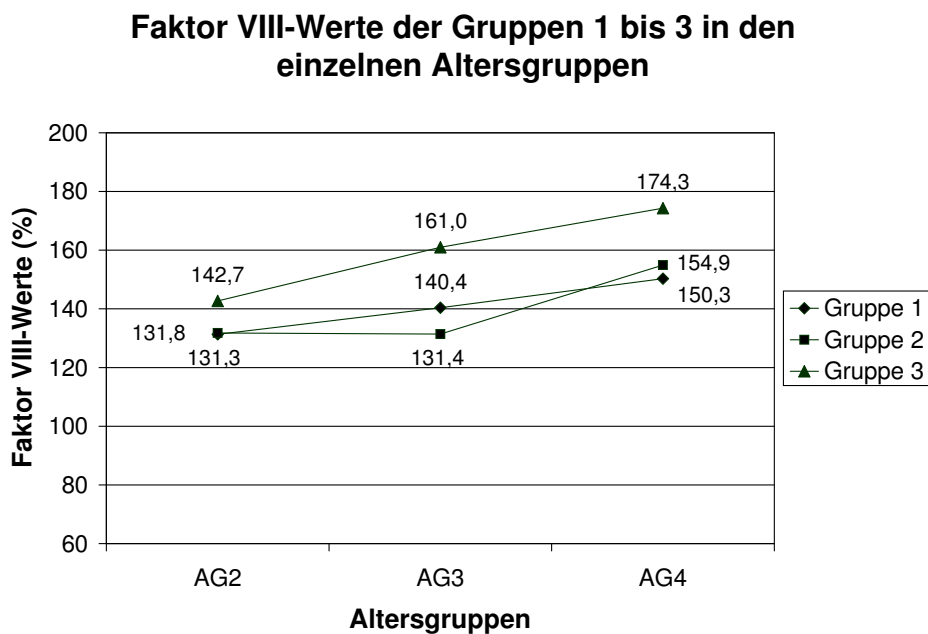


Abbildung 4.9: Mittelwerte für den Faktor VIII der Gruppen 1 bis 3 in den einzelnen Altersgruppen

4.6 Weitere Differenzierung von Patienten mit getriggerten oder idiopathischen Ereignissen unter Berücksichtigung häufiger Genmutationen

Ergänzend zur üblichen Unterscheidung zwischen idiopathischen und getriggerten Ereignissen wurden für die folgenden Berechnungen die Patienten in vier Gruppen eingeteilt (Tabelle 4.18). Dabei wurde unterschieden, ob die Patienten ein idiopathisches⁶, ein getriggertes⁷, ein genetisches⁸ oder ein kombiniertes⁹ Ereignis erlitten hatten. Es wurden nur diese Patienten berücksichtigt, die genau ein thromboembolisches Ereignis aufwiesen und bei denen auf eine Mutation in den Faktoren V und II hin getestet wurde.

Gruppe	Ereignis	erworbener Risikofaktor	Faktor V und/oder Faktor II mutiert
1	idiopathisch	nein	nein
2	getriggert	ja	nein
3	genetisch	nein	ja
4	kombiniert	ja	ja

Tabelle 4.18: Kriterien für die Zuteilung der Patienten zu einem idiopathischen, getriggerten, genetischen oder kombinierten Ereignis

4.6.1 Häufigkeiten

Aus Tabelle 4.19 ist ersichtlich, dass Männer vor allem idiopathische Ereignisse erlitten hatten. Außerdem nahmen die Häufigkeiten für die jeweiligen Ereignisse mit steigender Gruppe kontinuierlich ab. Ein kombiniertes Ereignis kam bei Männern am seltensten vor.

Frauen hatten am häufigsten ein getriggertes Ereignis erlitten, gefolgt von einem kombinierten. Somit hatten mehr als 80% der Frauen (Summe der Gruppen 2 und 4) ein Ereignis im Zusammenhang mit einem erworbenen Risikofaktor erlitten. Am seltensten hatten die Frauen ein genetisches Ereignis aufzuweisen.

⁶Das Ereignis wurde als ein idiopathisches gewertet, falls weder ein erworbener Risikofaktor noch eine Genmutation im Faktor V und/oder II vorlagen.

⁷Das Ereignis wurde als ein getriggertes gewertet, falls zwar ein erworbener Risikofaktor, nicht jedoch eine Genmutation im Faktor V und/oder II vorlag.

⁸Das Ereignis wurde als ein genetisches gewertet, falls kein erworbener Risikofaktor, jedoch schon eine Genmutation im Faktor V und/oder II vorlag.

⁹Das Ereignis wurde als ein kombiniertes gewertet, falls sowohl ein erworbener Risikofaktor als auch eine Genmutation im Faktor V und/oder II vorlagen.

4 Ergebnisse

Somit zeigte sich für die Gruppen 1 bis 4 eine unterschiedliche Verteilung der Häufigkeiten für ein jeweiliges Ereignis zwischen den beiden Geschlechtern.

Gruppe	Ereignis	Männer	Frauen	Gesamt
1	idiopathisch	50 (42,0%)	34 (13,8%)	84 (23,0%)
2	getriggert	31 (26,1%)	138 (55,9%)	169 (46,2%)
3	genetisch	24 (20,2%)	14 (5,7%)	38 (10,4%)
4	kombiniert	14 (11,8%)	61 (24,7%)	75 (20,5%)
Gesamt		119 (100%)	247 (100%)	366 (100%)

Tabelle 4.19: Häufigkeit idiopathischer, getriggert, genetischer und kombinierter Ereignisse

Wie sich die Häufigkeiten der unterschiedlichen Ereignisse für Männer und Frauen innerhalb der einzelnen Altersgruppen darstellten, geben die Abbildungen 4.10 und 4.11 wieder. Hierbei zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine kontinuierliche Abnahme getriggert Ereignisse (Gruppe 2) mit steigender Altersgruppe, wobei die Ausgangswerte bei Männern und Frauen unterschiedlich waren. Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen aus 4.3.1. Ebenso nahm bei beiden Geschlechtern die Häufigkeit kombinierter Ereignisse (Gruppe 4) mit steigender Altersgruppe ab. Während die Häufigkeit genetischer Ereignisse (Gruppe 3) bei den Frauen mit steigender Altersgruppe zunahm, zeigte sich bei den Männern ein Gipfel in der AG3. Die idiopathischen Ereignisse (Gruppe 1) stellten bei den Männern der Altersgruppe 4 den größten Anteil an Ereignissen dar.

4.6.2 Alter bei Ereignis und Vorstellung

Tabelle 4.20 zeigt das Alter bei Ereignis mit arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung der Gruppen 1 bis 4 für beide Geschlechter.

Gruppe	Männer	Frauen
1	50,6 ± 16,1 Jahre	48,9 ± 14,1 Jahre
2	41,4 ± 11,8 Jahre	35,7 ± 14,6 Jahre
3	47,6 ± 12,4 Jahre	50,3 ± 21,1 Jahre
4	39,6 ± 10,0 Jahre	28,8 ± 9,0 Jahre

Tabelle 4.20: Alter bei Ereignis von Männern und Frauen in den Gruppen 1 bis 4

4 Ergebnisse

Häufigkeiten verschiedener Ereignisse in den einzelnen Altersgruppen bei Männern

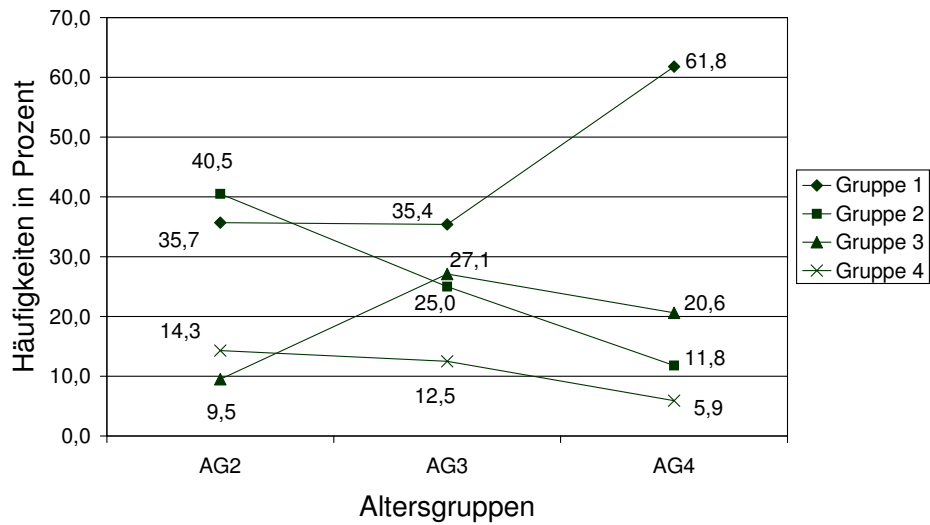


Abbildung 4.10: Häufigkeit verschiedener Ereignisse in den einzelnen Altersgruppen bei Männern

Häufigkeiten verschiedener Ereignisse in den einzelnen Altersgruppen bei Frauen

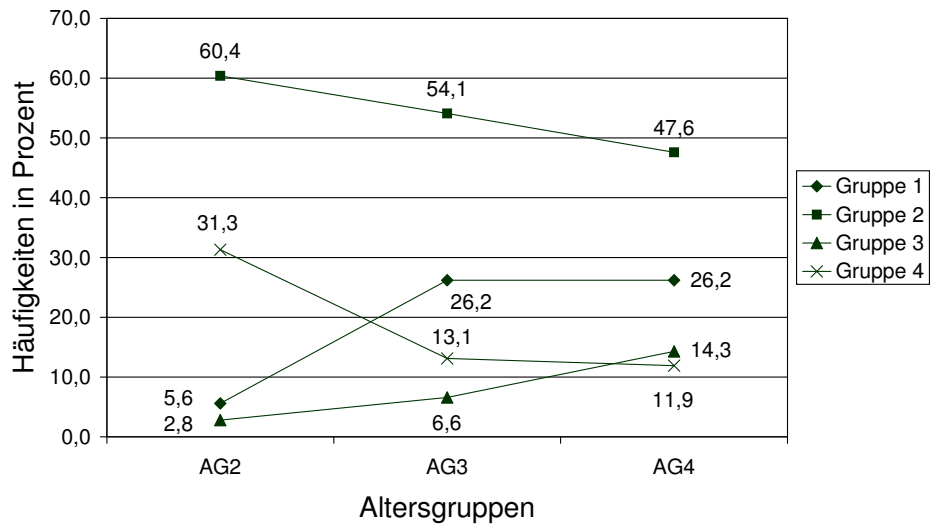


Abbildung 4.11: Häufigkeit verschiedener Ereignisse in den einzelnen Altersgruppen bei Frauen

4 Ergebnisse

Bei den Männern ergab die ANOVA hochsignifikante ($p = 0,008$) Unterschiede zwischen den vier Gruppen hinsichtlich des Alters bei Ereignis. Bei den Frauen waren diese Unterschiede sogar höchstsignifikant ($p < 0,001$) in der ANOVA nachzuweisen. Allerdings zeigten sich auch hinsichtlich des Alters bei Vorstellung bei den Männern signifikante beziehungsweise bei den Frauen höchstsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 4, wobei sich diese Alterswerte am Alter bei Ereignis orientierten.

4.7 Stellenwert des Faktor VIII

Für alle folgenden Berechnungen im Zusammenhang mit dem Faktor VIII wurden immer nur diese Patienten berücksichtigt, die einen normwertigen CRP-Wert (bis 0,6 mg/dl) aufwiesen. Da der Faktor VIII positiv mit dem Alter korrelierte (siehe 4.2.3), wurden die Berechnungen für jede Altersgruppe einzeln durchgeführt.

4.7.1 Unterschiede zwischen Männern und Frauen

Es wurden für jede der Altersgruppen 1 bis 4 die Männer mit den Frauen hinsichtlich der Faktor VIII-Werte verglichen. Dabei ergaben sich im t-Test für unverbundene Stichproben keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in allen vier Altersgruppen bezüglich ihrer Faktor VIII-Werte.

4.7.2 Faktor VIII und Anzahl der Ereignisse

Hier wurde untersucht, ob sich die Patienten der unterschiedlichen Ereigniskategorien (gleiche Einteilung wie unter 4.1.2) hinsichtlich ihrer Faktor VIII-Werte unterscheiden. Männer und Frauen wurden dabei zusammengefasst. Die Altersgruppe 1 konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen (nur 4 Patienten in EK1 und 1 Patient in EK2) für die Berechnungen nicht berücksichtigt werden. In Tabelle 4.21 sind die Faktor VIII-Werte als arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichung für die unterschiedlichen Ereigniskategorien und einzelnen Altersgruppen dargestellt.

	AG2	AG3	AG4
EK0	114,2 ± 43,0%	111,9 ± 29,7%	141,9 ± 43,1%
EK1	129,7 ± 35,9%	140,4 ± 50,0%	150,0 ± 43,3%
EK2	149,5 ± 46,1%	151,7 ± 40,2%	167,0 ± 47,1%
Signifikanzniveau (ANOVA)	höchstsignifikant ($p < 0,001$)	höchstsignifikant ($p < 0,001$)	nicht signifikant ($p = 0,099$)

Tabelle 4.21: Faktor VIII-Werte unterschiedlicher Ereigniskategorien für einzelne Altersgruppen

Mit Hilfe der ANOVA wurde für die Altersgruppen 2 bis 4 geprüft, ob sich die einzelnen Ereigniskategorien voneinander unterscheiden. Das Ergebnis hierzu sowie das errechnete Signifikanzniveau kann ebenfalls der Tabelle 4.21 entnommen werden. Abbildung 4.12 veran-

4 Ergebnisse

schaulicht die Ergebnisse. Hierbei zeigten sich für die Altersgruppen 2 und 3 in der ANOVA höchstsignifikante Unterschiede zwischen den drei Ereigniskategorien. Je mehr Ereignisse vorlagen, desto höher waren die durchschnittlichen Faktor VIII-Werte.

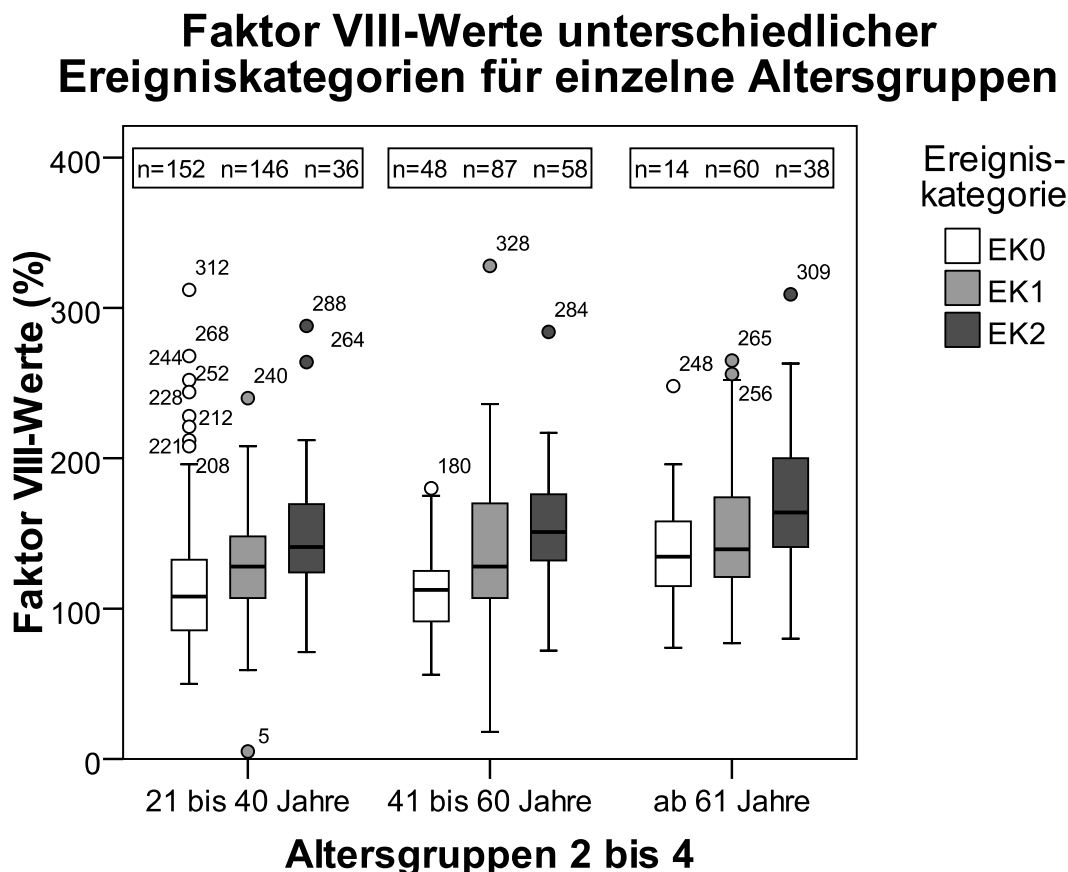


Abbildung 4.12: Faktor VIII-Werte unterschiedlicher Ereigniskategorien für einzelne Altersgruppen

Außerdem wurde für jede der vier Altersgruppen eine nicht-parametrische Korrelation durchgeführt. Hierbei korrelierten in der AG2 und AG3 die Ereigniskategorie höchstsignifikant ($p < 0,001$) positiv mit dem Faktor VIII-Wert, wobei der Spearman-Korrelationskoeffizient für die AG2 0,320 und für die AG3 0,357 betrug. In der AG4 korrelierten beide Parameter signifikant ($p = 0,021$) positiv miteinander, der Spearman-Korrelationskoeffizient betrug hierbei 0,218.

