

Aus dem Institut für klinische Chemie
(Direktor: Prof. Dr. med. Ralf Junker)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss der Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-G20210A-
Mutation, erhöhter Lipoprotein(a)- und Faktor VIII-
Plasmaspiegel und des Geschlechtes auf das Erst- und
Wiederauftreten venöser Thrombosen im Erwachsenenalter in
einer norddeutschen Kohorte**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Max Malte Köther

aus Heide

Kiel (2019)

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ralf Junker

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Susanna Nikolaus

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 30.04.2021

gez.: Prof. Dr. Matthias Laudes
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhalt

Glossar.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Hämostaseologie	1
1.2. Gerinnungssystem.....	1
1.2.1. Zelluläre Hämostase	2
1.2.2. Plasmatische Hämostase.....	3
1.2.3. Regulation der Gerinnung	5
1.2.4. Fibrinolyse	7
1.3. Venöse Thrombosen	8
1.3.1. Pathogenese venöser Thrombosen.....	9
1.3.2. Risikofaktoren venöser Thrombosen	10
1.3.3. Hereditäre Risikofaktoren	10
1.3.4. APC-Resistenz und Faktor-V-Leiden-Mutation.....	10
1.3.5. Prothrombinmutation G20210A	11
1.3.6. Antithrombinmangel	11
1.3.7. Protein C-Mangel.....	12
1.3.8. Protein S-Mangel.....	12
1.3.9. Erhöhte FVIII-Spiegel	13
1.4. Lipoprotein(a).....	13
1.4.1. Erworbene Risikofaktoren.....	14
1.4.2. Immobilisation.....	14
1.4.3. Operation	15
1.4.4. Orale Kontrazeptiva.....	15
1.4.5. Rauchen.....	16
1.4.6. Adipositas	16
1.4.7. Maligne Neoplasien.....	16
1.4.8. Antiphospholipidsyndrom.....	17
2. Methoden.....	18
2.1. Ethikvotum	18
2.2 Studiendesign	18
2.2. Kohorten (Ein- und Ausschlusskriterien).....	18
2.2.1. Indexpatienten	18
2.2.2. Kontrollkollektiv	19
2.3. Erfassung der Daten	19

2.4 Erfassung der Laborparameter.....	19
2.4.1. Genetische Parameter.....	20
2.4.2. Faktor VIII	20
2.4.3. Von-Willebrand-Faktor-Antigen.....	20
2.4.4. Lipoprotein(a).....	20
2.5. Statistische Methoden	20
2.5.1. Deskriptive Statistik.....	21
2.5.2. Median	21
2.5.3. Mittelwert	21
2.5.4. Perzentile.....	21
2.5.5. Nichtparametrische Statistik.....	21
2.6. Testverfahren	21
2.6.1. Mann-Whitney-U-Test.....	21
2.6.2. Chi-Quadrat Test	22
2.6.3. Logistische Regression.....	22
2.6.4. Odds Ratio	22
2.6.5. Überlebenszeitanalyse	23
2.6.6. Kaplan-Meier-Verfahren	23
2.6.7. Log-Rank-Test.....	23
2.6.8. Cox-Regression	23
3. Ergebnisse	25
3.1. Primäres Studienziel.....	25
3.1.1. Merkmale des Kollektivs	25
3.1.2. Deskriptive Analyse des Kollektivs	27
3.1.3. Logistische Regression.....	28
3.2. Sekundäres Studienziel	29
3.2.1. Merkmale des Studienkollektivs	29
3.2.2. Deskriptive Analyse	30
3.2.3. Logistische Regression.....	31
3.2.4. Cox-Regression	32
3.2.5. Kaplan-Meier-Verfahren	33
4. Diskussion.....	35
5. Zusammenfassung.....	40
6. Literaturverzeichnis.....	41
Danksagung	48

Glossar

- ADP:** Adenosindiphosphat
- APC:** aktiviertes Protein C
- Apo(a):** Apolipoprotein(a)
- APS:** Antiphospholipidsyndrom
- ASS:** Acetylsalicylsäure
- AVT:** Armvenenthrombose
- BVT:** Beckenvenenthrombose
- DOAK:** Direkte orale Antikoagulantien
- F:** Faktor
- FVLM:** Faktor-V-Leiden-Mutation
- HR:** Hazard Ratio
- LAE:** Lungenarterienembolie
- LMWH:** *Low molecular weight heparine*
- Lp(a):** Lipoprotein(a)
- Mi:** Myokardinfarkt
- OR:** Odds Ratio
- OVT:** Oberschenkelvenenthrombose
- PAI:** Plasminogen activation inhibitor
- PAT:** Pfortaderthrombose
- pAVK:** periphere arterielle Verschlusskrankheit
- PC:** Protein C
- PCR:** *polymerase chain reaction*
- PS:** Protein S
- ST:** Schlaganfall
- SVT:** Sinusvenenthrombose
- TAFI:** *thrombin-activated fibrinolyses inhibitor*
- TBP:** Thrombophlebitis
- TF:** *tissue factor*
- TFPI:** *tissue factor pathway inhibitor*
- TIA:** Transitorisch ischämische Attacke

t-PA: tissue-type Plasminogenaktivator

TVT: tiefe Venenthrombose

u-PA: urokinase-typ Plasminogenaktivator

UVT: Unterschenkelvenenthrombose

VTE: venöse Thrombembolie

vWF: von-Willebrand-Faktor

ZVT: Zentralvenenthrombose

1. Einleitung

Das Gerinnungssystem ist ein weites, komplexes Feld der Medizin und wird seit fast 200 Jahren durchgehend erforscht. Trotzdem sind bis heute nicht alle Zusammenhänge vollständig verstanden und es konnten nur Teilbereiche dieses Systems beleuchtet werden.

In der folgenden Arbeit wird der Zusammenhang zwischen verschiedenen, in die Gerinnung involvierter, Faktoren und dem Krankheitsbild der tiefen Venenthrombose, sowie ihrem möglichen Einfluss auf das Wiederauftreten einer venösen Thrombose untersucht.

1.1. Hämostaseologie

Die Lehre der Hämostaseologie beschreibt das Zusammenspiel aller Komponenten, die zu einer Blutstillung, der Hämostase, beitragen. Dazu gehören die Faktoren der plasmatischen Gerinnung, die Thrombozyten, die Fibrinolyse, die Gefäße und der Fluss des Blutes an sich.

Bereits im Jahre 1847 erkannte Rudolf Virchow, dass der Thrombose wahrscheinlich ein nicht funktionierendes Zusammenspiel zwischen den Gefäßen, dem Blutfluss und dem Blut zugrunde liegt (Pötzsch u. Madlener 2010).

Über die Jahre hat sich durch die Weiterentwicklung der Technologien das Wissen über das Gerinnungssystem immer mehr erweitert und vertieft.

So konnten im Jahre 1973 durch Jaffe et al. das erste Mal Endothelzellen in einer Kultur isoliert werden und für die Forschung genutzt werden (Jaffe et al. 1973).

In der heutigen Zeit kann die Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen durch die Möglichkeit von RNA- und DNA-Analyse noch detaillierter untersucht werden und ermöglicht so nicht nur eine symptom-, sondern auch ursachenorientierte Behandlung (Pötzsch u. Madlener 2010).

In den folgenden Abschnitten werden die oben genannten Prinzipien und Prozesse dieses komplexen Systems vorgestellt, um einen Überblick über den heutigen Stand der Forschung und die in den letzten fast 200 Jahren erlangten Erkenntnisse zu ermöglichen.

1.2. Gerinnungssystem

Das Gerinnungssystem besteht aus vielen verschiedenen Komponenten, die in einem dynamischen Austausch für adäquaten Blutfluss sorgen. In einem gesunden Blutgefäß soll die Bildung von Thromben vermieden werden. Bei einer Verletzung soll jedoch der unkontrollierte Verlust von Blut durch die Bildung eines Thrombus gestoppt werden.

Dabei unterscheidet man die zelluläre und plasmatische Gerinnung, sowie die Regulation der Hämostase und die Fibrinolyse (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.2.1. Zelluläre Hämostase

Die zelluläre Hämostase beschreibt den Anteil im Gerinnungssystem, der vor allem durch die Thrombozyten und den von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt wird. Die hier ablaufende Kaskade reagiert direkt auf Verletzungen und wird deswegen in einigen Literaturquellen auch als primäre Gerinnung bezeichnet. Obwohl, genau genommen, die plasmatische Gerinnungskaskade parallel abläuft und deswegen diese Bezeichnung ungenau ist (Pötzsch u. Madlener 2010).

Im Blut zirkulieren, neben vielen anderen Zellen und Proteinen, Thrombozyten und der vWF. Ist es nun zu einer Verletzung der Gefäßwand und somit des Endothels gekommen, muss diese geheilt werden. Da Thrombozyten unter hohem Scherstress nicht direkt an der Gefäßwand anheften können, brauchen sie einen „Vermittler“ (Pötzsch u. Madlener 2010). Als dieser dient der von-Willebrand-Faktor, der als globuläres Protein im Plasma vorhanden ist. Der vWF kann an die durch die Verletzung freigelegte extrazelluläre Matrix binden, wird dann durch den vorherrschenden Scherstress langezogen und bietet dadurch den Thrombozyten Bindungsstellen, um an der Gefäßwand anzuhafte (s. Abb. 1) (Pötzsch u. Madlener 2010; Schneider et al. 2007).

Ist eine Grundlage für die Thrombozyten geschaffen, binden diese über einen speziellen Rezeptorkomplex am vWF und werden dadurch aktiviert (Pötzsch u. Madlener 2010).

In aktivierten Thrombozyten werden mehrere gerinnungsfördernde Prozesse ausgelöst. Zum einen verändern sie ihre Struktur, der so genannte „*shape change*“, zum anderen werden verschiedene Mediatoren ausgeschüttet, darunter Thromboxan A₂, ADP und Thrombin (Pötzsch u. Madlener 2010; Li et al. 2010). Thrombin stellt einen wichtigen Schnittpunkt zwischen der plasmatischen Gerinnung und der zellulären Hämostase dar. Denn Thrombin wird in der zeitgleich gestarteten plasmatischen Hämostase gebildet und übt einen G-Protein vermittelten, aktivierenden Einfluss auf die Thrombozyten aus (Li et al. 2010).

Durch diese Prozesse werden an der Thrombozytenmembran weitere Bindungsstellen freigegeben, die es ermöglichen die Plasmaproteine Fibrinogen und vWF zu binden und dadurch eine Quervernetzung der Thrombozyten herzustellen, die den Thrombus weiter wachsen lässt und ihn stabilisiert (Pötzsch u. Madlener 2010).

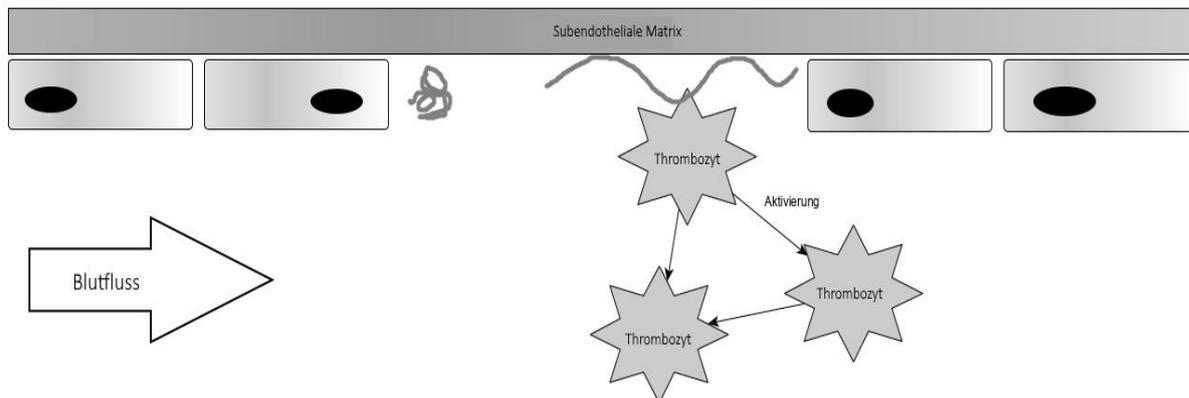


Abbildung 1: Aktivierung der Thrombozyten durch den von-Willebrand-Faktor. Der vWF wurde durch den vom Blutfluss erzeugten Scherstress ausgedehnt und haftet an der freigelegten subendothelialen Matrix. (Abbildung modifiziert nach Pötzsch u. Madlener (2010) – Hämostaseologie S.8)

1.2.2. Plasmatische Hämostase

Die plasmatische Hämostase stellt den zweiten Teil des komplexen Gerinnungssystems dar.

Die Hauptakteure dieses Systems sind keine zellulären Komponenten, sondern vor allem im Plasma befindliche Proteine, beziehungsweise Enzymkomplexe. Diese verschiedenen Proteine bilden eine sich selbst verstärkende Kaskade, die in einer gemeinsamen Endstrecke mündet (Pötzsch u. Madlener 2010).

Die dreizehn Gerinnungsfaktoren (s. Abb. 2) sind mit römischen Zahlen benannt, die sich nicht auf die Reihenfolge ihrer Aktivierung beziehen, sondern auf das Jahr ihrer Entdeckung. Dabei ist zu beachten, dass die aktive Form eines Faktors im Folgenden mit dem Suffix „a“ benannt wird (Pötzsch u. Madlener 2010).

Die plasmatische Gerinnung läuft, wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, parallel zur zellulären Gerinnung ab.

Aktiviert wird dieser Anteil der Gerinnung entweder über den aus verletztem Gewebe freigesetzten Tissue Faktor (TF, FIII), der zusammen mit FVIIa einen so genannten extrinsischen Tenase-Komplex bildet.

Der extrinsische Tenase-Komplex aktiviert FX, der wiederum FII (Prothrombin) aktiviert. Außerdem

wird FIX durch den Tenase-Komplex aktiviert.

Ein sehr wichtiger Schritt ist die Aktivierung von Faktor II, da dieser eine starke Amplifizierung der Kaskade auslöst (Pötzsch u. Madlener 2010).

Faktor IIa (Thrombin) aktiviert Faktor V, VIII und IX, die wiederum dazu führen, dass mehr Thrombin aus Prothrombin gebildet wird. Außerdem führt Thrombin zu einer weiteren Aktivierung der bereits vorhandenen Thrombozyten (Monroe u. Hoffman 2006).

Das Thrombin hat zwei weitere essentielle Funktionen, nämlich die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin und die Umwandlung von FXIII zu FXIIIa.

Dieser Faktor XIIIa verknüpft das von Thrombin gebildete Fibrin mit kovalenten Bindungen, um somit dem Thrombus weiter zu stabilisieren (Pötzsch u. Madlener 2010; Monroe u. Hoffman 2006).

Durch das Zusammenspiel des zellulären und plasmatischen Weges entsteht ein funktioneller Thrombus, der das Gefäß abdichtet.

