

Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das Erst- und Rezidivthromboserisiko

4

Ausgabe 13
2009

hämotherapie

PD Dr. med. Rainer B. Zotz

Praxis für Hämostaseologie und
Transfusionsmedizin, Düsseldorf

PD Dr. med. Christoph Sucker

LaboMed Gerinnungszentrum Berlin

PD Dr. med. Andrea Gerhardt

Blutgerinnung Ulm

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersicht zeigt die klinische Relevanz thrombophiler Risikofaktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das absolute Risiko für die Entstehung einer Erst- oder Rezidivthrombose. Im Gegensatz zu den in Publikationen üblicherweise angegebenen relativen Risiken erlauben Informationen über das absolute Thromboserisiko dem behandelnden Arzt eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung gegenüber dem absoluten Blutungsrisiko unter Antikoagulation. Aufgrund von schweren Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation resultiert für Erstthrombosen unter Risikoexposition (z.B. Operation, hormonelle Kontrazeptiva) in der Regel keine langfristige orale Antikoagulation.

Aus hämostaseologischer Sicht besteht eine zeitlich unbegrenzte, jedoch regelmäßig zu prüfende Indikation zur oralen Antikoagulation bei niedrigem und mittlerem Blutungsrisiko (1-3% pro Jahr) bei spontaner proximaler Erstthrombose und kombinierten oder schweren thrombophilen Defekten (z.B. homozygoter Faktor V-Leiden, Antithrombin-Mangel), die das Rezidivrisiko mehr als verdoppeln (d.h. von 4% ohne thrombophile Risikofaktoren auf $\geq 8\%$ pro Jahr).

Summary

This review presents a risk-adapted treatment concept based on absolute risks of thrombosis and bleeding. Hereditary and acquired thrombophilic risk determinants increase the risk of first and recurrent venous thromboembolism (VTE) and absolute risks associated with thrombophilic risk factors in comparison with absolute risks of severe bleeding allow an individual risk-benefit. In case the VTE was provoked by a reversible risk factor such as surgery or oral contraceptives, the risk of recurrence is low and three months of oral anticoagulation appears to be adequate. Indications for an indefinite oral anticoagulation are less well defined in international guidelines. In favor of an indefinite oral anticoagulation (1-3% bleeding risk per year) are two or more idiopathic events, antiphospholipid syndrome, malignancy, and combined or severe thrombophilic defects like antithrombin deficiency or homozygous factor V Leiden in patients with a first idiopathic VTE (risk factors increase thrombosis risk from 4% to $\geq 8\%$ per year).

Einleitung

Venöse Thrombosen tragen bei einer jährlichen Inzidenz von 1 pro 1.000 Einwohner wesentlich zur Morbidität und Letalität in unserer Bevölkerung bei. Zur Reduktion bzw. Prävention thromboembolischer Ereignisse sind Strategien zur Risikominimierung für Erst- und Rezidivthrombosen auf der Grundlage einer individuellen Risikostratifizierung in Abhängigkeit expositioneller und hereditärer Thromboserisikofaktoren notwendig. Da das Rezidivrisiko nach Erstereignis maßgeblich davon bestimmt wird, ob es sich bei dem Primäreignis um eine spontane oder eine in Risikosituation (z.B. Operation) aufgetretene Thromboembolie handelte, wird in dieser Übersicht die Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für die Primärprophylaxe ohne stattgehabtes Thromboseereignis und für die Rezidivprophylaxe nach abgelaufener Thromboembolie unterschieden.

Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das thromboembolische Erstereignis

Berechnung des absoluten

Thromboserisikos am Beispiel

der Einnahme oraler Kontrazeptiva bzw. Hormonersatzpräparate

Grundlage jeder Risikoberechnung ist das altersabhängige Basisthromboserisiko. Es beträgt pro Jahr bei einem jungen Menschen von 20 Jahren etwa 1:10.000, beim 60-jährigen etwa 1:1.000 und beim 90-jährigen etwa 1:100. Das relative Risiko für einen thrombophilen Risikofaktor steht in direkter Beziehung zum absoluten Thromboserisiko. Wenn eine junge Frau mit einem Basisrisiko für ein thromboembolisches Ereignis von 1:10.000 eine Risikokonstellation (z.B. heterozygoten Faktor V-Leiden und orale Kontrazeption, ca. 7-faches \times 4-faches Risiko) mit einem relativen Risiko von ~ 30 hat, so ergibt sich aus der Multiplikation des Basisrisikos mit dem erhöhten relativen Risiko ein Absolutrisiko von 30/10.000 pro Jahr (**Abbildung 1**). Um 3 Thrombosen von 1.000 Frauen in der genannten Risikokonstellation zu vermeiden, müssten in dieser Konstellation 997 Frauen die Einnahme oraler Kontrazeptiva versagt werden, obwohl diese kein thromboembolisches Ereignis erleiden würden. Das absolute Thromboserisiko ist die klinisch entscheidende Determinante. Es bedarf für diese potentielle Risikogruppe also einer individuellen Nutzen-Risikoabwägung. Eine generelle Kontraindikation für die Einnahme oraler Kontrazeptiva ist aus dem geringen Absolutrisiko in der genannten Konstellation nicht ableitbar. Neben einer ausführlichen



Thromboseschwelle

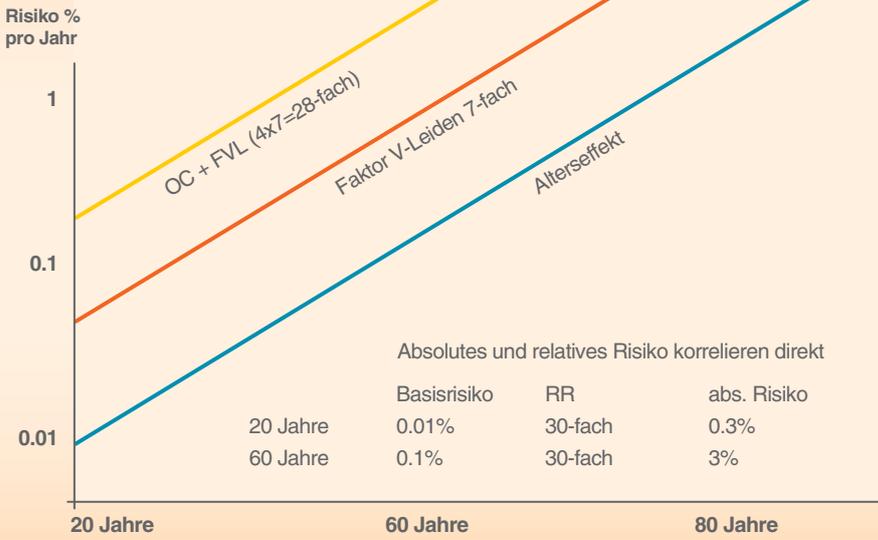


Abbildung 1

Ermittlung des absoluten Thromboserisikos aus dem altersabhängigen Basisrisiko multipliziert mit dem relativen Risiko aus Faktor V-Leiden heterozygot (7-fach) und oraler Kontrazeption (OC)(4-fach).