4.7.3 Faktor VIII-Werte nach einem Ereignis

Hierbei wurde untersucht, welche Werte der Faktor VIII nach einem thromboembolischen Ereignis bei den Patienten annimmt. Es wurden ausschließlich Patienten mit nur einem Ereignis berücksichtigt, um Interferenzen mit anderen Ereignissen auszuschließen. Eine nicht-parametrische Korrelation zwischen der verstrichenen Zeit nach dem Ereignis und dem Faktor VIII-Wert zeigte folgende Ergebnisse:

Bei den Frauen der Altersgruppe 2 und 4 korrelierte die Dauer zwischen Ereignis und Blutabnahme signifikant ($p = 0,022$ beziehungsweise $p = 0,039$) negativ mit dem Faktor VIII-Wert, wobei der Spearman-Korrelationskoeffizient $-0,218$ beziehungsweise $-0,399$ betrug. Somit hatten die Frauen dieser beiden Altersgruppen je länger ihr Ereignis zurück lag umso niedrigere Faktor VIII-Werte. Die Altersgruppen 1 und 3 der Frauen sowie alle Altersgruppen bei den Männern zeigten keine signifikanten Korrelationen. Die Abbildungen 4.13 und 4.14 zeigen als Punktdiagramme die Faktor VIII-Werte bei den Frauen der AG2 und AG4.

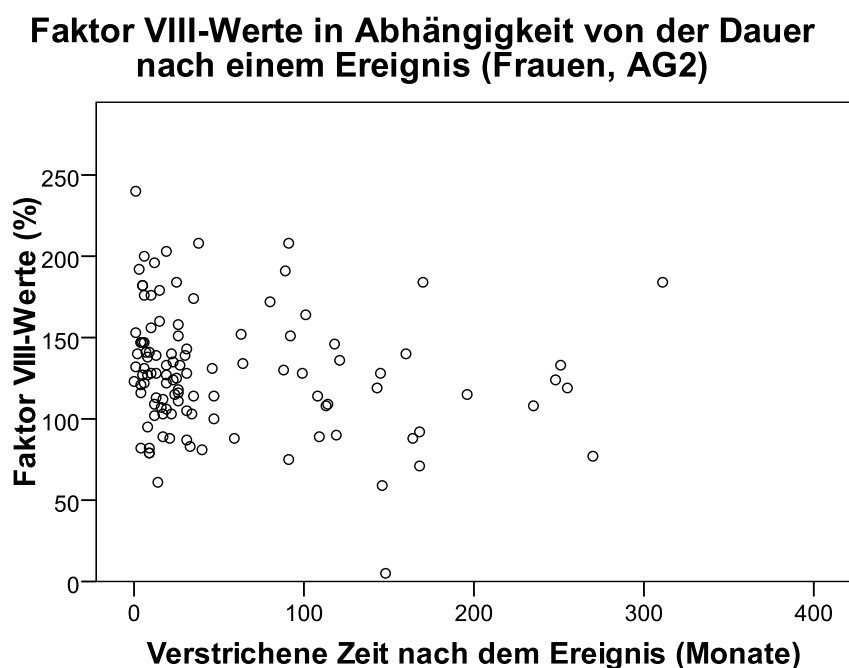


Abbildung 4.13: Faktor VIII-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Frauen, AG2)

Dieselben Berechnungen wurden für Fibrinogen anstelle des Faktor VIII durchgeführt. Beide Geschlechter zeigten in allen Altersgruppen keine signifikanten Korrelationen zwischen der verstrichenen Zeit nach dem Ereignis und dem anschließend gemessenen Fibrinogen-Wert.

Faktor VIII-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Frauen, AG4)

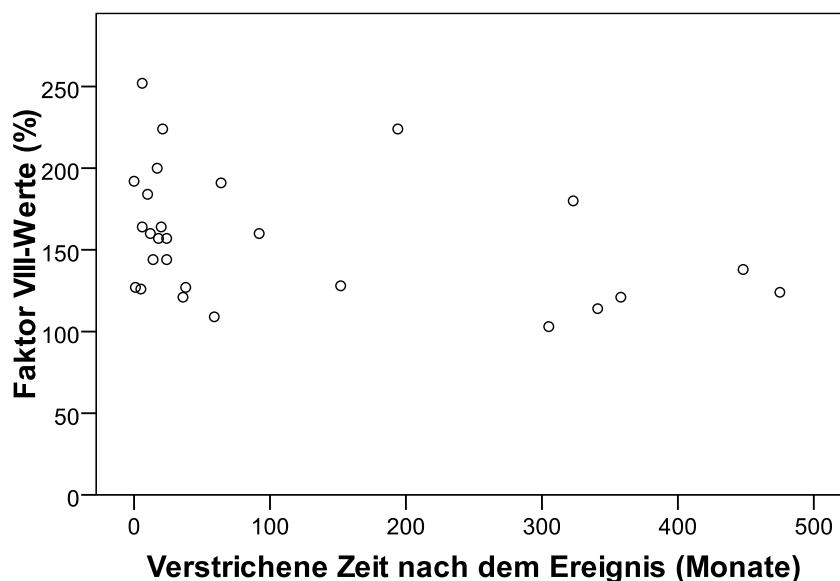


Abbildung 4.14: Faktor VIII-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Frauen, AG4)

4.8 Stellenwert der D-Dimere

Es wurde untersucht, welche Werte die D-Dimere nach einem thromboembolischen Ereignis annehmen. Es wurden ausschließlich Patienten mit nur einem Ereignis berücksichtigt, um Interferenzen mit anderen Ereignissen auszuschließen. Außerdem wurden nur Patienten mit einem normwertigen CRP-Wert (bis 0,6 mg/dl) berücksichtigt. Es wurden zwei Gruppen unterschieden, Patienten ohne¹⁰ und Patienten mit¹¹ aktueller Antikoagulation.

Eine nicht-parametrische Korrelation zwischen der verstrichenen Zeit nach dem Ereignis und dem D-Dimer-Wert zeigte für beide Gruppen keine Signifikanzen. Zur Veranschaulichung der D-Dimer-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach dem Ereignis dienen die Punktdiagramme der Abbildungen 4.15 und 4.16. Aus den Darstellungen ist ersichtlich, dass sowohl die Patienten ohne als auch die Patienten mit aktueller Antikoagulation mehrheitlich im Referenzbereich für D-Dimere (bis 0,5 $\mu\text{g/ml}$) zu finden sind.

¹⁰Diese mussten einen normwertigen Quickwert (70 - 120%) aufweisen und durften zum Zeitpunkt der Blutabnahme nicht mit Vitamin K-Antagonisten oder Heparin behandelt werden.

¹¹Diese mussten einen Quickwert von $\leq 50\%$ aufweisen oder zum Zeitpunkt der Blutabnahme mit Heparin behandelt werden.

D-Dimer-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Patienten ohne Antikoagulation)

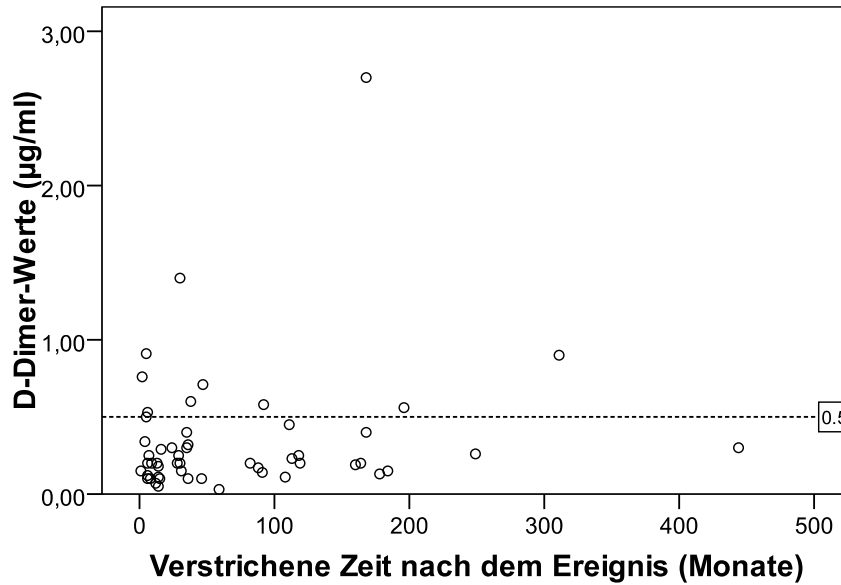


Abbildung 4.15: D-Dimer-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Patienten ohne Antikoagulation)

D-Dimer-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Patienten mit Antikoagulation)

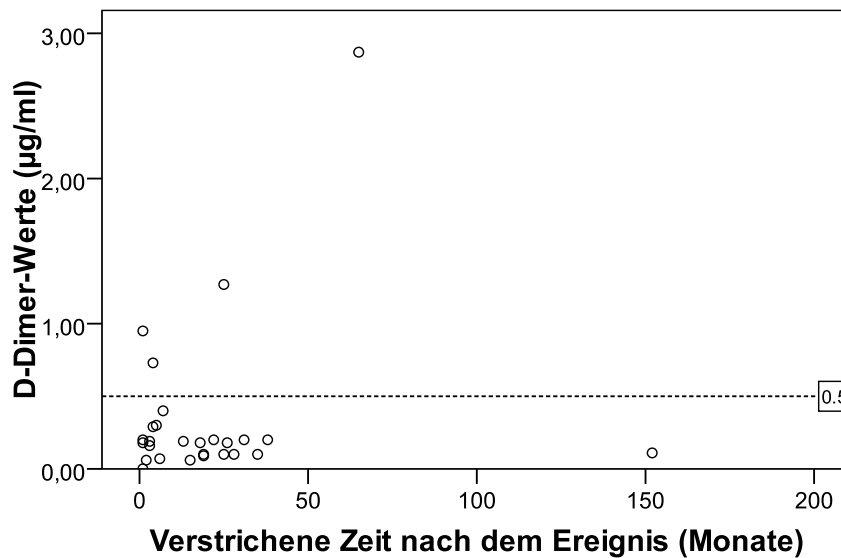


Abbildung 4.16: D-Dimer-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Patienten mit Antikoagulation)

4.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Patientenkollektiv

Von den insgesamt 873 Patienten, die innerhalb eines Zeitraums von etwa vier Jahren in dem Thrombophileregister der hämostaseologischen Ambulanz erfasst wurden, waren 261 (29,9%) männlichen und 612 (70,1%) weiblichen Geschlechts. Die Männer waren im Mittel $48,6 \pm 15,1$ Jahre, die Frauen $38,9 \pm 14,8$ Jahre alt bei Vorstellung in der Ambulanz. Bei den Männern hatten 207 (79,3%) und bei den Frauen 336 (54,9%) ein thromboembolisches Ereignis erlitten. Von den insgesamt 760 thromboembolischen Ereignissen waren 71,6% venöse Thrombosen, 12,2% Lungenembolien und 16,2% gleichzeitige Ereignisse. Unter allen Patienten mit mindestens einem thromboembolischen Ereignis hatten die Männer mit $1,57 \pm 0,83$ hochsignifikant mehr Ereignisse erlitten als die Frauen ($1,37 \pm 0,77$ Ereignisse).

Die häufigsten Lokalisationen venöser Thrombosen waren crural (339, 50,8%), femoral (131, 19,6%) und iliacal (68, 10,2%) zu finden. Zur Therapie nach einem thromboembolischen Ereignis wurde mit 72,8% am häufigsten eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten eingesetzt. Kompressionsstrümpfe stellten mit 54,2% die zweithäufigste Therapieform dar.

Einfluss des Alters der Patienten

Männer hatten ihr Erstereignis mit $44,2 \pm 14,1$ Jahren und waren damit höchstsignifikant ($p < 0,001$) älter als Frauen, die ihres mit $35,5 \pm 14,5$ Jahren erlitten. Auch innerhalb der Altersgruppen 2 und 3 war dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern höchst- beziehungsweise hochsignifikant nachweisbar.

Hinsichtlich klinisch-chemischer Laborparameter ergab sich eine höchstsignifikant ($p < 0,001$) positive Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Vorstellung und dem Quickwert. Die INR und die aPTT korrelierten beide signifikant ($p < 0,05$) negativ mit dem Alter der Patienten bei Vorstellung. Das Fibrinogen und der Faktor VIII korrelierten beide höchstsignifikant positiv, das Antithrombin (jedoch nur bei den Männern) höchstsignifikant negativ mit dem Alter der Patienten bei Vorstellung. Die Protein C- und Protein S-Aktivität zeigten beide für die Frauen eine höchstsignifikant positive Korrelation mit dem Alter. Während das Homocystein ebenfalls eine höchstsignifikant positive Korrelation mit dem Alter aufwies, zeigte sich für die D-Dimere keine signifikante Korrelation.

Patienten der Altersgruppe 2 wiesen hochsignifikant häufiger (17,2%) eine iliaceale Thrombose in ihrer Anamnese auf als Patienten der Altersgruppen 3 oder 4 (6,7% beziehungsweise 8,7%).

4 Ergebnisse

Patienten mit iliacaalen venösen Thrombosen waren höchstsignifikant jünger als Patienten, die andere Lokalisationen zeigten.

Bedeutung von erworbenen Risikofaktoren

Von den insgesamt 543 Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis hatten 360 (66,3%) mindestens ein getriggertes Ereignis erlitten. Frauen hatten mit 81,3% fast doppelt so häufig ein getriggertes Ereignis in ihrer Anamnese vorzuweisen wie Männer (42,0%), dies zeigte sich ebenfalls innerhalb der einzelnen Altersgruppen. Außerdem nahm die Häufigkeit für ein getriggertes Ereignis mit steigender Altersgruppe bei beiden Geschlechtern kontinuierlich ab. Den häufigsten erworbenen Risikofaktor in der Anamnese stellte bei den Männern die Immobilisation (23,2%) und bei den Frauen die hormonelle Kontrazeption (44,0%) dar.