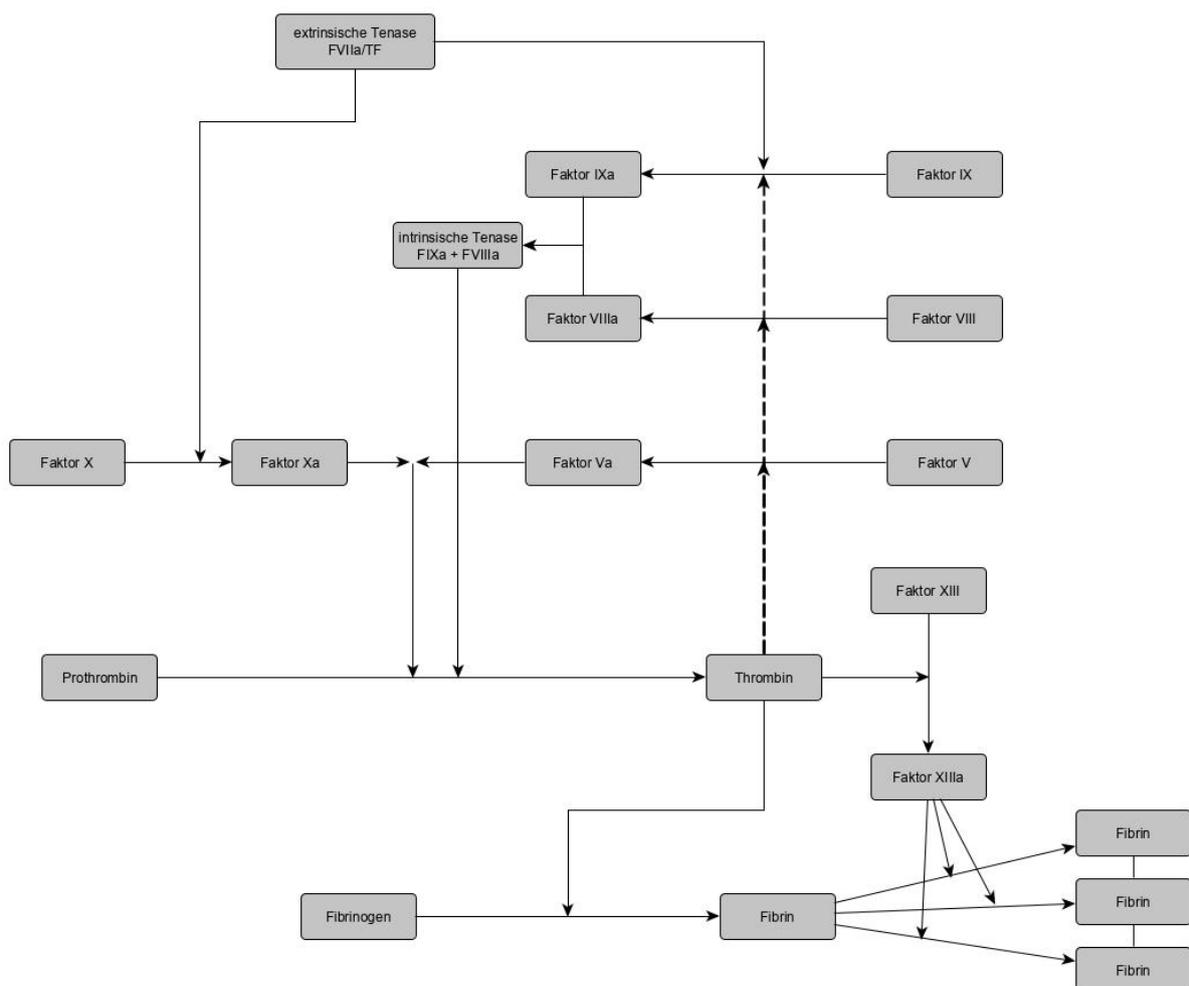


Abbildung 2: Darstellung der Gerinnungskaskade (Abbildung modifiziert nach Pötzsch u. Madlener (2010) – Hämostaseologie S.10)

1.2.3. Regulation der Gerinnung

In den vorangegangenen Abschnitten wurde erläutert, wie eine Gefäßwandverletzung durch einen Thrombus verschlossen werden kann. Es ist entscheidend, dass dieser Prozess einer strengen Regulation unterliegt, um zu verhindern, dass statt einer lokalen Läsion das komplette Gefäß verschlossen wird. Im folgenden Kapitel sollen diese Regulationsmechanismen erläutert werden.

Die Regulation der Thrombusbildung (s. Abb. 3) liegt vor allem in der Hand von vier Systemen, die an verschiedenen Punkten in den Kaskaden ansetzen. Dazu gehört der „*tissue-factor-pathway-inhibitor*“-Mechanismus (TFPI-Mechanismus), das Thromboxan-Prostazyklin-System, das Antithrombin-Heparin-System und das Protein C-System (Pötzsch u. Madlener 2010).

Der TFPI-Mechanismus reguliert in einem frühen Stadium der Hämostase die Gerinnungskaskade, und zwar indem er direkt den Tenase-Komplex aus FVIIa und dem Tissue Faktor inhibiert. Dazu bindet der TFPI-Komplex an den aktivierten Faktor X, um dann wiederum an den FVII/TF-Komplex zu binden und diesen zu inaktivieren (Lwaleed u. Bass 2006).

Das Antithrombin-Heparin-System spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Regulation der Gerinnung. Antithrombin gehört zu der Familie der Serinproteaseinhibitoren und benötigt, um seine Funktion zu entfalten, den Kofaktor Heparin, der aus diesem Grund medizinisch zur iatrogenen Regulation der Gerinnung eingesetzt wird. Antithrombin inhibiert in Kooperation mit Heparin die Faktoren Xa und IIa und greift somit in kritische Schritte der plasmatischen Gerinnung ein (Quinsey et al. 2004; Pötzsch u. Madlener 2010).

Protein C (PC) hat die Fähigkeit Faktor Va und VIIIa zu inaktivieren. Dazu muss PC durch einen am Endothel gebundenen Komplex aus Thrombin und Thrombomodulin aktiviert werden, um dann mit dem Kofaktor Protein S die Faktoren VIIIa und Va in ihre inaktive Form zu überführen (Dahlbäck u. Villoutreix 2005). Interessanterweise dient FV in diesem Weg auch als Kofaktor des aktivierten Protein C (APC), um FVIIIa zu inaktivieren. Er weist also sowohl gerinnungsfördernde, als auch gerinnungshemmende Eigenschaften auf (Dahlbäck 2005).

Neben der Inhibition der plasmatischen Gerinnungsfaktoren ist ein wichtiger Punkt in der Steuerung der Hämostase die Regulation der Thrombozytenaktivität.

Da Thrombin die Thrombozyten aktiviert, wird durch die Thrombin-beeinflussenden Mechanismen bereits indirekt die Aktivierung der Thrombozyten reguliert.

Des Weiteren spielt auch hier das Endothel eine wichtige Rolle, da es mit Prostazyklin einen Gegenspieler zum aktivierenden Thromboxan A₂ produziert (Pötzsch u. Madlener 2010). Außerdem bauen endothelständige ADPasen das ebenfalls aktivierende ADP ab und endotheliale Heparine fördern die Funktion des Antithrombin-Heparin-Systems (Monroe u. Hoffman 2006).

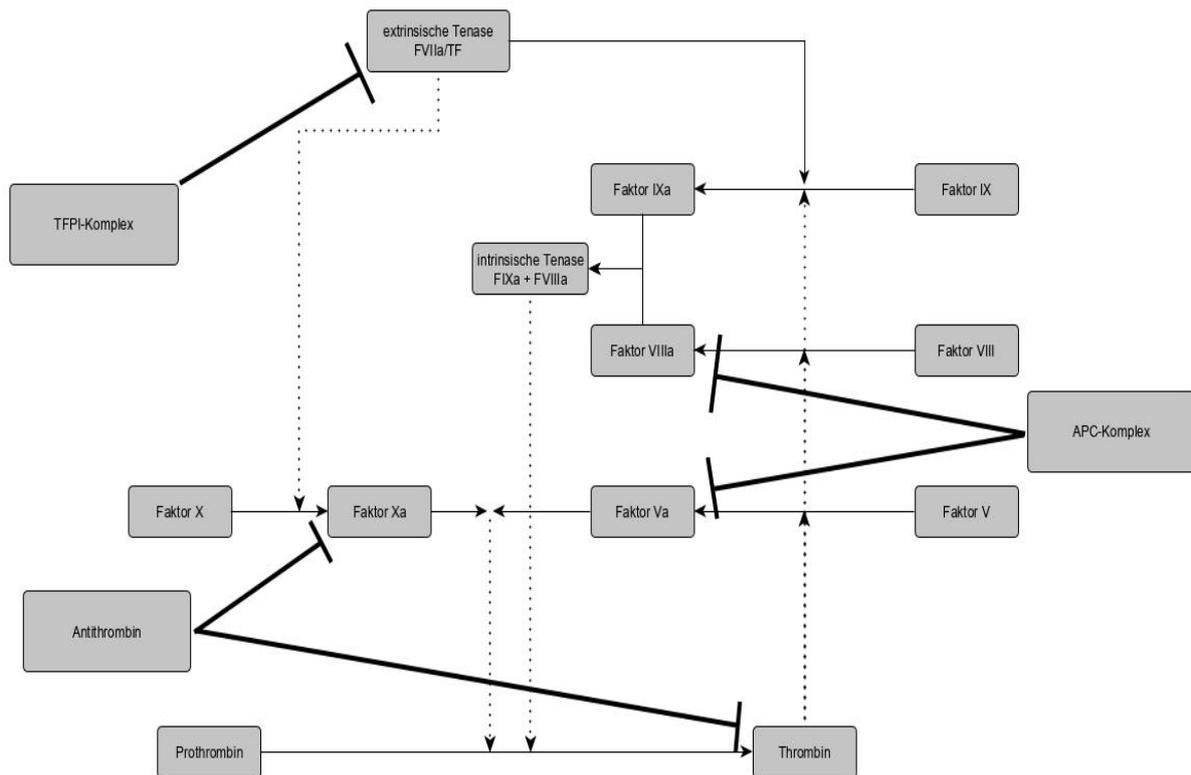


Abbildung 3: Darstellung der wesentlichen Regulationsmechanismen der Gerinnungskaskade. (Abbildung modifiziert nach Pötzsch u. Madlener (2010) – Hämostaseologie S.10-11)

1.2.4. Fibrinolyse

Auch die Fibrinolyse ist ein wichtiger Prozess in der Kontrolle der Gerinnung. Anders als die vorher genannten Mechanismen verhindert die Fibrinolyse nicht den Aufbau eines Thrombus, sondern hat das Ziel den Fibrinthrombus abzubauen (Pötzsch u. Madlener 2010).

Der Hauptakteur ist das Plasminogen, das zu Plasmin aktiviert werden muss. Plasmin ist eine Serinprotease, deren Hauptsubstrat Fibrin ist und dieses abbaut (Pötzsch u. Madlener 2010).

Die Aktivierung des Plasminogens kann in zwei Komponenten aufgeteilt werden, die intra- und extravasale Fibrinolyse.

Plasminogen kann durch den Gewebeplasminaktivator (t-PA) im Zusammenspiel mit Fibrin als Kofaktor aktiviert werden. Der t-PA wird von verschiedenen Zellen produziert, wobei für die Blutgerinnung die Produktion durch das Endothel entscheidend ist, da der hier produzierte t-PA direkt in das Blutplasma sezerniert werden kann.

Der zweite Weg ist die fibrinunabhängige Aktivierung durch die Urokinase (u-PA). Im Gegensatz zur t-PA wird u-PA vor allem von Makrophagen und Monozyten im Gewebe produziert und ist deswegen vor allem für den extravasalen Weg verantwortlich (Pötzsch u. Madlener 2010; Chapin u. Hajjar 2015).

Auch dieses System muss durch Gegenspieler reguliert werden, damit es wie bei der Thrombusbildung nicht zu einer überschießenden Reaktion kommt.

Als Gegenspieler dienen hauptsächlich drei Protease Inhibitoren, nämlich Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI) I und II, α_2 -Antiplasmin und die Carboxypeptidase „*thrombin-activated fibrinolysis inhibitor*“ (TAFI) (Chapin u. Hajjar 2015).

PAI-I entfaltet seine Wirkung in dem er t-PA und u-PA inaktiviert und somit die Bildung von Plasmin reduziert, beziehungsweise verhindert. Denselben Mechanismus nutzt PAI-II. Allerdings wirkt dieser Plasminogenaktivatorinhibitor nur an der Urokinase und ist in der Bedeutung für die Regulation der Fibrinolyse nachrangig im Vergleich zu PAI-I (Pötzsch u. Madlener 2010). Während die PAI die Entstehung von Plasmin verhindern (s. Abb. 4), inaktiviert α_2 -Antiplasmin Plasmin direkt und reguliert so den Prozess der Fibrinolyse (Chapin u. Hajjar 2015).

Als letzter Regulator greift der TAFI in die Fibrinolyse ein. Dieser Inhibitor wird unter anderem über Thrombin und Thrombomodulin aktiviert und führt zu einer verringerten Aktivierung von Plasminogen und somit zu einer Kontrolle der Fibrinolyse (Chapin u. Hajjar 2015; Pötzsch u. Madlener 2010).

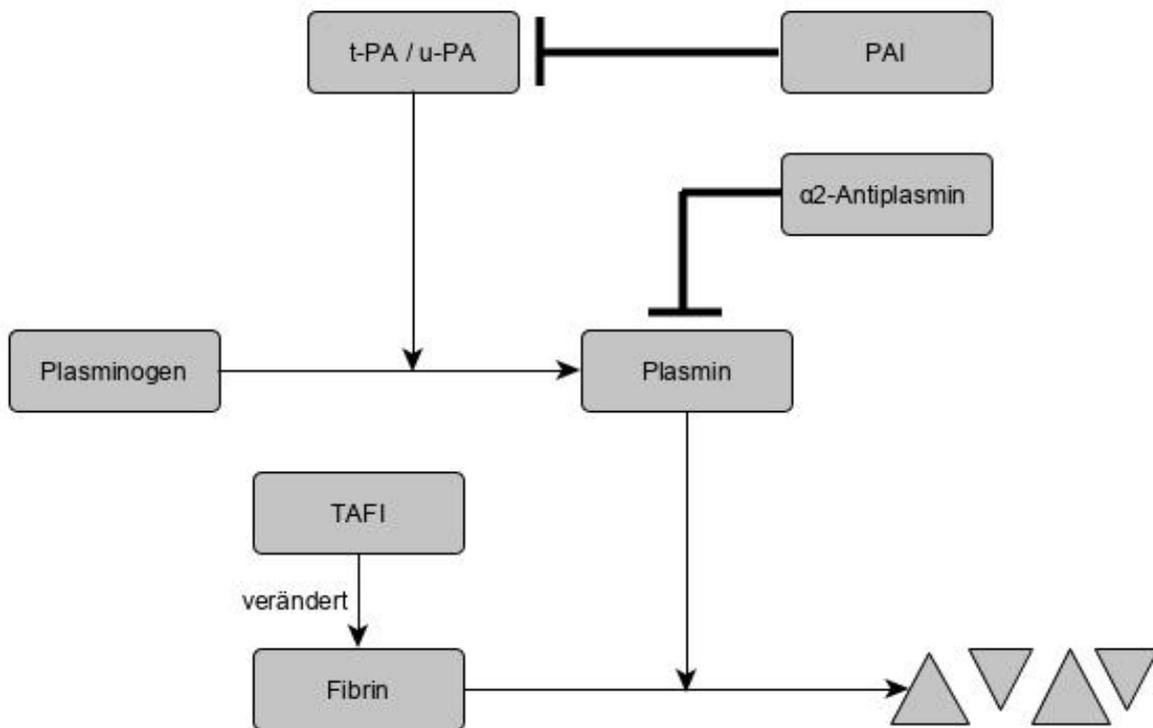


Abbildung 4: Ablauf der Fibrinolyse mit Darstellung ihrer Regulation.

PAI: Plasminogenaktivatorinhibitor; TAFI: thrombin aktiviertes Fibrinolyseinhibitor; t/u-PA: tissue-type und urokinase-typ Plasminogenaktivator (Abbildung modifiziert nach Pötzsch u. Madlener (2010) – Hämostaseologie S.11)

1.3. Venöse Thrombosen

Venöse Thrombosen sind definiert als kompletter oder partieller Verschluss des Gefäßes, verursacht durch intravasale Gerinnung mit Thrombenbildung (Pschyrembel 2014). Betrachtet man epidemiologische Daten zu venösen Thrombosen wird augenfällig, warum diese Erkrankung von großer Bedeutung für das Gesundheitssystem ist.

Das Vorliegen einer tiefen Venenthrombose (TVT) wird häufig nicht erkannt, da viele TVT ohne klinische Symptome verlaufen (Cohen et al. 2007). Neben der Gefahr für ein postthrombotisches Syndrom, einer in 20 bis 50% der Fälle auftretenden Komplikation, die unter anderem mit Schmerzen, Schwellung und Hautveränderungen einhergeht, besteht auch die Gefahr, dass eine Lungenarterienembolie (LAE) entsteht (Rabinovich u. Kahn 2017; Cohen et al. 2007).

Insgesamt gehen venöse Thrombosen mit einer hohen Mortalität und Morbidität einher (Pötzsch u. Madlener 2010). Die 30-Tages Mortalität für tiefe Venenthrombosen alleine beträgt 5,5% und für Lungenarterienembolien 28% (Heit et al. 2001).