Auftreten einer tiefen Venenthrombose bei Trägern des Faktor V-Leiden bei 6 bis 7 (3).

Im Gegensatz zum heterozygoten Faktor V-Leiden ist die Datenlage für das mit einem homozygoten Faktor V-Leiden assoziierte Thromboserisiko widersprüchlich. Ursache hierfür ist die seltene Prävalenz des homozygoten Defekts und damit deutliche Schwankungen der Angaben in den Kontrollkollektiven. Selbst eine Metaanalyse aus 8 Einzelstudien konnte das relative Risiko mangels einer betroffenen Kontrollperson nicht ermitteln. Trotzdem wurde das relative Risiko mit einem Wert von 10 „abgeschätzt“, da das Statistikprogramm einen „Dummy-Wert“ eingefügt hatte (4). Nach eigenen Berechnungen ergibt sich ein relatives Thromboserisiko für den homozygoten Faktor V-Leiden von 26 (95% CI 16-42). Dieses Resultat dürfte zutreffender sein, da auf der Basis des Hardy-Weinberg-Äquilibrium ein Schätzwert für die Genfrequenz des homozygoten Faktor V-Leiden in der Allgemeinbevölkerung als Voraussetzung für die Risikoberechnung verwendet wurde. Auf der Grundlage des derart ermittelten relativen Risikos errechnet sich für ein 60-jähriges Individuum ausgehend von einem Basisrisiko von 1:1.000 pro

Aufklärung ist aus medicolegalen Gründen allerdings eine Kontrazeption mit einem reinen Gestagen-Präparat (Minipille) zu favorisieren.

Im Alter von 60 Jahren bedingt ein 20-faches Thromboserisiko (z.B. heterozygoter Faktor V-Leiden und Hormonersatztherapie, ca. 7-faches x 3-faches Risiko) bereits ein jährliches Thromboserisiko von 2% (20/1.000). Die Einnahme eines Hormonersatzpräparats im Alter von 60 Jahren bei heterozygotem Faktor V-Leiden stellt damit in Absolutzahlen eine weit höhere Risikosteigerung dar als die Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums bei einer jungen Frau. Die Hormonersatztherapie ist daher bei Vorliegen eines thrombophilen Risikofaktors als kritisch anzusehen.

Relatives und absolutes Thromboserisiko der wichtigsten thrombophilen Risikofaktoren für ein thrombotisches Erstereignis

Anhand der in **Tabelle 1** angegebenen relativen Risiken der einzelnen thrombophilen Risikofaktoren ist eine individuelle Abschätzung des altersabhängigen absoluten Thromboserisikos möglich. Expositionelle Risiken wie hormonelle Kontrazeptiva oder Schwangerschaft bedingen eine zusätzliche multiplikative Steigerung des Thromboserisikos.

Faktor V-Leiden und Prothrombin-Mutation G20210A

Die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APCR) aufgrund einer genetischen Veränderung im Gerinnungsfaktor V (Faktor V-Leiden) ist der häufigste hereditäre Risikofaktor der venösen Thrombophilie. Der molekulare Defekt wird durch eine Punktmutation erzeugt und als Faktor V:Q (506), Faktor V G1691A oder Faktor V-Leiden bezeichnet (1,2). In populationsbasierten Studien liegt das relative Risiko für das



Jahr für ein thromboembolisches Ereignis ein jährliches absolutes Thromboserisiko für Träger eines homozygoten Faktor V-Leiden von 2-3% (**Tabelle 1**). Für einen jungen Menschen im Alter von 20-30 Jahren und einem Basisrisiko von nur 1:10.000 pro Jahr ergibt sich in gleicher Konstellation ein jährliches Thromboserisiko von nur 0,2-0,3%.

Die Prothrombin-Mutation an Position 20210 der 3' nicht kodierenden Sequenz des Prothrombin-Gens ist

mit einer erhöhten Prothrombin-Aktivität assoziiert. Das Thromboserisiko ist bei heterozygoten Trägern des Defekts etwa 3-fach gesteigert (**5-12**). Aussagekräftige Risikoabschätzungen für Träger einer homozygoten Prothrombin-Mutation (20210A-Mutation) liegen unseres Wissens bisher nicht vor. Eigene Berechnungen ergeben ein relatives Thromboserisiko von ca. 30.

Für kombinierte Defekte aus heterozygotem Faktor V-Leiden und

G20210A-Mutation des Prothrombin-Gens ergibt sich ein ca. 30-fach erhöhtes Thromboserisiko. Dieser Befund als auch die Risikoabschätzung für den homozygoten Faktor V-Leiden sind aus epidemiologischer Sicht von Relevanz, da diese genetisch definierten Risikokonstellationen zusammengenommen mit einer Prävalenz von 1:300 bis 1:500 in der Allgemeinbevölkerung nachweisbar sind.

Prävalenz, relatives und altersabhängiges absolutes Thromboserisiko bei thrombophilen Risikofaktoren§

	Prävalenz thrombophiler Risikofaktoren		Relatives Risiko	Absolutes Risiko*	
	Gesunde	Patienten		Basisrisiko/Jahr	
				Alter 20 Jahre 1:10.000	Alter 60 Jahre 1:1.000
	%	%	%	%	
Faktor V-Leiden heterozygot	4,8	18,8-40	7	0,07	0,7
Faktor V-Leiden homozygot	0,153**	3,8	26,0	0,26	2,6
Prothr. G20210A heterozygot	2,7	7,1-16	3	0,03	0,3
Prothr. G20210A homozygot	0,008**	0,2	28	0,28	2,8
Faktor V Leiden und Prothrombin G20210A (beide heterozygot)	0,136**	4,6	36	0,36	3,6
Antithrombin-Mangel Typ I	0,02	1,9-4,3	50 (10-100)	0,5	5
Protein C - Mangel	0,3	3,7-4,8	10-20	0,1-0,2	1-2
Protein S - Mangel	-	2,3-4,3	2-20	0,02-0,2	0,2-2
Faktor VIII-Erhöhung persistierend >150%	19,7	34,7	4,8	0,05	0,5
Hyperhomocysteinämie >15µmol/l	33	40	1,48	0,015	0,15
Antiphospholipid-Antikörper					
Antikardiolipin-Antikörper	11,4	18,2	3,2	0,03	0,3
Lupusantikoagulanz	0,8	8,2	11,1	0,11	1,1