Frauen mit einem getriggerten Ereignis waren bei diesem signifikant jünger als Frauen, die bei ihrem Ereignis keinen erworbenen Risikofaktor aufzuweisen hatten. Männer zeigten diesen Unterschied hingegen nicht. Bei den klinisch-chemischen Laborparametern zeigten sich nur beim Homocystein signifikante Unterschiede für die Altersgruppe 2 und 4: Hatten die Patienten ein Ereignis ohne erworbenen Risikofaktor erlitten, so wiesen sie höhere Homocysteinwerte auf.

Bedeutung von Genmutationen des Faktors V und des Faktors II

Patienten mit thromboembolischem Ereignis hatten zu 24,9% eine Mutation im Faktor V und zu 7,9% eine Mutation im Faktor II. Die Häufigkeiten für eine Mutation in keinem, einem oder beiden Faktoren stellten sich über die Altersgruppen hinweg als konstant dar. Hinsichtlich klinisch-chemischer Laborparameter wiesen sowohl Männer als auch Frauen mindestens signifikant niedrigere Werte bei der APC-Resistenz, der Protein C- und der Protein S-Aktivität auf, falls sie eine Mutation im Faktor V zeigten.

Vergleich von Thrombose- mit Lungenembolie-Patienten

Hinsichtlich des Alters der Patienten bei ihrem Erstereignis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 3, jedoch in der Gesamtanzahl der erlittenen Ereignisse. Dabei wies die Gruppe 3 die meisten, die Gruppe 2 dagegen die wenigsten Ereignisse pro Patient auf. Bezüglich der Häufigkeit getriggelter Ereignisse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 3.

4 Ergebnisse

Hinsichtlich der Häufigkeit für eine Genmutation im Faktor V und/oder Faktor II zeigten sich signifikante Unterschiede: Bei Patienten mit ausschließlich Lungenembolie(n) war zu 20,6%, bei Patienten mit venösen Thrombosen mit oder ohne zusätzlicher Lungenembolie zu 33,7% eine Mutation vorhanden. In den Altersgruppen 2 bis 4 erreichte die Gruppe 3 die höchsten Mittelwerte für den Faktor VIII, jedoch zeigten sich nur in der Altersgruppe 3 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 3.

Weitere Differenzierung von Patienten mit getriggerten oder idiopathischen Ereignissen unter Berücksichtigung häufiger Genmutationen

Die Häufigkeiten für die Gruppen 1 bis 4 stellten sich zwischen den Geschlechtern als unterschiedlich dar. Männer erlitten am häufigsten idiopathische, Frauen hingegen getriggerte Ereignisse. Außerdem konnten sich mit der Altersgruppe verändernde Häufigkeiten für die Gruppen 1 bis 4 beobachtet werden. Hinsichtlich des Alters bei Ereignis zeigten sich mindestens hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 4, allerdings ergaben sich entsprechende und ebenso signifikante Unterschiede bei dem Alter bei Vorstellung.

Stellenwert des Faktor VIII

Männer und Frauen zeigten für jede Altersgruppe keine signifikant unterschiedlichen Faktor VIII-Werte und wurden somit für die Berechnungen zusammen betrachtet. Es zeigten sich Unterschiede bei den Faktor VIII-Werten zwischen den Ereigniskategorien 0 bis 2 in den Altersgruppen 2 bis 4, wobei diese in der ANOVA für die AG2 und AG3 höchstsignifikant waren. Außerdem ergab sich für die Altersgruppen 2 bis 4 eine mindestens signifikant positive Korrelation zwischen der Ereigniskategorie und dem Faktor VIII-Wert.

Während Frauen der AG2 und AG4 eine signifikant negative Korrelation zwischen der verstrichenen Zeit nach dem Ereignis und dem Faktor VIII-Wert aufwiesen, zeigten Männer in allen Altersgruppen keine signifikante Korrelation zwischen beiden Parametern.

Stellenwert der D-Dimere

Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit aktueller Antikoagulation zeigten keine signifikante Korrelation zwischen der verstrichenen Zeit nach dem Ereignis und ihren D-Dimer-Werten. Dabei fanden sich die D-Dimer-Werte bei beiden Patientengruppen mehrheitlich im Referenzbereich wieder.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Patientenkollektiv

Obwohl Patienten beiderlei Geschlechts und eines breiten Altersspektrums für unser Thrombophileregister gewonnen werden konnten, spiegelt das untersuchte Kollektiv nicht das gesamte Spektrum von Patienten mit VTE wider. Der Grund hierfür liegt darin, dass unser untersuchtes Kollektiv vor allem Patienten mit mittelschweren VTE erfasste, da leichte Fälle eventuell nicht in die hämostaseologische Ambulanz überwiesen wurden und etwa letale Fälle verständlicherweise in der Sprechstunde nicht mehr gesehen werden konnten. Ebenso suchten bettlägerige Patienten, wie sie etwa auf Intensivstationen oder in Pflegeheimen gesehen werden, wegen ihrer Immobilität die hämostaseologische Ambulanz nicht auf und konnten somit nicht in das Thrombophileregister aufgenommen werden. Aufgrund der spezialisierten Ausrichtung dieser Ambulanz liegt ein selektiertes Kollektiv von Patienten mit VTE vor, so dass eine einfache Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse auf die Grundgesamtheit nicht ohne Weiteres möglich ist. Hingegen bildet das untersuchte Kollektiv gut die Patienten einer Gerinnungsambulanz ab, da die Zuteilung der Patienten zu der Ambulanzärztin, welche die Daten erfasste, zufällig erfolgte. Ein relevanter Selektionsbias kann diesbezüglich ausgeschlossen werden. Patienten mit angeborenem Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel sowie Patienten mit anderen seltenen thrombophilen Diathesen wurden bereits im Vorfeld ausgeschlossen, da diese in einer für statistische Analysen zu geringen Fallzahl vorlagen beziehungsweise heterogene und unklar definierte Gruppen darstellen.

5.1.2 Untersuchungsablauf

Mit Hilfe des Fragebogeninstruments wurden etablierte Risikofaktoren für VTE abgefragt [6, 74]. Hierbei konnten jedoch einzelne Risikofaktoren nur generell erfasst werden, eine genauere Quantifizierung¹ konnte nicht dokumentiert werden. Obwohl mit Hilfe der ärztlichen Anamnese in der hämostaseologischen Sprechstunde und den Arztbriefen des überweisenden Kollegen eine Vervollständigung der Daten angestrebt wurde, konnten vereinzelt Details zu vergangenen VTE nicht abschließend in Erfahrung gebracht werden.

Bei Verdacht auf eine aktuelle venöse Thrombose wurde eine Farb-Dopplersonographie veranlasst, wobei besonders auf eine fehlende Komprimierbarkeit der Venen geachtet wurde. Diese Untersuchungsmethode stellt die Methode der Wahl für die Diagnostik dieses Krankheitsbildes dar [40]. Die Bestimmung aller klinisch-chemischen Laborparameter erfolgte im Institut für Klinische Chemie beziehungsweise in der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie selbst, welche nach dem Standard für universitäre klinisch-chemische Labore akkreditiert sind und somit einer hohen Qualitätssicherung unterliegen.

5.1.3 Statistische Methoden

Nach Erhebung der Daten wurden diese sorgfältig durchgesehen und dabei auf Richtigkeit und Vollständigkeit geprüft, falls nötig korrigiert beziehungsweise falls möglich ergänzt. Bei nicht allen Patienten konnten stets alle Parameter erhoben werden, so dass trotz Bemühung um Vollständigkeit die Daten vereinzelt Lücken aufwiesen. Nach einer Analyse der Daten wurde auf dieser Basis eine Auswahl von geeigneten Tests zur statistischen Auswertung getroffen. Aufgrund zu lückenhaft dokumentierter Daten konnte eine Reihe von klinisch-chemischen Laborparametern wie beispielsweise HDL oder LDL nicht statistisch ausgewertet werden.

5.1.4 Generelle Einschränkungen dieser Untersuchung

Neben den bereits oben erwähnten Einschränkungen wie das Vorliegen eines selektierten Patientenkollektivs weist diese Untersuchung weitere Limitationen auf. Diese Studie hat einen retrospektiven Ansatz, was mehrere Nachteile mit sich bringt. So können etwa Hypothesen nur aufgestellt und Hinweise für ihre Richtigkeit gefunden werden, es ist jedoch nicht möglich,

¹etwa für wie lange eine Immobilisation vorlag oder wie lange vor einem thromboembolischen Ereignis eine Auto-, Zug- oder Flugreise unternommen wurde

sie endgültig zu beweisen. Außerdem kann die Richtung eines Kausalzusammenhangs nicht abschließend geklärt werden, so dass immer ein gewisses Risiko besteht, die Ursache und deren Folgen zu verwechseln beziehungsweise zumindest nicht gänzlich voneinander abgrenzen zu können. Letztlich ist man bei einer retrospektiven Studie auch auf die gewissenhafte Mitarbeit und das Erinnerungsvermögen der Patienten angewiesen, die etwa bei dieser Untersuchung einen Fragebogen zu früheren thromboembolischen Ereignissen ausfüllen sollten. Ebenso wurden alle klinisch-chemischen Laborparameter erst nach den thromboembolischen Ereignissen erhoben, so dass deren exakte Werte (unmittelbar) vor diesen Ereignissen nicht erfasst werden konnten. Zusätzlich ist bei der Bestimmung klinisch-chemischer Laborparameter immer eine mögliche Interferenz mit anderen Parametern, beispielsweise einer Medikamenteneinnahme, in Erwägung zu ziehen. So konnte in einer Studie etwa gezeigt werden, dass der Beta-Rezeptorenblocker Propranolol bei Patienten zu einer reversiblen Senkung erhöhter Faktor VIII-Werte führte [59]. Zuletzt muss darauf hingewiesen werden, dass die überwiegende Mehrzahl aller Diagnosen venöser Thrombosen sowie alle Diagnosen einer Lungenembolie von auswärtigen ärztlichen Kollegen gestellt worden sind. Die Richtigkeit dieser Diagnosen konnte in den meisten Fällen von den Ärzten in der hämostaseologischen Ambulanz nicht überprüft werden, besonders bei länger zurückliegenden Ereignissen. Außerdem wurde ein vollständiges Erfassen früherer VTE erschwert, falls die zugehörige Dokumentation (Arztbriefe, Krankenakten) von dem zuweisenden ärztlichen Kollegen nicht vorhanden war oder Lücken aufwies.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Patientenkollektiv

Unter den insgesamt 543 Patienten, die eine VTE erlitten hatten, waren die Frauen mit 61,9% häufiger vertreten als Männer. Dieser Anteil entspricht in etwa den Zahlen von vergleichbaren Thrombophileregistern aus der Literatur, bei denen der Frauenanteil etwa die Hälfte bis zwei Drittel ausmacht [1, 5, 113]. Betrachtet man die 330 Patienten, welche sich aufgrund einer Risikoabklärung in der hämostaseologischen Sprechstunde vorstellten ohne eine VTE erlitten zu haben, so ist der Frauenanteil mit 83,6% noch höher. Diese ungleiche Verteilung mag darin begründet sein, dass Frauen wegen einer möglichen Einnahme einer hormonellen Kontrazeption oder nach mehreren ungeklärten Aborten mehr potentielle Gründe für eine Risikoabklärung einer Thrombophilie aufweisen als Männer.

5 Diskussion

Unter allen Patienten, die in der Sprechstunde vorstellig wurden, waren die Frauen mit durchschnittlich $38,9 \pm 14,8$ Jahren höchstsignifikant jünger als die Männer, die im Mittel $48,6 \pm 15,1$ Jahre alt waren. Somit wiesen die Patienten unseres Thrombophileregisters im Durchschnitt ein mittleres Alter auf. Es zeigten sich jedoch nicht nur zwischen den Geschlechtern deutliche Altersunterschiede, sondern auch zwischen Patienten mit und ohne erlittener VTE. Dabei waren sowohl Männer als auch Frauen, die keine VTE in ihrer Anamnese vorzuweisen hatten, höchstsignifikant jünger bei ihrer Vorstellung. Dies ließe sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei Personen mit fraglicher Thrombophilie besonders in jüngeren Jahren eine Risikoabklärung sinnvoll ist und unseren Daten zu Folge auch praktiziert werden würde. Das nochmals niedrigere Alter der Frauen ohne erlittene VTE im Vergleich zu den Männern mag in einer zusätzlich notwendigen Risikoabklärung vor einer möglichen Einnahme hormoneller Kontrazeptiva beziehungsweise hinsichtlich einer Schwangerschaft, welche beide in jüngeren Jahren häufig vorkommen, begründet sein.

In unserem Kollektiv wiesen 30,8% der Patienten mit VTE ein Rezidiv für diese Erkrankung auf. Dies stellt einen deutlich höheren Anteil dar als er mit etwa 15 bis 21% in anderen Thrombophileregistern der Literatur gesehen wird [1, 113]. Als Ursache hierfür ist eine Selektion unserer Patienten in Betracht zu ziehen. Patienten mit rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen mögen eher in eine hämostaseologische Sprechstunde überwiesen werden als welche mit einem singulären Ereignis und wären somit vermehrt in einem solchen Thrombophileregister zu finden. Hinsichtlich der Einzelereignisse zeigten sich zu 71,6% isolierte venöse Thrombosen, zu 12,2% isolierte Lungenembolien und zu 16,2% eine venöse Thrombose und eine Lungenembolie zum gleichen Zeitpunkt. Dies entspricht den Daten aus der Literatur. So ergaben beispielsweise Untersuchungen von Arcelus et al. aus dem Jahre 2003 beziehungsweise Agnelli et al. aus dem Jahre 2008 folgende Zahlen: 60 bis 72,7% der Patienten hatten eine isolierte venöse Thrombose, 9,7 bis 23% eine isolierte Lungenembolie und 17 bis 17,6% eine venöse Thrombose und eine Lungenembolie zum gleichen Zeitpunkt erlitten [1, 5].

Übergewicht stellt einen Risikofaktor für venöse Thromboembolien bei sowohl Männern als auch Frauen dar und kommt bei Patienten mit VTE auch häufig vor [22, 120]. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) definiert Übergewicht als einen BMI von $\geq 25,00 \text{ kg/m}^2$ [135]. Nach dieser Definition lagen die Männer unseres Kollektivs mit im Mittel $26,8 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ über dieser Grenze, die Frauen hingegen mit $24,2 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ noch im Bereich des Normalgewichtes. Signifikante Unterschiede hinsichtlich des BMI zwischen Patienten mit und ohne VTE zeigte lediglich die Altersgruppe 2 der Frauen, wobei Patientinnen mit einer VTE leicht höhere BMI-Werte aufwiesen. Somit stellt sich unser Kollektiv als überwiegend normalgewichtig bis präadipös dar. Dass Übergewicht einen Risikofaktor für

VTE darstellt beziehungsweise häufig bei VTE-Patienten zu sehen ist, konnte in dieser Untersuchung nur eingeschränkt bestätigt werden.

Von den bei 474 Patienten insgesamt 667 erfassten venösen Thrombosen konnte bei 52,9% eine mittels Farb-Dopplersonographie, bei 30,6% eine mittels Phlebographie und bei 59,7% eine klinisch gestellte Diagnose dokumentiert werden. Von den bei 196 Patienten insgesamt 216 erfassten Lungenembolien konnte bei 40,3% eine mittels Szintigraphie, bei 36,6% eine mittels Computertomographie und bei 45,4% eine klinisch gestellte Diagnose dokumentiert werden. Somit konnten bei unserem Kollektiv Diagnosen venöser Thrombosen mit apparativen Methoden seltener dokumentiert werden als in anderen vergleichbaren Thrombophileregistern, hingegen decken sich bei den Lungenembolien die Werte mit denen aus der Literatur [1, 5, 113]. Der Grund für eine teilweise schlechtere Dokumentation mag in dem Umstand begründet sein, dass die meisten Diagnosen einer VTE nicht in unserer hämostaseologischen Sprechstunde selbst, sondern andernorts gestellt wurden und möglicherweise dort nicht vollständig aufgezeichnet wurden. Außerdem wurden auch anamnestisch VTE erfasst, die sich bereits vor mehreren Jahren bis wenigen Jahrzehnten ereignet hatten und deren genaue Dokumentation einer exakten Diagnose nicht verfügbar war.