Einer Studie aus dem Jahr 2007 nach traten in sechs EU-Staaten (Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Schweden, Italien und Spanien) insgesamt 465.715 tiefe Venenthrombosen, sowie 295.982 Lungenarterienembolien innerhalb eines Jahres auf. Laut dieser Studie waren 370.012 Todesfälle mit dieser Erkrankung assoziiert und 395.673 Patienten zeigten ein postthrombotisches Syndrom (Cohen et al. 2007).

Die Inzidenz für TVT liegt in Deutschland bei 90 bis 130 auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Allerdings verändern sich die Häufigkeiten deutlich, wenn hospitalisierte Patienten betrachtet werden. Dort liegt die Prävalenz von TVT zwischen 10 bis 20% bei Patienten der Inneren Medizin und 60 bis 80% bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2015).

Venöse Thrombosen sind eine häufige und potenziell tödliche Erkrankung. Aufgrund dieser Tatsache wurden über die Jahre viele verschiedene mögliche Ursachen für das Auftreten einer Thrombose identifiziert. Im Folgenden werden deswegen kurz die Pathogenese und die wichtigsten Risikofaktoren näher erläutert.

1.3.1. Pathogenese venöser Thrombosen

Eingangs wurde Rudolph Virchow genannt, der bereits im 19. Jahrhundert die Pathophysiologie von Thrombosen untersuchte. Auch heute haben seine Erkenntnisse noch Gültigkeit und werden zu Ehren seiner Person „Virchow-Trias“ genannt.

Die Virchow-Trias besteht aus einer Schädigung des Gefäßendothels (z.B. durch Entzündung), einer verringerte Flussgeschwindigkeit des Blutes (z.B. durch Immobilisation) und einer veränderten Zusammensetzung des Blutes (z.B. Hyperkoagulabilität) (Pschyrembel 2014).

Besonders anfällig für die Faktoren der Virchow-Trias sind die tiefen Beinvenen der Unterschenkel, wo die meisten Thrombosen ihren Ursprung nehmen und sich von dort nach proximal ausbreiten (Nicolaidis et al. 1971).

Die Lungenarterienembolie ist häufig eine Folge einer peripheren Thrombose, bei der sich ein Koagel löst, über das venöse System in das rechte Herz gelangt und von dort in die Lungenstrombahn befördert wird, wo er, je nach Größe, weiter proximal oder distal eine Lungenarterie verschließt (Pötzsch u. Madlener 2010). Dieser Verschluss kann zu einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf führen und dadurch das rechte Herz übermäßig stark, je nach Größe des Thrombus bis zum Rechtsherzversagen, belasten (Pschyrembel 2014).

1.3.2. Risikofaktoren venöser Thrombosen

Seit Virchow die Trias beschrieben hat, wurde in großem Maßstab Forschung betrieben, um die Ursachen venöser Thrombosen genauer zu verstehen. Dabei wurde festgestellt, dass diese Erkrankung multifaktorielle Ursachen hat.

Die bisher erkannten Risikofaktoren werden in der Regel in zwei Gruppen unterteilt, die erblichen (hereditären) und erworbenen Risikofaktoren (Rosendaal 1999).

1.3.3. Hereditäre Risikofaktoren

Ein wichtiger Baustein im Verständnis der Pathophysiologie venöser Thrombosen ist der Fortschritt im Erkennen vererbbarer Erkrankungen, die in hohem Maße in der Bevölkerung vorkommen und somit einen wichtigen Teil der multikausalen Entstehung dieser Erkrankung darstellen. Im Folgenden werden die für diese Arbeit wichtigen hereditären Risikofaktoren kurz dargestellt und ihre Bedeutung erläutert.

1.3.4. APC-Resistenz und Faktor-V-Leiden-Mutation

Die Resistenz gegen die aktivierte Form des Protein C (APC) führt dazu, dass Faktor Va nicht mehr effizient inaktiviert werden kann und somit ein Schritt der Gerinnungsregulierung verlangsamt wird. Die häufigste Ursache für eine APC-Resistenz ist die Faktor-V-Leiden-1691 G>A Mutation (FVLM). Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation in dem für Faktor V codierenden Gen. An der Stelle 1691 des Gens ist ein Guanin durch Adenin ersetzt, was dazu führt, dass das aktivierte Protein C eine verminderte Affinität zu aktiviertem Faktor V hat (Bertina et al. 1994).

Die Prävalenz dieser Mutation in der europäischen Bevölkerung beträgt etwa 4,4% (Rees et al. 1995). Diese Mutation wird in 20% der Patienten, die eine venöse Thrombose erlitten haben, gefunden (Nicolaes u. Dahlbäck 2002).

Das Risiko eine tiefe Venenthrombose zu erleiden, ist durch diese Mutation in der heterozygoten Form etwa um das 6,6-fache und in der homozygoten Form um das 80-fache im Gegensatz zu Nicht-Merkmalsträgern erhöht (Nicolaes u. Dahlbäck 2002; Rosendaal et al. 1995).

Des Weiteren ist zu beachten, dass das Risiko für eine Thrombose sich durch zusätzliche Risikofaktoren, zum Beispiel die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, um das 30- (heterozygot) beziehungsweise über 100-fache (homozygot) steigern kann (Vandenbroucke et al. 1994). Weitere zusätzliche genetische Risikofaktoren, wie die Prothrombinmutation G20210A, Antithrombin-, Protein C- oder S-Mangel erhöhen das Risiko für eine Thrombose deutlich im Gegensatz zu einer FVLM alleine (Nicolaes u. Dahlbäck 2002; Pötzsch u. Madlener 2010).

Die genannten hereditären Risikofaktoren werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

1.3.5. Prothrombinmutation G20210A

Ein weiterer angeborener Risikofaktor mit hoher Prävalenz, der zweithöchsten nach der FVLM, in der Bevölkerung ist die Prothrombinmutation G20210A (Pötzsch u. Madlener 2010). Die Prävalenz für diese Mutation beträgt weltweit im Durchschnitt etwa 2% (Rosendaal et al. 1998).

Durch diese Veränderung wird in der 3'-UT-Region des Prothrombin-Gens, einer nicht translatierten Region des Gens, ein Guanin durch ein Adenin ersetzt. Diese Regionen sind häufig für die Steuerung der Translation, Transkription oder für die Stabilität der mRNA zuständig. Diese Veränderung führt in Merkmalsträgern zu erhöhten Plasmakonzentrationen des Prothrombins. Träger dieser Mutation haben ein 2,8-faches Risiko für eine Thrombose im Vergleich zu Personen ohne diese Mutation (Poort et al. 1996). Tritt dieses Merkmal zusammen mit der heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation auf steigt das Risiko für eine Thrombose sogar auf 20 % (Emmerich et al. 2001).

1.3.6. Antithrombinmangel

Antithrombin dient der Regulation von Faktor IIa und Xa. Diesem 53 kDa großen Molekül steht eine wichtige Rolle in der Gerinnung zu, wie eine Studie mit Knockout-Mäusen zeigt, die nahezu alle bereits im Mutterleib an Thrombosen versterben (Ishiguro et al. 2000).

Der erbliche Antithrombinmangel kann in zwei Gruppen unterteilt werden. Einerseits den quantitativen Mangel, Subtyp I, andererseits den qualitativen Mangel, Subtyp II (Lane et al. 1996). Subtyp I führt durch verschiedene Mutationen letztendlich zu einer verminderten Produktion des funktionierenden Moleküls, was sich in geringeren Plasmaspiegeln des Antithrombins niederschlägt (Ambruso et al. 1982).

Bei Subtyp II wird ein nicht voll funktionsfähiges Molekül produziert. Im Gegensatz zu Subtyp I sind hier die Plasmaspiegel nicht verringert. Dieser Subtyp kann zusätzlich noch in die Art des Defektes unterteilt werden. Es können die Heparinbindungsstelle oder das reaktive Zentrum betroffen sein oder durch pleiotrope Effekte eine verminderte Funktion auftreten (Lane et al. 1996).

Diese Defekte werden autosomal-dominant vererbt und treten mit unterschiedlicher Häufigkeit in der Bevölkerung auf. Für Subtyp I beträgt die Prävalenz in der Bevölkerung etwa 1 : 5000 und für Subtyp II etwa 1 : 500 (Tait et al. 1994).

Des Weiteren ist zu beachten, dass das Risiko für das Auftreten einer tiefen Venenthrombose durch einen Antithrombinmangel steigt. Das jährliche Risiko für das Auftreten einer ersten tiefen Venenthrombose beträgt 1-2% und die Odds Ratio für ein Rezidiv beträgt 2,1 (95% CI: 0,2 – 4,0) (Croles et al. 2018).

Weiterhin muss ein Antithrombinmangel nicht unbedingt genetische Ursachen haben, sondern kann erworben sein. Für einen erworbenen Antithrombinmangel werden verschiedene Ursachen wie eine Synthesestörung in der Leber, ein nephrotisches Syndrom, Sepsis, Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass, Schwangerschaft und verschiedene Medikamente diskutiert (Damus u. Wallace 1975; Kauffmann et al. 1978; Maclean u. Tait 2007; Weenink et al. 1984).

1.3.7. Protein C-Mangel

Einen weiteren hereditären Risikofaktor stellt der Protein C-Mangel dar. Dieser autosomal-dominant vererbte genetische Defekt kommt mit einer Prävalenz von 1 : 500 in der Bevölkerung vor (Tait et al. 1995). Durch diese Veränderung des Protein C-Gens haben betroffene Personen eine Odds Ratio von 7,3 (95% CI: 2,9 – 18,4) für das erste Auftreten einer tiefen Venenthrombose (Martinelli et al. 1998).

Wie auch den Antithrombinmangel kann man den Protein C-Mangel in zwei Subtypen untergliedern, die durch ähnliche Kriterien bestimmt werden.

Subtyp I führt zu erniedrigten Plasmaspiegeln bei erhaltener Aktivität des Protein C. Subtyp II dagegen zeigt normale Plasmaspiegel, weist aber eine geringere Aktivität auf (Pötzsch u. Madlener 2010; Lind et al. 1997).

Auch in diesem Fall ist es ebenfalls möglich einen erworbenen Protein C-Mangel zu erleiden. Dabei spielen vor allem verschiedene Erkrankungen wie Sepsis oder Leberversagen eine Rolle (Kreutzberg 2002).

1.3.8. Protein S-Mangel

Aufgrund seiner vorgesehenen Funktion als Kofaktor für Protein C findet durch den Protein S-Mangel im selben System der Gerinnungsregulation eine Fehlregulation statt. Wie auch Protein C ist Protein S in seiner Produktion abhängig von Vitamin K, weswegen die Plasmawerte durch Vitamin K-Antagonisten beeinflusst werden können (Esmon 1987).

Die Prävalenz für diesen Mangel ist geringer als bei den bisher vorgestellten Risikofaktoren, sie beträgt in der Bevölkerung 0,3 – 1,3% (Dykes et al. 2001). Das Risiko an einer Thrombose zu erkranken ist im Vergleich zu Nicht-Merkmalsträgern 8,5-fach erhöht (Martinelli et al. 1998).

Genauer kann der Protein S-Mangel in drei Subtypen unterteilt werden, die verschiedene Phänotypen aufweisen. Um diese Unterteilung zu verstehen, muss erwähnt werden, dass Protein S nicht nur in freier, ungebundener Form (ca. 40%) im Plasma vorliegt, sondern auch an ein C4b-binding Protein gebunden (ca. 60%) im Blut vorliegt. Für die Gerinnung von Bedeutung ist vor allem die ungebundene Form, da diese als Kofaktor für Protein C zur Verfügung steht (Rezende et al. 2004). Der erste Subtyp präsentiert sich, wie auch beim Antithrombin- und Protein C-Mangel, als

Erniedrigung des Plasmaspiegels von gebundenem und freiem Protein S bei erhaltener Aktivität des Proteins.

Subtyp II zeigt normale Plasmaspiegel, allerdings eine verringerte Aktivität des produzierten Protein S. Der dritte bekannte Subtyp ist durch normale Plasmaspiegel gekennzeichnet, wobei sich das Verhältnis zwischen freiem und gebundenem Protein S in Richtung gebundenem Protein S verschiebt und somit weniger freies Protein zur Verfügung steht (Pintao et al. 2013).

Wie auch bei Antithrombin und Protein C kann ein Protein S-Mangel durch verschiedene externe Faktoren hervorgerufen sein. Zu den auslösenden Faktoren zählen unter anderem Vitamin K-Mangel, zum Beispiel durch Vitamin K-Antagonisten möglich, Lebererkrankungen oder disseminierte intravasale Gerinnung (D'Angelo et al. 1988). Des Weiteren wurden auch während der Schwangerschaft erniedrigte Plasmakonzentrationen von Protein S nachgewiesen (Comp et al. 1986).

1.3.9. Erhöhte FVIII-Spiegel

Neben den bisher genannten Risikofaktoren wurden auch erhöhte Faktor VIII Werte als Risikofaktor für Thrombosen identifiziert. Dabei wird erhöhter Faktor VIII (≥ 150 IU/dL) in 25% der Patienten mit erster tiefer Venenthrombose gefunden und es wird vermutet, dass eine FVIII Erhöhung für insgesamt 16% der erkannten tiefen Venenthrombosen verantwortlich ist (Kamphuisen et al. 2001). Das Risiko für Patienten mit Plasmaspiegeln ≥ 150 IU/dL eine Thrombose zu erleiden ist im Gegensatz zu Patienten mit Werten < 100 IU/dL 4,8-fach erhöht (Koster et al. 1995).

Durch erhöhte Faktor VIII Werte steigt nicht nur das Risiko an einer ersten Thrombose zu erkranken, sondern es wurde auch festgestellt, dass das Risiko für ein Rezidiv deutlich steigt. Das Risiko einer weiteren Thrombose steigt pro 10 IU/dL Erhöhung des FVIII Plasmaspiegels um 1,07 (95% CI: 1,02 – 1,12) und das allgemeine Risiko eine weitere Thrombose zu erleiden war für Personen mit Plasmaspiegeln über der 90. Perzentile im Gegensatz zu Personen mit niedrigeren Werten um das 11,4-fache erhöht (Kyrle et al. 2000).

Der Thrombosen auslösende Mechanismus ist bisher nicht mit Sicherheit geklärt. Eine mögliche Theorie ist, dass erhöhte FVIII Spiegel zu einer vermehrten Aktivierung von Faktor X und somit zu einer erhöhten Synthese von Thrombin führen (Kamphuisen et al. 2001).

1.4. Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist ein Molekül heterogener Größe, von 300 – 800 kDa, das im Blutplasma gefunden werden kann. Es setzt sich aus zwei Anteilen zusammen, dem Apolipoprotein(a) (Apo(a)) und dem Apolipoprotein B-100 (Berglund u. Ramakrishnan 2004).

Durch genetische Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass für die starken interindividuellen Unterschiede in den Plasmaspiegeln eine genetische Heterogenität in dem für Apo(a) codierenden

Gen auf Chromosom 6 ursächlich ist (Scanu 1992a).

Die physiologische Funktion des Lipoprotein(a) ist bisher nicht komplett verstanden (Lanktree et al. 2010). Pathophysiologisch wurden Hinweise gefunden, dass Lp(a) die Wirkung von Plasminogen verringert, in dem es kompetitiv an Fibrinogen bindet (Scanu 1992b). Durch diese Erkenntnisse wird ein direkter Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und der Entstehung von Thromboembolien vermutet, der durch Lp(a) vermittelt wird (Depka et al. 2000).

Passend zu dieser Vermutung wurde Lp(a) als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle und Myokardinfarkte identifiziert (Erqou et al. 2009). Das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, ist für Erwachsene mit erhöhten Lp(a)-Werten etwa 1,4-fach erhöht, bei Kindern sogar um das 7-fache (Nave et al. 2015; Nowak-Göttl et al. 1999b).

Auch für das Entstehen venöser Thrombosen konnte Lipoprotein(a) als eigenständiger Risikofaktor etabliert werden.

Das Risiko eine Thrombose zu erleiden hängt dabei einerseits von der Höhe des Lp(a)-Spiegels ab. Es konnte gezeigt werden, dass die Odds Ratio für Werte > 20 mg/dL 2,0 (95% CI: 1,3 – 3,1) und für Werte über dem allgemein anerkannten Cut-Off von > 30 mg/dL 2,8 (95% CI: 1,6 – 4,9) ist.

