

Venenthrombose: Wie hoch ist das Wiederholungsrisiko?

Ein «Lancet»-Review zeigt, welche Patienten besonders gefährdet sind

Das erneute Auftreten einer tiefen Venenthrombose kann durch Antikoagulanzen verhindert werden, allerdings geht dies nur auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos. Deshalb ist eine Bewertung des Wiederholungsrisikos wichtig, um nicht unnötig Medikamente an Patienten mit geringem Risiko zu verordnen. In einem Review-Artikel stellt eine Autorengruppe um Paul A. Kyrle, Medizinische Universitätsklinik Wien, Kriterien des Risiko-Assessments vor.

LANCET

Die Venenthrombose ist im Prinzip eine chronische Krankheit, welche die Betroffenen oft wiederholt befällt. Bei bis zu 30 Prozent der Patienten mit einer tiefen Venenthrombose tritt eine Lungenembolie ein, die wiederum ein hohes Mortalitätsrisiko birgt (je nach Studie 9 bis 18%).

Das Risiko einer erneuten Thrombose ist besonders hoch bei Patienten, bei denen das Erstereignis unprovokiert auftrat, also nicht infolge eines Traumas, im Anschluss an eine Operation, während der Schwangerschaft oder bei Einnahme der Anti-Baby-Pille. Das Risiko beträgt für diese Patienten 25 Prozent, in den kommenden 5 Jahren ein Rezidiv zu erleiden, wie eine österreichische Studie ergeben hat. In 2 weiteren Kohortenstudien lag die Rate sogar noch höher. Im Gegensatz dazu war bei Patienten, die eine Thrombose nach einem operativen Eingriff, also während einer passageren Risikosituation, erlitten, deutlich geringer (Tabelle).

Frauen, die Östrogenpräparate einnehmen und eine Thrombose erleiden, haben ein hohes Rezidivrisiko, wenn sie die hormonelle Kontrazeption fortsetzen. Für Patienten, die aufgrund eines Traumas, eines Langstreckenflugs oder einer Immobilisation eine Thrombose erleiden, liegen keine verlässlichen Studien vor. Die «Lancet»-Autoren schätzen das Wiederholungsrisiko aber als gering ein.

Offenbar birgt eine proximale tiefe Venenthrombose ein deutlich höheres Rezidivrisiko als eine distale. Die geringe Rezidivrate bei einer isolierten Unterschenkelvenenthrombose ist in verschiedenen Studien bestätigt worden.

Ein hohes Risiko haben dagegen Patienten, die schon einmal eine Lungenembolie durchgemacht haben. Zudem gilt im Prinzip: Je öfter bereits eine Thrombose aufgetreten ist, desto höher ist das Risiko für weitere thrombotische Ereignisse. In einer schwedischen prospektiven Kohortenstudie betrug die kumulative 5-Jahres-Inzidenz einer erneuten tiefen Venenthrombose nach einer aufgetretenen Thrombose etwa 21,5 Prozent, bei mindestens 2 Ereignissen steigt das Risiko auf 27,9 Prozent.

Auch das Geschlecht spielt eine Rolle: Männer haben im Vergleich zu Frauen ein 4-fach höheres Wiederholungsrisiko nach einer unprovokierten Thrombose. Einige Studien zeigen eine erhöhte Anfälligkeit bei steigendem Lebensalter, andere Studien konnten diesen Zusammenhang nicht eindeutig bestätigen. Eine positive Familiengeschichte lässt keine Rückschlüsse auf ein erhöhtes Wiederholungsrisiko zu.

Patienten mit Krebserkrankungen haben selbst dann ein erhöhtes Risiko, wenn sie eine Antikoagulationstherapie erhalten. Wie hoch das Risiko nach Absetzen der Antikoagulation bei diesen Patienten ist, ist erstaunlicherweise kaum untersucht, vermutlich aber hoch. Übergewicht und Adipositas sind unabhängige Risikofaktoren für erneute Thrombosen. Der Einfluss des Körpergewichts ist linear, sodass selbst eine geringe Gewichtsabnahme das Risiko deutlich senken kann, meinen die Autoren. Hohe Lipoprotein- α -Konzentrationen zeigen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für erneute Thromboembolien an. Dagegen besteht offenbar kein stark erhöhtes Risiko bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom.

Routinescreening ist nicht sinnvoll

Es gibt eine Reihe von Labormarkern, die mit einem erhöhten Risiko für erneut auftretende Venenthrombosen assoziiert sind (z.B. hohe Konzentrationen an Fibrinogen, Faktor VII und IX, Faktor-V-Leiden, Hyperhomocysteinämie, Phospholipidantikörper). Das höchste Risiko scheint bei einem Mangel an Antithrombin zu bestehen. Insgesamt können bei

Merksätze

- ❖ Tiefe Venenthrombosen haben ein recht hohes Wiederholungsrisiko. Das gilt insbesondere, wenn sie unprovokiert auftreten.
- ❖ Das Wiederholungsrisiko kann anhand des klinischen Risikoprofils und globaler Gerinnungsmarker abgeschätzt werden.
- ❖ Ein Routinescreening auf bestimmte Labormarker ist wegen fehlender klinischer Relevanz nicht empfehlenswert.