Hinsichtlich der Häufigkeiten unterschiedlicher Lokalisationen der venösen Thrombosen entspricht unser Kollektiv den Angaben aus der Literatur, welche jedoch eine beachtliche Spannweite aufweisen. Die Häufigkeiten für distale venöse Thrombosen der unteren Extremität werden beispielsweise mit 17,5 bis 57,9% angegeben (unser Kollektiv: 50,8%), die für proximale² venöse Thrombosen der unteren Extremität mit 23,9 bis 82,5% (unser Kollektiv: 35,8%) [5, 113].

Zur Rezidivprophylaxe erhielten in unserem Kollektiv 72,8% der Patienten nach einer VTE eine Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten (VKA), 8,7% erhielten niedermolekulares Heparin. 54,2% der Patienten wurden Kompressionsstrümpfe verordnet. Diese Zahlen entsprechen Angaben anderer Thrombophileregister, bei denen ebenfalls etwa drei Viertel der Patienten VKA und 50 bis 60% Kompressionsstrümpfe als Sekundärprophylaxe einer VTE erhielten [1, 5]. Hinsichtlich der Dauer einer Therapie mit VKA wurde am häufigsten 3, 6 oder 12 Monate lang behandelt, was evidenzbasierten Richtlinien entspricht [11].

5.2.2 Einfluss des Alters der Patienten

In unserem Kollektiv hatten die Frauen mit durchschnittlich $35,5 \pm 14,5$ Jahren ihr Erstereignis höchstsignifikant jünger erlitten als Männer ($44,2 \pm 14,1$ Jahre). Auch bei Betrachtung

²Als proximal wurden folgende Lokalisationen gewertet: popliteal, femoral und iliacaal.

5 Diskussion

der einzelnen Altersgruppen waren Frauen bei ihrem Erstereignis im Durchschnitt jünger als Männer. Alleine für die Altersgruppe 2 waren die Frauen auch bei ihrer Vorstellung in der Ambulanz hochsignifikant jünger als die Männer, so dass für diese Gruppe der Unterschied des Alters bei Erstereignis hierdurch erklärt werden könnte. Hingegen waren Frauen der Altersgruppe 3 hochsignifikant jünger bei ihrem Erstereignis, obwohl sie sich bezüglich ihres Alters bei Vorstellung nicht von den Männern unterschieden. Möglicherweise besteht bei Frauen, eventuell bei denen mittleren Alters, eine Tendenz, ihre erste VTE früher zu erleiden als Männer. Aus der Literatur ergeben sich keine Hinweise, ob ein Geschlecht venöse Thromboembolien tendenziell früher oder später erleidet als das andere, es werden lediglich die Inzidenzen für eine VTE bei Männern und Frauen als in etwa gleich angegeben [39]. Mit zunehmender Altersgruppe stieg auch das arithmetische Mittel der Dauer bis zur Vorstellung in unserer Ambulanz nach einer einmaligen VTE. Hingegen nahm der Median nach oben hin bezüglich der Altersgruppe einen konstanten Wert an. Somit kann geschlossen werden, dass in allen Altersgruppen ein gewisser Anteil an Patienten relativ zeitnah nach dieser VTE unsere Ambulanz aufsuchte, wohingegen mit zunehmender Altersgruppe auch vermehrt Patienten erst nach einem sehr langen Zeitraum zu uns überwiesen wurden. Ursächlich hierfür mag sein, dass bei jüngeren Patienten im Vergleich zu älteren eine VTE öfter als hinreichend schweres oder außergewöhnliches Krankheitsbild gesehen wird, um diesbezüglich eine Spezialambulanz zu konsultieren.

Bei mehreren klinisch-chemischen Laborparametern zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Alter. So ergab sich zwischen der aPTT und dem Alter der Patienten eine signifikante, wenn auch sehr geringe negative Korrelation, was Angaben aus der Literatur bestätigt [38]. Bezüglich der beiden Parameter Quickwert und INR und ihrem Zusammenhang mit dem Alter fanden sich keine Aussagen in der Literatur. Bei unserem Kollektiv zeigte der Quickwert eine geringe positive Korrelation (höchstsignifikant) und die INR eine geringe negative Korrelation (signifikant) mit dem Alter.

Bei beiden Geschlechtern zeigte sich eine geringe positive Korrelation (hoch- und höchstsignifikant) der Parameter Fibrinogen, Faktor VIII und Homocystein mit dem Alter der Patienten, bei den Männern korrelierte zusätzlich das Antithrombin gering negativ, jedoch höchstsignifikant mit dem Alter. Eine positive Korrelation zwischen Faktor VIII, Fibrinogen und Homocystein mit dem Alter wird auch in der Literatur angegeben [21, 23, 33, 51, 93]. Ebenso bei Männern eine negative, bei Frauen allerdings eine positive Korrelation zwischen Antithrombin und dem Alter [20]. Dieser Zusammenhang konnte in unserem Kollektiv jedoch nur für die Männer bestätigt werden. Diese Ergebnisse von altersabhängig zunehmenden prokoagulatorischen beziehungsweise abnehmenden antikoagulatorischen Faktoren würden für eine leicht

5 Diskussion

bessere Koagulabilität des Blutes mit steigendem Alter sprechen, was einen gewissen Beitrag zur verstärkten Thromboseneigung im Alter leisten könnte.

Für die Berechnungen hinsichtlich Protein C- und Protein S-Werten wurden diejenigen Patientinnen ausgeschlossen, welche weibliche Geschlechtshormone einnahmen, da Malm et al. zeigen konnten, dass im Rahmen einer hormonellen Kontrazeption der Protein C-Wert steigt, während hingegen der Protein S-Wert sinkt [85]. Die Frauen (nicht jedoch Männer) in unserem Kollektiv zeigten bei beiden Parametern eine geringe positive Korrelation (höchstsignifikant) mit dem Alter. Gegen die Theorie, dass junge schwangere Frauen³ über ein erniedrigtes Protein S für diese Korrelation mit dem Alter verantwortlich sein würden, spricht, dass auch das Protein C eine positive Korrelation mit dem Alter aufweist (diese sollte dann entsprechend negativ sein). Nach unseren Daten hätten Frauen mit steigendem Alter somit höhere Protein C- und Protein S-Werte, welche ihrerseits antikoagulatorisch wirken würden.

Mit höherem Alter ansteigende D-Dimer-Werte, wie sie in der Literatur beschrieben wurden, konnten in unserem Kollektiv nicht beobachtet werden [53, 100]. Hingegen konnten Angaben aus der Literatur, die mit steigendem Alter auch zunehmend höhere CRP-Werte beschreiben, mit unserem Kollektiv bestätigt werden [132].

Die unterschiedlichen Lokalisationen von venösen Thrombosen waren in den Altersgruppen 2 bis 4 in etwa gleich häufig vertreten. Alleine die iliacalen Thrombosen kamen mit 16,1% in der Altersgruppe 2 mehr als doppelt so häufig vor im Vergleich zu den Altersgruppen 3 und 4 (5,7% und 7,3%). Patienten der Altersgruppe 2 wiesen hochsignifikant häufiger (17,2%) eine iliace Thrombose in ihrer Anamnese auf als Patienten der Altersgruppen 3 oder 4 (6,7% beziehungsweise 8,7%). Unter allen Patienten mit nur einer einzigen VTE waren diejenigen mit einer iliacalen Thrombose bei dieser mit $28,3 \pm 8,6$ Jahren höchstsignifikant jünger als Patienten, die an anderen Lokalisationen diese venöse Thrombose erlitten hatten ($41,1 \pm 15,7$ Jahre). Eine Untersuchung von Joffe et al. aus dem Jahre 2005 zeigte ähnliche Ergebnisse: Hatten die Patienten zusätzlich eine iliace Thrombose, so waren sie hochsignifikant jünger ($59,4 \pm 18,9$ Jahre) als Patienten mit alleiniger Beinvenenthrombose ($64,3 \pm 16,8$ Jahre) [64]. Somit konnten diese Ergebnisse mit unserem Kollektiv bestätigt werden, wobei in unserer Untersuchung die Patienten generell jünger waren und sich ein noch deutlicherer Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte.

³Nach Malm et al. zeigten auch Schwangere niedrigere Protein S-Werte und erhöhte Protein C-Werte [85].

5.2.3 Bedeutung von erworbenen Risikofaktoren

Bei 66,3% der Patienten stand eine VTE im Zusammenhang mit einem erworbenen Risikofaktor. Dabei zeigte sich jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Geschlechtern: Während die Männer zu 42,0% eine VTE mit erworbenem Risikofaktor aufwiesen, hatten die Frauen mit 81,3% fast doppelt so häufig ein getriggertes Ereignis erlitten. Dies kann dadurch erklärt werden, dass einerseits Frauen mit den erworbenen Risikofaktoren Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeption, Wochenbett und Hormonersatztherapie letztlich mehr erworbene Risikofaktoren aufweisen können als Männer und andererseits, dass sie eben genau diese Risikofaktoren häufig auch bei einer VTE zeigten. So stand beispielsweise bei über 60% der Frauen eine VTE im Zusammenhang mit der Einnahme weiblicher Geschlechtshormone (44,0% hormonelle Kontrazeption und 18,8% Hormonersatztherapie). Bei den anderen erworbenen Risikofaktoren, die beide Geschlechter aufweisen konnten, zeigten sich nur geringe Unterschiede in ihrer Häufigkeit im Zusammenhang mit einer VTE zwischen Männern und Frauen. Im Vergleich mit anderen Thrombophileregistern (Agnelli et al. 2008: 42,4% aller VTE-Patienten hatten erworbene Risikofaktoren) zeigten unsere Patienten insgesamt und besonders bei der Einnahme weiblicher Geschlechtshormone häufiger erworbene Risikofaktoren, was allerdings nicht nur durch den höheren Frauenanteil unseres Kollektivs erklärt werden kann [1, 5, 113]. Hingegen könnte das Alter der untersuchten Patienten hierfür ursächlich sein: In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Alter seltener erworbene Risikofaktoren im Rahmen einer VTE auftreten (siehe Abbildung 4.5). Da unsere Untersuchung im Vergleich zu anderen ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv zeigte, könnte dies das bei unseren Patienten häufigere Auftreten erworbener Risikofaktoren, insbesondere der Einnahme weiblicher Geschlechtshormone, erklären [1, 113]. Das beobachtete Absinken der Häufigkeit erworbener Risikofaktoren mit steigendem Alter kann allerdings nicht ausschließlich mit dem Umstand erklärt werden, dass vor allem jüngere Frauen häufiger eine Schwangerschaft, ein Wochenbett oder eine hormonelle Kontrazeption aufweisen als ältere Frauen, da sich bei den Männern ebenfalls die Häufigkeit erworbener Risikofaktoren mit steigendem Alter verringerte. Allerdings bleibt offen, ob es sich hierbei nicht auch teilweise um einen Selektions-Bias in unserem Thrombophileregister handelt. Außerdem konnte beobachtet werden, dass Frauen mit einem getriggerten Ereignis bei diesem jünger waren als welche, bei denen kein erworbener Risikofaktor vorlag. Hinsichtlich einer Risikostratifizierung bei Patienten, die ratsuchend in eine hämostaseologische Sprechstunde kommen, spielen somit erworbene Risikofaktoren vor allem bei jüngeren Patienten (und hier besonders bei jungen Frauen) eine wichtige Rolle und sollten insbesondere bei diesen Patienten erkannt werden.

5.2.4 Bedeutung von Genmutationen des Faktors V und des Faktors II

Bei den Patienten unseres Kollektivs, die eine VTE erlitten hatten, zeigten etwa 25% eine Faktor-V-Leiden-Mutation und etwa 8% eine Prothrombin-Mutation. Diese Werte bestätigen entsprechende Angaben aus der Literatur [36, 56, 101, 110, 121]. Außerdem waren die Häufigkeiten für eine Mutation in keinem, einem oder beiden Faktoren über die Altersgruppen hinweg sehr konstant (siehe Abbildung 4.6). Somit kann davon ausgegangen werden, dass bei Patienten mit einer VTE eine Mutation in den Faktoren V und/oder II unabhängig von deren Alter gleich häufig vorliegt. Dies würde wiederum bedeuten, dass das Alter eines Patienten mit bereits erlittener VTE kein Kriterium darstellen sollte, ob dieser auf eine Mutation in den Faktoren V und II hin getestet wird. Allerdings zeigten sich Tendenzen, dass Patienten mit einer Genmutation im Faktor V und/oder II ihre erste VTE früher erleiden als Patienten, welche für beide Faktoren einen Wildtyp aufweisen. Hier ergaben sich signifikante Unterschiede bei Männern der Altersgruppe 4 und Frauen der Altersgruppe 3. Bei den anderen Altersgruppen waren Mutationsträger bei ihrem Erstereignis im Durchschnitt ebenfalls jünger, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. In der Literatur finden sich keine Hinweise dazu, ob Mutationsträger der Faktoren V und II im Vergleich zu Wildtypen ihre erste VTE in jüngeren Jahren erleiden oder nicht. Diese Fragestellung sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

Beim Vergleich der Werte für die APC-Resistenz zwischen Patienten mit und ohne einer Faktor-V-Leiden-Mutation zeigten sich für beide Geschlechter erwartungsgemäß höchstsignifikant niedrigere⁴ Werte bei den Mutationsträgern [4, 27]. Die bei Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation mindestens signifikant niedrigeren Protein S-Aktivitäten im Vergleich zu Patienten ohne diese Mutation könnten im Rahmen der klinisch-chemischen Analyse möglicherweise das Resultat einer Interferenz mit eben dieser Mutation sein. Darauf weisen Ergebnisse einer Untersuchung von Tripodi et al. aus dem Jahre 2007 hin [125].

5.2.5 Vergleich von Thrombose- mit Lungenembolie-Patienten

Von den insgesamt 543 Patienten mit erlittener VTE wiesen 63,9% ausschließlich venöse Thrombosen (Gruppe 1), 12,7% ausschließlich Lungenembolien (Gruppe 2) und 23,4% sowohl venöse Thrombosen als auch Lungenembolien (Gruppe 3) in ihrer Anamnese auf. Diese

⁴Cave: Niedrigere Werte bedeuten eine ausgeprägtere APC-Resistenz und somit eine Hyperkoagulabilität des Blutes.

5 Diskussion

Verteilung entspricht denen aus anderen Thrombophileregistern der Literatur [1, 5]. Hinsichtlich des Alters der Patienten bei ihrem Erstereignis oder ihrer Vorstellung in der Ambulanz sowie der Dauer bis dahin nach einer VTE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 3. Ebenso zeigten sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit getriggelter Ereignisse. Dies konnte sowohl für getriggerte Ereignisse generell (unabhängig vom erworbenen Risikofaktor) als auch für die unterschiedlichen erworbenen Risikofaktoren einzeln beobachtet werden. Auch aus der Literatur ergeben sich keine Hinweise, dass sich Patienten mit venöser Thrombose, Lungenembolie oder beiden Ereignissen hinsichtlich erworbener Risikofaktoren beziehungsweise der Häufigkeit getriggelter Ereignisse unterscheiden würden.