Andererseits spielen auch andere thrombophile Risikofaktoren eine Rolle. Wenn als weiterer genetischer Risikofaktor eine Faktor-V-Mutation vorliegt, ist das Risiko eine Thrombose zu erleiden etwa um den Faktor 10 erhöht. Auch exogene Risikofaktoren können das alleinige Risiko von Lp(a) steigern, so gibt es Hinweise, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva das thrombogene Risiko von Lp(a) steigert (Depka et al. 2000).

Auch eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2017 von Dentali et al. konnte bei der Analyse von 10 Studien mit insgesamt 13541 Patienten Lp(a) als unabhängigen Risikofaktor für tiefe Venenthrombosen mit einer Odds Ratio von 1,56 (95% CI: 1,36 – 1,79) nachweisen (Dentali et al. 2017).

Über die letzten Jahre konnte so gezeigt werden, dass Lipoprotein(a) als wichtiger Bestandteil der multikausalen Entstehung tiefer Venenthrombosen zu betrachten ist.

1.4.1. Erworbene Risikofaktoren

Neben den bisher erläuterten Risikofaktoren wurden über die Jahre verschiedene erworbene, beziehungsweise nicht angeborene, Risikofaktoren identifiziert. Im folgenden Abschnitt werden die häufigsten erworbenen Risikofaktoren für eine tiefe Venenthrombose näher erläutert.

1.4.2. Immobilisation

Wie eingangs bereits erwähnt ist neben der Gefäßgesundheit und der Gerinnung der Blutfluss entscheidend für das Nichtentstehen von Thrombosen.

Es erscheint logisch, dass bei reduzierter Bewegung des ganzen Körpers oder eines Körperteils, durch beispielsweise komplette oder partielle Immobilisation (Bettlägerigkeit oder Anlage eines Gipsverbandes nach einer Fraktur), der Blutfluss reduziert wird.

Da Immobilisation nicht exakt definiert werden kann, ist es schwer exakte Risiken für diesen Faktor anzugeben (Pötzsch u. Madlener 2010).

Es gibt aber Hinweise, dass durch Immobilisation das Auftreten von Thrombosen erhöht wird. So wurde an Patienten mit einer Beinverletzung (Fraktur oder Achillessehnenverletzung) festgestellt, dass ohne eine entsprechende Prophylaxe mehr Thrombosen auftreten (Lassen et al. 2002). In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie mit einem Kollektiv aus Patienten mit Erstthrombose und gesunden Patienten aus derselben Region konnten Hinweise auf eine Assoziation von Immobilisation und Thrombosen gefunden werden (Heit et al. 2000).

Auch in einer Gruppe von älteren Patienten > 70 Jahre konnte nach Immobilisation ein deutlich erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombosen gefunden werden (Engbers et al. 2014).

Neben krankheitsbedingter Immobilisation gibt es auch Anzeichen für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer venösen Thrombose bei längeren Reisen (Wolde et al. 2003).

1.4.3. Operation

Chirurgische Eingriffe führen durch das iatrogene Beschädigen von Strukturen zu Reaktionen des Körpers. Dabei wurde festgestellt, dass es durch Operationen zum reaktiven Anstieg von FVIII und FI, zu einer Thrombozytose und weiteren reaktiven Veränderungen kommt (Haas 2004). Diese Veränderungen können auch mehrere Wochen nach der Operation erhalten bleiben und somit auch längerfristig ein erhöhtes Risiko für Thrombosen begründen (Dahl et al. 1995).

Neben dem alleinigen Risiko durch die Operation ist es wichtig zu beachten, dass andere Risikofaktoren, eventuell auch hereditärer Genese, letztendlich eine wichtige Rolle in der finalen Entstehung einer Thrombose spielen (Haas 2004). Auch die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Thromboseprophylaxe betont, dass neben dem Risiko durch den Eingriff auch weitere Risikofaktoren in Betracht gezogen werden sollten, um das absolute Risiko für den individuellen Patienten abschätzen zu können (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2015).

1.4.4. Orale Kontrazeptiva

Im Jahr 1961 gab es erste Hinweise, dass die neu eingeführte Antibabypille das Risiko für Thrombosen erhöht (Jordan u. Anand 1961).

Weitere Studien bestätigen, dass durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko eine tiefe Venenthrombose zu erleiden steigt. Je nach Studie und verwendetem Präparat wird von einem 2- bis

6-fachen Risiko berichtet (1995; Farmer et al. 1997; Lidegaard et al. 2002).

Liegt zusätzlich ein hereditärer Risikofaktor vor, steigt die Gefahr noch einmal deutlich an.

Insbesondere die Faktor-V-Leiden-Mutationen wurden in diesem Zusammenhang gut untersucht und zeigen in Kombination ein 30- (Heterozygote FVLM) bis 100-fach (homozygote FVLM) erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Thrombose (Vandenbroucke et al. 1994).

1.4.5. Rauchen

Nikotinabusus ist als Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen allgemein anerkannt (Pötzsch u. Madlener 2010). Für venöse Thrombosen ist die Studienlage widersprüchlich, aber es gibt Hinweise, dass Rauchen die Wahrscheinlichkeit eine TVT zu erleiden, erhöht und somit eine Schnittmenge zwischen arteriellen und venösen Risikofaktoren darstellt (Anand 2017).

1.4.6. Adipositas

Übergewicht stellt in der westlichen Welt wegen zahlreicher negativer gesundheitlicher Effekte ein großes Problem dar. In Deutschland sind mittlerweile etwa 23% der Männer und 24% der Frauen als adipös ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), 67% der Männer sowie 53% der Frauen als übergewichtig ($\text{BMI} 25,1 - 30 \text{ kg/m}^2$) einzustufen (RKI - Themenschwerpunkt Übergewicht und Adipositas).

Unter anderem gehört Adipositas zu einem der verschiedenen Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Thrombose erhöhen (Kyrle u. Eichinger 2005). Tosetto et al. konnten in ihrer Studie ein 2,9-fach erhöhtes Risiko für eine Thrombose feststellen, wenn der BMI in der oberen Tertile ($\text{BMI} > 25,1 \text{ kg/m}^2$) lag und mit der mittleren Tertile verglichen wurde (Tosetto et al. 2003).

1.4.7. Maligne Neoplasien

Mit 4 – 28 %, je nach Therapie und Art der Tumorerkrankung, ist die tiefe Venenthrombose eine häufige Komplikation bei Patientin mit einer Tumorerkrankung (Lee u. Levine 2003; Otten et al. 2000). In einer Studie von Samama et al. konnten bei 15% der stationären Tumorpatienten Thrombosen nachgewiesen werden (Samama et al. 1999).

Da das Risiko für eine Thrombose und die darauf folgenden schweren Komplikationen für Tumorpatienten deutlich gesteigert ist, wird in der AWMF Leitlinie für hospitalisierte Patienten eine VTE-Prophylaxe empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2015).

Allerdings unterscheidet sich das Risiko von Patient zu Patient, da jeder Betroffene unterschiedliche Voraussetzungen hinsichtlich seiner Therapie, Laborparameter und Tumorentität mit sich bringt. Damit dieses Risiko stratifiziert und eine individuelle Entscheidung über die Prophylaxe getroffen werden kann, wurde von Khorana et al. ein Modell mit dazugehörigem Risikorechner entwickelt (Khorana et al. 2008; 18.04.2019).

Der genaue Grund für die Entstehung der Thromboseneigung ist bisher nicht vollständig geklärt. Es konnten bisher pathophysiologische Veränderungen identifiziert werden, die eine Aktivierung der Gerinnung mit erhöhter Thrombinbildung, sowie Ausbilden verschiedener Adhäsionsmoleküle auf Endothelzellen zeigen (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.4.8. Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) wurde zum ersten Mal im Jahr 1983 beschrieben und hat sich seitdem zu einem großen Forschungsgebiet entwickelt (Hughes 1993).

Das APS manifestiert sich vor allem in Form von arteriellen und venösen Thrombosen sowie in Fehlgeburten (Cervera 2017). Das Risiko für Thrombosen beim Nachweis von positiver Antikoagulans ist 6- bis 9-fach erhöht (Galli et al. 2003).

Es wird zwischen einem primären und sekundären APS unterschieden. Das primäre Antiphospholipidsyndrom zeigt die so genannten Antiphospholipidantikörper ohne eine erkennbare zugrundeliegende Ursache. Das sekundäre APS beruht auf einer Grunderkrankung, zum Beispiel dem systemischen Lupus erythematodes, die eine Erhöhung dieser Antikörper verursacht (Galli et al. 2003). Die genaue Pathophysiologie dieser Erkrankung ist trotz intensiver Forschung nach wie vor nicht vollständig verstanden.

Durch verschiedene Studien wird vermutet, dass die Antiphospholipidantikörper über ihre Zielstruktur Proteine binden, bei Thrombosen vor allem das so genannte β_2 -Glykoprotein I, und dadurch an vielen verschiedenen Punkten, wie Zelloberflächen oder Plasmaproteinen, in die Gerinnung eingreifen (Giannakopoulos u. Krilis 2013).

Für den klinischen Alltag wurden erstmals 1999 Kriterien zur Diagnose erarbeitet, die 2006 überarbeitet wurden. Damit die Diagnose eines APS gestellt werden kann, müssen prinzipiell zwei Kriterien erfüllt sein. Einerseits muss klinisch ein Symptom in Form einer Thrombose oder Schwangerschaftskomplikationen vorliegen. Andererseits müssen im Abstand von mindestens 12 Wochen mindestens zwei Laborkontrollen durchgeführt werden, die entweder positiv für Lupusantikoagulans, Antikardiolipinantikörper oder Anti- β_2 -Glykoprotein-I-Antikörper sind (Miyakis et al. 2006).

Therapeutisch wird beim Antiphospholipidsyndrom keine Primärprophylaxe durchgeführt. Erst im Fall eines Ereignisses und Nachweises eines APS wird eine übliche antithrombotische Therapie begonnen, gefolgt von dauerhafter Antikoagulation (Pötzsch u. Madlener 2010).

2. Methoden

2.1. Ethikvotum

Diese Studie entspricht den ethischen Grundsätzen, die in der aktualisierten Deklaration von Helsinki niedergelegt wurden. Es liegt ein aktuelles Ethikvotum der Universität Kiel vor. Das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie wurde im Vorhinein von allen Teilnehmern eingeholt.

2.2 Studiendesign

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Die Studie hat als primäres Studienziel das Risiko einer venösen Thrombose für verschiedene thrombophile Risikofaktoren in einer norddeutschen Studienpopulation zu identifizieren. Die Untersuchung wurde für die Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-G20210A-Mutation, sowie Lipoprotein(a)-, Faktor VIII und von-Willebrand-Antigen-Plasmaspiegel durchgeführt.

Ein besonderes Augenmerk der Studie liegt auf der Untersuchung des Einflusses der Lipoprotein(a)- und Faktor VIII-Plasmaspiegel. Da für diese Risikofaktoren die Datenlage uneinheitlich ist, soll durch die vorliegende Studie ein Beitrag zum Verständnis der Bedeutung dieser Einflussgrößen auf das Entstehen venöser Thrombosen liefern.

In einem sekundären Studienziel wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt, um die Rezidivwahrscheinlichkeit der im ersten Teil untersuchten Risikofaktoren zu bestimmen. Diese Untersuchung soll einen Beitrag für den klinischen Alltag leisten, um begründete Indikationen für antikoagulatorische Therapien stellen zu können.

2.2. Kohorten (Ein- und Ausschlusskriterien)

2.2.1. Indexpatienten

Das Kollektiv der Indexpatienten besteht aus 1332 Patienten im Alter von 18 bis 66 Jahren, die aufgrund einer tiefen Venenthrombose in der Gerinnungsambulanz des UKSH Campus Kiel und Lübeck untersucht wurden. Von diesen 1332 Patienten nahmen 748 zum Zeitpunkt der Blutabnahme keine Antikoagulation (Vitamin K-Antagonist oder DOAK), sodass diese Kohorte für den ersten Abschnitt der Studie verwendet wurde und alle Patienten mit Antikoagulation ausgeschlossen wurden.

Für den zweiten Teil der Studie, die Überlebenszeitanalyse zur Bestimmung des Rezidivrisikos, wurden alle 1332 Patienten eingeschlossen.

2.2.2. Kontrollkollektiv

Das Kontrollkollektiv setzt sich aus 1011 gesunden Blutspendern aus dem schleswig-holsteinischen Einzugsgebiet zusammen, die zwischen April 2014 und Juli 2015 in der Blutspende des UKSH Kiel Blut gespendet haben. Die Einschlusskriterien für dieses Kollektiv entsprachen den Blutspendekriterien (Nowak-Göttl et al. 2017).

In dieser Studie wurden aus dem oben genannten Kollektiv 875 Kontrollen eingeschlossen.

Es wurden sowohl Patienten, die selbst eine venöse Thrombose, einen Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall erlitten haben, ausgeschlossen. Als auch Patienten in deren Familienanamnese ein Myokardinfarkt, Schlaganfall oder eine venöse Thrombose zu finden ist und zeitgleich ein erhöhtes Lipoprotein(a) im Plasma gefunden wurde. Diese Auswahl wurde getroffen, da die Lipoprotein(a)-Erhöhung eine sehr hohe Penetranz aufweist. Durch diese Eigenschaft liegt in der Studienpopulation eine, im Vergleich zur Normalbevölkerung, erhöhte Prävalenz vor, die auf diese Weise korrigiert wurde.

2.3. Erfassung der Daten

Alle an die Gerinnungsambulanz des UKSH Campus Kiel und Lübeck angebundene Patienten wurden nach ihrer Erst- oder Wiedervorstellung in eine dafür vorgesehene Datenbank eingetragen.

Bei der Vorstellung in der Ambulanz wurden neben den Laborwerten (s.u.) auch anamnestische Daten zu vorherigen thromboembolischen Ereignissen, zur Familie, zu der aktuellen Medikation (u.a. Antikoagulation), zu Risikofaktoren (Rauchen, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, BMI, Blutdruck) und zu anderen Erkrankungen erfasst.

In dieser Datenbank wurden auch die bei einer Wiedervorstellung neu erfassten Daten hinterlegt, sodass dort der Behandlungsverlauf ersichtlich wird.

Die Daten wurden entsprechend der Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien sortiert und alle Patienten, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, ausgeschlossen.

Zum Ergänzen fehlender Daten wurden die jeweiligen Patienten mit Hilfe der Informationssysteme des UKSH (ORBIS und OPUS) überprüft und entsprechende Daten ergänzt.

2.4 Erfassung der Laborparameter

Bei Vorstellung in der Gerinnungsambulanz erfolgte zur Labordiagnostik eine venöse Blutentnahme mit Monovetten der Firma Sarstedt für Serum, Citrat- und Li-Heparinplasma. Aus dieser Entnahme wurden unter anderem die folgenden Parameter bestimmt.

2.4.1. Genetische Parameter

Die Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691A) und die Prothrombin-Mutation (G20210A) wurden durch Isolation genomischer DNA aus EDTA-Blut mit darauffolgender PCR (*polymerase chain reaction*) bestimmt. Die Isolation der DNA wurde mit Hilfe des Qiacubes der Firma Qiagen und den entsprechenden Reagenzien durchgeführt. Die PCR wird am 7900HT fast real-time PCR System der Firma Thermofischer durchgeführt.

2.4.2. Faktor VIII

Der Faktor VIII wurde mit Hilfe des ACL TOP 750 (Werfen, München, Deutschland) und den entsprechenden Reagenzien der Firma Werfen bestimmt.

Die Konzentrationsbestimmung wurde photometrisch mit Hilfe einer enzymatischen Reaktion durchgeführt. Dazu wird unter optimalen Bedingungen FX durch FVIII als Kofaktor aktiviert woraufhin FXa mit einem Substrat reagiert und dadurch eine photometrisch messbare Substanz freisetzt. Unter den Versuchsbedingungen ist die aktivierte Menge Faktor X proportional zur vorhandenen Faktor VIII Menge, sodass die Konzentration bestimmt werden kann.

2.4.3. Von-Willebrand-Faktor-Antigen

Das von-Willebrand-Faktor-Antigen wurde ebenfalls durch den ACL TOP (Fa. Werfen) und die Reagenzien der Firma Werfen mit Hilfe eines Latex-Immunoassays bestimmt.