Tabelle 1

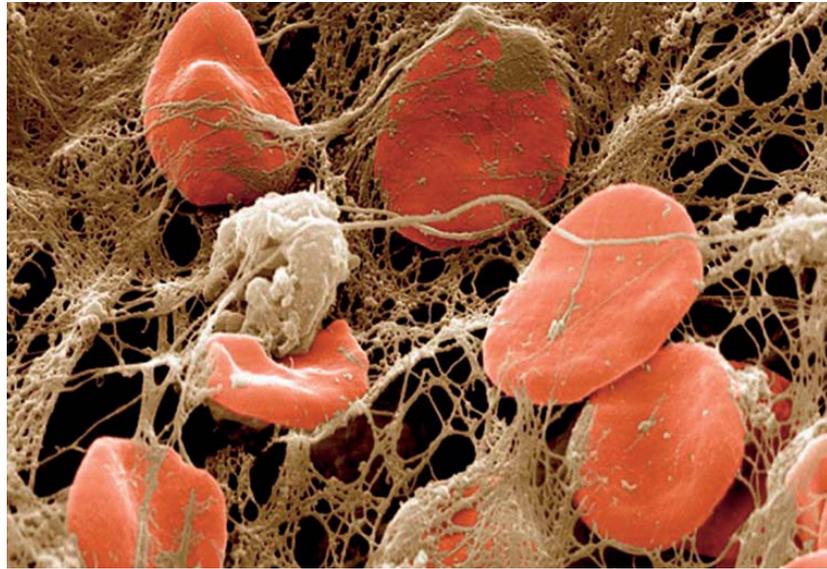
* Das absolute Risiko entspricht nicht genau der Summe aus relativem Risiko und Basisrisiko, da die in Studien ermittelte Odds Ratio nur eine Annäherung für das relative Risiko ist. Das tatsächliche absolute Risiko ist mit ca. 10-20% tiefer zu veranschlagen.

** Aus Sicht der Autoren sind die bisher publizierten Studienergebnisse zu homozygoten Defektvarianten fraglich (s. Text). Deswegen werden hier eigene unveröffentlichte Berechnungen gelistet, die auf der Basis des Hardy-Weinberg-Äquilibrium einen Schätzwert für die Genfrequenz der seltenen Genotypen in der Allgemeinbevölkerung ermittelt haben (729 Patienten, 675 Kontrollpersonen).

§ Die absoluten Risiken wurden aus publizierten Prävalenzen (**21,81-84**) bzw. aus eigenen Daten abgeleitet.

Antithrombin, Protein C und Protein S

Die Bedeutung von Mangelzuständen an Antithrombin, Protein C und Protein S wird kontrovers diskutiert. Ursachen hierfür liegen in unterschiedlichen Phänotypen und einer fehlenden Differenzierung zwischen milden und schweren Mangelzuständen; zudem sind bis heute keine verbindlichen Grenzwerte definiert, die zur Diagnose eines klinisch relevanten Inhibitoren Mangels herangezogen werden können. Eine Überrepräsentation eines milden Inhibitoren Mangels in einer Studie resultiert in einem niedrigen relativen Thromboserisiko. Außerdem haben Daten aus Familienstudien zu einer Überschätzung des Thromboserisikos geführt. In Familienuntersuchungen, die vor Entdeckung des Faktor V-Leiden durchgeführt wurden, ergab sich für das Vorliegen eines Protein C-Mangels ein hohes Thromboserisiko. Spätere Nachuntersuchungen der gleichen Familien führten zu dem Ergebnis, dass es in der Regel Patienten mit Doppeldefekt, d.h. gleichzeitigem Vorliegen eines Faktor V-Leiden und eines Protein C-Mangels, waren, die mit hoher Rate ein thromboembolisches Ereignis erlitten hatten (13,14). In Unkenntnis des Doppeldefekts wurde das Thromboserisiko für den Protein C-Mangel daher überschätzt. Die Quantifizie-



rung des relativen Risikos eines hereditären thrombophilen Risikofaktors wird durch Selektion von Patienten mit Mehrfachdefekten und durch Interaktion der hereditären Risikofaktoren untereinander erschwert.

Auf der Basis einer Prävalenz des Antithrombin-Mangels vom Typ I in der Normalbevölkerung von 0,02 % (Typ II-Mangelzustände 0,17 %) (15) ergibt sich für den schweren Typ I-Mangel ein ca. 50-fach erhöhtes Thromboserisiko (Tabelle 1). Eigene Auswertungen ergaben für den ausgeprägten Antithrombin-Mangel (< 60% Antithrombin-Aktivität) ein ca. 30-fach erhöhtes Thromboserisiko und für den ausgeprägten Protein C-Mangel (< 50-60% Protein C-Aktivität) ein 9-fach erhöhtes Thromboserisiko. Bei milden Mangel-

zuständen sind niedrigere relative Risiken berichtet worden (16).

Die Bedeutung des Protein S-Mangels ist heute mehr als früher umstritten. Hierzu hat die Erkenntnis beigetragen, dass bei Trägern eines Faktor V-Leiden je nach Methode analytisch bedingt zu niedrige Protein S-Aktivitäten bestimmt werden. In populationsbasierten Fall-Kontroll-Studien ergab sich für den Protein S-Mangel nur eine geringe Erhöhung des relativen Risikos (ca. 2-fach) (17). Eine verlässliche Bewertung des durch einen Protein S-Mangel bedingten Risikos ist aufgrund der Tatsache erschwert, dass der Referenzbereich für Protein S eine starke Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Hormoneinnahme zeigt. Während bei jungen Frauen unter oraler Kontrazeption eine Pro-



tein S-Aktivität von 45% noch als normal eingestuft werden kann, ist ein solcher Befund bei postmenopausalen Frauen oder Männern als eindeutig pathologisch anzusehen. Ein durch einen heterozygoten Gendefekt bedingten Protein S-Mangel führt dementsprechend bei jungen Frauen zu Protein S-Werten von ca. 20% und bei Frauen nach der Menopause zu Werten von 40-50%. Ohne Berücksichtigung dieser Zusammenhänge resultiert eine Unterschätzung des Thromboserisikos für Träger eines Protein S-Mangels. Daneben sind auch beim Protein S-Mangel unterschiedliche Phänotypen mit schweren bzw. milden Mangelzuständen zu differenzieren. Hierzu liegen keine publizierten Daten vor. Eigene Auswertungen ergeben in Abhängigkeit vom Grad des Protein S-Mangels ein 3 bis 20-faches Thromboserisiko (**Tabelle 1**).

Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-Antikörper sind Autoantikörper gegen phospholipidbindende Proteine. Der Nachweis persistierend positiver Antiphospholipid-Antikörper zusammen mit venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen oder Schwangerschaftskomplikationen definiert das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (**18**). Bei einem primären Antiphospholipid-Syn-

drom liegt keine weitere Autoimmunerkrankung vor, bei einem sekundären Antiphospholipidsyndrom ist die Erkrankung Ausdruck eines Lupus erythematodes oder eines anderen Autoimmunprozesses.

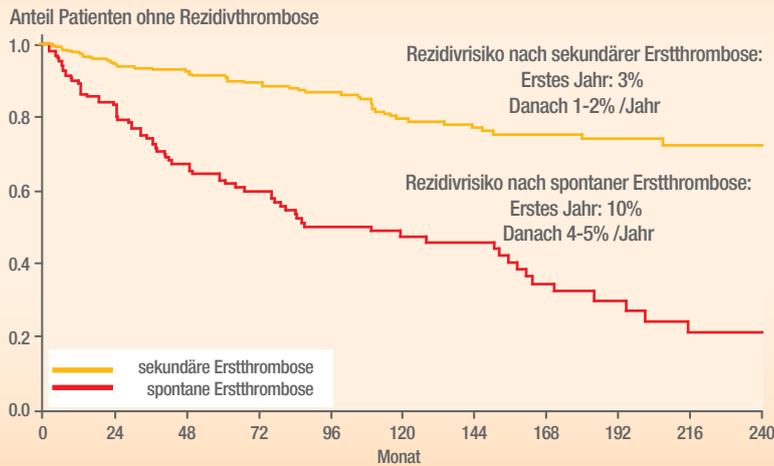
Diagnostisch relevante Antiphospholipid-Antikörper sind Antikardiolipin-Antikörper, Anti- β_2 -Glykoprotein I-Antikörper und das Lupusantikoagulans. Antiphospholipid-Antikörper sind heterogen und können gegen zahlreiche verschiedene Antigene gerichtet sein (**19**). Das Lupusantikoagulans ist ein Antikörper, der Phospholipidoberflächen blockiert und eine Verlängerung von Phospholipid-abhängigen Gerinnungszeiten, insbesondere der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) bewirkt. Trotz der verlängerten aPTT zeigen Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpern ein erhöhtes Thromboserisiko und weisen keine Blutungsneigung auf. Der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern ist ein Risikofaktor sowohl für venöse als auch arterielle Thrombosen (**20**).

In einer Metaanalyse konnte ein 11-fach erhöhtes Thromboserisiko für Patienten mit positivem Lupusantikoagulans und ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für Patienten mit Antikardiolipin-Antikörper nachgewiesen werden (**21**). Asymptomatische

Individuen mit transient erhöhten Antiphospholipid-Antikörpern, z.B. postinfektiös, zeigen ein niedriges Thromboserisiko (**22**). Aufgrund der geringen Spezifität und fraglichen Relevanz niedrigtitriger Antikörper werden eindeutig erhöhte Cardiolipin/ β_2 -Glykoprotein I-Antikörper vom IgG oder IgM-Typ (>99% Perzentile bzw. >40GPL / MPL) zur Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms gefordert. Die klinischen Manifestationen und das immunologische Muster des Antiphospholipidsyndroms wurde in einer Kohorte von 1.000 Patienten der Euro-Phospholipid Project Group prospektiv erfasst (**23**). Ein primäres Antiphospholipid-Syndrom war bei 53% der Patienten nachweisbar, eine Assoziation mit einem Lupus erythematodes in 36%, eine Assoziation mit einer „lupus-like-disease“ in 6% und eine Assoziation mit anderen Erkrankungen in 6%. Die tiefe Venenthrombose war mit 32% die häufigste thrombotische Manifestation, gefolgt vom Hirninfarkt (13%) und Myokardinfarkt (3%). Weitere zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse wie transitorisch-ischämische Attacke (7%) oder Amaurosis fugax (3%) traten auf. Thromboembolische Ereignisse gehören zu den häufigsten Todesursachen bei Patienten mit Lupus erythematodes (**24**).



Rezidivrisiko für spontane Zweitthrombosen in Abhängigkeit von der Art der Erstthrombose (idiopathisch vs. sekundär ausgelöst) (28)



Die Abschätzung des individuellen Thromboserisikos für Patienten mit Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern ist bei dem heterogenen Antikörperprofil und der wechselnden klinischen Relevanz des Antikörpernachweises im Einzelfall problematisch. Aufgrund der hohen Prävalenz der Antikörper von 1 bis 5% bei gesunden Individuen (25) ist deren Wertigkeit ohne vorausgegangenem thromboembolisches Ereignis fraglich. Erst mit Auftreten eines thrombotischen Ereignisses ergibt sich aus dem Antikörpernachweis eine klinische Relevanz mit therapeutischer Konsequenz. Für die venöse Thromboembolie ist bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom ein hohes Rezidivrisiko von 10% bis 30% pro Jahr in verschiedenen Studien belegt.

Merke: Therapeutische Konsequenzen im Sinne einer Primärprophylaxe (ohne anamnestische Thrombose) mit oralen Antikoagulantien sind für keinen heute

bekanntem thrombophilen Risikofaktor indiziert und leiten sich auch nicht aus den absoluten Thromboserisiken ab (Tabelle 1). Für schwere oder kombinierte Risikofaktoren mit einem absoluten Thromboserisiko >1% im Alter von ≥ 60 Jahren wäre allerdings eine vorübergehende Heparinprophylaxe in zusätzlichen Risikosituationen (z.B. fieberhafter Infekt, Langstreckenflug) zu diskutieren. Für diese Risikofaktoren ist in der Regel auch eine Heparinprophylaxe über die gesamte Schwangerschaft bis 6 Wochen postpartal (z.B. LMW-Heparin 4000-5000IE/die s.c.) empfehlenswert (26,27).

Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das thromboembolische Rezidivereignis

Prädiktoren eines thromboem-

Abbildung 2

Patienten mit idiopathisch (spontan) auftretender Erstthrombose haben ein jährliches langfristiges Rezidivrisiko von ca. 4-5%, Patienten mit Erstthrombose unter einem transienten Risikofaktor (z.B. Operation) zeigen ein langfristiges Rezidivrisiko von ca. 2% pro Jahr. Dieses Rezidivrisiko muss im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung einem jährlichen spontanen Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation von 1-3% und letalen Blutungen in 0,1-0,3% gegenübergestellt werden.

bolischen Rezidivereignisses nach Beendigung der antikoagulatorischen Therapie

Eine wesentliche Bedeutung in der Beurteilung des individuellen Rezidivrisikos nach Beendigung der antikoagulatorischen Therapie kommt der zugrunde liegenden Risikosituation (idiopathisch vs. reversible Risikokonstellation) bei Erstereignis der Thrombose zu (Abbildung 2) (28). Patienten mit idiopathischer Erstthrombose haben ein jährliches Rezidivrisiko von ca. 4-5% (28-43). Hingegen weisen Patienten mit einer Erstthrombose unter einer reversiblen Risikoexposition wie oraler Kontrazeption oder Operation ein jährliches Rezidivrisiko für eine Spontanthrombose von ca. 1-2% auf. Je schwerwiegender der zur Thrombose führende expositionelle Auslöser, umso geringer ist das spontane Thromboserezidivrisiko. Beispielsweise zeigt sich bei Patienten mit Erstereignis unter einer großen Operation ein Rezidivrisiko von 0-1% pro Jahr (29-40) und bei Patienten mit mildem temporärem Risikofaktor wie hormoneller Kontrazeption oder Langstreckenflug ein



jährliches spontanes Rezidivrisiko von ca. 2% (36,44,45). Im Vergleich zum Basisrisiko eines 60-jährigen Individuums von 1:1.000 pro Jahr ist das absolute Thromboserisiko bei vorausgegangenem Ereignis deutlich höher (ca. 50-fach höher bei spontaner Erstthrombose, bis zu 20-fach höher bei Thrombose unter temporärem Risikofaktor).

Bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, hier insbesondere bei Patienten mit progredienter oder metastasierter Erkrankung, liegt das Rezidivrisiko nach Beendigung der Antikoagulation bei ca. 10-20% im ersten Jahr (40,46,47). Patienten, die an einer metastasierten Tumorerkrankung leiden, haben gegenüber Patienten mit isoliertem Tumornachweis ein ca. 3-fach höheres Rezidivrisiko (48).

Hereditäre Risikofaktoren der venösen Thrombophilie wie Mangelzustände an Antithrombin, Protein C und S, die G1691A-Mutation des Faktor V-Gens (Faktor V-Leiden) und die G20210A-Mutation des Faktor II (Prothrombin)-Gens ebenso wie erhöhte Aktivitäten und/oder Konzentrationen von Einzelfaktoren der plasmatischen Hämostase wie des Gerinnungsfaktors VIII:C als auch der persistierende Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern sind mit einem erhöhten Risiko für das

Auftreten von rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen assoziiert (Tabelle 2) (49-57).

Auch eine persistierende Aktivierung der plasmatischen Hämostase in Form erhöhter D-Dimer-Antigen-Spiegel nach Beendigung der Antikoagulation geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Rezidivereignisses einher (37). Demgegenüber sind niedrige oder normalisierte D-Dimer-Antigen-Spiegel nach Beendigung der Antikoagulation mit einem niedrigeren Rezidivrisiko assoziiert (37,56).

Es ist bislang unklar, inwieweit verbliebene Residuen vorausgegangener Thrombosen einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivereignisses darstellen. Die Studienergebnisse weisen daraufhin, dass Residuen einer vorausgegangenen Thrombose nur milde Prädiktoren eines künftigen Rezidivereignisses sind (30,32,35,37,55, 55,58-60).

Merke: Eine individuelle Risikoabschätzung (in Prozent pro Jahr) für ein Thromboserezidivereignis wird durch Hinzunahme patientenspezifischer relativer Risiken innerhalb der Patientengruppe ermittelt. Das relative Risiko wird mit dem Basisrezidivrisiko multipliziert. Wie in Tabelle 2 darge-

stellt, führt z.B. ein erhöhter D-Dimer-Wert (>500 ng/ml) (37) zu einem 2,5-fachen Rezidivrisiko mit einer Steigerung von 4% (Basisrisiko) auf 10% pro Jahr. Analog zu den für Erstthrombosen berechneten absoluten Risiken können auf der Grundlage relativer Risiken und der Kenntnis des Basisrezidivrisikos auch für Rezidivthrombosen individuelle Absolutrisiken angegeben werden (Tabelle 2), die die Grundlage für eine individuelle Therapieentscheidung bezüglich einer langfristigen oralen Antikoagulation darstellen.

Risiko einer schweren Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation

Die entscheidenden Determinanten einer durch Vitamin K-Antagonisten induzierten Blutungskomplikation sind Dauer und Intensität der Antikoagulation, Patientencharakteristika und eine ggf. bestehende Begleitmedikation, die mit der Hämostase interferiert.

Speziell in den ersten drei Monaten unter oraler Antikoagulation besteht ein hohes Blutungsrisiko, welches bei langfristiger und in der Regel stabilerer INR-Einstellung abfällt. In einer

Langfristiges Risiko für Rezidivthrombose in Abhängigkeit von der Art des Erstereignisses und der thromphilen Risikodeterminanten: Individuelle Empfehlung zur langfristigen oralen Antikoagulation (OAK)*



Risikofaktor **	Spontanes (idiopathisches) thromboembolisches Erstereignis		Indikation zur oralen Antikoagulation (nach Blutungsrisiko)			Thromboembolisches Erstereignis in sekundär ausgelöster Risikokonstellation (z.B. Operation, orale Kontrazeptiva etc.)*		Indikation zur oralen Antikoagulation (nach Blutungsrisiko)		
	Rezidivrisiko / Jahr		Blutungsrisiko			Rezidivrisiko / Jahr		Blutungsrisiko		
	Relatives Risiko II	Absolutes Risiko Im Mittel ca. 4% ~10% (1. Jahr) ~5% (ab 2. Jahr) ggf. 3-4 % (ab 3.-4. Jahr)	Niedrig 1%	Mittel 3%	Hoch 10%	Absolutes Risiko Im Mittel ca. 2% ~5% (1. Jahr) ~2% (ab 2. Jahr) ~0-1% (OP als Trigger)	Niedrig 1%	Mittel 3%	Hoch 10%	
Distale TVT (29)	0,5	2%	Keine OAK	Keine OAK	Keine OAK	1%	Keine OAK	Keine OAK	Keine OAK	
Basisrisiko	1	4%	Eher OAK (insb. nach LE)			2%				
Faktor V-Leiden heterozygot (vergleichbar bei Prothrombin G20210A-Mutation oder Protein S-Mangel?) (36,51,57,85-89)	~1,3	5,2%				2,6%				
Männliches Geschlecht (90)	1,6	6,4%				3,2%				
Protein C-Mangel (36,88,91)	~2	8%	OAK	Eher OAK (insb. nach LE)		3,6%				
Faktor IX-Aktivität >138% (92)	2,2	8,8%				4,4%				
D-Dimere erhöht (>500ng/ml) # (37,56,93)	~2,5	~10%				5%				
Postthrombot. Syndrom (94)	2,6	10,4%				5,2%				
Heterozygot für Faktor V-Leiden und G20210A (57)	2,6	10,4%				5,2%				
Faktor V-Leiden homozygot	~3 ##	12%		OAK	Eher OAK (insb. nach LE)	6%			Indikation zur OAK nicht gesichert. Ggf. bei geringgradigem Auslöser (z.B. Flug) *	
Antithrombin-Mangel (36,88)	~3	~12%				~6%				
Maligner Prozess (95)	~3	~12%				~6%				
Antiphospholipid-Syndrom (32,53)	~3	~12%				~6%				
Faktor VIII >234IU/dl (52)	~6	24%				12%				