Hingegen stellt sich die Situation bei genetischen Risikofaktoren anders dar. In der Literatur finden sich Hinweise, dass eine Faktor-V-Leiden-Mutation oder auch die Prothrombin-Mutation G20210A nicht oder weniger stark mit dem Auftreten von isolierten Lungenembolien assoziiert sind im Vergleich zu venösen Thrombosen [29, 86, 126]. Ein möglicher Erklärungsversuch hierfür ist etwa, dass bei Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation ein besser an der Venenwand adhärenter Thrombus entstünde, welcher dann seltener als Embolus losgeschwemmt werden und dadurch eine Lungenembolie verursachen könnte [99]. Björgell et al. konnten zeigen, dass Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation deutlich seltener (2,8%) iliofemorale Thrombosen erleiden als Patienten mit normalem Faktor V (23,2%) [9]. Aufgrund des niedrigen Potentials zur Embolisation distaler tiefer Beinvenenthrombosen ohne Thrombusprogression nach proximal könnten Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation ebenfalls seltener eine Lungenembolie erleiden [99]. In unserem Kollektiv zeigten Patienten mit ausschließlich Lungenembolie(n) (Gruppe 2) mit 20,6% eine signifikant ($p = 0,036$) niedrigere Häufigkeit für eine Genmutation in den Faktoren V und/oder II als Patienten der Gruppen 1 und 3, bei denen durchschnittlich 33,7% mindestens eine der beiden Genmutationen trugen. Somit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit isolierten Lungenembolien signifikant seltener mindestens eine dieser beiden Genmutationen aufweisen als Patienten mit venösen Thrombosen mit oder ohne zusätzlicher Lungenembolie. In den einzelnen Altersgruppen stellten sich entsprechende Verhältnisse dar, wobei in allen vertretenen Altersgruppen Patienten der Gruppe 2 die niedrigsten Häufigkeiten für Genmutationen zeigten. Somit konnte ein weiterer Hinweis gewonnen werden, dass Patienten mit isolierten Lungenembolien eine niedrigere Prävalenz für eine Genmutation der Faktoren V und II aufweisen.

Außerdem wurde untersucht, ob sich die Patienten unseres Kollektivs abhängig von einer Genmutation in den Faktoren V oder II in ihren Häufigkeiten bezüglich einer erlittenen venösen Thrombose, Lungenembolie oder beidem unterscheiden. Auch hier ergaben sich bei den iso-

5 Diskussion

lierten Lungenembolien Unterschiede, je nachdem ob und welche Mutation vorlag. Allerdings erreichten diese im exakten Test nach Fisher keine statistische Signifikanz ($p = 0,180$). Während Patienten ohne eine Mutation in beiden Faktoren zu 15,2% ausschließlich Lungenembolien erlitten, taten dies Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation (und Wildtyp für den Faktor II) zu 9,8% und Patienten mit einer Prothrombin-Mutation (und Wildtyp für den Faktor V) nur zu 6,3% (siehe Abbildung 4.8). Hinsichtlich der Faktor-V-Leiden-Mutation entsprechen unsere Ergebnisse trotz fehlender Signifikanz denjenigen aus einer Untersuchung von Martinelli et al. aus dem Jahr 2007, bei der Patienten ohne eine Mutation der Faktoren V und II zu 23% eine isolierte Lungenembolie zeigten, Patienten mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation hingegen mit nur 6% ebenfalls seltener [87]. Im Hinblick auf eine Prothrombin-Mutation konnten die Ergebnisse aus dieser Studie jedoch nicht bestätigt werden. Während bei Martinelli et al. Patienten mit dieser Mutation zu 21% eine isolierte Lungenembolie aufwiesen, konnte eine solche bei unseren Patienten mit Prothrombin-Mutation nur bei 6,3% nachgewiesen werden. Allerdings konnte von Margaglione et al. gezeigt werden, dass eine Prothrombin-Mutation nicht mit dem Auftreten isolierter Lungenembolien assoziiert ist, was wiederum unseren Ergebnissen entsprechen würde [86]. Insgesamt liegen somit hinsichtlich Prothrombin-Mutation und dem Auftreten isolierter Lungenembolien widersprüchliche Ergebnisse vor, die im Rahmen gut konzipierter prospektiver Studien überprüft werden sollten.

Außerdem wurde untersucht, ob sich die Gruppen 1 bis 3 hinsichtlich ihrer Faktor VIII-Werte unterscheiden. Alleine in der Altersgruppe 3 ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit ausschließlich venösen Thrombosen, ausschließlich Lungenembolien oder beiden Ereignissen in der Anamnese. Dabei zeigte die Gruppe 2 mit durchschnittlich 131,4% die niedrigsten, die Gruppe 3 mit durchschnittlich 161,0% die höchsten Faktor VIII-Werte. Diese Ergebnisse decken sich somit mit denen aus einer Studie von Bombeli et al., bei der Patienten mit isolierten Lungenembolien nur halb so oft erhöhte Faktor VIII-Werte aufwiesen als Patienten mit isolierten venösen Thrombosen oder venösen Thrombosen mit zusätzlicher Lungenembolie [13].

Abschließend kann somit festgestellt werden, dass Patienten mit isolierten Lungenembolien ein teilweise unterschiedliches Risikoprofil im Vergleich zu Patienten mit isolierten venösen Thrombosen oder venösen Thrombosen einschließlich Lungenembolie aufweisen. Dies sollte im klinischen Alltag einer hämostaseologischen Ambulanz berücksichtigt werden. Außerdem konnten somit durch unsere Ergebnisse Hinweise bestätigt werden, dass es sich bei der venösen Thrombose und der Lungenembolie möglicherweise doch nicht um nur eine einzige Krankheitsentität mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen handelt, auch wenn beide miteinander assoziiert sind und mehrere Risikofaktoren teilen [99].

5.2.6 Weitere Differenzierung von Patienten mit getriggerten oder idiopathischen Ereignissen unter Berücksichtigung häufiger Genmutationen

Da in der Literatur und in vergleichbaren Thrombophileregistern keine Angaben hinsichtlich eines direkten Vergleichs von erworbenen und genetischen Risikofaktoren gemacht werden, wurden die Patienten unseres Kollektivs mit idiopathischen, getriggerten, genetischen oder kombinierten Ereignissen⁵ (Gruppen 1 bis 4) gegenüber gestellt [1,5]. Dabei zeigte sich, dass die Männer mit 42,0% am häufigsten idiopathische und die Frauen mit 55,9% am häufigsten getriggerte Ereignisse erlitten hatten. Am seltensten traten bei den Männern kombinierte (11,8%) und bei den Frauen genetische (5,7%) Ereignisse auf. Um Interferenzen mit früheren Ereignissen, die eventuell einer anderen Gruppe zugeordnet werden müssten, auszuschließen, wurden nur Patienten mit genau einer VTE in der Anamnese berücksichtigt. Doch nicht nur zwischen den beiden Geschlechtern zeigten sich deutliche Unterschiede, auch unterschieden sich die einzelnen Altersgruppen bei Männern und Frauen hinsichtlich ihrer Häufigkeiten für die Gruppen 1 bis 4 (siehe Abbildungen 4.10 und 4.11). So konnte ein kontinuierliches Absinken der Häufigkeiten für getriggerte Ereignisse mit steigender Altersgruppe bei beiden Geschlechtern beobachtet werden, wobei bei den Frauen dieses Absinken sich generell auf deutlich höherem Niveau abspielte. Wenn auch in der Altersgruppe 4 nur mehr 47,6% der Ereignisse getriggerte waren (Altersgruppe 2: 60,4%), so waren getriggerte Ereignisse in allen Altersgruppen der Frauen die häufigsten. Hingegen stellten getriggerte Ereignisse bei Männern nur in der Altersgruppe 2 die häufigsten dar (40,5%). Somit können auch unter Berücksichtigung von genetischen Risikofaktoren die Ergebnisse aus 4.3.1 bestätigt werden.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass genetische Ereignisse, welche bei Männern mit einem Anteil von 20,2% eine wesentlich größere Rolle spielen als bei Frauen (5,7%), in der Altersgruppe 2 beider Geschlechter selten vorkommen und erst bei Patienten mittleren und höheren Alters häufiger vertreten sind. Während bei beiden Geschlechtern kombinierte Ereignisse mit steigender Altersgruppe seltener vorkamen, stieg mit höherem Alter die Häufigkeit für ein idiopathisches Ereignis. Hinsichtlich des Alters bei diesem Ereignis zeigten sich zwar mindestens hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 bis 4, allerdings ergaben sich entsprechende und ebenso signifikante Unterschiede auch bei dem Alter bei Vorstellung in unserer Ambulanz. Somit konnte nicht eindeutig gezeigt werden, ob Patienten der Gruppen 1 bis 4 im Vergleich miteinander ihr Ereignis generell früher oder später erleiden.

⁵Die genaue Definition von idiopathischen, getriggerten, genetischen oder kombinierten Ereignissen ist dem Abschnitt 4.6 zu entnehmen.

Insgesamt lässt sich aus diesen Untersuchungen schlussfolgern, dass die unterschiedlichen Ereignisse bei Männern und Frauen in den einzelnen Altersgruppen recht heterogen verteilt sind. Bei Männern spielen in erster Linie idiopathische, bei Frauen vor allem getriggerte Ereignisse die Hauptrolle. Diese hinsichtlich Geschlecht und Alter spezifische Verteilung für verschiedene Ereignisse sollte somit im klinischen Alltag einer hämostaseologischen Ambulanz berücksichtigt werden, um die Patienten individuell beraten und behandeln zu können.

5.2.7 Stellenwert des Faktor VIII

Da der Faktor VIII im Rahmen einer Akut-Phase-Reaktion und außerdem mit dem Alter der Patienten ansteigt, wurden für die Berechnungen im Zusammenhang mit dem Faktor VIII Altersgruppen unterschieden und nur Patienten berücksichtigt, welche einen normwertigen CRP-Wert⁶ aufwiesen [21, 23, 26]. Wurden innerhalb der einzelnen Altersgruppen die verschiedenen Ereigniskategorien⁷ hinsichtlich ihrer Faktor VIII-Werte verglichen, so konnte Folgendes festgestellt werden: Je mehr Ereignisse die Patienten erlitten hatten, desto höher waren ihre durchschnittlichen Faktor VIII-Werte (siehe Abbildung 4.12). Für die Altersgruppen 2 und 3 unterschieden sich die drei verschiedenen Ereigniskategorien in der ANOVA sogar höchstsignifikant voneinander. Eine nicht-parametrische Korrelation zwischen der Ereigniskategorie und dem Faktor VIII-Wert bestätigte diese Ergebnisse. Somit kann festgestellt werden, dass einerseits Patienten mit einer VTE höhere Faktor VIII-Werte aufweisen als Patienten ohne VTE und andererseits, dass Patienten mit einem VTE-Rezidiv wiederum höhere Faktor VIII-Werte zeigen als Patienten mit einer einmaligen VTE. Da Patienten mit erhöhten CRP-Werten von diesen Berechnungen ausgeschlossen wurden, muss davon ausgegangen werden, dass diese höheren Faktor VIII-Werte nicht auf eine Akut-Phase-Reaktion oder eine weiterhin bestehende entzündliche Aktivität nach dem thromboembolischen Ereignis zurückzuführen sind, sondern generell bei Patienten mit VTE gefunden werden können. Dies entspricht Angaben aus der Literatur, wo gezeigt werden konnte, dass erhöhte Faktor VIII-Werte im Allgemeinen unabhängig von einer Akut-Phase-Reaktion bei VTE-Patienten vorliegen [67]. Ebenfalls wurde beschrieben, dass Patienten mit erhöhten Faktor VIII-Werten ein größeres Risiko für ein VTE-Rezidiv aufweisen [25, 76]. Unsere Untersuchungen konnten dies bestätigen, da auch unsere Patienten mit einem VTE-Rezidiv in der Tat höhere Faktor VIII-Werte aufwiesen als Patienten mit einem einzelnen thromboembolischen Ereignis.

⁶Das CRP gilt als sensitiver Marker für eine Akut-Phase-Reaktion [67].

⁷Es wurden dieselben Ereigniskategorien unterschieden wie unter 4.1.2, also Patienten mit keinem, einem oder mindestens zwei thromboembolischen Ereignissen.

Außerdem sollte untersucht werden, wie sich die Faktor VIII-Werte nach einer VTE darstellen, da sich verändernde Werte mutmaßlich einen Einfluss auf das zukünftige Risiko einer erneuten VTE hätten. In der Literatur finden sich keine Hinweise, ob und falls ja wie sich der Faktor VIII-Wert nach einer VTE verändert. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine signifikant schwach-negative Korrelation zwischen der Dauer nach einer VTE und dem Faktor VIII-Wert, allerdings nur bei den Frauen der Altersgruppe 2 und 4. Bei den Männern ergaben sich in allen Altersgruppen keine signifikanten Korrelationen. Somit gibt es möglicherweise einen Zusammenhang mit der Dauer nach einem Ereignis und der Höhe des dann gemessenen Faktor VIII-Wertes, wobei mit der Zeit die Faktor VIII-Werte kontinuierlich sinken könnten. Eine Einschränkung bei unserer Untersuchung stellt der Umstand dar, dass bei jedem Patienten, der unsere Ambulanz aufsuchte, nur zu einem einzigen Zeitpunkt der Faktor VIII-Wert bestimmt wurde. Um jedoch zuverlässiger potentielle Veränderungen der Faktor VIII-Werte bei Patienten nach einer VTE bestimmen zu können, sollten in weiteren Studien von jedem Patienten mehrere Faktor VIII-Bestimmungen im Verlauf angestrebt werden. Dies hätte insofern einen interessanten Hintergrund, da sich verändernde Faktor VIII-Werte Einfluss auf die Risikostratifizierung von Patienten einer hämostaseologischen Ambulanz nehmen würden.

5.2.8 Stellenwert der D-Dimere

Um eine mögliche Interferenz mit Akut-Phase-Reaktionen, wofür es Hinweise in der Literatur gibt, auszuschließen, wurden für sämtliche Berechnungen im Zusammenhang mit D-Dimeren nur Patienten berücksichtigt, welche normwertige CRP-Werte aufwiesen [67, 83]. In Studien konnte gezeigt werden, dass D-Dimere als prädiktiver Faktor für VTE-Rezidive dienen können und dass erhöhte D-Dimer-Werte einen Monat nach Absetzen einer Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) mit einem erhöhten Risiko für eine erneute VTE einhergehen, welches allerdings durch ein Wiederansetzen von VKA reduziert werden kann [24, 97]. Vor diesem Hintergrund wurden die D-Dimer-Werte von Patienten unseres Kollektivs analysiert. Dabei zeigte sich sowohl bei Patienten mit als auch ohne aktuelle Antikoagulation keine Korrelation zwischen der Dauer nach ihrer VTE und dem D-Dimer-Wert. Nicht nur, dass sich keine Tendenz zu mit der Zeit steigenden oder fallenden Werten ergab, auch lagen die Patienten mehrheitlich im engen Referenzbereich für D-Dimere. Somit können folgende Schlussfolgerungen getroffen werden: Nach Absetzen der Antikoagulation nach einer VTE zeigen die D-Dimer-Werte einen konstanten Verlauf und keine Tendenz zu steigen. Außerdem zeigt sich bei den Patienten unseres Kollektivs eine aktuelle Antikoagulation gemessen an den D-Dimeren als suffizient, was wiederum zu einem niedrigeren Rezidivrisiko führt [37].

5 Diskussion

Um allerdings den Verlauf der D-Dimer-Werte nach einer erlittenen VTE besser definieren zu können, sollten ebenso wie bereits für den Faktor VIII empfohlen bei den Patienten mehrere zeitlich versetzte Messungen im Anschluss an eine VTE beziehungsweise nach dem Absetzen der Antikoagulation durchgeführt werden. Dies könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein und dadurch weitere wertvolle Hinweise für eine Risikostratifizierung hinsichtlich eines Rezidivs von Patienten mit thromboembolischen Ereignissen liefern.

6 Zusammenfassung

Die venöse Thromboembolie (VTE), zu der die venöse Thrombose sowie die Lungenembolie gezählt werden, stellt eine häufige Erkrankung dar, die prinzipiell Personen jeden Alters betreffen kann. Bisher konnte eine Vielzahl von sowohl erworbenen als auch genetischen Risikofaktoren für eine VTE identifiziert werden.

