

Thrombophilie und VTE-Rezidiv-Risiko in Abhängigkeit des Alters bei VTE-Erstmanifestation

B. Linnemann

Praxis am Grüneburgweg, Facharztpraxis für Angiologie/Hämostaseologie, Frankfurt am Main

▲ Das kumulative Risiko, innerhalb von zehn Jahren nach einer ersten venösen Thromboembolie (VTE) ein Rezidiv zu erleiden, beträgt in unselektierten Thrombosekollektiven etwa 30 % (1). Die individuelle Einschätzung des Rezidivthromboserisikos entscheidet letztlich darüber, ob eine Antikoagulation nach thromboembolischem Erstereignis beendet werden kann.

Referat zu: **Thrombophilia and risk of VTE recurrence according to the age at the time of first VTE manifestation.** *Vasa* 2015;44(4):313-323.

Hierfür ist die Differenzierung von spontaner versus risikoassoziierter VTE, proximaler versus distaler Thrombose, hoher Restthrombuslast versus vollständiger Rekanalisation, postthrombotischem Syndrom versus klinischer Beschwerdefreiheit sowie die Bestimmung der D-Dimere vier bzw. zwölf Wochen nach Beendigung der Antikoagulation von Bedeutung (2).

	Gesamtkollektiv N=1221		Erst-VTE vor dem 40. Lebensjahr N=561		Erst-VTE nach dem 40. Lebensjahr N=660	
	Adjustierte HR ^a (95%-KI)	P-Wert	Adjustierte HR ^a (95%-KI)	P-Wert	Adjustierte HR ^a (95%-KI)	P-Wert
positive Familienanamnese	1,48 (1,15-1,90)	0,002	1,52 (1,02-2,29)	0,042	1,43 (1,04-1,97)	0,030
Thrombophilie	1,35 (1,05-1,75)	0,017	2,08 (1,31-3,29)	0,002	1,12 (0,82-1,54)	0,486
hereditäre Thrombophilie	1,47 (1,14-1,90)	0,003	1,51 (1,00-2,28)	0,050	1,45 (1,05-2,01)	0,025
heterozygote FVL-Mutation	0,99 (0,74-1,33)	0,936	1,24 (0,80-1,92)	0,332	0,82 (0,54-1,24)	0,344
heterozygote PT-Mutation	2,00 (1,38-2,89)	<0,001	1,13 (0,56-2,25)	0,739	2,65 (1,71-4,12)	<0,001
Homozygotie oder Compound-Heterozygotie für FVL/PT	1,70 (0,99-2,94)	0,055	1,33 (0,61-2,90)	0,471	2,35 (1,09-5,07)	0,030
Antithrombin-Mangel	2,14 (1,27-3,62)	0,005	2,12 (0,85-5,25)	0,106	2,12 (1,12-4,10)	0,021
Protein-C-Mangel	1,30 (0,61-2,80)	0,497	0,96 (0,34-2,70)	0,934	1,58 (0,49-5,09)	0,440
Protein-S-Mangel	0,90 (0,37-2,21)	0,086	0,90 (0,28-2,92)	0,863	0,92 (0,22-3,78)	0,904
Faktor-VIII-Erhöhung	0,81 (0,57-1,14)	0,230	0,89 (0,51-1,56)	0,693	0,79 (0,50-1,23)	0,297
Lupusantikoagulans	1,93 (1,13-3,29)	0,016	3,05 (1,40-6,66)	0,005	1,50 (0,69-3,30)	0,308
Antikardiolipin-IgG/-IgM	4,45 (1,81-10,9)	0,001	6,66 (2,52-17,6)	<0,001	NA ^b	NA ^b

^a Adjustierung für Alter, Geschlecht, proximaler Thrombose sowie Vorliegen weiterer etablierter VTE-Risikofaktoren (Langstreckenflug, vorausgegangene Operation, Immobilisation, Malignom, hormonelle Kontrazeption, Schwangerschaft und Wochenbett). ^b Bei Patienten ≥40 Jahre wurde keine HR berechnet, da nur drei Personen Antikardiolipin-AK aufwiesen.