Als Untersuchungsmaterial dient Citratplasma, das in einer 1 : 10 (Citrat : Blut) Verdünnung in das Gerät gegeben wird.

Mit Antikörpern beschichtete Latexpartikel agglutinieren, sobald vWF-AG vorliegt weshalb durch die Trübungszunahme die Konzentration der Probe bestimmt werden kann.

2.4.4. Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) wurde in Kiel mit Hilfe des Cobas 8000/c502 (Lübeck: Cobas 8000/c702) und den Reagenzien der Firma Roche aus Serum oder Li-Heparinplasma bestimmt.

Durch Agglutinieren von Lp(a) mit antikörperbeschichteten Latexpartikeln kann bei einer Wellenlänge von 800/600 nm die Lipoprotein(a)-Konzentration turbidimetrisch bestimmt werden.

2.5. Statistische Methoden

Für die Berechnung der im Folgenden aufgeführten statistischen Messgrößen wurde das Programm MedCalc (MedCalc Software, Belgien) verwendet.

2.5.1. Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik dient der Aufbereitung der in der Studie erfassten Daten, um diese übersichtlich und geordnet darzustellen. Dabei werden verschiedene statistische Kenngrößen wie Median, Mittelwert, Häufigkeiten und Standardabweichung verwendet (Hedderich u. Sachs 2018).

2.5.2. Median

Der Median beschreibt genau den Wert, der in einer geordneten Rangliste aller Werte, genau in der Mitte liegt (Hedderich u. Sachs 2018).

2.5.3. Mittelwert

Hiermit ist das arithmetische Mittel gemeint. Es kann verwendet werden, um metrische Daten darzustellen. Durch addieren aller Werte und darauffolgendes dividieren durch die Anzahl der Werte erhält man den Mittelwert der vorliegenden Daten (Hedderich u. Sachs 2018).

2.5.4. Perzentile

Die Perzentile ist eine Möglichkeit Werte zu vergleichen. Sie dient dazu einen gewissen Wert, zum Beispiel eine Messgröße, einordnen zu können. Wie der Name bereits sagt, wird die Gesamtheit der Werte in 100 äquivalente Teile aufgeteilt. Das heißt, wenn ein Wert zum Beispiel auf der 90. Perzentile liegt, 10 Prozent der Werte größer oder 90 Prozent der Werte kleiner oder gleich dem Wert sind (Hedderich u. Sachs 2018).

2.5.5. Nichtparametrische Statistik

Diese Art der Statistik beschreibt Verfahren, die genutzt werden können, um Populationen zu untersuchen, deren genaue Verteilung oder Struktur nicht von vornherein bekannt ist.

Die in der nichtparametrischen Statistik verwendeten Methoden nutzen die erfassten Daten, um die Struktur der Population zu ermitteln (Hedderich u. Sachs 2018).

2.6. Testverfahren

2.6.1. Mann-Whitney-U-Test

Dieser Test gehört zu den nichtparametrischen Verfahren und wird genutzt, um zu prüfen, ob sich zwei unabhängige Proben voneinander unterscheiden. Im Gegensatz zu parametrischen Testverfahren müssen die Daten nicht normalverteilt sein (Hedderich u. Sachs 2018).

2.6.2. Chi-Quadrat Test

Will man bestimmen, ob zwei Variablen voneinander abhängig sind, ist eine Möglichkeit der Chi-Quadrat Test. Für diesen Test müssen die Daten mindestens nominalskaliert sein. Der Test vergleicht unter der Annahme, dass die Variablen unabhängig sind, die beobachteten Häufigkeiten mit den zu erwartenden Häufigkeiten (Schoonjans).

2.6.3. Logistische Regression

Die logistische Regression ist ein Verfahren, um zu untersuchen, ob eine oder mehrere unabhängige Variablen einen Einfluss auf die abhängige Variable haben. Dabei ist die abhängige Variable binär (Null oder Eins) kodiert.

In der vorliegenden Studie sind die zu untersuchenden Risikofaktoren die unabhängigen Variablen bzw. Einflussgrößen und „Vorhandensein einer venösen Thrombose“ ist die abhängige Variable, unsere Zielgröße, die dichotom kodiert werden kann (Hedderich u. Sachs 2018).

In diesem Verfahren können bei der Analyse mehrerer unabhängiger Variablen verschiedene Methoden zur Modellbildung genutzt werden. Es kann eine Vorwärtsselektion, Rückwärtsselektion oder keine Selektion genutzt werden. Bei der Vorwärtsselektion wird Schritt für Schritt immer eine Variable mehr in das Modell integriert, wenn sie ein gewähltes Signifikanzniveau unterschreitet. Bei der Rückwärtsselektion werden Schritt für Schritt Variablen aus dem Modell ausgeschlossen, wenn sie dem Signifikanzniveau nicht entsprechen. Nutzt man keine Selektion werden alle Variablen unabhängig ihres p-Wertes eingeschlossen (Hedderich u. Sachs 2018; Schoonjans 2018).

In dieser Studie wurden alle logistischen Regressionen mit der Rückwärtsselektion zu einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ berechnet.

2.6.4. Odds Ratio

Die Odds Ratio (OR) oder auch Chancenverhältnis beschreibt, wie stark der Zusammenhang zwischen zwei beobachteten Merkmalen ist. Sie kann als Annäherung an das relative Risiko gesehen werden, hat aber den Vorteil, dass man sie in auch in retrospektiven Studien verwenden kann. Die Odds Ratio kann Werte von null bis unendlich annehmen und wird dabei wie folgt interpretiert (Hedderich u. Sachs 2018):

OR = 1: Die unabhängige Variable hat keinen Einfluss auf die Zielgröße

OR < 1: Die unabhängige Variable schützt vor dem Ereignis (In dieser Studie: venöse Thrombose)

OR > 1: Die unabhängige Variable erhöht das Risiko des Ereignisses

Zusätzlich zu der Odds Ratio wird im selben Zuge das Konfidenzintervall (CI) angegeben. Dieses gibt mit einer, in der Regel 95%, Wahrscheinlichkeit an, dass bei wiederholter Berechnung die durch den Test bestimmten Grenzwerte des Konfidenzintervalls den unbekanntem, wahren Wert einschließen (Hedderich u. Sachs 2018, 349–350). Schließt das Konfidenzintervall den Wert „1“ ein, zeigt dies ein nicht signifikantes Ergebnis für die errechneten Odds, wird der Wert „1“ ausgeschlossen ist das Ergebnis signifikant (Hedderich u. Sachs 2018; Hedderich u. Sachs 2018).

2.6.5. Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeitanalyse dient dem Zweck, den zeitlichen Verlauf einer Erkrankung bis zu einem gewissen Ereignis (hier: Auftreten einer Rezidivthrombose) darzustellen und zu analysieren. Mit Hilfe verschiedener Methoden kann so zum Beispiel betrachtet und verglichen werden, ob männliche oder weibliche Patienten weniger Rezidivthrombosen erleiden. Der Endpunkt muss nicht, wie der Name „Überlebenszeit“ vermittelt, der Tod sein, sondern kann je nach Studienziel festgelegt werden. Im Wesentlichen werden drei Verfahren für diese Analyse angewendet, das Kaplan-Meier-Verfahren, der Log-Rank-Test und die Cox-Regression (Hedderich u. Sachs 2018).

2.6.6. Kaplan-Meier-Verfahren

Das Kaplan-Meier-Verfahren ist eine Methode, die es ermöglicht das Ergebnis einer Verlaufsbeobachtung darzustellen und dabei die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, dass ein erwartetes Ereignis nicht eintritt. Im Falle dieser Studie wäre es das Ausbleiben einer Rezidivthrombose. Das Besondere bei diesem Verfahren ist, dass rechts-zensierte Daten in die Analyse einbezogen werden können. Rechts-zensiert bedeutet, dass in unserem konkreten Fall das Auftreten einer Thrombose bei Patient X nicht erfasst wird, da sie erst nach Beendigung der Datenerfassung zu einem unbekanntem Zeitpunkt aufgetreten ist (Hedderich u. Sachs 2018). In der hier präsentierten Studie traten 114 Ereignisse später als zehn Jahre nach ihrem Erstereignis auf. Diese Daten sind in der hier durchgeführten Kaplan-Meier-Schätzung rechts-zensiert.

2.6.7. Log-Rank-Test

Mit Hilfe dieses Testverfahrens können die im Kaplan-Meier-Verfahren bestimmten Überlebenszeiten zweier Gruppen miteinander verglichen werden. Die H_0 -Hypothese vertritt die Annahme, dass sich die Überlebenszeiten der Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden. (Hedderich u. Sachs 2018).

2.6.8. Cox-Regression

Die Cox-Regression ermöglicht es, verschiedene Einflussgrößen hinsichtlich ihres Effektes auf das Überleben, beziehungsweise das Eintreten eines Ereignisses zu analysieren (Schoonjans 2018).

Dabei wird als Grundlage die Hazard-Funktion genutzt. Vereinfacht bestimmt die Funktion die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis zu einem gewissen Zeitpunkt eintritt, wenn es bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht aufgetreten ist (Ziegler et al. 2004).

Mit Hilfe der Cox-Regression kann unter der Annahme, dass das Risikoverhältnis der zwei Gruppen unabhängig von der Zeit ist und durchgängig konstant ist, der Einfluss einer untersuchten Größe auf das Risiko für das Eintreten eines Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmt werden (Ziegler et al. 2004; Hedderich u. Sachs 2018).

Ähnlich der logistischen Regression kann bei der Modellbildung die Vorwärts-, Rückwärts- oder keine Selektion genutzt werden (Hedderich u. Sachs 2018; Schoonjans 2018). Die hier durchgeführte Cox-Regression wurde mit der Rückwärtsselektion zum Signifikanzniveau $p < 0,2$ berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Primäres Studienziel

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Bedeutung mehrerer hämostaseologischer Risikofaktoren für das Auftreten einer venösen Thrombose zu untersuchen.

Die Studie wurde für die Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-G20210A-Mutation, Lipoprotein(a)-, Faktor VIII und von-Willebrand-Antigen-Plasmaspiegel durchgeführt.

Der Fokus dieser Studie liegt auf der Untersuchung des Einflusses der Lipoprotein(a)- und Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Die Ergebnisse dieser Erhebung werden im nachfolgenden Teil dargestellt.

3.1.1. Merkmale des Kollektivs

	Patienten mit VTE [N=748]	Kontrollkollektiv [N=875]
Alter: Mittelwert [STD]	35,5 [± 11,7]	36,8 [± 13,5]
Weiblich: N [%]	527 [70,5]	405 [46,3]
VTE Lokalisation N [%]		
• AVT, TBP	58 [7,8]	
• UVT	188 [25,1]	
• TVT	233 [31,1]	
• BVT	25 [3,3]	
• LAE	195 [26,1]	
• SVT	30 [4]	
• ZVT	19 [2,5]	
Provozierte Ereignisse: N (%)	582 [77,8]	-
Trigger: N (%)		
• Rauchen	172 [29,6]	216 [24,7]
• > 10 Zigaretten/d	109 [18,7]	
• Pille/Hormone	256 [44]	176 [20,1]
• BMI > 30 kg/m ²	121 [20,8]	129 [14,7]
• Immobilisation/Operation	290 [49,8]	-
• Grunderkrankung*	60 [10,3]	-
	899 Trigger in 582 provozierten Ereignissen	

Tabelle 1: Darstellung der Studienpopulation;

Abkürzungen: AVT: Armvenenthrombose; TBP: Thrombophlebitis; SVT: Sinusvenenthrombose; UVT: Unterschenkelvenenthrombose; TVT: tiefe Venenthrombose; BVT: Beckenvenenthrombose; LAE: Lungenarterienembolie; VTE: venöse Thromboembolie; ZVT: Zentralvenenthrombose

*Grunderkrankungen: Akute Entzündungen, Autoimmunerkrankungen, bösartige Neubildung, Diabetes mellitus, akute Infekte

In Tabelle 1 sind die Eigenschaften der Studienpopulation und des Kontrollkollektivs dargestellt. Das mittlere Alter unterscheidet sich zwischen den Gruppen nur geringfügig um 1,3 Jahre (Indexpatienten: 35,5 Jahre; Kontrollkollektiv: 36,8 Jahre). Im Patientenkollektiv sind etwa zwei Drittel (70,5%) der erfassten Patienten weiblich, während im Kontrollkollektiv das Verhältnis nahezu ausgeglichen ist und 46 von 100 Patienten weiblich sind (46,3%).

Des Weiteren ist die Verteilung der verschiedenen thrombotischen Ereignisse der Tabelle 1 zu entnehmen. Dabei fällt auf, dass etwa jeder 4. Patient eine Thrombose im Unterschenkel (25,1%) oder eine Lungenarterienembolie (26,1%) erlitten hat. Der größte Teil der Ereignisse wird mit 31,1% durch nicht genau definierte tiefe Venenthrombosen vertreten. Weitere Lokalisationen sind im einstelligen Prozentbereich vertreten.

Insgesamt wurden vier von fünf Ereignissen (77,8%) durch einen oder mehrere Faktoren (Trigger) ausgelöst.

Den häufigsten Trigger stellt Immobilisation/Operation mit einem Vorkommen in fast jeder zweiten Thrombose (49,8%). Gefolgt von der Einnahme der Pille bzw. von Hormonen mit 44% und Rauchen mit etwa einem Drittel (29,6%). Weniger häufig wurde Adipositas (20,8%) und eine auslösende Grunderkrankung (10,3%) erfasst.

Im Kontrollkollektiv wurden zum Vergleich ebenfalls Risikofaktoren erfasst. Dort erkennt man, dass die Prävalenz des Rauchens mit 24,7% niedriger als im Patientenkollektiv (29,6%) ist. Auch die Einnahme der Pille oder von Hormonen (20,1%), sowie das Vorliegen von Adipositas (14,7%) sind dort seltener zu finden.

3.1.2. Deskriptive Analyse des Kollektivs

	Patienten [N=748]	Gesunde Kontrollen [N=875]	p-Wert
Alter	34 [18,0-66,0]	33,24 [18,33-64,9]	0,1873
Median [min-max]			
Weibliches Geschlecht [%]	527 [70,5]	405 [46,3]	< 0,0001
FV* GA u. AA; N [%]	193 [25,8]	46 [5,26]	< 0,0001
PT** GA u. AA; N [%]	48 [6,42]	23 [2,63]	0,0003
Lp(a) [nmol/]	22,5 [1 - 419,7]	10,9 [0,7 - 362,5]	< 0,0001
Median [min-max]			
FVIII [%]	160 [22,0 - 540,0]	87 [9,0 - 198,0]	< 0,0001
Median [min-max]			
vWF:AG [%]	143 [38,0 - 570,0]	106 [10,0 - 272,0]	< 0,0001
Median [min-max]			
Lp(a) ≥ 90. Perzentil	90 [12,13]	72 [8,23]	0,012
Anzahl der Fälle [%]			

Tabelle 2: Deskriptive Analyse der erfassten Parameter.

**Faktor 5 1691 G>A ** Prothrombin G20210A G>A*

In Tabelle 2 sind die Eigenschaften des Patienten- und Kontrollkollektivs erneut dargestellt. Zusätzlich wird die Verteilung der untersuchten Parameter aufgezeigt. Der p-Wert zeigt zu einem Signifikanzniveau von $\leq 0,05$, ob es einen Unterschied zwischen dem Patienten- und Kontrollkollektiv gibt.

Die Mutation des Faktor-V-Gens findet sich in jedem vierten Patienten (25,8%), wohingegen nur jeder zwanzigste (5,26%) des Kontrollkollektivs Merkmalsträger ist. Eine Veränderung des Prothrombin-Gens finden sich in etwa 6 von 100 Patienten (6,42%), während nur 2,63% des Kontrollkollektivs betroffen sind.

Der Median des Lipoprotein(a)-Spiegels unterscheidet sich in den Gruppen signifikant. Die Patientengruppe zeigt einen Median von 22,5 nmol/l, die Kontrollgruppe einen Median von 10,9 nmol/l. Ebenfalls liegen in der Kontrollgruppe mit 8,23% zu 12,13% weniger Personen über der 90. Perzentile des Lp(a)-Wertes (s. Tabelle 3).