Das Ziel dieser Doktorarbeit bestand darin, eine Kollektivanalyse der Patienten einer Gerinnungsambulanz durchzuführen und dabei mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Untergruppen dieses Kollektivs aufzudecken sowie die Bedeutung unterschiedlicher Risikofaktoren zu bestimmen, um somit auf dieser Grundlage eine Risikostratifizierung für die Patienten einer hämostaseologischen Sprechstunde durchführen zu können.

Um dies zu erreichen, wurde eine retrospektive Analyse an Patienten eines Thrombophileregisters einer universitären hämostaseologischen Ambulanz durchgeführt. Aufgrund der spezialisierten Ausrichtung dieser Ambulanz liegt ein selektiertes Kollektiv von Patienten mit VTE vor, so dass eine einfache Übertragbarkeit auf die Grundgesamtheit nicht ohne Weiteres möglich ist. Mit Hilfe eines Fragebogens, Informationen aus übersandten Arztbriefen und einer ärztlichen Anamnese in der Ambulanz wurden Angaben zu früheren VTE möglichst vollständig erfasst. Diese wurden zusammen mit den erhobenen klinisch-chemischen Laborparametern digital gespeichert und konnten anschließend ausgewertet werden. Als statistische Methoden wurden die deskriptive Datenanalyse, parametrische und nicht-parametrische Korrelationen, der t-Test für unverbundene Stichproben, die univariate Varianzanalyse und der exakte Test nach Fisher verwendet.

Unter den insgesamt 873 Patienten, die während eines vierjährigen Zeitraumes erfasst werden konnten, befanden sich 261 (29,9%) Männer und 612 (70,1%) Frauen. Isolierte venöse Thrombosen machten knapp drei Viertel aller VTE aus. Über die Hälfte der venösen Thrombosen betraf den Unterschenkel. Jüngere Patienten wiesen hochsignifikant häufiger eine iliaceale Thrombose in ihrer Anamnese auf als ältere Patienten. Genetische Risikofaktoren (Faktor-V-Leiden-Mutation und Prothrombin-Mutation G20210A) zeigten sich bei Patienten mit VTE

6 Zusammenfassung

in den einzelnen Altersgruppen gleich häufig. VTE unter erworbenen Risikofaktoren konnten hauptsächlich bei jüngeren Patienten beobachtet werden. Unter den Männern erlitt mit knapp der Hälfte die Mehrzahl eine idiopathische VTE. Bei den Frauen erlitten über 80% eine VTE im Zusammenhang mit einem erworbenen Risikofaktor. Die drei Patientengruppen (1: ausschließlich venöse Thrombose(n); 2: ausschließlich Lungenembolie(n); 3: venöse Thrombose(n) und Lungenembolie(n) in der Anamnese) unterschieden sich hinsichtlich der Häufigkeit für Ereignisse im Zusammenhang mit einem erworbenen Risikofaktor nicht signifikant voneinander. Dabei zeigten Patienten mit isolierten Lungenembolien jedoch signifikant seltener einen genetischen Risikofaktor. Andererseits wiesen Patienten mit einer Prothrombin-Mutation mit nur 6,3% vergleichsweise selten eine isolierte Lungenembolie auf. Es konnte ein Ansteigen der Faktor VIII-Werte sowohl mit zunehmendem Alter als auch mit der Anzahl erlittener VTE beobachtet werden. Überdies zeigten sich Hinweise für ein Absinken der Faktor VIII-Werte mit der Dauer nach einer VTE. Die D-Dimere, welche laut aktueller Literatur einen Indikator für das Rezidivrisiko einer VTE darstellen, befanden sich bei den Patienten mehrheitlich im Referenzbereich. Außerdem konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Dauer nach einem Ereignis und der Höhe des D-Dimer-Wertes festgestellt werden, so dass sich keine Hinweise für ein Absinken oder Ansteigen der D-Dimere im längeren Zeitraum nach einer VTE ergaben.

Die Patienten zeigten abhängig von Alter und Geschlecht, aber auch der Art der VTE (venöse Thrombose und/oder Lungenembolie) unterschiedliche Risikofaktoren, so dass sich folglich das Patientenkollektiv einer Gerinnungsambulanz heterogen darstellt. Des Weiteren konnten Hinweise bestätigt werden, dass es sich bei der venösen Thrombose und der Lungenembolie möglicherweise nicht um nur eine einzige Krankheitsentität mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen handelt. Ziel sollte es somit sein, in der hämostaseologischen Sprechstunde einer Gerinnungsambulanz diese Erkenntnisse über die spezifische Verteilung der verschiedenen Risikofaktoren in eine Risikostratifizierung und individuelle Beratung für die ratsuchenden Patienten zu integrieren.

7 Anhang

7.1 Erklärung

Hiermit versichere ich, Thomas Franz Meixner, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie Zitate kenntlich gemacht habe.

Albaching, den 13. Januar 2009

Ort, Datum

Thomas Franz Meixner

7.2 Publikation

Teile der Ergebnisse dieser Dissertation wurden zur Präsentation auf der 53. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung e.V. (4. bis 7. Februar 2009 in Wien) vorab eingereicht.

7.3 Fragebogen

Die Patienten unserer hämostaseologischen Sprechstunde wurden gebeten, folgenden fünfseitigen Fragebogen auszufüllen. Unklare oder fehlende Angaben wurden mit dem Arzt in der Ambulanz besprochen und verbessert beziehungsweise ergänzt.

Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinikum Innenstadt
Medizinische Klinik
Abteilung für Hämostaseologie
Leiter: Prof. Dr. W. Schramm

80336 München
Ziemssenstraße 1
Telefon (089) 51 60-1

Fragebogen Thromboembolie-Risiko

Persönliche Angaben (Bitte Zutreffendes ausfüllen bzw. ankreuzen)

1) Geburtsdatum (Tag/Monat/Jahr): Patientenetikett:
2) Datum des Ausfüllens (Tag/Monat/Jahr):

3) Wie groß sind Sie?
(in cm)

4) Wieviel wiegen Sie?
(in kg)

5) Aus welchem der folgenden Gründe haben Sie uns aufgesucht?

- eigene Thromboseerkrankungen
- familiäre Belastung ohne eigene Erkrankungen
- familiäre Belastung und eigene Erkrankungen
- Abklärung eines pathologischen Laborbefundes
- Beratung wegen bestehender/geplanter Schwangerschaft
- andere :

6) Tragen Sie zur Zeit regelmäßig Kompressionsstrümpfe Klasse II oder III

Ja

Nein

7) Sind Sie jetzt schwanger? Ja → Schwangerschaftswoche (weiter mit Frage 8)
Nein (weiter mit Frage 9)

8) Wieviel wogen Sie vor der Schwangerschaft?
(in kg)

Abbildung 7.1: Fragebogen (Seite 1)

7 Anhang

9) Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zur Zeit?
Habe noch nie geraucht
Habe früher geraucht, rauche jetzt nicht mehr → Wie viele Jahre
..... → Zigarettenzahl pro Tag
Rauche zur Zeit → Zigarettenzahl pro Tag

10) Waren Sie in der Vergangenheit schwanger?
Ja → wie oft? Bitte Anzahl der Geburten angeben:
(einschließlich Totgeburten)
Nein

11) Wie viele Kinder haben Sie?

12) Haben Sie innerhalb des letzten Jahres entbunden?
Ja → vor wie vielen Wochen war die Entbindung? Nein

13) Wurde die Schwangerschaft durch Hormoneinnahme stimuliert?
Ja Nein

Familiengeschichte

14) Hatten Verwandte Krampfadern und/oder Venenentzündungen/offene Beine?
Ja → Wenn Ja, wer und wie alt:
Nein
Ich weiß nicht

15) Hatten Verwandte eine Venenthrombose in den Beinen?
Ja → Wenn Ja, wer und wie alt:
Nein
Ich weiß nicht

16) Hatten Verwandte eine Lungenembolie?
Ja → Wenn Ja, wer und wie alt:
Nein
Ich weiß nicht

17) Hatten Verwandte einen Schlaganfall?
Ja → Wenn Ja, wer und wie alt:
Nein
Ich weiß nicht

18) Hatten Verwandte einen Herzinfarkt?
Ja → Wenn Ja, wer und wie alt:
Nein
Ich weiß nicht

Abbildung 7.2: Fragebogen (Seite 2)

Eigene Krankengeschichte

	Nein	Bin nicht sicher	Ja	(seit) Wann (Jahr)	Waren Sie beim Arzt?	
					Ja	Nein
19) Haben Sie Krampfadern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20) Haben/hatten Sie Venenentzündungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21) Hatten Sie jemals eine unklare einseitige Schwellung und/oder Schmerzen im Bein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22) Hatten Sie jemals Thrombosen in den Beinen? (außerhalb der Schwangerschaft/Entbindung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23) Hatten Sie jemals eine Lungenembolie? (außerhalb der Schwangerschaft/Entbindung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24) Trat eine Thrombose oder Lungenembolie während der Schwangerschaft/Entbindung auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25) Hatten Sie einen Schlaganfall?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26) Hatten Sie einen Herzinfarkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27) Haben Sie einen hohen Blutdruck?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nehmen Sie wegen eines hohen Blutdrucks Medikamente ein? Ja <input type="checkbox"/> → Wenn Ja, welche:						
Nein <input type="checkbox"/>						
28) Haben Sie zu hohe Blutfettwerte (Cholesterin, Triglyceride)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29) Nehmen Sie wegen zu hoher Blutfette Medikamente ein? Ja <input type="checkbox"/> → Wenn Ja, welche:						
Nein <input type="checkbox"/>						
30) Ist bei Ihnen eine Zuckerkrankheit bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nehmen Sie wegen einer Zuckerkrankheit Medikamente ein? Ja <input type="checkbox"/> → Wenn Ja, welche:						
Nein <input type="checkbox"/>						
31) Hatten Sie eine Venenthrombose in den Beinen?						
Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> (weiter mit Frage 38) Bin nicht sicher <input type="checkbox"/> mehrere <input type="checkbox"/>						
32) Wenn Ja,						
wann war das Erstereignis <input style="width: 100px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> das Zweitereignis <input style="width: 100px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> Tag Monat Jahr Tag Monat Jahr						
33) Haben Sie deswegen einen Arzt aufgesucht?						
Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>						
34) Haben Sie zum Zeitpunkt des Ereignisses die „Pille“ eingenommen?						
1. Ereignis: Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> 2. Ereignis: Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>						

Abbildung 7.3: Fragebogen (Seite 3)

7 Anhang

<p>35) Wie wurde die Diagnose gestellt?</p> <p style="padding-left: 20px;">Durch einfache Untersuchung durch den Arzt</p> <p style="padding-left: 20px;">Durch Ultraschalluntersuchung</p> <p style="padding-left: 20px;">Röntgen mit Kontrastmittel</p> <p style="padding-left: 20px;">Andere Untersuchungen</p> <p style="padding-left: 40px;">Bitte nennen:</p>	<p>1. Ereignis</p>	<p>2. Ereignis</p>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36) Wie wurden Sie behandelt?		
Bettruhe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcumar®, Coumadin®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salbe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spritzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Behandlung:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keine Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37) Wurden Sie deswegen im Krankenhaus behandelt? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
38) Hatten Sie eine Lungenembolie?		
Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> (weiter mit Frage 45)	Bin nicht sicher <input type="checkbox"/>
		mehrere <input type="checkbox"/>
39) Wenn Ja,		
wann war das Erstereignis	<div style="width: 30px; border-bottom: 1px solid black;"> </div> <div style="width: 30px; border-bottom: 1px solid black;"> </div> <div style="width: 30px; border-bottom: 1px solid black;"> </div>	das Zweitereignis
	Tag Monat Jahr	<div style="width: 30px; border-bottom: 1px solid black;"> </div> <div style="width: 30px; border-bottom: 1px solid black;"> </div> <div style="width: 30px; border-bottom: 1px solid black;"> </div>
		Tag Monat Jahr
40) Haben Sie deswegen einen Arzt aufgesucht? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
41) Haben Sie zum Zeitpunkt des Ereignisses die „Pille“ eingenommen?		
1. Ereignis:	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
2. Ereignis:	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
42) Wie wurde die Diagnose gestellt?		
Durch einfache Untersuchung durch den Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durch Ultraschalluntersuchung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Röntgen mit Kontrastmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Untersuchungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte nennen:		

Abbildung 7.4: Fragebogen (Seite 4)

7 Anhang

43) Wie wurden Sie behandelt?	1. Ereignis	2. Ereignis
Betruhe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcumar [®] , Coumadin [®]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salbe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spritzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Behandlung:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keine Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

44) Wurden Sie deswegen im Krankenhaus behandelt? Ja Nein

Medikamente

45) Haben Sie in den letzten Wochen irgendwelche Medikamente genommen?

Ja Nein Ich weiß nicht

Wenn Ja, bitte nennen Sie die Medikamente.

.....

.....

Schwangerschaftsverhütung

46) Haben Sie jemals die „Pille“ genommen? Ja Nein

Wenn Ja,

kürzer als 1 Jahr

länger als 1 Jahr → Wie viele Jahre insgesamt? Jahre:

(auf volle Jahre runden)

47) Nehmen Sie gegenwärtig die „Pille“ ein? Ja Nein

Wenn Ja, welche „Pille“ nehmen Sie?

Schreiben Sie bitte den Namen auf:

Seit wann?

48) Wann war der erste Tag Ihrer letzten Regelblutung?

Tag Monat Jahr

49) Tag der Blutabnahme:

Tag Monat Jahr

Abbildung 7.5: Fragebogen (Seite 5)

Literaturverzeichnis

- [1] G. Agnelli, M. Verso, W. Ageno, D. Imberti, M. Moia, G. Palareti, R. Rossi, R. Pistelli, and M. A. S. T. E. R. investigators. The master registry on venous thromboembolism: description of the study cohort. *Thromb Res*, 121(5):605–610, 2008.
- [2] R. Alikhan, A. T. Cohen, S. Combe, M. M. Samama, L. Desjardins, A. Eldor, C. Janbon, A. Leizorovicz, C.-G. Olsson, A. G. G. Turpie, and M. E. D. E. N. O. X. Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the medenox study. *Arch Intern Med*, 164(9):963–968, May 2004.
- [3] F. A. Anderson, H. B. Wheeler, R. J. Goldberg, D. W. Hosmer, N. A. Patwardhan, B. Jovanovic, A. Forcier, and J. E. Dalen. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. the worcester dvt study. *Arch Intern Med*, 151(5):933–938, May 1991.
- [4] C. Aparicio and B. Dahlbäck. Molecular mechanisms of activated protein c resistance. properties of factor v isolated from an individual with homozygosity for the arg506 to gln mutation in the factor v gene. *Biochem J*, 313 (Pt 2):467–472, Jan 1996.
- [5] J. I. Arcelus, J. A. Caprini, M. Monreal, C. Suárez, and J. González-Fajardo. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. *J Vasc Surg*, 38(5):916–922, Nov 2003.
- [6] K. A. Bauer, F. R. Rosendaal, and J. A. Heit. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pages 353–368, 2002.
- [7] R. M. Bertina, B. P. Koeleman, T. Koster, F. R. Rosendaal, R. J. Dirven, H. de Ronde, P. A. van der Velden, and P. H. Reitsma. Mutation in blood coagulation factor v associated with resistance to activated protein c. *Nature*, 369(6475):64–67, May 1994.
- [8] R. L. Bick. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost*, 18(4):353–372, 1992.