Tabelle 2

LE = Lungenarterienembolie

* Die angegebenen absoluten Rezidivraten pro Jahr sind abgeleitet aus dem relativen Risiko der thrombophilen Risikodeterminante und dem Basisrisiko (bestimmt aufgrund der Zeit nach Erstereignis (> 1 Jahr) und Art des Erstereignisses (idiopathisch vs. sekundär ausgelöst)). Es handelt sich damit nur um Schätzwerte, die jeweils einer kritischen individuellen Bewertung bedürfen. Bei Patienten mit Erstereignis unter sekundärer transienter Risikokonstellation ist die Wertigkeit der abgeleiteten absoluten Rezidivraten fraglich, da die relativen Risiken in der Regel bei Patienten mit spontanem Erstereignis ermittelt wurden. Eine Indikation zur langfristigen oralen Antikoagulation kann dementsprechend daraus nicht abgeleitet werden.

D-Dimere mit verschiedenen Methoden gemessen und reproduzierbar erhöht nach Beendigung der oralen Antikoagulation.

|| Die relativen Risiken des Risikofaktors beziehen sich auf das Thrombosereizidivrisiko und nicht auf das relative Risiko des Risikofaktors für Erstthrombosen, welches deutlich höher liegt.

** Neuere und große Studien wurden stärker bei der Festlegung des relativen Risikos für eine Rezidivthrombose gewichtet.

Nach eigenen Daten. In einer Publikation von Lindmarker et al. (86) wurde ein relatives Risiko von 4,1 ermittelt. Nach Ansicht der Autoren dürfte das wahre relative Risiko eher unter 3 liegen und damit besser vereinbar mit dem deutlich niedrigeren relativen Risiko für den heterozygoten Faktor V-Leiden (~1,3) und anderen relevanten thrombophilen Risikofaktoren (z.B. Antithrombin-Mangel).

Metaanalyse von Linkins et al. (61) war das Blutungsrisiko in den ersten 3 Monaten unter oraler Antikoagulation fast so hoch wie im weiteren Verlauf während eines ganzen Jahres. In einem Subkollektiv von 2.422 Patienten, die länger als 3 Monate im Verlauf beobachtet wurden, konnte eine Blutungsrate von 2,74% pro Jahr

bei einer Letalitätsrate von 9,1% nachgewiesen werden. Das entspricht einem jährlichen Risiko für eine letale Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation von ca. 0,2-0,3%. Das jährliche intrakranielle Blutungsrisiko lag bei 0,65% mit einer Letalitätsrate von ca. 45% in diesem Patientenkollektiv (ebenfalls ca. 0,3% letale Verläufe). Diese Ergebnisse

dürften valide sein, da sie im Rahmen klinischer Studien erhoben wurden, in denen ein Endpunkt die schwere Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation war.

Patientencharakteristika mit erhöhtem Blutungsrisiko sind Alter (>75 Jahre), positive Blutungsanamnese, Ulkusanamnese, Hypertonie,



ischämischer Hirninfarkt, Niereninsuffizienz, Alkoholismus und Leberinsuffizienz, schwere Anämie, Diabetes mellitus, maligne Erkrankung sowie insbesondere das Vorliegen spezifischer pathologisch-anatomischer Läsionen (z.B. im Urogenitaltrakt), die in hohem Maße mit Blutungskomplikationen assoziiert sind (62). Der Einfluss potentieller Blutungsrisiken unter einer oralen Antikoagulation wurde über 4 Jahre evaluiert. Unter Berücksichtigung der Risikodeterminanten Alter >65 Jahre (rel. Risiko 2,7), gastrointestinale Blutung in Anamnese (rel. Risiko 2,5), abgelaufene zerebrale Ischämie (rel. Risiko 2,6) und Vorliegen eines bzw. mehrerer Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt, schwere Anämie (HKT <0,30%), Diabetes mellitus; rel. Risiko 2,2) konnte

eine jährliche Blutungsinzidenz von 13% bei 3-4 Risikodeterminanten, von 3% bei 1-2 Risikodeterminanten und von 0,75% ohne Vorliegen von Risikodeterminanten ermittelt werden (63). Diese Ergebnisse stimmen gut mit den relativ niedrigen jährlichen Blutungsrisiken (ca. 1%) in selektierten und gut kontrollierten Patientenkollektiven überein (43,59).

Die Rate schwerer hämorrhagischer Komplikationen ist in randomisierten kontrollierten Studien bei einer INR >3,0 doppelt so hoch wie bei einem INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0 (64,67). Speziell das Risiko für intrakranielle Blutungen steigt mit zunehmender INR an und verdoppelt sich jeweils bei einem INR-Anstieg um 1,0 (68,70). Neben dem INR-Zielbereich ist die Qualität der INR-Einstellung

von Bedeutung, da Schwankungen in der Einstellung mit einem gesteigerten Blutungsrisiko einhergehen (71,72). Durch Patientenselbstmessung konnte die Rate der im Zielbereich liegenden INR-Werte verbessert werden (73).

Die gleichzeitige Gabe einer Plättchenfunktion-hemmenden Medikation steigert das Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation. Die Zusatztherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) verdoppelt das Gesamtrisiko und vervierfacht das Risiko für Hirnblutungen (71,74-76). Unter nicht-steroidaler antiinflammatorischer Medikation (NSAIDs) konnte eine ca. 2 bis 5-fache Risikosteigerung für Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation nachgewiesen werden (77-79). Diese Ergebnisse sind allerdings nicht ausreichend multivariat auf potentielle Einflussfaktoren kontrolliert worden.

