

Risiko venöser Thromboembolien bei Autoimmunerkrankungen: Eine umfassende Übersicht

Danilo Menichelli^{a, b} Vito Maria Cormaci^a Silvia Marucci^a Giovanni Franchino^a
Francesco Del Sole^a Alessandro Capozza^a Alessia Fallarino^a Emanuele Valeriani^b
Francesco Violi^a Pasquale Pignatelli^a Daniele Pastori^a

^aAbteilung für Klinische Innere Medizin, Anästhesiologie und Kardiovaskuläre Wissenschaften, Universität La Sapienza in Rom, Viale del Policlinico 155, 00161, Rom, Italien; ^bAbteilung für allgemeine Chirurgie und chirurgische Spezialgebiete Paride Stefanini, Universität La Sapienza in Rom, 00161, Rom, Italien

Schlüsselwörter

venöse Thromboembolie · Antiphospholipid-Syndrom · rheumatoide Arthritis · Myositis · Sarkoidose · Sjögren-Syndrom · autoimmunhämolytische Anämie · systemischer Lupus erythematodes · systemische Sklerose · Vaskulitis · entzündliche Darmerkrankungen

Zusammenfassung

Autoimmunerkrankungen haben spezifische pathophysiologische Mechanismen, die zu einem erhöhten Risiko für arterielle und venöse Thrombosen führen. Das Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) variiert je nach Art und Stadium der Erkrankung sowie der begleitenden Therapie. In dieser Übersichtsarbeit werden die häufigsten Autoimmunerkrankungen wie Antiphospholipid-Syndrom, entzündliche Myositis, Polymyositis und Dermatomyositis, rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, autoimmun-

hämolytische Anämie, systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose, Vaskulitis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen behandelt. Darüber hinaus geben wir einen Überblick über die Pathophysiologie, die für das VTE-Risiko bei jeder Autoimmunerkrankung verantwortlich ist, und berichten über die aktuellen Indikationen für eine gerinnungshemmende Therapie zur Primär- und Sekundärprävention von VTE.

© 2023 Die Autoren

Einleitung

Autoimmunerkrankungen haben spezifische pathophysiologische Mechanismen, die möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für arterielle und venöse Thrombosen führen [1, 2]. Das Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) variiert je nach Art und Stadium der Erkrankung und kann durch eine begleitende Therapie beeinflusst werden [3]. Einer der wichtigsten Mechanismen ist die systemische Entzündung, die für Autoimmunerkrankungen typisch ist. Die Entzündung kann zu einem hyperkoagulablen Zustand beitragen, der wiederum mit einer endothelialen

Dysfunktion verbunden ist, die zu einer Thrombose führt [1]. Weitere Schlüsselemente der Hyperkoagulabilität sind die Aktivierung von Thrombozyten, die Freisetzung von Mikropartikeln und die Expression von Tissue Factor (TF; Gewebefaktor) durch Neutrophile, die Hemmung des Protein-C-Systems und eine beeinträchtigte Fibrinolyse [3, 4].

Ob spezifische antithrombotische Therapieschemata wie z.B. die Langzeitantikoagulation wirksam und sicher sind, ist nicht immer eindeutig belegt.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die verfügbaren Daten zur Inzidenz von VTE bei bestimmten Autoimmunerkrankungen wie bei Antiphospholipid-Syndrom, rheumatoider Arthritis, entzündlicher Myositis, Polymyositis/Dermatomyositis, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, autoimmunhämolytischer Anämie, systemischem Lupus erythematoses (SLE), systemischer Sklerose, Vasculitis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen darzulegen und Klinikern praktische Ratschläge zur antithrombotischen Behandlung zu geben.

Autoimmunerkrankungen und das Risiko einer VTE

Antiphospholipid-Syndrom

Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom (APS) leiden an thrombotischen venösen und/oder arteriellen vaskulären Ereignissen und obstetrischen Komplikationen [5, 6]. Sie weisen zirkulierende Antiphospholipid-Antikörper (aPL) auf, die gegen Zellmembranphospholipide, nämlich Cardiolipin (aCL) und/oder deren assoziierte Proteine wie β 2-Glykoprotein (β 2GPI) gerichtet sind. Nach den überarbeiteten Sapporo-Kriterien [6, 7] erfordert die Diagnose des APS mindestens 1 klinisches und 1 Labormerkmal. Darüber hinaus können APS-Patienten einige «nicht kritische» Symptome und klinische Manifestationen aufweisen, darunter neurologische Störungen [8] oder dermatologische [6] Manifesta-

tionen. Das APS kann auch primär (isoliert) oder sekundär in Verbindung mit anderen Autoimmunerkrankungen, typischerweise SLE, auftreten [9].

Obwohl die thrombogene Aktivität von aPL gut dokumentiert ist, scheint ihr Vorhandensein allein nicht auszureichen, um die prokoagulatorische Kaskade zu aktivieren, die zu VTE führt. Die «Zwei-Treffer-Hypothese» wurde formuliert, um die pathogenetischen Ereignisse im Zusammenhang mit der Entstehung einer Thrombose zusammenzufassen [10]. Der erste Treffer sind zirkulierende aPL, die eine Art Prädisposition des Patienten für die Entwicklung einer Thrombose darstellen. Patienten können von Geburt an über zirkulierende aPL verfügen oder sie können (in der Regel vorübergehend) durch akute Ereignisse wie Herzinfarkt, Trauma, Operation, Infektion oder Entzündung (den zweiten Treffer) ausgelöst werden [10].