- [9] O. Björgell, P. E. Nilsson, J. A. Nilsson, and P. J. Svensson. Location and extent of deep vein thrombosis in patients with and without fv:r 506q mutation. *Thromb Haemost*, 83(5):648–651, May 2000.
- [10] A. D. Blann and G. Y. H. Lip. Venous thromboembolism. *BMJ*, 332(7535):215–219, Jan 2006.
- [11] H. R. Büller, G. Agnelli, R. D. Hull, T. M. Hyers, M. H. Prins, and G. E. Raskob. Anti-thrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 126(3 Suppl):401S–428S, Sep 2004.
- [12] K. W. Bloemenkamp, F. R. Rosendaal, F. M. Helmerhorst, H. R. Büller, and J. P. Vandenbroucke. Enhancement by factor v leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*, 346(8990):1593–1596, Dec 1995.
- [13] T. Bombeli, E. de Conno, M. Jutzi, and J. Fehr. In patients symptomatic for deep-vein thrombosis factor viii elevation is found twice as frequent as in patients symptomatic for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 89(1):198–200, Jan 2003.
- [14] S. J. Bowcock, S. M. B. Rassam, S. M. Ward, J. T. Turner, and M. Laffan. Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology*, 7(1):51–53, Feb 2002.
- [15] D. P. Brandjes, H. R. Büller, H. Heijboer, M. V. Huisman, M. de Rijk, H. Jagt, and J. W. ten Cate. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*, 349(9054):759–762, Mar 1997.
- [16] S. C. Christiansen, S. C. Cannegieter, T. Koster, J. P. Vandenbroucke, and F. R. Rosendaal. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 293(19):2352–2361, May 2005.
- [17] A. T. Cohen, G. Agnelli, F. A. Anderson, J. I. Arcelus, D. Bergqvist, J. G. Brecht, I. A. Greer, J. A. Heit, J. L. Hutchinson, A. K. Kakkar, D. Mottier, E. Oger, M.-M. Samama, M. Spannagl, and V. T. E. I. A. G. in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (vte) in europe. the number of vte events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 98(4):756–764, Oct 2007.
- [18] S. H. Cohen, G. E. Ehrlich, M. S. Kauffman, and C. Cope. Thrombophlebitis following knee surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 55(1):106–112, Jan 1973.

- [19] R. Collins, A. Scrimgeour, S. Yusuf, and R. Peto. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med*, 318(18):1162–1173, May 1988.
- [20] M. G. Conlan, A. R. Folsom, A. Finch, C. E. Davis, G. Marcucci, P. Sorlie, and K. K. Wu. Antithrombin iii: associations with age, race, sex and cardiovascular disease risk factors. the atherosclerosis risk in communities (aric) study investigators. *Thromb Haemost*, 72(4):551–556, Oct 1994.
- [21] M. G. Conlan, A. R. Folsom, A. Finch, C. E. Davis, P. Sorlie, G. Marcucci, and K. K. Wu. Associations of factor viii and von willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. the atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Thromb Haemost*, 70(3):380–385, Sep 1993.
- [22] L. M. Cook, S. R. Kahn, J. Goodwin, and M. J. Kovacs. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice. *J Thromb Haemost*, 5(5):937–941, May 2007.
- [23] M. J. Corsaut, T. J. Bierma, and R. M. Kasa. Factor viii:c relationships to selected lipids, age, and gender in healthy adults. *Am J Med Sci*, 300(2):83–87, Aug 1990.
- [24] B. Cosmi and G. Palareti. D-dimer, oral anticoagulation, and venous thromboembolism recurrence. *Semin Vasc Med*, 5(4):365–370, Nov 2005.
- [25] L. Cristina, C. Benilde, C. Michela, F. Mirella, G. Giuliana, and P. Gualtierio. High plasma levels of factor viii and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol*, 124(4):504–510, Feb 2004.
- [26] M. Cucuianu, L. Plesca, G. Bodizs, D. Colhon, and I. Brudasca. Acute phase reaction and the hemostatic balance. *Rom J Intern Med*, 34(1-2):13–18, 1996.
- [27] B. Dahlbäck. Procoagulant and anticoagulant properties of coagulation factor v: factor v leiden (apc resistance) causes hypercoagulability by dual mechanisms. *J Lab Clin Med*, 133(5):415–422, May 1999.
- [28] D. D. Davis. The proximate cause of phlegmasia dolens. *Medico-chirurgical Transactions*, 12:419–424, 1822.

- [29] P. De Moerloose, G. Reber, A. Perrier, T. Perneger, and H. Bounameaux. Prevalence of factor v leiden and prothrombin g20210a mutations in unselected patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol*, 110(1):125–129, Jul 2000.
- [30] V. De Stefano, G. Finazzi, and P. M. Mannucci. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood*, 87(9):3531–3544, May 1996.
- [31] M. Den Heijer, T. Koster, H. J. Blom, G. M. Bos, E. Briet, P. H. Reitsma, J. P. Vandenbroucke, and F. R. Rosendaal. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 334(12):759–762, Mar 1996.
- [32] M. Den Heijer, F. R. Rosendaal, H. J. Blom, W. B. Gerrits, and G. M. Bos. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost*, 80(6):874–877, Dec 1998.
- [33] F. Drenos, G. J. Miller, and S. E. Humphries. Increase of plasma fibrinogen levels and variability with age in a sample of middle aged healthy men. *Ann Hum Genet*, 71(Pt 1):43–53, Jan 2007.
- [34] A. C. Dykes, I. D. Walker, A. D. McMahon, S. I. Islam, and R. C. Tait. A study of protein s antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol*, 113(3):636–641, Jun 2001.
- [35] S. Eichinger, A. Stümpflen, M. Hirschl, C. Bialonczyk, K. Herkner, M. Stain, B. Schneider, I. Pabinger, K. Lechner, and P. A. Kyrle. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 80(4):566–569, Oct 1998.
- [36] S. Eichinger, A. Weltermann, C. Mannhalter, E. Minar, C. Bialonczyk, M. Hirschl, V. Schönauer, K. Lechner, and P. A. Kyrle. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor v leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 162(20):2357–2360, Nov 2002.
- [37] A. Fattorini, L. Crippa, S. V. D’Angelo, E. Pattarini, and A. D’Angelo. Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of d-dimer performed during oral anticoagulation. *Thromb Haemost*, 88(1):162–163, Jul 2002.
- [38] V. Fourel, J. M. Gabastou, F. D. du Roure, N. Ehrhardt, and A. Robert. Influence of age, sex and abo blood group on activated partial thromboplastin time. *Haemostasis*, 23(6):321–326, 1993.

- [39] F. J. I. Fowkes, J. F. Price, and F. G. R. Fowkes. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 25(1):1–5, Jan 2003.
- [40] J. D. Fraser and D. R. Anderson. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with us. *Radiology*, 211(1):9–24, Apr 1999.
- [41] M. Galli, D. Luciani, G. Bertolini, and T. Barbui. Anti-beta 2-glycoprotein i, anti-prothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 102(8):2717–2723, Oct 2003.
- [42] M. Galli, D. Luciani, G. Bertolini, and T. Barbui. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*, 101(5):1827–1832, Mar 2003.
- [43] W. H. Geerts, K. I. Code, R. M. Jay, E. Chen, and J. P. Szalai. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*, 331(24):1601–1606, Dec 1994.
- [44] J. S. Ginsberg, P. Brill-Edwards, R. F. Burrows, R. Bona, P. Prandoni, H. R. Büller, and A. Lensing. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost*, 67(5):519–520, May 1992.
- [45] J. S. Ginsberg, P. S. Wells, P. Brill-Edwards, D. Donovan, K. Moffatt, M. Johnston, P. Stevens, and J. Hirsh. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*, 86(10):3685–3691, Nov 1995.
- [46] S. Z. Goldhaber, V. F. Tapson, and D. V. T. F. S. Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol*, 93(2):259–262, Jan 2004.
- [47] L. T. Goodnough, H. Saito, A. Manni, P. K. Jones, and O. H. Pearson. Increased incidence of thromboembolism in stage iv breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. a study of 159 patients. *Cancer*, 54(7):1264–1268, Oct 1984.
- [48] I. A. Greer. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Med Res*, 9(3):135–145, Mar 2004.
- [49] W. Hach. Die Geschichte der venösen Thrombose. *Phlebologie*, 31:56–62, 2002.

- [50] W. Hach and V. Hach-Wunderle. Medizinhistorische Betrachtungen über die Erforschung der Venenthrombose bis zum Ende des 19. Jahrhunderts. *Phlebologie*, 28:162–168, 1999.
- [51] K. Hager, G. Seefried, M. Felicetti, and D. Platt. Plasma fibrinogen - are there age-dependent changes? *Arch Gerontol Geriatr*, 19 Suppl 1:99–106, 1994.
- [52] G. J. Hankey and J. W. Eikelboom. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, 354(9176):407–413, Jul 1999.
- [53] P. L. Harper, E. Theakston, J. Ahmed, and P. Ockelford. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the d-dimer assay in the elderly. *Intern Med J*, 37(9):607–613, Sep 2007.
- [54] D. Hawkins. Pharmacoeconomics of thrombosis management. *Pharmacotherapy*, 24(7 Pt 2):95S–99S, Jul 2004.
- [55] H. Heijboer, D. P. Brandjes, H. R. Büller, A. Sturk, and J. W. ten Cate. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 323(22):1512–1516, Nov 1990.
- [56] A. Hillarp, B. Zöller, P. J. Svensson, and B. Dahlbäck. The 20210 a allele of the prothrombin gene is a common risk factor among swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*, 78(3):990–992, Sep 1997.
- [57] A. Hjelmstedt and U. Bergvall. Incidence of thrombosis in patients with tibial fractures. *Acta Chir Scand*, 134(3):209–218, 1968.
- [58] J. Homans. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med*, 250(4):148–149, Jan 1954.
- [59] M. R. Hoppener, R. A. Kraaijenhagen, B. A. Hutten, H. R. Büller, R. J. G. Peters, and M. Levi. Beta-receptor blockade decreases elevated plasma levels of factor viii:c in patients with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2(8):1316–1320, Aug 2004.
- [60] R. D. Hull and G. E. Raskob. Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 68(1):146–150, Jan 1986.
- [61] S. Hulley, D. Grady, T. Bush, C. Furberg, D. Herrington, B. Riggs, and E. Vittinghoff. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. heart and estrogen/progestin replacement study (hers) research group. *JAMA*, 280(7):605–613, Aug 1998.

- [62] J. Hunter. Observations on the inflammation of the internal coats of veins. *Transactions of the Society for the Improvement of Medical-Chirurgical Knowledge*, 1:18–26, 1793.
- [63] H. Jick, J. A. Kaye, C. Vasilakis-Scaramozza, and S. S. Jick. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ*, 321(7270):1190–1195, Nov 2000.
- [64] H. V. Joffe, N. Kucher, V. F. Tapson, and S. Z. Goldhaber. Few predictors of massive deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 94(5):986–990, Nov 2005.
- [65] Øjvind Lidegaard, B. Edström, and S. Kreiner. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*, 65(3):187–196, Mar 2002.
- [66] S. R. Kahn. Frequency and determinants of the postthrombotic syndrome after venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*, 12(5):299–303, Sep 2006.
- [67] P. W. Kamphuisen, J. C. Eikenboom, H. L. Vos, R. Pablo, A. Sturk, R. M. Bertina, and F. R. Rosendaal. Increased levels of factor viii and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost*, 81(5):680–683, May 1999.
- [68] J. M. Kemmeren, A. Algra, and D. E. Grobbee. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*, 323(7305):131–134, Jul 2001.
- [69] A. L. Klatsky, M. A. Armstrong, and J. Poggi. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in asian-americans. *Am J Cardiol*, 85(11):1334–1337, Jun 2000.
- [70] T. Koster, A. D. Blann, E. Briët, J. P. Vandenbroucke, and F. R. Rosendaal. Role of clotting factor viii in effect of von willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 345(8943):152–155, Jan 1995.
- [71] T. Koster, F. R. Rosendaal, H. de Ronde, E. Briët, J. P. Vandenbroucke, and R. M. Bertina. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein c: Leiden thrombophilia study. *Lancet*, 342(8886-8887):1503–1506, 1993.
- [72] K. A. Kudsk, T. C. Fabian, S. Baum, R. E. Gold, E. Mangiante, and G. Voeller. Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients. *Am J Surg*, 158(6):515–519, Dec 1989.

- [73] S. Kuipers, A. J. M. Schreijer, S. C. Cannegieter, H. R. Büller, F. R. Rosendaal, and S. Middeldorp. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med*, 262(6):615–634, Dec 2007.
- [74] P. A. Kyrle and S. Eichinger. Deep vein thrombosis. *Lancet*, 365(9465):1163–1174, 2005.
- [75] P. A. Kyrle, E. Minar, C. Bialonczyk, M. Hirschl, A. Weltermann, and S. Eichinger. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*, 350(25):2558–2563, Jun 2004.
- [76] P. A. Kyrle, E. Minar, M. Hirschl, C. Bialonczyk, M. Stain, B. Schneider, A. Weltermann, W. Speiser, K. Lechner, and S. Eichinger. High plasma levels of factor viii and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 343(7):457–462, Aug 2000.
- [77] L. J. Langman, J. G. Ray, J. Evrovski, E. Yeo, and D. E. Cole. Hyperhomocyst(e)inemia and the increased risk of venous thromboembolism: more evidence from a case-control study. *Arch Intern Med*, 160(7):961–964, Apr 2000.
- [78] F. Lapostolle, V. Surget, S. W. Borron, M. Desmaizières, D. Sordelet, C. Lapandry, M. Cupa, and F. Adnet. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*, 345(11):779–783, Sep 2001.
- [79] M. R. Lassen, L. C. Borris, and R. L. Nakov. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med*, 347(10):726–730, Sep 2002.
- [80] M. N. Levine, M. Gent, J. Hirsh, A. Arnold, M. D. Goodyear, W. Hryniuk, and S. D. Pauw. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage ii breast cancer. *N Engl J Med*, 318(7):404–407, Feb 1988.
- [81] N. Levitan, A. Dowlati, S. C. Remick, H. I. Tahsildar, L. D. Sivinski, R. Beyth, and A. A. Rimm. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. risk analysis using medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*, 78(5):285–291, Sep 1999.
- [82] W. Lim, M. A. Crowther, and J. W. Eikelboom. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*, 295(9):1050–1057, Mar 2006.

- [83] G. D. Lowe, J. W. Yarnell, A. Rumley, D. Bainton, and P. M. Sweetnam. C-reactive protein, fibrin d-dimer, and incident ischemic heart disease in the speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21(4):603–610, Apr 2001.
- [84] D. A. MacDougall, A. L. Feliu, S. J. Boccuzzi, and J. Lin. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm*, 63(20 Suppl 6):S5–15, Oct 2006.
- [85] J. Malm, M. Laurell, and B. Dahlbäck. Changes in the plasma levels of vitamin k-dependent proteins c and s and of c4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *Br J Haematol*, 68(4):437–443, Apr 1988.
- [86] M. Margaglione, V. Brancaccio, D. D. Lucia, I. Martinelli, A. Ciampa, E. Grandone, and G. D. Minno. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest*, 118(5):1405–1411, Nov 2000.
- [87] I. Martinelli, T. Battaglioli, C. Razzari, and P. M. Mannucci. Type and location of venous thromboembolism in patients with factor v leiden or prothrombin g20210a and in those with no thrombophilia. *J Thromb Haemost*, 5(1):98–101, Jan 2007.
- [88] I. Martinelli, P. M. Mannucci, V. D. Stefano, E. Taioli, V. Rossi, F. Crosti, K. Paciaroni, G. Leone, and E. M. Faioni. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*, 92(7):2353–2358, Oct 1998.
- [89] J. Mateo, A. Oliver, M. Borrell, N. Sala, and J. Fontcuberta. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism—results of the spanish multicentric study on thrombophilia (emet-study). *Thromb Haemost*, 77(3):444–451, Mar 1997.
- [90] J. C. Meijers, W. L. Tekelenburg, B. N. Bouma, R. M. Bertina, and F. R. Rosendaal. High levels of coagulation factor xi as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med*, 342(10):696–701, Mar 2000.
- [91] J. Miletich, L. Sherman, and G. Broze. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein c deficiency. *N Engl J Med*, 317(16):991–996, Oct 1987.