Merke: Zusammenfassend ist die langfristige orale Antikoagulation mit einem relevanten Risiko schwerer bzw. letaler Blutungskomplikationen assoziiert, welches durch individuelle Risikodeterminanten bzw. Begleitmedikation weiter ansteigt. Das jährliche Blutungsrisiko liegt bei ca. 3% in durchschnittlichen Patientenkollektiven mit 1-2 Risikofaktoren (davon z.B. Alter >65 Jahre, abge-

laufene gastrointestinale Blutung, abgelaufene zerebrale Ischämie, Vorliegen von einer oder mehrerer Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz (Kreatinin >1,5mg/dl), Myokardinfarkt, schwere Anämie (HKT <0,30%), Diabetes mellitus). In gut kontrollierten Kollektiven ohne Risikofaktoren ist von einer jährlichen Rate an Blutungskomplikationen von 1% und bei Patienten mit >3 Risikofaktoren von ca. 10% auszugehen. Die Letalität der Blutungen liegt bei 10%, somit liegt die jährliche Rate letaler Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation beim durchschnittlichen Patienten mit 1-2 Risikofaktoren bei 0,3%. Bei der Entscheidung zur langfristigen oralen Antikoagulation ist deshalb das individuelle Blutungsrisiko des Patienten unter Nutzen-Risiko-Abwägung zu berücksichtigen. Neben der initialen Bewertung des Blutungsrisikos ist im weiteren Verlauf in regelmäßigen, z.B. jährlichen Abständen das Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf, dem Neuaufreten von Risikofaktoren einer Blutung und der Qualität der Einstellung einer oralen Antikoagulation zu reevaluieren.

Aktuelle Empfehlungen zur Dauer der oralen Antikoagulation

Die aktuellen Konsensus-Empfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP) zur Dauer einer Antikoagulation sind in **Tabelle 3** aufgeführt (**80**). Diese Empfehlungen beruhen maßgeblich auf der Art der Erstthrombose und der Lokalisation (distal vs. proximal) und sind damit die Konsequenz der oben ausführlich dargestellten Studienergebnisse. Aufgrund des höheren Rezidivrisikos nach spontaner Erstthrombose wird bereits nach dem ersten spontanen proximalen Thromboseereignis und geringem Blutungsrisiko und gutem Monitoring der oralen Antikoagulation eine langfristige Antikoagulation emp-

fohlen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass damit nicht der typische Patient über 65 Jahre mit einem jährlichen Blutungsrisiko von 3%, sondern ein Patient mit einem niedrigen Blutungsrisiko von 1% gemeint ist. Zur Rechtfertigung einer langfristigen oralen Antikoagulation ist aus Sicht der Autoren ein Thromboserisiko zu verlangen, dass deutlich höher ist als das Blutungsrisiko. Es wird in der Leitlinie eine Nutzen-Risiko-Abwägung gefordert, die dem individuellen Thromboserisiko und individuellen Blutungsrisiko des Patienten Rechnung trägt (**80**). Nähere Spezifikationen hierzu erfolgen leider nicht. Thrombophile Risikodeterminanten wurden nicht berücksichtigt, da diese für das Rezidivrisiko von untergeordneter Relevanz seien. Hierbei verweisen die Autoren auf die

Antikoagulation bei tiefer Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie (LE) nach den Konsensusempfehlungen der achten ACCP-Konferenz (**80**)

Patientengruppen	Medikament	Therapiedauer (Monate)	Kommentar
Erstereignis einer TVT/ LE sekundär verbunden mit einer transienten (reversiblen) Risikoexposition.	VKA	3	
Erstereignis einer TVT/ LE ist idiopathisch und distal	VKA	3	
Erstereignis einer TVT/ LE ist idiopathisch und proximal	VKA	Mindestens 3	Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen. Langfristige OAK bei spontaner proximaler Thrombose und geringem Blutungsrisiko und gutem Monitoring der OAK.
Erstereignis einer TVT/ LE und maligne Erkrankung	LMWH	3-6	Nach LMWH langfristige orale Antikoagulation oder LMWH bis zur Remission des Malignoms
Erstereignis und Zweitereignis einer TVT/LE spontan	VKA	langfristig	

VKA: Vitamin K Antagonisten; LMWH: Low molecular weight heparin/Niedermolekulares Heparin.

›
Tabelle 3



Studien zum isolierten Einfluss von Faktor V-Leiden und Prothrombin G20210A-Mutation. Tatsächlich ist deren Einfluss auf das Rezidivrisiko mit einem relativen Risiko von ca. 1,3 (**Tabelle 2**) gering, so dass eine Therapieentscheidung aus dem Vorliegen dieser häufigen hereditären Risikofaktoren nicht abgeleitet werden kann. Andere thrombophile Risikofaktoren sind demgegenüber für Rezidivereignisse von deutlich größerer Relevanz. Hier sind insbesondere die Risikodeterminanten zu nennen, die mindestens eine Verdoppelung des Rezidivrisikos bewirken wie Mangel an Antithrombin und Protein C, kombinierte oder homozygote Defekte von Faktor V-Leiden und Prothrombin G20210A-Mutation, Antiphospholipid-Antikörper sowie D-Dimer-Erhöhung (**Tabelle 2**).

Konzept zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung einer langfristigen oralen Antikoagulation

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt unter Ermittlung des patientenspezifischen Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation im Vergleich mit der Abschätzung des thromboembolischen Rezidivrisikos anhand der Art der Erstthrombose (spontan vs. sekundär ausgelöst). In **Tabelle 2** wird das absolute jährliche Rezidivrisiko für Spontanthrombosen dem Blutungsrisiko gegenübergestellt und eine Indikation zur Antikoagulation dann empfohlen, wenn das individuelle Thromboserisiko das Blutungsrisiko deutlich übersteigt.

Für Patienten mit spontaner Erstthrombose ohne relevante thrombophile Risikofaktoren ist eine langfristige orale Antikoagulation bei einem jährlichen Rezidivrisiko von ca. 4% zu erwägen, wenn das Blutungsrisiko niedrig ist (1%/Jahr). Dies gilt insbesondere bei Patienten mit symptomatischer Lungenarterienembolie (LE), da das Risiko beim Zweitereignis erneut eine Lungenarterienembolie zu erleiden 4-fach erhöht ist. Bei Patienten mit einem mittleren Blutungsrisiko von 3% pro Jahr ist das Vorliegen relevanter thrombophiler Risikofaktoren (relatives Risiko >2) zu verlangen, um nach einem spontanen Erstereignis eine langfristige orale Antikoagulation zu rechtfertigen.