Perzentile	Lipoprotein(a) [nmol/l]	Patienten (n=742)	Kontrollen (n=875)
	Median [min-max]		
< 90.	13,00 [0,7-124,31]	652	803
≥ 90.	177,6 [125,3-419,97]	90	72

Tabelle 3: Cut-off Werte für die Lp(a) Perzentilen, der Median der Gruppe und Anzahl in der jeweiligen Perzentile.

Der mediane Faktor VIII-Wert ist im Patientenkollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv um 83,9% erhöht. Auch die von-Willebrand-Faktor-Antigen-Spiegel unterscheiden sich signifikant mit einem p-Wert von $p < 0,0001$.

3.1.3. Logistische Regression

Die Ergebnisse der uni- und multivariaten logistischen Regression können in Tabelle 4 abgelesen werden. Alle untersuchten Einflussfaktoren sind zu einem Signifikanzniveau von $< 0,05$ signifikant.

Unabhängige Variable	Univariate OR (95% CI)	p-Wert	Multivariate OR (95% CI)	p-Wert
FV* GA u. AA	6,19 [4,37-8,76]	$< 0,0001$	5,78 [3,58-9,34]	$< 0,0001$
Faktor II** GA u. AA	2,54 [1,51-4,28]	0,0005	2,27 [1,01-5,08]	0,0469
Lp(a): ≥ 90. Perzentile vs. < 90. Perzentile	1,57 [1,12-2,2]	0,0088	1,74 [1,01-2,97]	0,0441
FVIII [Pro % Erhöhung]	1,05 [1,05-1,06]	$< 0,0001$	1,07 [1,06-1,07]	$< 0,0001$
vWF:AG [pro %]	1,02 [1,02-1,03]	$< 0,0001$	0,99 [0,98-0,99]	$< 0,0001$

Tabelle 4: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die beobachteten Faktoren adjustiert für Alter und Geschlecht.

*Faktor 5 1691 G>A ** Prothrombin G20210A G>A

In der univariaten Analyse ist das angenäherte Risiko eine Thrombose zu erleiden für Merkmalsträger der hetero- oder homozygoten FV-Mutation etwa 6-fach (OR: 6,19; 95% CI: 4,37 – 8,76) erhöht im Vergleich zu gesunden Blutspendern. Träger der hetero- oder homozygoten Prothrombinmutation G20210A haben eine univariate Odds Ratio von 2,54 (95% CI: 1,51 – 4,28) eine Thrombose zu erleiden. Ein Lipoprotein(a)-Plasmawert über der 90. Perzentile bedeutet für die betroffenen Patienten ein etwa 1,6-fach (OR: 1,57; 95% CI: 1,12 – 2,2) erhöhtes Risiko.

Die Analyse des FVIII-Plasmawertes zeigt eine signifikante Steigerung des Risikos um 1,05 (95% CI: 1,05 – 1,06) pro Erhöhung der Aktivität um 1%. Denselben Trend zeigt auch das von-Willebrand-Antigen mit einer Steigerung um 1,02 (95% CI: 1,02 – 1,03) pro 1% Erhöhung der Aktivität.

Die multivariate Analyse unter Einbeziehung aller in Tabelle 4 aufgeführten Faktoren zeigt ähnliche Ergebnisse. Das Risiko für Träger der FV- beziehungsweise PT-Mutation ist im Vergleich zur univariaten Analyse mit 5,78 und 2,27 leicht verringert. Die Lp(a)-Werte über der 90. Perzentile zeigen dahingegen mit 1,74 ein höheres Risiko als in der univariaten Analyse. Allerdings ist hier das 95% Konfidenzintervall mit 1,01 – 2,97 deutlich verbreitert.

Auch FVIII zeigt ein leicht höheres Risiko pro % Anstieg mit 1,07. Gegensätzlich verhält sich dahingegen der von Willebrand Faktor mit einer Erniedrigung des Risikos bei niedrigen Aktivitätswerten.

3.2. Sekundäres Studienziel

Das sekundäre Ziel der Studie ist eine Überlebenszeitanalyse. Hierbei soll der Einfluss der im primären Ziel geprüften Einflussgrößen auf das Risiko ein Rezidiv zu erleiden, untersucht werden.

3.2.1. Merkmale des Studienkollektivs

Patienten mit VTE [N=1332]	
Alter: Mittelwert [STD]	37,6 [± 12]
Weiblich: N [%]	821 [61,6]
Rezidive N [%]	437 [32,8]
Diagnose Rezidiv N [%]	
• AVT	8 [1,8]
• BVT	12 [2,8]
• LAE	97 [22,2]
• Abort	3 [0,7]
• MI	3 [0,7]
• OVT	32 [7,3]
• PAT	5 [1,1]
• pAVK	3 [0,7]
• ST	5 [1,1]
• SVT	2 [0,5]
• Thrombophlebitis	33 [7,6]
• TIA	6 [1,4]
• TVT	93 [21,3]
• UVT	130 [29,8]
• ZVT	5 [1,1]
Antikoagulation Rezidiv N [%]	57 [13]
• ASS	9 [15,8]
• LMWH	17 [29,8]
• Vitamin-K-Antagonist	26 [45,6]
• Rivaroxaban	5 [8,7]

Tabelle 5: Darstellung der Studienpopulation für die Überlebenszeitanalyse.

Abkürzungen: AVT: Armvenenthrombose; BVT: Beckenvenenthrombose; LAE: Lungenarterienembolie; MI: Myokardinfarkt; OVT: Oberschenkelvenenthrombose; PAT: Pfortaderthrombose; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; ST: Schlaganfall; SVT: Sinusvenenthrombose; TIA: transitorisch ischämische Attacke; TVT: tiefe Venenthrombose; UVT: Unterschenkelvenenthrombose; VTE: venöse Thrombembolie; ZVT: Zentralvenenthrombose; ASS: Acetylsalicylsäure; LMWH: Low molecular weight heparine

Tabelle 5 stellt die Population der erfassten Patienten für den zweiten Teil der Studie dar. Insgesamt umfasst die Kohorte 1332 Patienten, wovon etwa ein Drittel (32,8%) ein Rezidiv erlitten haben. Fast zwei Drittel der Patienten (61,6%) sind weiblich und das durchschnittliche Alter beträgt 37,6 Jahre. Es gibt 15 verschiedene Diagnosen für das Rezidivereignis. Die drei häufigsten Entitäten stellen die Unterschenkelvenenthrombose mit 29,8%, die Lungenarterienembolie mit 22,2% und die nicht genauer definierte tiefe Venenthrombose mit 21,3% dar.

Von dem einen Drittel der Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben, nahm jeder achte (13%) eine Antikoagulation zum Zeitpunkt des Rezidivs zu sich. Fast die Hälfte der Patienten nahm einen Vitamin K-Antagonisten und ein Drittel bekam ein Heparin. 15,8% nahmen Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zu sich und 8,7% nahmen Rivaroxaban.

3.2.2. Deskriptive Analyse

In Tabelle 6 sind die Eigenschaften des Patienten- und Kontrollkollektivs erneut dargestellt und zusätzlich wird die Verteilung der untersuchten Parameter aufgezeigt. Der p-Wert zeigt zu einem Signifikanzniveau von $\leq 0,05$, ob es einen Unterschied zwischen dem Patienten- und Kontrollkollektiv gibt.

	Patienten mit Rezidiv [N=437]	Patienten ohne Rezidiv [N=895]	p-Wert
Alter Median [min-max]	37 [18 – 62]	37 [18 – 66]	0,2781
Weibliches Geschlecht [%]	218 [49,9]	603 [67,4]	< 0,0001
FV* GA u. AA	111 [25,4]	224 [25]	0,8831
PT** GA u. AA	43 [9,8]	56 [6,3]	0,0193
Lp(a) ≥ 75 nmol/l [%]	83 [19]	188 [21]	0,3918
Lp(a) ≥ 90 . Perzentil	51 [11,7]	104 [11,6]	0,9833
Anzahl der Fälle [%]			
FVIII [%] Median [min-max]	168 [22-540]	160,5 [27-488]	0,0108

Tabelle 6: Deskriptive Analyse der Rezidivpopulation.

*Faktor 5 1691 G>A ** Prothrombin G20210A G>A

Im Kollektiv von Patienten ohne Rezidiv sind circa zwei Drittel (67,4%) weiblich. In der Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv ist jeder zweite Patient (49,9%) weiblich.

Die Faktor-V-Mutation findet sich in jedem vierten Patienten sowohl mit (25,4%) als auch ohne (25%) ein Rezidiv. Die Prothrombin-G20210A-Mutation findet sich in etwa jedem zehnten Patienten (9,8%) mit einem Rezidiv und in etwa jedem zwanzigsten (6,3%) ohne Rezidiv.

Etwa jeder fünfte Patient in beiden Gruppen hat einen Lipoprotein(a)-Wert ≥ 75 nmol/l. Auch ein Lp(a) Wert über der 90. Perzentile ist in beiden Gruppen nahezu gleichhäufig mit 11,7% und 11,6% vertreten.

Der Median der FVIII-Werte ist bei Patienten mit Rezidiv um 7,5 Prozentpunkte höher als bei Patienten ohne Rezidiv.

3.2.3. Logistische Regression

Die Ergebnisse der logistischen Regression in Tabelle 7 geben die Odds Ratio für das Erleiden eines Rezidivs unabhängig von der Zeit an.

Unabhängige Variable	Univariate OR [95% CI]	p-Wert	Multivariate OR* [95% CI]	p-Wert
Männliches Geschlecht	2,08 [1,64 - 2,62]	< 0,0001	2,34 [1,81 – 3,02]	< 0,0001
FV** GA u. AA	1,02 [0,78 – 1,33]	0,883	-	-
Faktor II*** GA u. AA	1,64 [1,08 – 2,48]	0,0202	1,49 [0,97 – 2,31]	0,0713
Lp(a): >90. Perzentile vs. < 90. Perzentile	1,0038 [0,7027 – 1,4340]	0,9833	-	-
FVIII [Pro % Erhöhung]	1,0025 [1,0005 – 1,0045]	0,0153	1,0026 [1,0005 – 1,0045]	0,0142

Tabelle 7: Die Ergebnisse der logistischen Regression für die Rezidivpopulation.

*Adjustiert für Alter **Faktor 5 1691 G>A *** Prothrombin G20210A G>A

In der univariaten Analyse der Variablen sind nur die Faktoren „männliches Geschlecht“ ($p < 0,0001$), die Prothrombinmutation ($p=0,0202$) und Faktor VIII ($p=0,0153$) zu einem Signifikanzniveau von 0,05 signifikant. Die Faktor-V-Mutation ($p=0,883$) und Lipoprotein(a)-Werte über der 90. Perzentile ($p=0,9833$) zeigen kein signifikantes Ergebnis.

Die univariate Odds Ratio für den Einflussfaktor Geschlecht zeigt für das männliche Geschlecht ein 2-fach (OR: 2,08; 95% CI: 1,64 – 2,62) erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu. Träger der hetero- oder homozygoten Prothrombinmutation haben eine Odds Ratio von 1,64 (95% CI: 1,08 – 2,48). Erhöhte FVIII-Werte zeigen eine Odds Ratio von 1,0025 (95% CI: 1,0005 – 1,0045) pro % Erhöhung.

In der multivariaten Analyse sind das männliche Geschlecht, die Prothrombin-G20210A-Mutation und FVIII in das Modell integriert worden. Männliches Geschlecht zeigt eine Odds Ratio von 2,34 (95% CI: 1,81 – 3,02) für ein Rezidiv. Die Prothrombin-G20210A-Mutation erhöht das Risiko eines Rezidivs um das 1,5-fache (OR: 1,49; 95 % CI: 0,97 – 2,31). Auch die FVIII-Werte zeigen mit $p=0,0142$ ein signifikantes Ergebnis und eine Odds Ratio von 1,0026 (95% CI: 1,0005 – 1,0045).

3.2.4. Cox-Regression

Die Ergebnisse der Cox-Regression in Tabelle 8 geben das Risiko ein Rezidiv zu erleiden unter dem Einfluss verschiedener Risikofaktoren und unter dem Einfluss der Zeit an.

Einflussfaktor	Univariate HR [95% CI]	p-Wert	Multivariate HR* [95% CI]	p-Wert
Männliches Geschlecht	2,07 [1,66 – 2,59]	< 0,0001	1,9 [1,5 – 2,42]	< 0,0001
FV** GA u. AA	1,06 [0,82 – 1,36]	0,6761	-	-
Faktor II*** GA u. AA	1,34 [0,92 – 1,97]	0,1303	-	-
Lp(a): >90. Perzentile vs. < 90. Perzentile	1,18 [0,85 – 1,65]	0,3219	-	-
FVIII [Pro % Erhöhung]	1,0013 [0,9994 – 1,0032]	0,1894	-	-

Tabelle 8: Cox-Regression verschiedener Einflussgrößen für das Eintreten eines Rezidivs.

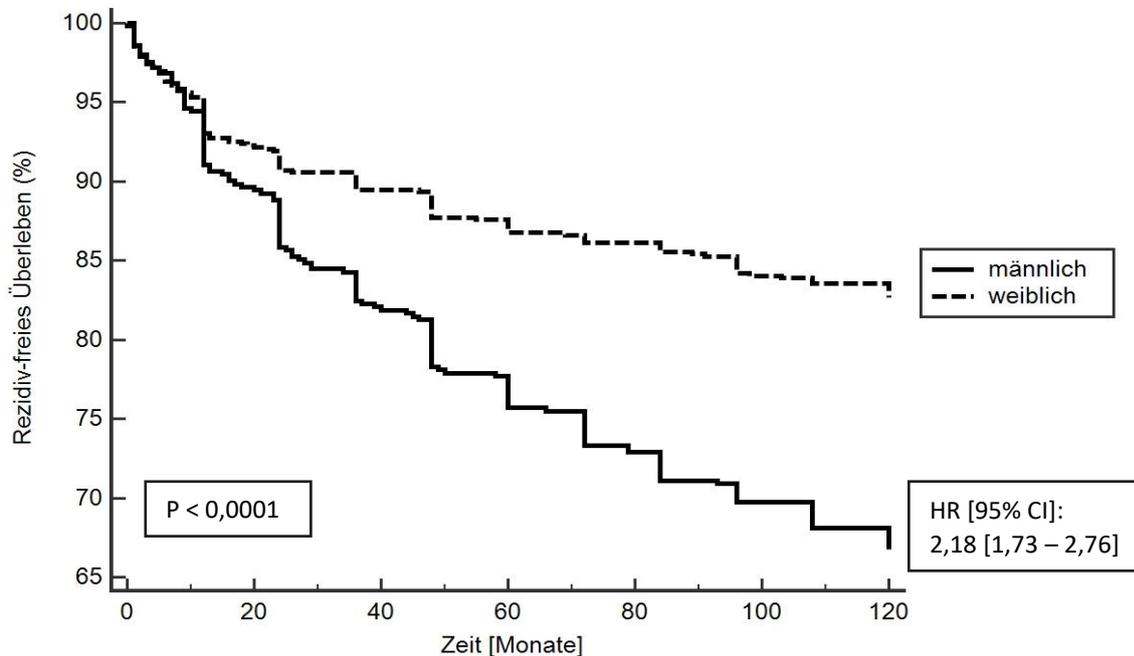
*Adjustiert für Alter. **Faktor 5 1691 G>A *** Prothrombin G20210A G>A

Die univariaten Analysen zeigen mit einer Hazard Ratio von 2,07 (95% CI: 1,66 – 2,59) ein signifikant erhöhtes Risiko für das männliche Geschlecht ein Rezidiv zu erleiden.

Im multivariaten Modell zeigt auch nur das männliche Geschlecht ein hochsignifikantes Ergebnis mit $p < 0,0001$ und einem Hazard Ratio von 1,9 (95% CI: 1,5 – 2,42). Alle anderen Faktoren wurden nicht in das Modell integriert.

3.2.5. Kaplan-Meier-Verfahren

Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse des Kaplan-Meier-Verfahrens für das Geschlecht.



Gruppe: männlich	501	449	411	380	366	350	0
Gruppe: weiblich	815	751	729	707	702	685	0

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve des Geschlechts. Log-Rank: $p < 0,0001$; HR: Hazard Ratio;

Auf der y-Achse des Graphen ist die Wahrscheinlichkeit aufgetragen, dass der Patient kein Rezidiv erleidet. Auf der x-Achse ist die Zeit von 0 bis 120 Monaten aufgetragen. Mit Hilfe dieses Graphen kann abgelesen werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für das jeweilige Geschlecht zu einem Zeitpunkt von 0 bis 120 Monaten ist, kein Rezidiv entwickelt zu haben.

Die Gruppenaufzählung unterhalb des Graphen zeigt die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe zu sieben verschiedenen Zeitpunkten an. Anhand der Anzahl ist zu erkennen, dass die Gesamtanzahl der Patienten geringer ist als in Tabelle 5 angegeben. Es wurden 15 Patienten aus dieser Analyse ausgeschlossen, da diese Patienten zwar ein Rezidiv hatten, aber kein definierter Zeitpunkt für das Rezidiv zu eruieren war.

An der Kurve für das männliche Geschlecht ist die entsprechende Hazard Ratio ein Rezidiv zu erleiden aufgetragen. Unterhalb der Legende ist der p-Wert ($p < 0,0001$) des log-Rank-Tests für diese Berechnung angegeben.

Anhand des Kurvenverlaufes ist zu erkennen, dass die Wahrscheinlichkeit des Rezidiv-freien Überlebens die ersten zehn Monate sehr ähnlich ist.

Ab diesem Zeitpunkt trennen sich die Kurven und es wird deutlich, dass je weiter die Zeit fortschreitet, mehr männliche Patienten ein Rezidiv erleiden als weibliche Patienten. Nach 10 Jahren beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv-freies Überleben für das männliche Geschlecht 66,7% und für das weibliche 82,7%. Die Wahrscheinlichkeit, unabhängig des Geschlechtes kein Rezidiv innerhalb von zehn Jahren zu erleiden, liegt bei 76,6%. Das mittlere Rezidiv-freie Überleben unabhängig des Geschlechts beträgt 102, für Frauen 106 und für Männer 95 Monate.

4. Diskussion

In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden die Zusammenhänge zwischen verschiedenen thrombophilen Risikofaktoren und dem Auftreten venöser Thrombosen, sowie dem Erleiden eines Rezidivs untersucht. Dabei wurden sowohl die Patientenkohorte als auch die Kontrollgruppe aus derselben geographischen Region Norddeutschlands rekrutiert. Die Bedeutung dieser Erkrankung und ihrer definierten Therapie wurden in der Einleitung dargelegt. Diese Studie hat gezeigt, dass trotz der bereits seit 200 Jahren betriebenen Forschung noch vieles unverstanden und unklar ist, weswegen die hier gezeigten Ergebnisse einen weiteren Beitrag zum Verständnis der venösen Thrombose liefern.

Anhand der primären Ergebnisse konnten schon etablierte Risikofaktoren für das Auftreten einer venösen Thrombose, wie die Faktor-V-Leiden-Mutation oder die Prothrombin-G20210A-Mutation in dieser Population bestätigt werden.

Für das Vorliegen der Faktor-V-Mutation konnte in dieser Studie eine Odds Ratio von 6,19 (95% CI: 4,37 – 8,76) für das Auftreten einer venösen Thrombose gezeigt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den in anderen Studien publizierten Risiken zum Erleiden einer venösen Thrombose als Merkmalsträger (Kujovich 2011). Auch für die Prothrombin-G20210A-Mutationen konnten mit einer OR von 2,54 (95% CI: 1,51 – 4,28) ein Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombose ähnlich zu etablierten Werten aus der Literatur gefunden werden (Kyrle u. Eichinger 2005).

Die Wahrscheinlichkeit für Merkmalsträger der Prothrombin-G20210A-Mutation ein Rezidiv zu erleiden, ist in unserer Studie in der univariaten Analyse um das 1,6-fache, in der multivariaten Analyse um das 1,5-fache, wenn auch nicht signifikant, erhöht. Diese Tendenz könnte somit in Ergänzung zu anderen Studien zum Verständnis der Bedeutung für Rezidive beitragen. So konnten in einer Review ähnliche, wenn auch ebenfalls nicht signifikante, Ergebnisse gezeigt werden (Segal et al. 2009).

Des Weiteren konnte in dieser Studie die deutliche Erhöhung des Lp(a)-Plasmaspiegels über die 90. Perzentile als Risikofaktor für das Auftreten venöser Thrombosen festgestellt werden. Der Beitrag der Lp(a)-Erhöhung zu Thrombosen wird kontrovers diskutiert. Auf molekularer Ebene gibt es Hinweise für die mögliche Pathophysiologie erhöhter Lp(a)-Spiegel. Es wurde festgestellt, dass Lp(a) in Konkurrenz zu Plasminogen um die Fibrinogenbindungsstellen steht, wodurch Plasminogen schlechter aktiviert wird. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass durch Lp(a) die Aktivierung Plasminogens durch t-PA verringert wird (Scanu 1992b; Loscalzo et al. 1990).

In einer Studie mit Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren konnte die Lp(a)-Erhöhung als unabhängiger, starker Risikofaktor für das Auftreten einer Thrombose nachgewiesen werden. In

dieser Studie konnte eine Odds Ratio von 7,2 für Plasmawerte größer 30 mg/dl gezeigt werden (Nowak-Göttl et al. 1999a).

In einer weiteren Studie an 685 Patienten verglichen mit 266 gematchten gesunden Kontrollen konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit einem 2,8-fachen Risiko zwischen Lp(a) und dem Auftreten venöser Thrombosen gefunden werden (Depka et al. 2000).

Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2017 von Dentali et al. hat 14 Studien zu dem Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Plasmaspiegeln und dem Risiko für venöse Thrombosen untersucht. Dort wurde ebenfalls eine Assoziation zwischen dem Auftreten venöser Thrombosen und Lp(a)-Erhöhungen gefunden, wenn auch nicht so stark ausgeprägt wie in der Studie mit Kindern bis 18 Jahren von Nowak-Göttl et al.. In der angeführten Metaanalyse wurde eine Odds Ratio von 1,56 (95% CI: 1,36 – 1,79) berechnet (Dentali et al. 2017).

Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse zeigen ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Thrombosen und Lp(a)-Erhöhung. Die berechneten Odds Ratio (univariat: 1,57 (95% CI: 1,12 – 2,2); multivariat: 1,74 (95% CI: 1,01 – 2,97)) zeigen diese Assoziation. Aus dem Unterschied zwischen der uni- und multivariaten Analyse lässt sich schließen, dass erhöhte Plasmaspiegel des Lp(a) allein möglicherweise einen geringeren Beitrag zum Entstehen einer Thrombose leisten, wohingegen in Kombination mit anderen Risikofaktoren der Einfluss des Lp(a) steigt. Diese Schlussfolgerung deckt sich mit der Hypothese, dass venöse Thrombosen ein multifaktorielles Ereignis mit vielen Einflussfaktoren darstellen.

Für den klinischen Alltag lässt sich aus dem Ergebnis dieser Studie ableiten, dass erhöhte Lp(a)-Plasmaspiegel per se nicht unbedingt einen kritischen Risikofaktor darstellen. Wenn allerdings bereits ein venöses Ereignis aufgetreten ist, wäre es sinnvoll bei einem Screening auf Risikofaktoren Lp(a) in Betracht zu ziehen.

Analysiert man allerdings die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf die Auswirkungen auf Rezidive durch Lp(a), konnte weder in der logistischen Regression, noch in der Cox-Regression eine signifikante Beeinflussung in der hier gewählten Kohorte gezeigt werden. Auch eine Studie von Rodger et al. konnte keine relevante Assoziation zwischen erhöhten Werten für Lp(a) und Rezidivthrombosen finden (Rodger et al. 2010). In Studien zu arteriellen Ereignissen, vor allem zu Schlaganfällen, scheint es dahingegen eindeutiger Ergebnisse und Beziehungen zwischen erhöhten Plasmawerten und Ereignissen zu geben (Nave et al. 2015). Insgesamt ist bei allen Überlegungen zu beachten, dass die meisten Studien zu diesem Thema Limitationen haben (Nave u. Eckardstein 2019). In der vorliegenden Studie sind mehrere Einschränkungen in Betracht zu ziehen. So ist die Fallzahl sowohl für die primäre als auch die sekundäre Analyse möglicherweise zu gering, um eine eindeutige Aussage für Lipoprotein(a) treffen zu können. Des Weiteren ist eine genauere Analyse der Subgruppen sinnvoll, um weitere Risikogruppen mit ihrem individuellen Risikoprofil identifizieren zu

können. Als Beispiel konnte eine aktuelle Studie von Skuza et al. für eine Subgruppe von Patienten mit zerebralen Sinusvenenthrombosen ein fast vierfach erhöhtes Rezidivrisiko zeigen (Skuza et al. 2019). Auch wenn unsere Studie verschiedene Limitationen aufweist, ist zu beachten, dass sich die Ergebnisse für etablierte Risikofaktoren dennoch mit bereits publizierten Werten decken und signifikante Assoziationen demonstrieren, sodass die Kollektivauswahl durchaus als repräsentativ anzusehen ist. Für erhöhte Lipoprotein(a)-Werte sollten, um eine genaue Risikostratifizierung durchführen zu können, weitere, am besten prospektive, Studien mit großer Fallzahl und genau abgestimmten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt werden. Bis dahin sollten erhöhte Plasmaspiegel weiterhin als Risikofaktor in einem multifaktoriellen Geschehen in Betracht gezogen werden. Insbesondere, wenn es um die Entscheidung über eine Antikoagulation geht.

Im Gegensatz zu Lipoprotein(a) wird der Zusammenhang zwischen erhöhten Faktor VIII-Werten und venösen Thrombosen weniger kontrovers diskutiert. In verschiedenen Studien konnten erhöhte FVIII-Werte als unabhängiger Risikofaktor für Thrombosen nachgewiesen werden (Jenkins et al. 2012; Kamphuisen et al. 2001). Auch in dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das Risiko mit steigenden FVIII-Werten größer wird. Dies konnte auch 2001 von Kamphuisen et al. festgestellt werden und untermauert die hier gezeigten Ergebnisse, die einen dosis-abhängigen Risikoanstieg zeigen (Kamphuisen et al. 2001).

Auch in unserer Überlebenszeitanalyse konnte ein Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs festgestellt werden. In der dort durchgeführten multivariaten logistischen Regression konnte ebenfalls ein dosisabhängiger Anstieg des Risikos (1,0026 pro % Erhöhung; 95% CI: 1,0005 – 1,0046) gezeigt werden. In weiteren Studien aus dem Jahr 2000 von Kyrle et al., sowie aus dem Jahr 2015 von Timp et al. konnte ein erhöhtes Rezidivrisiko für erhöhte Faktor VIII-Werte gefunden werden (Kyrle et al. 2000; Timp et al. 2015).

Aufgrund dieser Erkenntnisse scheint es sinnvoll zu sein, dass bei positiver Anamnese für ein thrombotisches Ereignis die FVIII-Werte bestimmt werden, um eine mögliche Erhöhung festzustellen. Insbesondere, wenn es sich um eine Frau handelt, die eventuell orale Kontrazeptiva nutzen möchte, da dadurch das Risiko bis zu 8,8-fach erhöht werden kann (Wu et al. 2006).

Allerdings sollte bei der Bestimmung des FVIII-Wertes beachtet werden, dass hohe FVIII-Werte durch verschiedene interindividuelle Determinanten beeinflusst werden können. So kann FVIII in der Akutsituation als Akut-Phase-Protein reaktiv ansteigen oder durch chronische Erkrankungen erhöht sein. Außerdem spielt auch das ABO-Blutgruppensystem eine Rolle für den individuellen FVIII-Spiegel (Kamphuisen et al. 2001). Diese Einflussfaktoren sollten, unter anderem, vor der Entscheidung, ob auf eine Erhöhung getestet wird, in Betracht gezogen werden.

In Anbetracht, dass eine vorangegangene Thrombose das Risikoprofil deutlich erhöht, könnte ein

Screening auf weitere Einflussfaktoren sinnvoll für die Entscheidung, ob eine Thromboseprophylaxe angebracht ist, sinnvoll sein (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2015).

In der Überlebenszeitanalyse konnte, neben dem bereits genannten Effekt der FVIII-Erhöhung auf das Auftreten eines Rezidivs, festgestellt werden, dass das männliche Geschlecht einen Risikofaktor für ein weiteres Ereignis darstellt. In diesem Fall konnte nicht nur in der logistischen Regression, sondern auch in der Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression ein signifikantes Ergebnis gefunden werden. In der Kaplan-Meier-Schätzung zeigte sich eine HR von 2,18 (95% CI: 1,73 – 2,76), in der Cox-Regression von 1,9 (95% CI: 1,5 – 2,42). Diese Ergebnisse bestätigen Ergebnisse anderer Studien und untermauern somit die Bedeutung des Einbeziehens des Geschlechtes in die Therapie einer Thrombose. Es ist anhand dieser Ergebnisse zu überlegen, ob Männer eine längere antikoagulatorische Therapie erhalten sollten oder nicht, auch wenn der genaue Pathomechanismus noch nicht verstanden ist (Douketis et al. 2011; Roach et al. 2015).

In einer weiteren Studie wurde das Risiko für das Wiederauftreten einer Thrombose für beide Geschlechter getrennt mit D-Dimeren als Prädiktor untersucht. Dabei wurde bei Patienten, die nach einer ersten unprovzierten Thrombose antikoaguliert wurden, die Therapie abgesetzt, wenn sie unter Therapie und einem Monat nach Absetzen negative D-Dimere aufweisen konnten. Als Ergebnis konnte nach einer medianen Beobachtung von fünf Jahren gezeigt werden, dass auch hier Männer unter diesen Studienbedingungen ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für ein Rezidiv haben und somit das Absetzen oder die Indikationsstellung einer Antikoagulation genau untersucht werden sollte (Kearon et al. 2019).

Des Weiteren ist es denkbar, dass männliche Patienten nach ihrem ersten Ereignis ein erweitertes Screening, auf zum Beispiel weiter oben diskutierte Risikofaktoren (z.B. Lp(a)), erhalten sollten, um eine differenziertere Therapieentscheidung treffen zu können. Insgesamt sollte bei diesen Entscheidungen das Blutungsrisiko unter Antikoagulation und das Risiko für ein Rezidiv genau abgewogen werden.

Wie im vorangehenden Text bereits erwähnt, weist diese Studie verschiedene Limitationen auf, die bei der Einordnung der Ergebnisse miteinbezogen werden sollten. Es ist zu beachten, dass durch dieses Studiendesign die Patienten und Kontrollen nicht exakt gematcht werden. In der Überlebenszeitanalyse ist zu beachten, dass eine größere Fallzahl mit genauer definierten Untersuchungskriterien und einem prospektiven follow-up Design eventuell eindeutigere Ergebnisse, insbesondere für Lp(a) erzielen könnte. Hier könnte unter genauer definierten Bedingungen eine Analyse verschiedener Subgruppen sinnvoll sein.

Dennoch bietet diese Studie den Vorteil, dass alle Patienten aus demselben Einzugsgebiet in

Norddeutschland stammen und somit eventuelle regionale Unterschiede in der Prävalenz minimiert werden. Außerdem zeigen die Analysen für bereits bekannte Risikofaktoren mit der Literatur übereinstimmende Ergebnisse, wodurch die Aussagekraft der hier gefundenen Ergebnisse untermauert wird.

Abschließend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Lp(a)- und FVIII-Erhöhungen ein Risiko für das Erstauftreten einer Thrombose darstellen und daher klinische Relevanz aufweisen. Zusätzlich konnte die Stellung etablierter Risikofaktoren in einer großen norddeutschen Population aufgezeigt werden und somit ihre Bedeutung als Einflussfaktoren für das Entstehen einer Thrombose verdeutlicht werden. Für die Entscheidung über langfristige Antikoagulation konnte mit dieser Studie in dem Sinne ein Beitrag geleistet werden, dass auch hier die Bedeutung der FVIII-Spiegel und vor allem des Geschlechts für das Rezidivrisiko gezeigt wurde. Für die Prothrombin-G20210A-Mutation konnten Hinweise auf den Einfluss auf ein Rezidivgeschehen gezeigt werden. Hier wären weitere Studien angebracht.

Insbesondere die Beeinflussung des Rezidivrisikos durch das Geschlecht sollte in weiteren Studien untersucht werden, vor allem, um den Pathomechanismus verstehen zu können. Ähnliches gilt für FVIII, da auch hier die genaue Pathologie nach wie vor nicht vollständig verstanden ist.