- [92] J. Miller, B. K. S. Chan, and H. D. Nelson. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the u.s. preventive services task force. *Ann Intern Med*, 136(9):680–690, May 2002.
- [93] A. Moustapha and K. Robinson. Homocysteine: an emerging age-related cardiovascular risk factor. *Geriatrics*, 54(4):41, 44–6, 49–51, Apr 1999.
- [94] M. Nordström, B. Lindblad, D. Bergqvist, and T. Kjellström. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*, 232(2):155–160, Aug 1992.
- [95] P. Oppelt, D. Plathow, A. Oppelt, J. Stähler, S. Petrich, A. Scharl, S. Costa, J. Jesgarz, M. Kaufmann, and B. Bergh. [feather–data acquisition in gynaecology and obstetrics]. *Zentralbl Gynakol*, 124(7):362–367, Jul 2002.
- [96] K. Osman, R. Comenzo, and S. V. Rajkumar. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 344(25):1951–1952, Jun 2001.
- [97] G. Palareti, B. Cosmi, C. Legnani, A. Tostetto, C. Brusi, A. Iorio, V. Pengo, A. Ghirarduzzi, C. Pattacini, S. Testa, A. W. A. Lensing, A. Tripodi, and P. R. O. L. O. N. G. Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*, 355(17):1780–1789, Oct 2006.
- [98] S. Patil, J. Gandhi, I. Curzon, and A. C. W. Hui. Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the ankle treated in a plaster cast. *J Bone Joint Surg Br*, 89(10):1340–1343, Oct 2007.
- [99] A. Perrier. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a single disease entity with different risk factors? *Chest*, 118(5):1234–1236, Nov 2000.
- [100] C. F. Pieper, K. M. Rao, M. S. Currie, T. B. Harris, and H. J. Chen. Age, functional status, and racial differences in plasma d-dimer levels in community-dwelling elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55(11):M649–M657, Nov 2000.
- [101] S. R. Poort, F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma, and R. M. Bertina. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 88(10):3698–3703, Nov 1996.
- [102] D. T. Price and P. M. Ridker. Factor v leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med*, 127(10):895–903, Nov 1997.

- [103] K. I. Pritchard, A. H. Paterson, N. A. Paul, B. Zee, S. Fine, and J. Pater. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. national cancer institute of canada clinical trials group breast cancer site group. *J Clin Oncol*, 14(10):2731–2737, Oct 1996.
- [104] D. C. Rees, M. Cox, and J. B. Clegg. World distribution of factor v leiden. *Lancet*, 346(8983):1133–1134, Oct 1995.
- [105] H. P. Rentsch. [thromboembolism complications following acute hemiplegias]. *Schweiz Med Wochenschr*, 117(47):1853–1855, Nov 1987.
- [106] A. T. Rocha, E. F. Paiva, A. Lichtenstein, R. Milani, C. F. Cavalheiro, and F. H. Maffei. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag*, 3(4):533–553, 2007.
- [107] F. R. Rosendaal. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost*, 78(1):1–6, Jul 1997.
- [108] F. R. Rosendaal. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*, 82(2):610–619, Aug 1999.
- [109] F. R. Rosendaal, C. J. Doggen, A. Zivelin, V. R. Arruda, M. Aiach, D. S. Siscovick, A. Hillarp, H. H. Watzke, F. Bernardi, A. M. Cumming, F. E. Preston, and P. H. Reitsma. Geographic distribution of the 20210 g to a prothrombin variant. *Thromb Haemost*, 79(4):706–708, Apr 1998.
- [110] F. R. Rosendaal, T. Koster, J. P. Vandenbroucke, and P. H. Reitsma. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor v leiden (activated protein c resistance). *Blood*, 85(6):1504–1508, Mar 1995.
- [111] J. E. Rossouw, G. L. Anderson, R. L. Prentice, A. Z. LaCroix, C. Kooperberg, M. L. Stefanick, R. D. Jackson, S. A. A. Beresford, B. V. Howard, K. C. Johnson, J. M. Kotchen, J. Ockene, and W. G. for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women’s health initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3):321–333, Jul 2002.
- [112] S. Sallah, J. Y. Wan, and N. P. Nguyen. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*, 87(4):575–579, Apr 2002.

- [113] M. M. Samama. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the sirius study. *Arch Intern Med*, 160(22):3415–3420, 2000.
- [114] T. Saphner, D. C. Tormey, and R. Gray. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 9(2):286–294, Feb 1991.
- [115] P.-Y. Scarabin, E. Oger, G. Plu-Bureau, E. Strogon, and T. H. R. S. Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 362(9382):428–432, Aug 2003.
- [116] M. D. Silverstein, J. A. Heit, D. N. Mohr, T. M. Petterson, W. M. O’Fallon, and L. J. Melton. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, 158(6):585–593, Mar 1998.
- [117] P. Simioni, P. Prandoni, A. Burlina, D. Tormene, C. Sardella, V. Ferrari, L. Benedetti, and A. Girolami. Hyperhomocysteinemia and deep-vein thrombosis. a case-control study. *Thromb Haemost*, 76(6):883–886, Dec 1996.
- [118] P. Simioni, P. Prandoni, A. W. Lensing, D. Manfrin, D. Tormene, S. Gavasso, B. Girolami, C. Sardella, M. Prins, and A. Girolami. 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*, 96(10):3329–3333, Nov 2000.
- [119] P. Simioni, P. Prandoni, E. Zanon, M. A. Saracino, A. Scudeller, S. Villalta, L. Scara-no, B. Girolami, L. Benedetti, and A. Girolami. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. a case-control study. *Thromb Haemost*, 76(2):187–189, Aug 1996.
- [120] P. D. Stein, A. Beemath, and R. E. Olson. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*, 118(9):978–980, Sep 2005.
- [121] P. J. Svensson and B. Dahlbäck. Resistance to activated protein c as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*, 330(8):517–522, Feb 1994.
- [122] R. C. Tait, I. D. Walker, D. J. Perry, S. I. Islam, M. E. Daly, F. McCall, J. A. Conkie, and R. W. Carrell. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol*, 87(1):106–112, May 1994.
- [123] R. C. Tait, I. D. Walker, P. H. Reitsma, S. I. Islam, F. McCall, S. R. Poort, J. A. Conkie, and R. M. Bertina. Prevalence of protein c deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost*, 73(1):87–93, Jan 1995.

- [124] P. A. Thodiyil and A. K. Kakkar. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*, 87(6):1076–1077, Jun 2002.
- [125] A. Tripodi, D. Asti, V. Chantarangkul, E. Biguzzi, and P. M. Mannucci. Interference of factor v leiden on protein s activity: evaluation of a new prothrombin time-based assay. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 18(6):543–546, Sep 2007.
- [126] F. Turkstra, R. Karemaker, P. M. Kuijer, M. H. Prins, and H. R. Büller. Is the prevalence of the factor v leiden mutation in patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis really different? *Thromb Haemost*, 81(3):345–348, Mar 1999.
- [127] A. Van Hylckama Vlieg, I. K. van der Linden, R. M. Bertina, and F. R. Rosendaal. High levels of factor ix increase the risk of venous thrombosis. *Blood*, 95(12):3678–3682, Jun 2000.
- [128] R. Virchow. *Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*, volume III. von Meiningen, Berlin, 1856.
- [129] R. Virchow. *Die Cellularpathologie. Zehnte Vorlesung vom 17. März.* Hirschwald, Berlin, 1858.
- [130] D. G. Wahl, F. Guillemin, E. de Maistre, C. Perret-Guillaume, T. Lecompte, and G. Thi-baut. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholi-pid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus*, 7(1):15–22, 1998.
- [131] A. Weltermann, S. Eichinger, C. Bialonczyk, E. Minar, M. Hirschl, P. Quehenberger, V. Schönauer, and P. A. Kyrle. The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor ix levels. *J Thromb Haemost*, 1(1):28–32, Jan 2003.
- [132] M. H. Wener, P. R. Daum, and G. M. McQuillan. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum c-reactive protein concentration. *J Rheumatol*, 27(10):2351–2359, Oct 2000.
- [133] R. H. White. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 107(23 Suppl 1):I4–I8, Jun 2003.
- [134] R. H. White, H. Zhou, and P. S. Romano. Incidence of symptomatic venous throm-boembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*, 90(3):446–455, Sep 2003.

Literaturverzeichnis

- [135] World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. report of a who consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894:i–xii, 1–253, 2000.
- [136] M. Zangari, E. Anaissie, B. Barlogie, A. Badros, R. Desikan, A. V. Gopal, C. Morris, A. Toor, E. Siegel, L. Fink, and G. Tricot. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*, 98(5):1614–1615, Sep 2001.
- [137] K. H. Zurborn, H. Duscha, J. Gram, and H. D. Bruhn. Investigations of coagulation system and fibrinolysis in patients with disseminated adenocarcinomas and non-hodgkin's lymphomas. *Oncology*, 47(5):376–380, 1990.

Abbildungsverzeichnis

3.1	Infologo des medizinischen Dokumentationssystems „Feather“	14
4.1	Alter bei Vorstellung von Patienten mit und ohne thromboembolischem Ereignis	17
4.2	Häufigkeit unterschiedlicher Lokalisationen venöser Thrombosen	20
4.3	Altersvergleich zwischen Männern und Frauen bei ihrem Erstereignis	23
4.4	Lokalisationshäufigkeiten von venösen Thrombosen in den einzelnen Altersgruppen	26
4.5	Häufigkeiten für ein getriggertes Ereignis in den einzelnen Altersgruppen	28
4.6	Häufigkeiten von Genmutationen im Faktor V und Faktor II in den einzelnen Altersgruppen	32
4.7	Häufigkeiten für eine Genmutation in mindestens einem der Faktoren V und II für die Gruppen 1 bis 3 in den einzelnen Altersgruppen	36
4.8	Häufigkeiten von verschiedenen Ereignisarten (Gruppen 1 bis 3) abhängig von Genmutationen in den Faktoren V oder II	37
4.9	Mittelwerte für den Faktor VIII der Gruppen 1 bis 3 in den einzelnen Altersgruppen	38
4.10	Häufigkeit verschiedener Ereignisse in den einzelnen Altersgruppen bei Männern	41
4.11	Häufigkeit verschiedener Ereignisse in den einzelnen Altersgruppen bei Frauen	41
4.12	Faktor VIII-Werte unterschiedlicher Ereigniskategorien für einzelne Altersgruppen	44
4.13	Faktor VIII-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Frauen, AG2)	45
4.14	Faktor VIII-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Frauen, AG4)	46
4.15	D-Dimer-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Patienten ohne Antikoagulation)	47

Abbildungsverzeichnis

4.16 D-Dimer-Werte in Abhängigkeit von der Dauer nach einem Ereignis (Patienten mit Antikoagulation)	47
7.1 Fragebogen (Seite 1)	69
7.2 Fragebogen (Seite 2)	70
7.3 Fragebogen (Seite 3)	71
7.4 Fragebogen (Seite 4)	72
7.5 Fragebogen (Seite 5)	73

Tabellenverzeichnis

4.1	Anzahl der Patienten in den einzelnen Altersgruppen	16
4.2	Anzahl der Patienten in den einzelnen Ereigniskategorien	18
4.3	Häufigkeit von venösen Thrombosen und Lungenembolien	18
4.4	Häufigkeit unterschiedlicher Lokalisationen der venösen Thrombosen	20
4.5	Häufigkeit unterschiedlicher Therapien nach thromboembolischem Ereignis	21
4.6	Häufigkeit unterschiedlicher Therapiedauern mit Vitamin K-Antagonisten	21
4.7	Dauer bis Vorstellung in der Ambulanz nach thromboembolischem Ereignis	23
4.8	Häufigkeit verschiedener erworbener Risikofaktoren bei Männern	27
4.9	Häufigkeit verschiedener erworbener Risikofaktoren bei Frauen	28
4.10	Homocystein-Werte bei Patienten mit und ohne ein getriggertes Ereignis	30
4.11	Häufigkeit von Patienten mit Genmutation der Faktoren V und II	31
4.12	Alter bei Erstereignis bei Patienten mit und ohne Genmutation des Faktors V und/oder des Faktors II	32
4.13	Verschiedene Laborparameter bei Männern mit und ohne Mutation im Faktor V	33
4.14	Verschiedene Laborparameter bei Frauen mit und ohne Mutation im Faktor V	33
4.15	Einteilung der Patienten in vier Gruppen anhand der Ereignisart	34
4.16	Anteil getriggertes an den gesamten Ereignissen in den Gruppen 1 bis 3	35
4.17	Häufigkeiten für eine Genmutation in mindestens einem der Faktoren V und II für die Gruppen 1 bis 3	36
4.18	Kriterien für die Zuteilung der Patienten zu einem idiopathischen, getrigger- ten, genetischen oder kombinierten Ereignis	39
4.19	Häufigkeit idiopathischer, getriggertes, genetischer und kombinierter Ereignisse	40
4.20	Alter bei Ereignis von Männern und Frauen in den Gruppen 1 bis 4	40
4.21	Faktor VIII-Werte unterschiedlicher Ereigniskategorien für einzelne Alters- gruppen	43

Abkürzungsverzeichnis

AG1	Altersgruppe 1
AG2	Altersgruppe 2
AG3	Altersgruppe 3
AG4	Altersgruppe 4
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
APC	aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BayDSG	Bayerisches Datenschutzgesetz
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
EK0	Ereigniskategorie 0
EK1	Ereigniskategorie 1
EK2	Ereigniskategorie 2
EU	Europäische Union
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin-Konzentration
HDL	High Density Lipoproteins
HK	Hämatokrit
INR	International Normalized Ratio
km	Kilometer
LDL	Low Density Lipoproteins
LE	Lungenembolie(n)
n. Chr.	nach Christus
NMH	Niedermolekulares Heparin
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase Kettenreaktion

Abkürzungsverzeichnis

SQL	Structured Query Language, eine Datenbanksprache
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VKA	Vitamin K-Antagonisten
VTE	venöse Thromboembolie(n)
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Schramm danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung eine Dissertation durchführen zu dürfen.

Ich bedanke mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Michael Spannagl für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas sowie seine Unterstützung und enorme Erfahrung, die bei der Durchführung dieser Doktorarbeit eine große Hilfe waren.

Mein persönlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Harald Krebs, B.Sc. für seine ausgezeichnete Betreuung und fortwährende Unterstützung während der gesamten Arbeit. Für seine kontinuierlichen Ermutigungen bin ich ihm sehr zu Dank verpflichtet.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Uniklinik München für ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft sowie den Mitarbeitern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main für die Überlassung des medizinischen Dokumentationssystems „Feather“.

Ebenfalls gilt mein Dank Harald Graul für seine Hilfe bei der Pflege der Datenbank.

Auch danke ich allen Patienten aus der hämostaseologischen Ambulanz für ihre Teilnahme an dieser Untersuchung.

Meinen Eltern Maria und Franz, meinem Bruder Stefan und meiner Freundin Julia sowie ihren Eltern möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus ganz besonders danken.

Prof. Dr. Katja Radon danke ich für ihr Seminar „Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten“, in dem sie wertvolle Tipps rund um das Thema „Dissertation“ geben konnte.

Zuletzt ergeht noch ein ganz spezieller Dank an Donald E. Knuth und Leslie Lamport, die mit $\text{T}_{\text{E}}\text{X}$ beziehungsweise $\text{L}_{\text{A}}\text{T}_{\text{E}}\text{X}$ ein hervorragendes und extrem zuverlässig funktionierendes Textsatzsystem entwickelt haben. Für das Verfassen einer Dissertation stellte sich dieses als enorme Hilfe dar.