Bei Patienten mit Erstereignis unter sekundärer transientser Risikokonstellation ist die Wertigkeit der abgeleiteten absoluten Rezidivraten fraglich, da die relativen Risiken in der Regel bei Patienten mit spontanem Erstereignis ermittelt wurden. Eine Indikation zur langfristigen oralen Antikoagulation kann dementsprechend für Patienten mit „getriggertem“ Erstereignis daraus nicht abgeleitet werden. Es ist aus diesem Grund auch fraglich, ob schwere thrombophile Risikofaktoren wie Antithrombin-Mangel oder homozygoter Faktor V-Leiden eine Indikation zur langfristigen oralen Antikoagulation darstel-





len. Diese wäre nur für Erstthrombosen mit geringgradigen expositionellen Auslösern (z.B. Langstreckenflug) zu diskutieren. Für den Fall einer unter oraler Kontrazeption und homozygotem Faktor V-Leiden stattgehabten Thrombose ist eine langfristige Antikoagulation nicht ableitbar, da durch Absetzen des Kontrazeptivums das Rezidivrisiko auf ca. ein Viertel (ggf. mehr) reduziert werden kann. Ein spontanes Rezidivereignis wäre bei der betroffenen Patientin aufgrund des altersbedingten Anstiegs des Thrombose- risikos erst nach 10-20 Jahren zu erwarten. In dieser Zeit hätte sie ein additives Blutungsrisiko von 10-20% (1% pro Jahr), das man hätte vermeiden können.

Die dargestellten Nutzen-Risiko- Abwägungen beziehen sich auf thromboembolische Ereignisse im

Vergleich zu Blutungsrisiken unter oraler Antikoagulation. Alternativ könnten auch Vergleiche zwischen dem Risiko für letale Lungenarterien- embolien und letale Blutungskompli- kationen unter Antikoagulation erfol- gen. Derartige Berechnungen sind allerdings weit komplexer, da neben der Art der Erstthrombose (spontan vs. nicht spontan) die Rate an letalen Lungenarterienembolien anhand der Erstereignisse mit Lungenarterie- nembolie und ohne Lungenarterie- nembolie getrennt geschätzt werden müssten. Bei ausschließlicher Bezug- nahme auf letale Ereignisse ist auch bei niedrigem Blutungsrisiko (1% schwere Blutung/Jahr, 0,1% letale Blutung) nur bei Patienten mit spon- taner Lungenarterienembolie beim Erstereignis (letale LE ca. 0,3%/Jahr), nicht jedoch bei tiefer Venenthrom- bose ohne Lungenarterienembolie (letale LE ca. 0,1%/Jahr), eine langfri-

stige orale Antikoagulation indiziert (Daten hierzu werden in dieser Arbeit nicht präsentiert).

Limitationen

Die angegebenen Risiken für spon- tane Rezidivthrombosen (**Tabelle 2**) sind abgeleitet aus mehreren Risiko- determinanten wie Zeit nach Erster- eignis (> 1 Jahr), Art des Erstereig- nisses (idiopathisch vs. sekundär ausgelöst) und individuellen Risiko- faktoren. Es handelt sich damit nur um orientierende Schätzwerte, die jeweils einer kritischen individuellen Bewertung bedürfen. So entspricht das durchschnittliche Rezidivrisiko mit ca. 4-5% nicht dem Basisrezidiv- risiko ohne thrombophilen Risikofak- tor. Dieses dürfte 10-20% tiefer lie- gen und wurde deswegen mit 4% gewählt (**Tabelle 2**). Auch die in Fall- Kontroll-Studien ermittelte Odds- Ratio ist nur eine Annäherung für das tatsächliche relative Risiko. Bei mehr- jährigem komplikationslosem Verlauf ist möglicherweise von niedrigeren Rezidivraten auszugehen als in **Tabelle 2** angesetzt. Dieser Effekt dürfte nach **Abbildung 2** allerdings nur geringgradig sein. Auch die indi- viduellen Risikostratifizierungen auf- grund einzelner Studien unterliegen naturgemäß einer Variabilität. So ist bisher nicht klar, ob erhöhte D-Dimer- Werte als Rezidivmarker in gleicher Weise valide durch alle verfügbaren



Testsysteme ermittelt werden oder ob es für verschiedene Methoden unterschiedlicher Cut-off-Werte bedarf. Faktor VIII:C-Aktivitäten sind altersabhängig, und die bisher als Risikofaktor für Rezidivthrombosen belegte Faktor VIII:C-Aktivität von >234% (**Tabelle 2**) ist dementsprechend nur für ein Kollektiv gültig, welches demjenigen der Originalstudie nach seiner Altersstruktur vergleichbar ist. Andererseits ist der Alterseinfluss auf Faktor VIII:C nicht so ausgeprägt (eigene Daten), als dass bei dem sehr hohen Cut-off-Wert von 234% ein erhöhtes Thromboserisiko nur aufgrund eines Alters-effekts angezweifelt werden dürfte.

Aufgrund der Unschärfen in den Risikostratifizierungen ist in Grenzfällen unter sorgfältiger Aufklärung die bewusste Einbeziehung des Patienten mit seinen persönlichen Präfe-

renzen für oder gegen eine Therapie als sinnvolle Entscheidungshilfe zu betrachten.

Fazit für die Praxis

Die klinische Relevanz der hier dargestellten individuellen Risikostratifizierungen (**Tabelle 2**) wird deutlich, wenn ein Vergleich mit den aktuellen Therapieempfehlungen (**Tabelle 3**) erfolgt, die pauschal eine langfristige orale Antikoagulation bei Patienten mit idiopathischem Erstereignis oder eine Nutzen-Risiko-Abwägung fordern, diese jedoch im Einzelfall nicht spezifizieren. Trotz eindeutiger Fortschritte in der Risikostratifizierung von Patienten mit thromboembolischen Ereignissen erlauben die verfügbaren Studien keine definitiven Empfehlungen zur Indikation einer

zeitlich unbegrenzten, d.h. ggf. lebenslangen, oralen Antikoagulation. Die aktuellen Therapieleitlinien bieten aus diesem Grund nur eine Orientierung für den behandelnden Arzt und bedürfen zusätzlicher individualisierter Risikoabschätzungen. Mangels besserer Daten stellen die hier dargestellten Risikoabschätzungen eine Orientierungshilfe für den behandelnden Arzt dar, die dieser den verfügbaren offiziellen Leitlinien nicht entnehmen kann.



Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende