

«Folie à deux»

Infekte sind ein häufiger Auslöser venöser Thromboembolien

KONGRESS Ärztekongress Davos

Akute Infektionen aktivieren verschiedene inflammatorische und prokoagulatorische Mechanismen und gelten als transiente Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE). Auch Infektionen, die nicht mit Bettlägerigkeit und Hospitalisation einhergehen, erhöhen das VTE-Risiko. Das Ursache-Wirkungsgefüge ist komplex. Um das Thrombosierisiko bei Infektpatienten zu beurteilen, kann man sich an den «Red Flags» orientieren. Bezüglich Infektpatienten mit Vorhofflimmern gilt, dass eine Antikoagulation indiziert ist, wenn keine spezielle Blutungsneigung vorliegt.

■ (mp) Nach heutigem Kenntnisstand sind Infektionen mit einer vergleichbaren Risikoerhöhung assoziiert wie die traditionellen Risikofaktoren, zu denen bekanntlich grössere Operationen innert der letzten drei Monate, eine mindestens drei Tage dauernde Immobilisation, oder einer aktiven Tumorerkrankung in den letzten sechs Monaten zählen, erklärt Prof. Dr. med. Philip Tarr, Kantonsspital Baselland, Bruderholz [1]. Zwar werden Infektionen in diagnostischen Scores zur Bestimmung der klinischen Vortest-Wahrscheinlichkeit bisher nicht berücksichtigt, aber ihre Assoziation mit venösen Thromboembolien (VTE) ist in der Literatur gut dokumentiert [1].

Erhöhtes VTE-Risiko nach Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen

Hospitalisierte Patienten mit einer Infektion haben ein ungefähr doppelt so hohes VTE-Risiko wie hospitalisierte Patienten ohne eine Infektion [1]. Auch banale Infektionen ohne Bettlägerigkeit und Hospitalisation erhöhen das VTE-Risiko, so zum Beispiel respiratorische Infektionen und Harnwegsinfekte, welche in der Schweiz jährlich

mehrere hunderttausend Personen betreffen. «Das Thromboembolierisiko ist am höchsten in den ersten 1–2 Wochen nach einem Infekt, aber – und das ist spannend – das erhöhte Thrombosierisiko persistiert mehrere Monate, bis zu einem halben Jahr nach einem Infekt – zumindest statistisch gesehen», so der Referent. Man geht davon aus, dass rund 2 bis 4 Wochen nach einer simplen Atemwegs- oder Harnwegsinfektion ein 2- bis 5-fach erhöhtes VTE-Risiko persistiert [1,6]. Zwar nimmt dieses Risiko mit der Zeit ab, bleibt aber gemäss wissenschaftlicher Analysen sowohl bei hospitalisierten wie bei nicht-hospitalisierten Patienten noch während 6–12 Monaten nach der Infektion erhöht (Tab. 1) [1].

Warnhinweise erkennen: welche Infektpatienten sind besonders gefährdet?

Eine Assoziation zwischen Inflammation und Thromboseneigung erscheint plausibel, die Rolle des CRP ist aber noch nicht vollständig geklärt (Kasten) [2]. Bezüglich D-Dimer rät Prof. Tarr von einer routinemässigen Bestimmung ab mit der Begründung, dass häufig eine Erhöhung vorliege. Ein normales D-Dimer sei aber ein gu-

Inflammation und Thrombose

Schwere Infektionen mit Hospitalisation erhöhen das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) etwa sieben- bis zehnfach, mildere Infektionen ohne Hospitalisation etwa dreifach. Man geht davon aus, dass Patienten mit einer Pneumonie oder einer Bakteriämie ein höheres VTE-Risiko haben als bei einem leichten, viralen Atemwegsinfekt wie zum Beispiel einer Laryngitis oder einer akuten Bronchitis. Noch nicht vollständig geklärt ist die Rolle des C-reaktiven Proteins (CRP) in diesem Zusammenhang, das heisst, ob der CRP-Wert quantitativ als Marker und Risikofaktor für VTE fungiert, wie dies beispielsweise für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben wird oder nur das Ausmass der Entzündungsreaktion angibt.

nach [2]

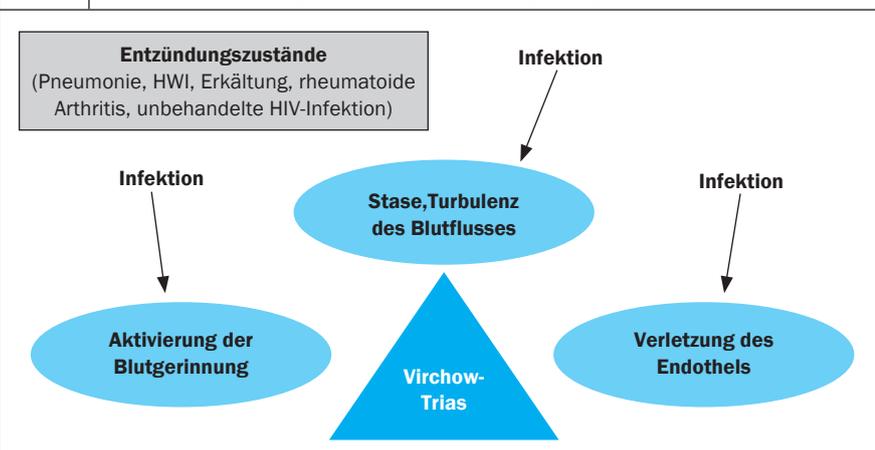
tes Argument gegen eine TVT/LE [1]. Die «Red Flags» bezüglich tiefer Venenthrombose / Lungenembolie bei Infektpatienten, fasst der Referent folgendermassen zusammen [1]:

- Dyspnoe/Thoraxschmerz
- Umfangsdifferenz Extremität (auch Arm bei Zentralvenenkatheter, Port, Picc-Linie)
- Wenn der klinische Verlauf eher zu TVT/LE und nicht zum (vermuteten) Infekt passt
- Wenn das Fieber nicht abklingt, trotz adäquater Antibiotikatherapie
- Bei Fieber ohne erkennbare Ursache
- Erysipel: in 2–3% der Fälle liegt eine TVT vor

Pathomechanismen: Virchow-Trias

Das Ursache-Wirkungs-Gefüge des Zusammenhanges von Infektion und Thrombose ist äusserst komplex. Es ist bekannt, dass eine akute Infektion verschiedene inflammatorische und prokoagulatorische Mechanismen aktiviert [1–3]. Die berühmte Trias von Rudolf Virchow besagt, dass Thrombosen durch drei Faktoren begünstigt werden: Aktivierung der Blutgerinnung (Hyperkoagulabilität), venöse Stase und Endothelverletzungen (Abb. 1) [1,2,4]. Diese Mechanismen werden durch Infektionen beeinflusst. So aktiviert ein inflammatorischer Zustand verschiedene Akutphasenproteine der Gerinnungskaskade, welche prokoagulatorisch wirken und so das Thrombosierisiko erhöhen. Dazu zählen beispielsweise CRP, Fibrinogen, Faktor VIII, Interleukin-6 und der von-Willebrand-Faktor (vWF) [1,2]. Nicht vollständig geklärt ist die Fra-

Abb. 1 Was die Entstehung einer Thrombose begünstigt



modifiziert nach [1,4]

Tab. 1 Altersadjustierte Inzidenzratios (IR) einer ersten TVT nach einer Atemwegs- oder Harnwegsinfektion				
	Harnwegsinfektion (n=2258)*		Atemwegsinfektion (n=3375)	
Risikozeitraum nach Infektion	n	IR (95%-KI)	n	IR (95%-KI)
1–2 Wochen	47	2,10 (1,56–2,82)†	68	1,91 (1,49–2,44)†
3–4 Wochen	43	1,93 (1,42–2,63)†	51	1,46 (1,10–1,93)†
5–8 Wochen	77	1,81 (1,43–2,29)†	106	1,62 (1,32–1,98)†
9–12 Wochen	62	1,59 (1,23–2,06)†	70	1,16 (0,91–1,47)†
13–26 Wochen	189	1,63 (1,39–1,90)†	257	1,37 (1,19–1,57)†
27–39 Wochen	106	1,16 (0,95–1,42)	157	1,02 (0,87–1,21)
40–52 Wochen	73	0,91 (0,71–1,15)	141	1,03 (0,87–1,23)
Baseline-Phase	1647	1,00	2485	1,00

nach [1,6]

* inkludiert diejenigen Studienteilnehmer, welche eine protokollierte tiefe Venenthrombose (TVT) hatten am Tag der Infektions-Diagnose und welche deshalb nicht in die in der Tabelle dargestellte Analyse eingeschlossen wurden. Patienten, welche sowohl Harnwegsinfektion als auch Atemwegsinfektion hatten, wurden in beiden in der Tabelle zusammengefassten Analysen berücksichtigt. Die Inzidenz während der Baseline-Phase galt als Referenz.

† signifikant höhere Inzidenz als bei Baseline

ge, ob eine infektionsbedingte, lokale oder systemische Entzündung dabei die Schlüsselrolle spielt und ob spezifische Bakterien (z.B. S. aureus oder gram-negative Stäbchen) das VTE-Risiko besonders erhöhen [2,5]. Mit dem Auftreten von Thrombosen assoziiert sind auch Antiphospholipid-Antikörper (aPL), welche selten durch Infektionen und häufiger durch Autoimmunerkrankungen wie z.B. Lupus erythematodes getriggert werden und ein Auslöser sind des sogenannten Antiphospholipid-Syndroms (APS) [2]. Überdies können gewisse bakterielle Toxine und virale Infektionen wie SARS-CoV-2, das Zytomegalievirus oder das Epstein-Barr-Virus das Endothel schädigen [2]. VTE-Risikofaktoren wie Immobilisation, Alter, Tumorerkrankung oder Immunsuppression erhöhen das Risiko für Infektionen zusätzlich [2].

Antikoagulation bei Infektpatienten mit Vorhofflimmern

«Die Pneumonie geht in ungefähr 1 von 5 Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis einher», betont der Referent [1]. Dabei kann es sich um ein (akutes) Koronarsyndrom oder einen Herzinfarkt handeln, aber auch eine neu auftretende Arrhythmie (vor allem Vorhofflimmern) oder eine Dekompensation bei bekannter Herzinsuffizienz können vorkommen. «Die Pneumonie führt zu prokoagulatorischen Mechanismen, die durch die Inflammation aktiviert werden», führt Prof. Tarr aus [1]. Kardiovaskuläre Ereignisse bei Pneumonie werden oft verpasst und sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Das Risiko für ein akutes Koronarsyndrom (ACS) steigt proportional mit zunehmendem Schweregrad der Pneumonie, ist aber

auch bei einem milden Pneumonie-Verlauf über mehrere Wochen bis Monate erhöht. Die Assoziation mit ACS sei nicht nur bezüglich Pneumonie dokumentiert, sondern auch für Influenza, Harnwegsinfektionen und für Bakteriämien. Infektionen können auch ein Vorhofflimmern triggern. Dadurch steigt das Risiko eines embolischen Strokes. Dies hat therapeutische Implikationen. «Wenn eine Patientin im Rahmen einer Pneumonie ein Vorhofflimmern macht: ist das nun ein provoziertes Vorhofflimmern, das

man nur kurzzeitig antikoagulieren muss?». Aus heutiger Sicht laute die Antwort «leider nein», so Prof. Tarr. «Wir sollen den Infekt als Auslöser des Vorhofflimmerns ausblenden», fügt der Referent hinzu und ergänzt: «Dass es überhaupt zum Vorhofflimmern gekommen ist durch einen infektiösen Auslöser, deutet darauf hin, dass der Vorhof krank/dilatiert ist. Im Kontext der Infektion kann es zu Entzündungen und Elektrolytverschiebungen, veränderter Parasympathicus- oder Sympathicus-Aktivität kommen, die letzten Endes das Vorhofflimmern getriggert haben» [1]. Die ESC- und AHA-Guidelines empfehlen je nach CHA₂DS₂-VASc-Score bei Auftreten von Vorhofflimmern eine lebenslängliche Antikoagulation (Tab. 2) [1,7–9]. Anscheinend besteht eine Prädisposition für Vorhofflimmern und nach heutigem Kenntnisstand ist das embolische Stroke-Risiko bei paroxysmalen infektgetriggertem Vorhofflimmern vergleichbar zu demjenigen bei permanentem Vorhofflimmern [1].

Literatur:

1. Tarr P: Infektion und Thrombose: Folie à deux. Prof. Dr. med. Philip Tarr. Ärztekongress Davos, 10.–11.02.2022
2. Pfister T, et al.: Prim Hosp Care Allg Inn Med 2021; 21(04): 125–130.
3. Riva N, Donadini MP, Ageno W: Thromb Haemost 2015; 113(6): 1176–1183.
4. Bagot CN, Arya R: British Journal of Haematology 2008; 143(2): 180–190.
5. White RH: Circulation 2012; 125(17): 2051–2053.
6. Smeeth L, et al.: Lancet 2006; 367(9516): 1075–1079.
7. Rosemann A: Vorhofflimmern, 11/2018, www.medix.ch/media/gl_vorhofflimmern_2018_31.10.19_mh.pdf, (letzter Abruf 28.03.2022)
8. Kirchhof P, et al.: European Heart Journal. 2016 Oct 7;37(38): 2893–2962.
9. January CT, et al.: Circulation 2019 Jul 9; 140(2).

Tab. 2 CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score zur Vorhersage des Schlaganfall-Risikos bei VHF		
Risikofaktor		Score
Herzinsuffizienz	Klinische Zeichen oder objektiver Nachweis (LVEF↓, HFPEF, BNP)	1
Hypertonie	BD >140/90 mmHg bei mind. 2 Messungen oder unter antihypertensiver Therapie	1
Alter ≥75 J.		2
Diabetes mellitus	Nüchtern-Blutzucker >7 mmol/l oder Behandlung mit oralem Antidiabetikum und/oder Insulin	1
Status nach Stroke/TIA/Thromboembolie		2
Gefäßerkrankung	Früherer Myokardinfarkt, pAVK oder Aortenplaque	1
Alter 65–74 J.		1
Geschlechtskategorie (weiblich)#		1

Bewertung: 0–1 Punkte: geringes Risiko, 2 Punkte: mittleres Risiko, 3–6 Punkte: hohes Risiko

In der aktuellen ESC-Leitlinie wurde das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor im Vergleich zu früher abgewertet. In Metaanalysen ist bei Frauen mit Vorhofflimmern ohne weitere Risikofaktoren das Schlaganfallrisiko nicht erhöht. Aktuelle Daten zeigen aber, dass im Falle eines Insults, Frauen gegenüber Männern ein 2-fach erhöhtes Risiko für schwere und tödliche Schlaganfälle haben, weshalb der Gender-Risikofaktor im Score beibehalten wurde.

nach [7]