FVL = Faktor-V-Leiden; PT = Prothrombin G20210A; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall.

Tab. 1: Thrombophilie und VTE-Rezidivrisiko über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren.

In den letzten Jahren wurde dem Vorliegen einer hereditären Thrombophilie – wie beispielsweise der heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation – ein eher geringer Einfluss auf das Rezidivthromboserisiko beigemessen. Bis heute liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, die zeigen, dass die Kenntnis einer Thrombophilie durch geeignete sekundärpräventive Maßnahmen das Rezidivrisiko senkt (3). Etwa 70 % aller VTEs treten zudem erst nach dem 60. Lebensjahr auf (4).

Basierend auf den Daten des Frankfurter Thromboseregisters MAISTHRO wurden Patienten nach Beendigung der Antikoagulation für ein Erstereignis nachverfolgt und untersucht, welchen Einfluss die Thrombophilie auf das Rezidivrisiko hat (5). Von 1221 nachverfolgten Patienten erlitten 261 innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv (kumulative Inzidenz 21,4 %). Patienten mit VTE-Rezidiv wiesen häufiger eine Thrombophilie auf als Patienten, die rezidivfrei blieben (58,6 % vs. 50,3 %; $p=0,017$). Die Stratifizierung der Patienten nach Thrombose-Erstmanifestation vor und nach dem 40. Lebensjahr ergab, dass hereditäre Thrombophilien auch bei Thrombosemanifestation in höherem Lebensalter durchaus relevant sind für die Vorhersage des Rezidivrisikos. Bei Patienten mit VTE-Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr war das Rezidivrisiko nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Vorliegen weiterer etablierter VTE-Risikofaktoren erhöht bei Vorliegen von heterozygoter Prothrombin-G20210A-Mutation (Hazard Ratio [HR] 2,65; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,71–4,12), Homozygotie oder Compound-Heterozygotie für eine Prothrombin- bzw. Faktor-V-Leiden-Mutation (HR 2,3; 95 %-KI 1,09–5,07) oder Antithrombin-Mangel (HR 2,12; 95 %-KI 1,12–4,10) (Tab. 1).

Eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation scheint hingegen insbesondere bei jungen Frauen ohne hormonelle Risikofaktoren Rezidivereignisse vorhersagen zu können (HR 4,94; 95 %-KI 2,04–11,9). Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen von Lupusantikoagulanzen im Rahmen eines Antiphospholipid-Syndroms das Rezidivrisiko deutlich erhöht ist. Persistierende Lupusantikoagulanzen gingen insbesondere bei Patienten mit VTE-Manifestation vor dem 40. Lebensjahr mit einem höheren Rezidivrisiko einher (HR 3,05; 95 %-KI 1,40–6,66).

Wenn man berücksichtigt, dass das absolute VTE-Risiko

bei Patienten ohne vorausgegangene VTE bei etwa 0,1 % pro Jahr und nach einem thromboembolischen Ereignis etwa 2–5 % pro Jahr beträgt, so erhält selbst eine geringe relative Risikoerhöhung durch eine Thrombophilie eine klinische Bedeutung (6). Die Kenntnis einer Thrombophilie kann daher im Einzelfall durchaus die Entscheidung für oder gegen eine prolongierte Antikoagulation zur Vermeidung von Rezidiven mit beeinflussen. Für die Zukunft sind eindeutig weitere und prospektive Studien zu fordern, die durch ein geeignetes Studiendesign und eine differenzierte Betrachtung von Subgruppen den Stellenwert der einzelnen Thrombophilien weiter untersuchen.

Literatur

1. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125(1):1–7.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S–e494S.
3. Cohn D, Vansenne F, de Borgie C, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD007069.
4. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–938
5. Weingarz L, Schindewolf M, Schwonberg J et al. Thrombophilia and risk of VTE recurrence according to the age at the time of first VTE manifestation. *VASA* 2015;44:313–323.
6. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010;149:824–833.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Birgit Linnemann
Praxis am Grüneburgweg
Grüneburgweg 12
60322 Frankfurt am Main
E-Mail:
linnemann@praxis-am-grueneburgweg.de

