

Epidemiologie und Pathophysiologie venöser Thromboembolien

Ähnlichkeiten mit Atherothrombose und die Rolle der Entzündung

N. Riva, M. P. Donadini, W. Ageno

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Insubria, Varese, Italien

▲ Die Pathophysiologie der venösen Thromboembolie (VTE) wurde erstmals durch den Pathologen *Rudolf Virchow* beschrieben, der eine Gefäßwandverletzung, Hyperkoagulabilität und venöse Stase als hauptverantwortlich für die VTE identifizierte (16). Trotzdem ist die VTE eine multikausale Erkrankung, bei der verschiedene Faktoren interagieren und eine oder mehrere Veränderungen induzieren, die in der Virchowschen Trias beschrieben werden. Annähernd 50-60% der VTE werden durch traditionelle Hauptrisikofaktoren hervorgerufen, wie Operation, Krebs, Trauma oder Immobilisation (Tab. 1) (1). Die verbliebenen 40-50% der VTE werden als unprovoked oder idiopathisch klassifiziert, was ein besseres Verständnis dieser Ereignisse notwendig macht. Es sind andere Bedingungen bekannt, die zur Pathophysiologie der VTE beitragen, wie Minortraumata, Genpolymorphismen, endokrine oder entzündliche Erkrankungen. Wenn diese milden Risikofaktoren allein vorkommen, reichen sie für gewöhnlich nicht aus, um eine VTE hervorzurufen, aber in Kombination können sie additiv wirken (13).

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass eine Entzündung das hämostatische Gleichgewicht in einen prothrombotischen Zustand verschieben kann (9). Deshalb könnte eine Inflammation nicht nur bei der VTE, die mit klassischen Riskofaktoren assoziiert ist (5, 7), eine Rolle spielen, sondern auch bei der idiopathischen VTE, falls nicht Nicht-Major-Provokationsfaktoren sowie eventuell traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren vorhanden sind.

Die Rolle von entzündlichen und infektiösen Erkrankungen als VTE-Risikofaktoren wurde in verschiedenen Studien beschrieben. Unter den Autoimmunerkrankungen tragen entzündliche Darmerkrankungen und die rheumatoide Arthritis das höchste Risiko, insbesondere bei Erkrankungsschüben (3, 15). Das VTE-Risiko ist ebenso zwei Wochen nach der Diagnose auf eine akute Harnwegsinfektion oder akute systemische Atemwegsinfektion erhöht (14).

Referat zu: **Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation.** *Thromb Haemost* 2014 Dec 4;113(3). (Epub ahead of print).

Neuere Daten weisen darauf hin, dass arterielle und venöse Thrombosen den gleichen zugrunde liegenden inflammatorischen Status teilen könnten, und es wurde eine erweiterte Version der Virchowschen Trias vorgeschlagen (12). Die venöse Stase könnte Hypoxie und oxidativen Stress hervorrufen, was wiederum das venöse Endothel dazu veranlassen könnte, Adhäsionsrezeptoren zu exprimieren und Leukozyten und Thrombozyten zu rekrutieren. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Beteiligung von Thrombozyten in späten Stadien auftritt und die Thrombingeneration

traditionelle Risikofaktoren für VTE	<ul style="list-style-type: none"> • vor kurzem Operation, Trauma bzw. Fraktur • Krebs (bes. während Chemotherapie) • reduzierte Mobilität (z.B. Krankenhausaufenthalt, Bettruhe, Lähmung, Gipsverband) • ältere Menschen • akute internistische Erkrankungen (Schlaganfall, Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz) • orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie • Schwangerschaft/Wochenbett • Thrombose in der eigenen oder Familienanamnese • angeborene oder erworbene Thrombophilie (z.B. Antiphospholipidsyndrom, Protein-C- oder S-Mangel, Faktor-V-Leiden- oder Faktor-II-G20210A-Mutation)
andere Risikofaktoren, die zur Pathophysiologie der VTE beitragen könnten	<ul style="list-style-type: none"> • entzündliche Erkrankungen: entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis, Zöliakie • Infektionskrankheiten: akuter Harnwegsinfekt, akute systemische Atemwegsinfektion, ambulant erworbene Bakteriämie • kardiovaskuläre Risikofaktoren: Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen, männliches Geschlecht, metabolisches Syndrom, zentrale Adipositas

Tab. 1: Pathophysiologie der venösen Thromboembolie (VTE).

verstärkt (12). Trotzdem bleibt die Aktivierung der Koagulation der wichtigste Prozess in der Pathophysiologie der VTE, während die Rolle des Endothels und der Thrombozyten noch weiter untersucht werden muss.

Traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren (wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie) können auch zur Entwicklung einer VTE beitragen (2). Insbesondere besitzt die zentrale Adipositas eine Schlüsselrolle, weil sie mit erhöhtem intraabdominalen Druck und venöser Stase assoziiert ist und auch einen hyperkoagulativen Zustand hervorruft (10). Unter diesen Bedingungen wird eine zugrunde liegende chronische Inflammation beschrieben, die wahrscheinlich die gemeinsame Verbindung zwischen VTE und Atherothrombose darstellt. Weiterhin zeigen Patienten mit VTE eine erhöhte Prävalenz einer asymptomatischen Arteriosklerose, die sich durch Plaques in den Karotiden oder Verkalkung der Koronargefäße bemerkbar macht (8, 11), und die langfristige Inzidenz eines daraus folgenden kardiovaskulären Ereignisses ist nicht unwesentlich (4).

Im Gegensatz dazu wurde noch keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer subklinischen Arteriosklerose und einem erhöhten Risiko für eine zukünftige VTE festgestellt (6). Es ist deshalb unwahrscheinlich, dass eine Arteriosklerose direkt das VTE-Risiko erhöht, aber die Hypothese, dass arterielle und venöse Thrombosen gemeinsame Risikofaktoren haben, erscheint sehr plausibel.

Literatur

1. Ageno W, Agnelli G, Imberti D et al. Prevalence of risk factors for venous thromboembolism in the Italian population: results of a cross-sectional study from the MASTER registry. *Intern Emerg Med* 2013;8:575-680.
2. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93-102.
3. Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS et al. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum.* 2012;64:53-61.
4. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W et al. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8:891-7.
5. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;50:187-196.
6. Hald EM, Lijfering WM, Mathiesen EB et al. Carotid atherosclerosis predicts future myocardial infarction but not venous thromboembolism: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:226-230.
7. Holley AD, Reade MC. The ‚procoagulopathy‘ of trauma: too much, too late? *Curr Opin Crit Care* 2013;19:578-586.
8. Hong C, Zhu F, Du D et al. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis.* 2005;183:169-174.
9. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004;109:2698-2704.
10. Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost* 2013;110:669-680.
11. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-1441.
12. Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:563-568.
13. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-1173.
14. Smeeth L, Cook C, Thomas S et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;367:1075-1079.
15. Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost* 2012;107:827-837.
16. Virchow R. Thrombose und embolie. Gefäßentzündung und septische infektion. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.* Von Meidinger & Sohn, Frankfurt/M. 1856;219-732.

Korrespondenzadresse

Dr. Nicoletta Riva
Department of Clinical and Experimental
Medicine, University of Insubria
Via Guicciardini 9
I-21100 Varese, Italien
E-Mail: nico.riva@hotmail.it