Als Konsequenz dieser Ergebnisse sollten die Risikofaktoren für das Auftreten venöser Thrombosen weiterhin erforscht werden, um die Entscheidungsgrundlage für eine antikoagulatorische Therapie und ein dazugehöriges Thrombophiliescreening zu festigen.

5. Zusammenfassung

Venöse Thrombosen und ihre Komplikationen stellen ein bedeutendes Gesundheitsproblem der Gesellschaft dar. Mit einer Inzidenz von 90 bis 130 pro 100.000 Einwohner und einer 30-Tages Mortalität für eine tiefe Venenthrombose von 5,5% und einer Lungenarterienembolie von 28% ist diese Erkrankung ein bedeutender Faktor für die Gesundheit jedes Einzelnen, aber auch für das Gesundheitssystem. In unserer Studie untersuchen wir an einem Kollektiv von 1332 Patienten und 875 gesunden Blutspendern aus derselben geographischen Region den Einfluss mehrerer thrombophiler Risikofaktoren auf das Auftreten einer Erstthrombose und eines Rezidivs.

Betrachtet wurden die Faktor-V-Leiden-Mutation, die Prothrombin-G20210A-Mutation, erhöhte Lipoprotein(a)- und FVIII-Plasmaspiegel sowie das Geschlecht.

Die Einflussfaktoren wurden im Rahmen von Untersuchungen in der Gerinnungsambulanz des UKSH bestimmt und in eine Datenbank übertragen. Diese Daten wurden extrahiert und zur Analyse des Kollektivs genutzt. Für das Erstauftreten einer Thrombose konnten wir in diesem Kollektiv, in Deckung mit anderen Publikationen, das Risiko einer Faktor-V-Leiden-Mutation (univariate Odds Ratio: 6,19 (95% CI: 4,37 – 8,76)) und einer Prothrombin-G20210A-Mutation (univariate Odds Ratio: 2,54 (95% CI: 1,51 – 4,28)) bestätigen. Des Weiteren konnten wir Lipoprotein(a)-Werte über der 90. Perzentile (univariat: 1,57 (95% CI: 1,12 – 2,2)) multivariat: 1,74 (95% CI: 1,01 – 2,97)) und erhöhte FVIII-Werte (pro % Erhöhung: univariat: 1,05 (95% CI: 1,05 – 1,06) multivariat: 1,07 (1,06 – 1,07)) als Risikofaktoren für das Erstereignis identifizieren. In der Überlebenszeitanalyse konnten wir als stärksten Einflussfaktor auf die Rezidivwahrscheinlichkeit das männliche Geschlecht mit einem Hazard Ratio von 2,18 (95% CI: 1,73 – 2,76) beziehungsweise 1,9 (95% CI: 1,5 – 2,42) finden. Zeitunabhängig betrachtet spielt zusätzlich die FVIII-Erhöhung mit einer Odds Ratio von 1,0026 (pro %-Erhöhung; 95% CI: 1,0005 – 1,0045) für Rezidive eine Rolle.

Im Rahmen dieser Studie konnten wir an einem großen Kollektiv aus demselben Einzugsgebiet einen Beitrag für das Verständnis des Entstehens venöser Thrombosen liefern. Es konnten in anderen Studien gezeigte Ergebnisse bestätigt werden und außerdem weitere Hinweise für den Einfluss auf Rezidive gefunden werden. Diese Beobachtungen sollten in weiteren, größeren Studien bestätigt werden, aber auch jetzt schon im klinischen Alltag genutzt werden, um rationale Thrombophiliediagnostik und antikoagulatorische Therapie zu betreiben.

6. Literaturverzeichnis

1. Ambruso DR, Leonard BD, Bies RD, Jacobson L, Hathaway WE, Reeve EB (1982) Antithrombin III deficiency. Decreased synthesis of a biochemically normal molecule. *Blood* 60, 78–83
2. Anand SS (2017) Smoking. A Dual Pathogen for Arterial and Venous Thrombosis. *Circulation* 135, 17–20
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015) S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage
4. Berglund L, Ramakrishnan R (2004) Lipoprotein(a). An elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 2219–2226
5. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronda H de, van der Velden PA, Reitsma PH (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369, 64–67
6. Cervera R (2017) Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 151 Suppl 1, S43-S47
7. Chapin JC, Hajjar KA (2015) Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* 29, 17–24
8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama M-M, Spannagl M (2007) Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 98, 756–764
9. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT (1986) Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 68, 881–885
10. Croles FN, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, Leebeek FWG, Meijer K (2018) Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency. A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis. *Semin Thromb Hemost* 44, 315–326
11. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P, Ruyter R, Lyberg T (1995) Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 80, 299–306
12. Dahlbäck B (2005) Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways. Genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med* 257, 209–223
13. Dahlbäck B, Villoutreix BO (2005) Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway. Novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 1311–1320
14. Damus PS, Wallace GA (1975) Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and alpha2 macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy. *Thromb Res* 6, 27–38
15. D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC (1988) Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 81, 1445–1454

16. Dentali F, Gessi V, Marcucci R, Gianni M, Grandi AM, Franchini M (2017) Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism. A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Semin Thromb Hemost* 43, 614–620
17. Depka M von, Nowak-Göttl U, Eisert R, Dieterich C, Barthels M, Scharrer I, Ganser A, Ehrenforth S (2000) Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 96, 3364–3368
18. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A (2011) Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women. Patient level meta-analysis. *BMJ* 342, d813
19. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC (2001) 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, 636–641
20. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, Stefano V de, Cumming T, Arruda V, Hillarp A, Reny JL (2001) Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 86, 809–816
21. Engbers MJ, Blom JW, Cushman M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A (2014) The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population. *J Thromb Haemost* 12, 290–296
22. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J (2009) Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 302, 412–423
23. Esmon CT (1987) The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 235, 1348–1352
24. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR (1997) Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 349, 83–88
25. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T (2003) Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome. A systematic review of the literature. *Blood* 101, 1827–1832
26. Giannakopoulos B, Krilis SA (2013) The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 368, 1033–1044
27. Haas S (2004) Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie. *Unfallchirurg* 107, 1065-86; quiz 1087
28. Hedderich J, Sachs L (2018) *Angewandte Statistik. Methodensammlung mit R*, 16. Aufl. Springer Spektrum Berlin, Germany
29. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ (2001) The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 86, 452–463
30. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ (2000) Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 160, 809–815

31. Hughes GR (1993) The antiphospholipid syndrome. Ten years on. *Lancet* 342, 341–344
32. Ishiguro K, Kojima T, Kadomatsu K, Nakayama Y, Takagi A, Suzuki M, Takeda N, Ito M, Yamamoto K, Matsushita T, Kusugami K, Muramatsu T, Saito H (2000) Complete antithrombin deficiency in mice results in embryonic lethality. *J Clin Invest* 106, 873–878
33. Jaffe EA, Nachman RL, Becker CG, Minick CR (1973) Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. *J Clin Invest* 52, 2745–2756
34. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS (2012) Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 157, 653–663
35. Jordan WM, Anand JK (1961) PULMONARY EMBOLISM. *The Lancet* 278, 1146–1147
36. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM (2001) Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21, 731–738
37. Kauffmann RH, Veltkamp JJ, van Tilburg NH, van Es LA (1978) Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 65, 607–613
38. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Schulman S, Stevens SM, Shah V, Bauer KA, Douketis JD, Lentz SR, Kessler CM, Connors JM, Ginsberg JS, Spadafora L, Julian JA (2019) Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to D-dimer results; a cohort study. *J Thromb Haemost*
39. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW (2008) Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 111, 4902–4907
40. (18.04.2019) Khorana Risk Score for Venous Thromboembolism in Cancer Patients - MDCalc. Stand: 18. April 2019. URL: <https://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients> (abgerufen am: 24. April 2019)
41. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (1995) Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 345, 152–155
42. Kreuzberg K (2002) Protein-C-Mangel. Im Wettlauf mit der Zeit. *Dtsch Arztebl International* 99, 1454-
43. Kujovich JL (2011) Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med* 13, 1–16
44. Kyrle PA, Eichinger S (2005) Deep vein thrombosis. *The Lancet* 365, 1163–1174
45. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S (2000) High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343, 457–462
46. Lane DA, Kunz G, Olds RJ, Thein SL (1996) Molecular genetics of antithrombin deficiency. *Blood Rev* 10, 59–74
47. Lanktree MB, Anand SS, Yusuf S, Hegele RA (2010) Comprehensive analysis of genomic variation in the LPA locus and its relationship to plasma lipoprotein(a) in South Asians, Chinese, and European Caucasians. *Circ Cardiovasc Genet* 3, 39–46

48. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL (2002) Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 347, 726–730
49. Lee AYY, Levine MN (2003) Venous thromboembolism and cancer. Risks and outcomes. *Circulation* 107, 117–21
50. Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X (2010) Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30, 2341–2349
51. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S (2002) Oral contraceptives and venous thromboembolism. A five-year national case-control study. *Contraception* 65, 187–196
52. Lind B, Johnsen AH, Thorsen S (1997) Naturally occurring Arg(-1) to His mutation in human protein C leads to aberrant propeptide processing and secretion of dysfunctional protein C. *Blood* 89, 2807–2816
53. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM (1990) Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 10, 240–245
54. Lwaleed BA, Bass PS (2006) Tissue factor pathway inhibitor. Structure, biology and involvement in disease. *J Pathol* 208, 327–339
55. Maclean PS, Tait RC (2007) Hereditary and acquired antithrombin deficiency. Epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs* 67, 1429–1440
56. Martinelli I, Mannucci PM, Stefano V de, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM (1998) Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia. A study of 150 families. *Blood* 92, 2353–2358
57. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, Groot PG de, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4, 295–306
58. Monroe DM, Hoffman M (2006) What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26, 41–48
59. Nave AH, Eckardstein A von (2019) Is lipoprotein(a) a risk factor for ischemic stroke and venous thromboembolism? *Clin Res Cardiol Suppl* 14, 28–32
60. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, Steinhagen-Thiessen E, Endres M, Ebinger M (2015) Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke. A meta-analysis. *Atherosclerosis* 242, 496–503
61. Nicolaes GAF, Dahlbäck B (2002) Factor V and thrombotic disease. Description of a janus-faced protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22, 530–538
62. Nicolaidis AN, Kakkar VV, Field ES, Renney JT (1971) The origin of deep vein thrombosis. A venographic study. *Br J Radiol* 44, 653–663
63. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, Eckardstein A von (1999a) Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 100, 743–748
64. Nowak-Göttl U, Limperger V, Kenet G, Degenhardt F, Arlt R, Domschikowski J, Clausnizer H, Liebsch J, Junker R, Steppat D (2017) Developmental hemostasis. A lifespan from neonates and

- pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. *Blood Cells Mol Dis* 67, 2–13
65. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, Eckardstein A von (1999b) Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 94, 3678–3682
 66. Otten HM, Prins MH, Smorenburg SM, Hutten BA (2000) Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical patients. Cancer as a risk factor. *Haemostasis* 30 Suppl 2, 72-6; discussion 63
 67. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, Visser MCH de, Doggen CJM, Lijfering WM, Reitsma PH, Rosendaal FR (2013) Protein S levels and the risk of venous thrombosis. Results from the MEGA case-control study. *Blood* 122, 3210–3219
 68. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88, 3698–3703
 69. Pötzsch B, Madlener K (2010) *Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*, 2. Aufl.
 70. Pschyrembel W (2014) *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, 266. Aufl. De Gruyter Berlin, Boston
 71. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN (2004) Antithrombin. In control of coagulation. *Int J of Biochem Cell Biol* 36, 386–389
 72. Rabinovich A, Kahn SR (2017) The postthrombotic syndrome. Current evidence and future challenges. *J Thromb Haemost* 15, 230–241
 73. Rees DC, Cox M, Clegg JB (1995) World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 346, 1133–1134
 74. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA (2004) Coagulation, inflammation, and apoptosis. Different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood* 103, 1192–1201
 75. RKI - Themenschwerpunkt Übergewicht und Adipositas. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/Uebergewicht_Adipositas_node.html (abgerufen am: 23. April 2019)
 76. Roach REJ, Lijfering WM, Tait RC, Baglin T, Kyrle PA, Cannegieter SC, Rosendaal FR (2015) Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis. A detailed analysis in four European cohorts. *J Thromb Haemost* 13, 1815–1822
 77. Rodger MA, Le Gal G, Carrier M, Betancourt MT, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Lacut K, Chagnon I, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickars L, Ramsay T, Kovacs MJ (2010) Serum lipoprotein (a) levels in patients with first unprovoked venous thromboembolism is not associated with subsequent risk of recurrent VTE. *Thromb Res* 126, 222–226
 78. Rosendaal FR (1999) Venous thrombosis. Prevalence and interaction of risk factors. *Haemostasis* 29 Suppl S1, 1–9
 79. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH (1998) Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 79, 706–708

80. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH (1995) High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 85, 1504–1508
81. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N (1999) A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 341, 793–800
82. Scanu AM (1992a) Lipoprotein(a). A Genetic Risk Factor for Premature Coronary Heart Disease. *JAMA* 267, 3326–3329
83. Scanu AM (1992b) Lipoprotein(a). Link between structure and pathology. *Ann Epidemiol* 2, 407–412
84. Schneider SW, Nuschele S, Wixforth A, Gorzelanny C, Alexander-Katz A, Netz RR, Schneider MF (2007) Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 7899–7903
85. Schoonjans F Frequency table & Chi-squared test. URL: https://www.medcalc.org/manual/frequency_table_chi-square_test.php (abgerufen am: 29. April 2019)
86. Schoonjans F (2018) MedCalc Manual
87. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, Crim MT, Bass EB (2009) Predictive Value of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Adults With Venous Thromboembolism and in Family Members of Those With a Mutation. A Systematic Review. *JAMA* 301, 2472–2485
88. Skuza AA, Polak M, Undas A (2019) Elevated lipoprotein(a) as a new risk factor of cerebral venous sinus thrombosis. Association with fibrin clot properties. *J Thromb Thrombolysis* 47, 8–15
89. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, Conkie JA, Carrell RW (1994) Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 87, 106–112
90. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, Conkie JA, Bertina RM (1995) Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 73, 87–93
91. Timp JF, Lijfering WM, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Le Cessie S, Rosendaal FR, Cannegieter SC (2015) Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis. Results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* 13, 1823–1832
92. Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F (2003) Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 1, 1724–1729
93. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR (1994) Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344, 1453–1457
94. (1995) Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives. Results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 346, 1575–1582

95. Weenink GH, Kahlé LH, Lamping RJ, Cate JW ten, Treffers PE (1984) Antithrombin III in oral contraceptive users and during normotensive pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63, 57–61
96. Wolde M ten, Kraaijenhagen R, Schiereck J, Hagen P, Mathijssen J, Mac Gillavry M, Koopman M, Büller H (2003) Travel and the risk of symptomatic venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 89, 499–505
97. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I (2006) Screening for thrombophilia in high-risk situations. Systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 10, 1–110
98. Ziegler A, Lange S, Bender R (2004) Survival analysis. Cox regress. *Dtsch med Wochenschr* 129, T1-T3

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir geholfen haben diese Dissertation zu verfassen.

Beginnen möchte ich mit meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ralf Junker für das Ermöglichen dieser Arbeit. Ein großer Dank geht an Professor Dr. med. Ulrike Nowak-Göttl für ihr offenes Ohr und die ausgezeichnete Betreuung während der ganzen Arbeit.

Aus unserem Büro bedanke ich mich herzlich bei Hartmut Clausnizer, der immer bei Fragen aller Art für mich da war und natürlich für die hunderte von Kaffee!

Auch Richard Walther möchte ich für all die Excel- und Computertipps danken, ohne die ich wahrscheinlich immer noch nicht fertig wäre.

Sabine Arp und Ina-Isabelle Schmütz möchte ich für ihre Unterstützung in organisatorischen Fragen während der Arbeit danken.

Ein großes Dankschön geht auch an meine Lektoren Birte Wöhner und Philippe Dänzer Barbosa! Ihre konstruktive Kritik hat mir sowohl inhaltlich als auch sprachlich sehr geholfen diese Arbeit zu vollenden.

Meinen Eltern Sabine und Wilfried möchte ich für ihre unermüdliche Unterstützung auf allen Wegen und in allen Lebenslagen danken! Ohne diesen Rückhalt wäre ich nicht an dem heutigen Punkt angekommen – danke!