Tabelle:

Klinische Parameter für ein hohes Thrombose-Rezidivrisiko

	Evidenz	Klinische Relevanz
keine temporäre Risikosituation (Op. Trauma etc.)	stark	hoch
pulmonale Embolie oder proximale tiefe Venenthrombose	stark	hoch
mehr als 2 thrombotische Ereignisse	stark	eingeschränkt
männliches Geschlecht	stark	hoch
residuale Venenthrombose	stark	gering
Vena-cava-Filter	stark	hoch
fortgesetzte Östrogeneinnahme	stark	hoch
Krebs	stark (frühes Wiederholungsrisiko)	hoch
postthrombotisches Syndrom	moderat	moderat
Übergewicht	schwach	gering

50 Prozent der Patienten nach einer ersten unprovzierten Thrombose solche Labormarker gefunden werden. In vielen Kliniken auf der ganzen Welt ist das Laborscreening auf eine Thrombophilie inzwischen Routine. Allerdings, meinen die «Lancet»-Autoren, sei damit kaum eine rekurrende Thrombose vorherzusagen: «Es gibt keinen Beleg dafür, dass ein Thrombophiliescreening Patienten nützt, weder für die Behandlung des akuten Ereignisses noch zur Prävention weiterer thrombotischer Ereignisse.»

Ein Routinescreening auf bestimmte Laborparameter sollte deshalb bei Patienten mit einer ersten Thrombose nicht erfolgen. «Die Laboruntersuchungen sind kostenintensiv, nicht einheitlich und zu aufwendig für die Routinepraxis», schreiben die «Lancet»-Autoren. Der sorglose Einsatz von Labortests könne zu einer Übertherapie führen und zu unnötigen Ängsten, da ein positives Testergebnis zumeist keine klinischen Konsequenzen habe. Die Autoren wiesen auch darauf hin, dass ein Drittel der Patienten mit erneuten Thrombosen normale Testergebnisse aufweisen. Ein negativer Befund könne deshalb zu einer falschen Sicherheit führen.

Grundsätzlich, so geben die Experten zu bedenken, sei ein Screening nur indiziert, wenn auch eine effektive Behandlung mit einem akzeptablen Nutzen-Risiko-Verhältnis angeboten werden könne. Die rekurrende Thrombose könne jedoch letztlich nur mit einer unbefristeten antikoagulativen Therapie verhindert werden, die wiederum ohne ein substanzielles Blutungsrisiko nicht zu haben ist. Das gelte auch für die neuen und in Entwicklung befindlichen Präparate, die ansonsten durchaus das Potenzial haben, die konventionellen Medikamente – Heparin und Vitamin K-Antagonisten – zu ersetzen.

Globale Gerinnungsmarker sind besser geeignet

Für besser halten es die Autoren, das Thromboserisiko individuell durch globale Marker zu ermitteln. Eine Risikostra-

tifikation kann etwa durch die partielle Thromboplastinzeit erfolgen.

Eine wichtige Rolle spielen auch die D-Dimere (Spaltprodukte des Fibrins). Erhöhte D-Dimere-Konzentrationen sind nicht nur wegweisend in der Diagnostik der akuten Thrombose, sie dienen auch zur Einschätzung des Rezidivrisikos, wie inzwischen in 2 umfangreichen Reviews bestätigt werden konnte. Werden die D-Dimere beispielsweise einen Monat nach Absetzen einer oralen Antikoagulation bestimmt, haben die Ergebnisse einen hohen negativ prädiktiven Wert für eine rekurrende Thrombose, unabhängig davon, ob eine hereditäre Thrombophilie vorliegt oder nicht. Patienten (nach einer unprovzierten ersten Thrombose oder Lungenembolie) mit D-Dimere-Konzentrationen von unter 250 ng/ml wiesen in einer Studie ein 60 Prozent geringeres Rezidivrisiko aus als Patienten mit D-Dimere-Konzentrationen über 250 ng/ml. 2 Jahre nach Beendigung einer Antikoagulationstherapie erlitten nur 3,7 Prozent ein Rezidiv.

Neue Ansätze zur Bewertung des individuellen Risikos für erneut auftretende Venenthrombosen versuchen, klinische (Lokalisation des Thrombus, Geschlecht, Alter) und Laborparameter zu berücksichtigen. In einer Studie wurden die Daten von 646 Thrombosepatienten über 4 Jahre erhoben und ausgewertet. Dabei konnten die Autoren eine Kohorte von Frauen charakterisieren, die ein geringes Wiederholungsrisiko aufwiesen – dies anhand von 4 Risikofaktoren: Die Low-Risk-Patientinnen hatten keine Symptome eines postthrombotischen Syndroms, die D-Dimere-Konzentration während der Antikoagulation lag bei < 250 ng/ml, der BMI betrug < 30 kg/m² und sie waren jünger als 65 Jahre. Eine entsprechende Low-Risk-Gruppe liess sich bei Männern nicht ausfindig machen.

In einer anderen prospektiven Untersuchung mit fast 1000 Patienten zeigte sich, dass allein das Geschlecht, die Thromboselokalisation, und die D-Dimere-Konzentration geeignet waren, um Auskunft über ein erhöhtes Thrombose-Wiederholungsrisiko zu geben. Auf der Basis dieser Variablen kann möglicherweise das individuelle Risiko recht genau abgeschätzt werden. Die Risikokalkulation steht bereits online unter www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/zipfile/ zur Verfügung. Allerdings, geben die Autoren zu bedenken, müsse das Berechnungsmodell noch genau validiert werden, ehe es routinemässig eingesetzt werden könne. ❖

Uwe Beise

Paul Alexander Kyrle, et al.: Risk assessment for recurrent venous thrombosis. Lancet 2010; 376; 2032–2039.

Interessenkonflikte: keine