An der aPL-induzierten Thrombose sind mehrere Mechanismen beteiligt (Abb. 1). Mehrere Studien weisen darauf hin, dass aPL durch Hemmung des gerinnungshemmenden Protein-C/S-Weges eine prothrombotische Wirkung haben [11]. Darüber hinaus fördern aPL Thrombosen und beeinflussen die Aktivität von Endothelzellen, Thrombozyten und weißen Blutkörperchen wie Neutrophilen und Monozyten sowie die Komplementwege [10].

Nach Bindung an aPL setzen Endothelzellen und Neutrophile TF, proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL)-6, IL-8, IL-

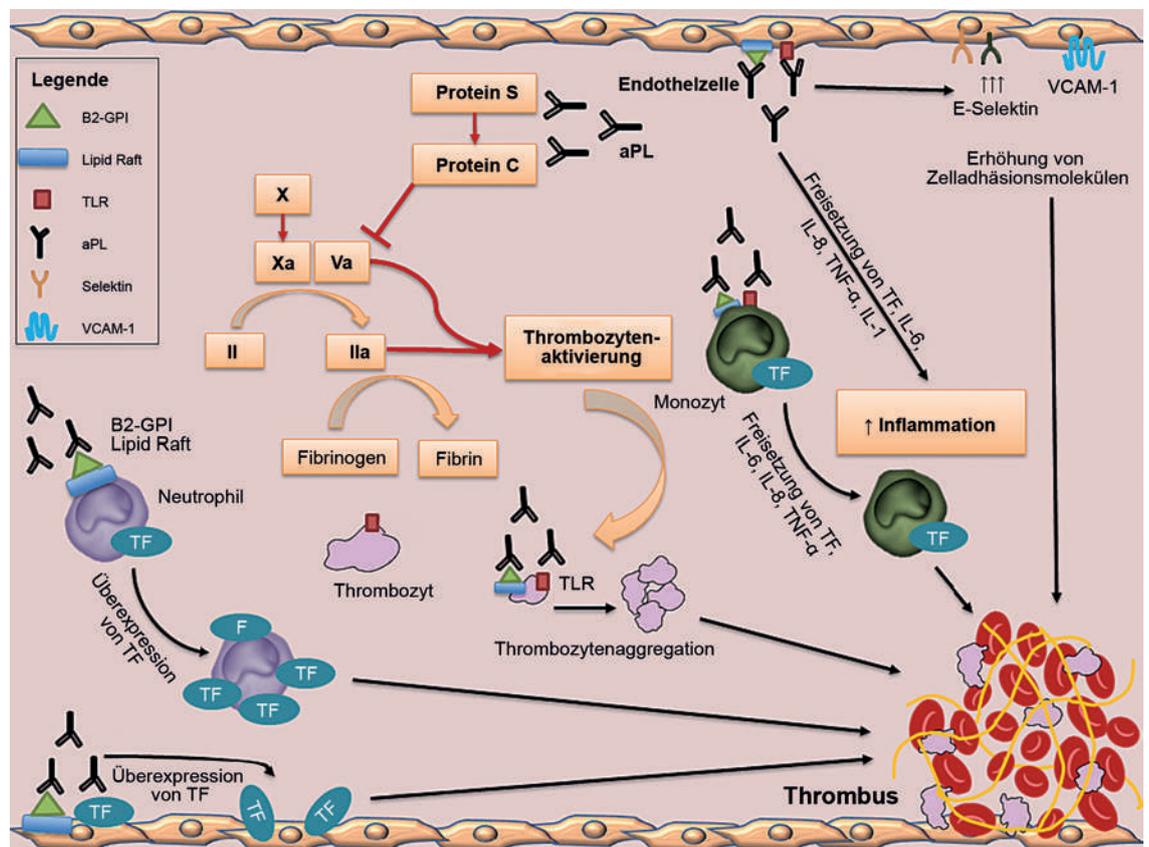


Abb. 1. Mechanismen, die VTE bei Patienten mit APS begünstigen. aPL = Antiphospholipid-Antikörper, B2-GPI = β 2-Glykoprotein I, IL = Interleukin, TF = Tissue Factor, TNF = Tumornekrosefaktor, VCAM-1 = vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1.

1B und Tumornekrosefaktor (TNF)- α frei. In Endothelzellen induzieren aPL auch die Überexpression von Adhäsionsmolekülen wie dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und E-Selektin, die die Koagulationsadhäsion fördern [10]. Darüber hinaus können aPL die Bildung von extrazellulären Neutrophilenfallen induzieren, die prothrombotische Funktionen haben und Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren aktivieren. Schließlich fördern aPL die Komplementaktivierung und induzieren die Bindung von C5 an Endothelzellen, wodurch die Zelladhäsion erhöht wird [10].

Die Prävalenz von APS bei Patienten mit unprovoked VTE ist höher als in der Normalbevölkerung. In einer Querschnittsstudie mit 524 VTE-Patienten betrug die Prävalenz von APS 9% [12].

Andererseits zeigte das Euro-Phospholipid-Projekt [13, 14], bei dem 1000 Patienten mit APS über 10 Jahre beobachtet wurden, dass 38,9% eine VTE in der Anamnese hatten [13]. Darüber hinaus war eine VTE das häufigste thrombotische Ereignis während der Nachbeobachtung (4,3% tiefe Venenthrombosen (TVT) und 3,5% Präeklampsie (PE)), und dies trotz der antithrombotischen Therapie, die bei den meisten Patienten durchgeführt wurde [14]. Das Thromboserisiko scheint je nach aPL-Profil zu variieren. Das höchste VTE-Risiko wird bei Patienten mit 3-fach positivem aPL (aCL, a β 2GPI und Lupus-Antikoagulans (LAC)) berichtet [15–17]. Beim sekundären APS erhöht das Vorhandensein von aPL das VTE-Risiko, wie eine große Metaanalyse von 45 Studien bei SLE-Patienten zeigt. Die Untergruppe der aPL-positiven Patienten hatte im Vergleich zu den aPL-negativen Patienten ein erhöhtes absolutes VTE-Risiko [18].

Entzündliche Myositis, Polymyositis und Dermatomyositis

Entzündliche Myositis, Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM) sind systemische Autoimmunerkrankungen, die durch chronische Muskelschwäche in Verbindung mit einer Aktivierung der Entzündungsreaktion und dem Eindringen von Entzündungszellen in die Skelettmuskulatur gekennzeichnet sind [19]. Die Prävalenz von DM und PM beträgt 21,5/100 000 und ist bei Frauen und älteren Menschen höher [20].

Entzündliche Myopathien sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie ischämische Herzkrankheiten und zerebrovaskuläre Unfälle sowie VTE verbunden [21].

Eine Metaanalyse von 9045 Patienten mit PM oder DM ergab eine Odds Ratio (OR) von 4,31 für das Gesamtrisiko einer VTE; insbesondere wurde die PM-assoziierte OR für VTE auf 6,87 und die DM-assoziierte OR auf 8,67 geschätzt. Die OR für TVT oder PE war mit 4,86 bzw. 4,74 ähnlich, unabhängig von der Art der entzündlichen Myositis [22].

Interessanterweise nimmt das Risiko für eine erste VTE-Episode bei Patienten mit entzündlicher Myositis mit dem Alter zu und ist im ersten Jahr nach der Diagnosestellung am höchsten (Hazard Ratio (HR) 26,6) [23].

Die gängigste Hypothese über den Mechanismus, der zur Entwicklung einer VTE bei entzündlicher Myositis führt, ist eine abnormale Entzündungsaktivität, die eine Fehlanpassung der Prokoagulanzen verursachen kann, indem sie die Pro-Koagulations-

faktoren erhöht und die Fibrinolyse hemmt [22]. Das Ausmaß der Entzündung bei PM oder DM scheint jedoch geringer zu sein als bei anderen Autoimmunerkrankungen, wie die niedrigeren Werte der Erythrozytensedimentationsrate oder des C-reaktiven Proteins (CRP) zeigen [23]. Die Mechanismen, die diesem erhöhten VTE-Risiko zugrunde liegen, sind nach wie vor unklar.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die durch eine symmetrische Polyarthritits gekennzeichnet ist und zu schweren Funktionsstörungen führen kann. RA ist häufig mit extraartikulären Manifestationen wie Vaskulitis, Neuropathie und Lungenbeteiligung assoziiert [24]. Die Krankheit tritt weltweit mit einer Prävalenz von etwa 5 pro 1000 Erwachsenen auf, wobei Frauen 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind als Männer. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, der Inzidenzspitzen liegt jedoch im sechsten Lebensjahrzehnt [25]. Während der Zusammenhang zwischen RA und kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) gut dokumentiert ist [26], ist der Zusammenhang mit VTE weniger gut untersucht. Das VTE-Risiko hängt von der Krankheitsaktivität ab und liegt bei einer kumulativen Inzidenz von 2,18% [27]. Die OR für das Auftreten einer VTE bei Patienten mit RA wurde auf 223, geschätzt, im Vergleich zu alters-, geschlechts- und komorbiditätsadjustierten Populationen [27].

Es wird vermutet, dass die Hyperkoagulabilität durch eine aktive systemische Entzündung und durch die Produktion von Zytokinen wie TNF- α und IL-1 ausgelöst werden kann [28]. Diese Entzündungsmoleküle können zu einer endothelialen Dysfunktion, einer Herunterregulierung von Protein C und einer Hemmung der Fibrinolyse führen [29, 30].

Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine entzündliche Erkrankung, die durch nichtkarzinomatöse Granulome in Lunge, Leber, Haut und Augen gekennzeichnet ist [31]. Frauen, Nichtraucher, Afroamerikaner und Personen europäischer Abstammung haben ein höheres Erkrankungsrisiko. Die Mortalität wird auf etwa 2–4% der Fälle geschätzt und ist hauptsächlich auf Lungenfibrose und respiratorische Insuffizienz zurückzuführen [32]. Obwohl bei der Hälfte der Patienten eine klinische Remission eintritt, entwickelt sich bei den übrigen eine chronische Erkrankung.

In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse schien das alters- und geschlechtsadjustierte Risiko bei Patienten mit Sarkoidose höher zu sein, mit einer HR von 3,04 für VTE, 3,14 für TVT und 4,29 für PE [33]. Da bei Patienten mit Sarkoidose häufig eine Thoraxbildgebung durchgeführt wird, führten die Autoren eine Sensitivitätsanalyse durch, bei der nur VTE-Ereignisse berücksichtigt wurden, die mindestens 6 Monate nach der Diagnosestellung auftraten [33]. In dieser Untergruppe war die HR für VTE (2,73), TVT (3,00) und PE (3,58) etwas niedriger [33].

Hinsichtlich des VTE-Risikos teilt die Sarkoidose viele Merkmale mit anderen Autoimmunerkrankungen, insbesondere die chro-

nische lokale und systemische Entzündung, die zu einer erhöhten Zytokinproduktion führt [34]. Eine weitere mögliche Erklärung könnte auf der Beobachtung beruhen, dass Patienten mit Sarkoidose im Vergleich zu Normalpersonen eine erhöhte Aktivität von TF und plasmatischem Faktor VII in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit aufwiesen [35].

Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom (SS) ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die durch eine lymphozytäre Infiltration der exokrinen Drüsen gekennzeichnet ist. Dieses Phänomen ist für das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung verantwortlich, das durch Trockenheit der Mundhöhle und der Augen aufgrund einer Beeinträchtigung der Speichel- und Tränendrüsen gekennzeichnet ist [36]. Neben diesen häufigen Drüsenfehlfunktionen, die als «Sicca-Komplex» bekannt sind – das Markenzeichen des SS – gibt es weitere extraglanduläre Manifestationen, die bei etwa einem Viertel der Patienten auftreten können, darunter Arthritis, Lungenerkrankungen (interstitielle Pneumonie), Vaskulitis und Neuropathie [37]. Wie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wurde ein Zusammenhang zwischen SS und der Entwicklung von VTE untersucht. Eine Metaanalyse mit 235 301 Patienten mit SS ergab ein gepooltes relatives Risiko (RR) für VTE von 2,05 [38]. Patienten mit primärem SS scheinen ein geringeres PE-Risiko zu haben als Patienten mit sekundärem SS (adjustierte HR 3,21 bzw. 5,06) [39]. Darüber hinaus wurde in einer Studie basierend auf der Allgemeinbevölkerung ein 7-fach erhöhtes Risiko für VTE im ersten Jahr nach der Diagnosestellung gegenüber vergleichbaren Kontrollpersonen gefunden, wobei das höchste Thromboserisiko zu Beginn des SS bestand [40]. Das gleichzeitige Vorliegen zusätzlicher thrombotischer Faktoren (z.B. höheres Alter, Krankenhausaufenthalt) kann das Risiko einer VTE weiter erhöhen [2, 39].

Der Zusammenhang zwischen SS und VTE könnte durch chronische Entzündungen erklärt werden [34]: Sie aktivieren die Blutgerinnung und beeinträchtigen den fibrinolytischen Prozess, was zu einem prothrombotischen Zustand führt [41].

Die durch endotheliale Dysfunktion und TF-Expression induzierte Hyperkoagulabilität verstärkt die Entzündungsreaktion, die auch arterielle und mikrovaskuläre Thrombosen begünstigen kann [42]. Eine Rolle bei der Aktivierung der Gerinnungskaskade könnten aPL spielen [43], die bei bis zu einem Drittel der Patienten mit primärem SS gefunden werden, was die Assoziation mit venösen und arteriellen Thrombosen erklären könnte.

Das Vorhandensein von Ro/SSA- und La/SSB-Autoantikörpern bei SS-Patienten kann ebenfalls Thrombosen begünstigen. Die SS-Untergruppe mit dem höchsten Risiko war die mit doppelter SSA/SSB-Positivität (HR 3,1) im Vergleich zur Gruppe mit SSA/SSB-Einfachpositivität (HR 1,7) und mit SSA/SSB-Negativität (HR 1,6) [44].

Autoimmunhämolytische Anämie

Die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) ist eine seltene Erkrankung, die durch die Bildung von Antikörpern gegen Oberflächenantigene der roten Blutkörperchen verursacht wird und zu deren vorzeitiger Zerstörung in der Peripherie führt. Die Inzidenz in der

erwachsenen Bevölkerung wird auf 1 bis 3 Fälle pro 100 000 pro Jahr geschätzt, insbesondere bei Personen im Alter von 60 bis 70 Jahren [45]. Diese polyklonalen Immunglobuline können bei unterschiedlichen Temperaturen reagieren: in zwei Dritteln der Fälle bei Körpertemperatur (warme AIHA, der häufigste Subtyp) oder bei kälteren Temperaturen (kältereaktiver Subtyp oder gemischter Subtyp).

Das Thromboserisiko bei AIHA scheint unterschätzt zu werden: 1967 zeigten Allgood et al. [46], dass VTE die häufigste Todesursache bei ihrer Kohorte von 47 Patienten war. Andere Studien zeigen ein hohes VTE-Risiko bei AIHA-Patienten, insbesondere in den ersten 90 Tagen nach Krankheitsbeginn [47, 48]. Laut einer Metaanalyse mit 13 036 Patienten [49] ist das VTE-Risiko bei AIHA-Patienten 2,6-mal höher als bei Nicht-AIHA-Patienten.

Insbesondere eine retrospektive Kohortenstudie mit 48 Patienten mit warmer AIHA [50] zeigte keinen Unterschied in der VTE-Inzidenz zwischen primärer und sekundärer AIHA (23,7% vs. 19,2%; $p = 0,5$). Bemerkenswert ist, dass in der multivariaten Analyse nur die Leukozytenzahl und das Gesamtbilirubin, nicht aber das Serumhämoglobin und das CRP mit VTE assoziiert waren [50].

Die pathophysiologischen Mechanismen der Thrombose bei AIHA-Patienten müssen noch aufgeklärt werden, scheinen aber mit einer Schädigung der Membran der roten Blutkörperchen und der daraus resultierenden Freisetzung von Phosphatidylserin zusammenzuhängen [51], was zur Initiierung und Ausbreitung der Gerinnungskaskade führt.

Mikropartikel [52], die von hämolysierten roten Blutkörperchen und Blutplättchen stammen, scheinen ebenfalls an diesem Prozess beteiligt zu sein. Sie sind verantwortlich für die Endothelschädigung und die Freisetzung von TF [53], was zur Blutgerinnung führt. Strategien zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für VTE sind erforderlich.

Systemischer Lupus erythematodes

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronische, heterogene und multiorganische Autoimmunerkrankung mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen [54, 55]. Die Prävalenz des SLE ist bei Frauen am höchsten, unabhängig von Alter oder ethnischer Herkunft. Dabei gibt es große geografische Unterschiede. Die weltweit höchste Inzidenz und Prävalenz des SLE ist bei Kaukasiern zu verzeichnen [56]. Zu den klinischen Manifestationen gehören Arthralgien, nicht erosive Polyarthritiden, Schmetterlingserythem, hämatologische Anomalien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie), neurologische Störungen, Serositis, renale und kardiovaskuläre Beteiligung [57]. Im Hinblick auf Letztere haben SLE-Patienten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, einschließlich VTE [18, 58, 59]. Es sollte auch beachtet werden, dass etwa 40% der Patienten mit SLE aPL haben, aber < 40% von ihnen thrombotische Ereignisse entwickeln [60]. In einer großen Metaanalyse von 25 Studien wurde eine kumulative VTE-Inzidenz von 7,29% berichtet [27]. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass Patienten mit SLE im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein statistisch signifikant erhöhtes VTE-Risiko haben (RR 4,38), wobei das VTE-Risiko bei jüngeren (< 40 Jahre) SLE-Patienten im Vergleich zu 41- bis 64-Jährigen besonders

hoch ist [18]. Darüber hinaus ergab die Subgruppenanalyse ein höheres absolutes Risiko für VTE bei Patienten mit SLE mit aPL und APS im Vergleich zu Patienten mit SLE ohne aPL/APS [18]. Obwohl die Daten zum VTE-Risiko bei Patienten mit SLE über die Jahre konsistent sind, ist das Risiko für rezidivierende VTE unklar.

Systemische Sklerose

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine immunvermittelte rheumatische Erkrankung, die durch eine diffuse obliterierende Mikroangiopathie und Fibrose gekennzeichnet ist. Die Prävalenz von SSc in Europa wird auf 7,2–33,9 pro 100 000 geschätzt [61], mit einer 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 83–84% bzw. 65–73% [62–64]. Die Haupttodesursache bei diesen Patienten sind kardiorespiratorische Manifestationen, die 65% aller Todesfälle ausmachen [64, 65]. Zu den klinischen Manifestationen gehören Hautfibrose, interstitielle Pneumonie, Dysmotilität des Ösophagus, Niereninsuffizienz, myokardiale und perikardiale Beteiligung, SA-Block und Synovitis [66]. Eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2014 analysierte die VTE-Raten bei SSc (N = 24 145) und berichtete eine kumulative Inzidenz von VTE in dieser Population von 3,13% mit einer OR von 2,98 [27]. Bei Patienten mit SSc kann es zu einer verstärkten Schädigung der Blutgefäßwände kommen, wie die Vaskulopathie und die Gefäßläsionen als vorherrschende Merkmale der Erkrankung nahelegen [67]. Außerdem verhindert diese Schädigung die Freisetzung von Thrombin und die anschließende Initiierung der Gerinnungskaskade [68]. Ein weiteres Merkmal der SSc ist die endotheliale Dysfunktion, ein bekannter Risikofaktor für VTE [69].

Vaskulitis

Systemische Vaskulitiden sind eine Gruppe von chronischen Autoimmunerkrankungen, bei denen das Entzündungssystem der Blutgefäßwände krankhaft aktiviert ist. Die gebräuchlichste Einteilung der Vaskulitiden beruht auf der Größe der vorwiegend betroffenen Gefäße: Vaskulitiden großer, mittelgroßer, kleiner und variabler Gefäße [70]. Die Vaskulitis ist mit einer hohen Entzündungslast verbunden, die das Risiko für VTE erhöht.

Vaskulitis der großen Gefäße

Zu dieser Gruppe gehören die Takayasu-Arteriitis und die Riesenzellarteriitis (GCA; früher Horton-Arteriitis genannt). Erstere betrifft jüngere Patienten (< 50 Jahre), Letztere ist die häufigste bei älteren Menschen auftretende Vaskulitis. Obwohl die Takayasu-Arteriitis mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien assoziiert ist, gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes VTE-Risiko in dieser Patientengruppe. Eine Metaanalyse zeigte, dass Patienten mit GCA ein erhöhtes Risiko für VTE haben (gepooltes RR 2,26) [71].

Vaskulitis der mittleren Gefäße

Die Kawasaki-Krankheit betrifft meist junge Patienten mit typischer Koronarbeteiligung, aber es gibt keinen eindeutigen Beweis für ein erhöhtes VTE-Risiko. Umgekehrt gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer anderen Vaskulitis der mittleren Gefäße, der Panarteriitis nodosa (PAN), und dem VTE-Risiko.

Es wurde berichtet, dass die PAN das VTE-Risiko mit einem gepoolten RR von 3,00 erhöht [71]. Während diese Evidenz aus einer Metaanalyse von Beobachtungsstudien stammt, bleiben die zugrunde liegenden Mechanismen dieses Risikos unklar.

Vaskulitis der kleinen Gefäße

Vaskulitiden der kleinen Gefäße können nach der Ätiologie der entzündlichen Aktivierung in 2 Gruppen eingeteilt werden: Vaskulitiden, die mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziiert sind, und Vaskulitiden, die mit Immunkomplexen assoziiert sind. In der ANCA-assoziierten Gruppe konnte eine starke Assoziation mit einem erhöhten VTE-Risiko nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse ergab eine gepoolte Inzidenz von 12,4% VTE bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis, davon 63,4% TVT und 26,3% PE [72]. Darüber hinaus erwies sich das Vorhandensein von Myeloperoxidase-ANCA als der stärkste Faktor, der mit einer ersten Episode oder einem Wiederauftreten einer VTE assoziiert war.

Eine weitere Vaskulitis, die mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert ist, ist die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; früher bekannt als Wegener-Granulomatose), mit einem gepoolten RR von 3,94 in der Metaanalyse von Ungprasert et al. [71] und einer HR von 2,90 in einer Bevölkerungsstudie von Marozoff et al. [73], die ein noch höheres Risiko im ersten Jahr nach der Diagnose aufweist.

Eine Arbeit von Moiseev et al. [74] zeigte, dass Patienten mit eosinophiler GPA ein erhöhtes VTE-Risiko mit einer geschätzten Inzidenz von 9,8% haben. Ebenso haben Patienten mit mikroskopischer Polyangiitis ein erhöhtes VTE-Risiko (HR 3,24), das hauptsächlich auf das Risiko einer Lungenembolie (HR 4,71) zurückzuführen ist [75]. Obwohl die Grundidee eines kontinuierlich aktivierten Entzündungssystems im Verlauf einer Immunkomplex-assoziierten Vaskulitis zu einem erhöhten VTE-Risiko führt, mangelt es in diesem Bereich noch an Evidenz.

Vaskulitis variabler Gefäßgrößen

Oberflächliche Venenthrombosen und TVT sind die häufigsten vaskulären Manifestationen des Morbus Behçet (M. Behçet). Sie betreffen bis zu 40% der Patienten und sind eine der frühesten Manifestationen der Erkrankung. Die genaue Prävalenz von VTE bei dieser Erkrankung ist jedoch noch nicht bekannt. Die Thrombose kann sowohl die oberen als auch die unteren Gliedmaßen betreffen, und atypische Lokalisationen können charakteristisch für vaskuläre Behçet-Syndrome (BS) sein, mit einer hohen Inzidenz von Komplikationen wie dem postthrombotischen Syndrom [76]. Das Risiko einer ersten VTE-Episode und eines Rezidivs sinkt, wenn eine adäquate immunsuppressive Therapie wie Azathioprin und Cyclosporin in Kombination mit niedrigdosierten Kortikosteroiden begonnen wird, während die Wirksamkeit der Antikoagulation noch umstritten ist [77]. Tatsächlich scheint eine Antikoagulationstherapie bei BS-Patienten mit TVT das Risiko eines TVT-Rezidivs nicht zu senken [78], was wahrscheinlich auf die dominierende Rolle der systemischen Entzündung in der Pathogenese der VTE bei BS-Patienten zurückzuführen ist [77, 79].

Aufgrund der sehr geringen Prävalenz des Cogan-Syndroms wurden keine Daten zum VTE-Risiko in dieser Patientengruppe gefunden.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Der Nachweis einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) als Risikofaktor für die Entwicklung einer VTE ist weitgehend akzeptiert und durch zahlreiche Studien belegt. Daten aus 2 großen Metaanalysen zeigen, dass das Risiko einer VTE bei CED-Patienten im Vergleich zu Normalpersonen um den Faktor 2,5 erhöht ist [80, 81].

Die Inzidenzraten (IRR) betragen 4,7 für TVT und 2,9 für PE bei Morbus Crohn und 2,8 für TVT und 3,6 für PE bei Colitis ulcerosa, was zu einem erhöhten Risiko für TVT und PE im Vergleich zur Kontrollpopulation führte [82]. Grainge et al. [83] untersuchten 13 756 Patienten mit CED und 71 672 gematchte Kontrollen: 139 Patienten und 165 Kontrollen entwickelten eine VTE ($p < 0,0001$). Sie stellten fest, dass dieses Risiko (absolutes Risiko von 2,6 pro 1000 Personenjahre) zum Zeitpunkt eines Schubes, definiert als Zeitraum von 120 Tagen nach einer neuen Kortikosteroidverordnung, mit einem absoluten Risiko von 9,0 pro 1000 Personenjahre erhöht war.

In einer populationsbasierten Studie mit 49 799 Patienten mit CED (14 211 mit Morbus Crohn, 35 229 mit Colitis ulcerosa) und 477 504 Teilnehmern aus der Allgemeinbevölkerung war das VTE-Risiko bei Patienten mit CED erhöht (HR 2,0 für alle Ereignisse, HR 1,6 für unprovizierte Ereignisse). In der Altersgruppe ≤ 20 Jahre betrug die HR bezüglich TVT und PE 6,0 bzw. 6,4 [84]. Interessanterweise sind sowohl Morbus Crohn als auch Colitis ulcerosa mit einem erhöhten Risiko für alle VTE (HR 2,2 bzw. 1,9) und auch für unprovizierte VTE (HR 2,0 bzw. 1,5) assoziiert [84]. Zwei neuere Studien in der asiatischen Bevölkerung bestätigten diese Ergebnisse und kamen zu dem Schluss, dass ostasiatische Patienten mit CED im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein doppelt so hohes Risiko haben, eine VTE zu entwickeln [85, 86], obwohl die Inzidenz von VTE in dieser Bevölkerung geringer ist als in westlichen Ländern.

Obwohl TVT der unteren Extremitäten und PE die häufigsten klinischen Präsentationen sind, wurden auch ungewöhnliche Lokalisationen für Thrombosen beschrieben [87]. CED wurden auch als Risikofaktoren für das Wiederauftreten von Thrombosen bei Patienten mit einer früheren unprovizierten VTE identifiziert [88]. Novacek et al. [89] verglichen erstmals das Risiko einer rezidivierenden VTE bei Patienten mit CED und Patienten ohne CED mit einer ersten unprovizierten VTE: Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach 5 Jahren betrug 33,4% bei Patienten mit CED und 21% bei Patienten ohne CED.

Eine ähnliche VTE-Rezidivrate (30%) wurde in einer einzelnen Kohorte von CED-Patienten mit VTE in der Anamnese beobachtet, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und VTE-Inzidenz zeigte [90].

Die Pathogenese der VTE (Abb. 2) bei CED ist multifaktoriell und teilweise geklärt. Erworbene Risikofaktoren für Thrombosen, die bei CED-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger auftreten, erklären das erhöhte VTE-Risiko nur teilweise [91–93]. Viele Studien haben sich auf den lokalen und systemischen Entzündungsstatus, die Gerinnungskaskade, die endotheliale Aktivierung und VTE bei Patienten mit CED konzentriert. Insbesondere wurde eine Verminderung der Fibrinolyseaktivato-

ren, eine Erhöhung der Gerinnungsfaktoren und eine Erhöhung der inflammatorischen Zytokine, vor allem während eines CED-Schubs, nachgewiesen [91–93]. Tatsächlich sind CED durch eine erhöhte Entzündung der Darmschleimhaut gekennzeichnet, die zu subklinischen Mikrothromben in den Darmgefäßen führt, was wiederum zu Gerinnungsanomalien wie erhöhten Serumspiegeln der Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, X, XI, XII und Fibrinogen und erniedrigten Serumspiegeln des Gerinnungsfaktors XIII führt (Abb. 2) [91, 92, 94].

Darüber hinaus wurden Thrombozytenanomalien wie Thrombozytose aufgrund erhöhter Serumspiegel von IL-6 und Thrombopoetin bei CED sowie eine erhöhte Aktivierung und Aggregation beschrieben [95]. In der Tat führt die Aktivierung von Thrombozyten zu hohen Serumspiegeln der löslichen Form von CD40L (sCD40L), zu einer hohen Oberflächenexpression von CD40L und zu einer hohen Produktion von Mikropartikeln mit überexprimiertem TF auf der Oberfläche (Abb. 2) [91].

Eine Entzündung der Darmschleimhaut führt zu einem Anstieg von CRP, TNF- α und IL-1. Diese Zytokine fördern einerseits die Überexpression von TF auf Leukozyten, was die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungsweges induziert, und fördern andererseits fibrinolytische Anomalien, indem sie die Serumspiegel des gewebespezifischen Plasminogenaktivators (tPA) senken und den Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) und den thrombinaktivierbaren Fibrinolyseinhibitor (TAFI) erhöhen [91, 92, 94].

Darüber hinaus führt die chronische Entzündung der Darmschleimhaut bei CED-Patienten zu einer Endothelschädigung und einem beeinträchtigten oxidativen Stressstatus: Tatsächlich scheint die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) im CED-Endothel aufgrund einer defekten Transkription der NO-Synthase 2 (NOS2) und aufgrund einer erhöhten Induktion des Stickstoffmonoxidspezies (NOS)-Kompetitors Arginase durch inflammatorische Zytokine wie IL-2 und TNF- α beeinträchtigt zu sein [91]. Schließlich wurde eine erhöhte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) im CED-Darmendothel mit erhöhtem oxidativem Stress und Akkumulation von von-Willebrand-Faktor (vWF)-Multimeren beschrieben [91]. In diesem Zusammenhang könnten Lipopolysaccharide (LPS) aus dem Darm, die mit entzündlichem und oxidativem Stress und Thrombozytenaktivierung assoziiert sind [96, 97], eine Rolle bei der Entstehung von VTE bei Patienten mit CED spielen [98]. Eine Zusammenfassung der Entstehungsmechanismen von VTE bei Patienten mit CED ist in Abb. 2 dargestellt.

Obwohl in mehreren Studien hohe Serumkonzentrationen von aPL bei CED-Patienten [91] mit und ohne VTE in der Anamnese gefunden wurden [99, 100], ist ihre Rolle bei der Entstehung von VTE bei CED-Patienten weiterhin umstritten und ihre klinische und pathophysiologische Bedeutung noch unklar [101].

Antikoagulation bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen

Die Antikoagulation ist das Rückgrat der Behandlung von TVT und PE, aber die Strategien der Primär- und Sekundärprophylaxe bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind in vielen

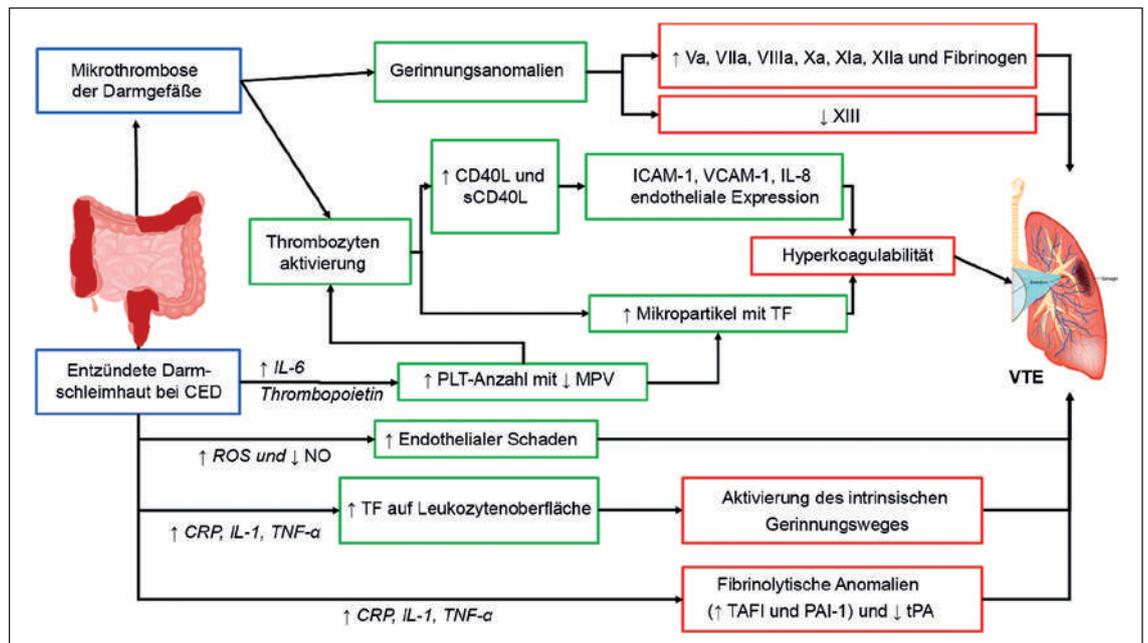


Abb. 2. Mechanismen, die VTE bei Patienten mit CED begünstigen. CRP = C-reaktives Protein, CED = chronisch-entzündliche Darmerkrankung, ICAM-1 = interzelluläres Adhäsionsmolekül-1, IL = Interleukin, MPV = mittleres Thrombozytenvolumen, NO = Stickstoffmonoxid, PAI-1 = Plasminogenaktivator-Inhibitor 1, PLT = Thrombozyten, ROS = reaktive Sauerstoffspezies, TAFI = thrombinaktivierbarer Fibrinolyseinhibitor, TF = Tissue Factor/Gewebefaktor, TNF = Tumornekrosefaktor, tPA = gewebespezifischer Plasminogenaktivator, VCAM-1 = vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1, VTE = venöse Thromboembolie.

Fällen noch nicht definiert. Nach den europäischen Leitlinien besteht bei Autoimmunerkrankungen ein 2- bis 9-fach erhöhtes Risiko, eine VTE zu entwickeln [102]. Aufgrund des intermediären Risikos eines langfristigen VTE-Rezidivs (3–8% pro Jahr) kann eine unbefristete Antikoagulationstherapie erwogen werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen [102]. Es gibt jedoch keine klinischen Studien, die die optimale Dauer und Art der oralen Antikoagulation bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen untersuchen [103]. Insbesondere das APS ist mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer rezidivierenden VTE verbunden. Daher wird nach einem ersten VTE-Ereignis eine langfristige Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und einem INR-Bereich von 2,0–3,0 empfohlen (INR = International Normalized Ratio) [104]. Andererseits wird der Einsatz von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) nicht routinemäßig empfohlen und sollte nach sorgfältiger Abwägung und gemeinsamer informierter Entscheidung mit dem Patienten bei Patienten mit VTE, die eine VKA-Therapie ablehnen, bei Patienten mit schlechter Qualität der VKA-Antikoagulation oder bei Patienten mit bekannter VKA-Allergie oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Erwägung gezogen werden [104]. Eine Antikoagulation bei aPL-Trägern ohne thrombotisches Ereignis wird nicht empfohlen, wohingegen niedrig dosiertes Aspirin bei einem Hochrisikoprofil erwogen werden kann, z.B. bei Patienten mit überlappendem SLE und 3-fach positiven aPL [105]. Eine primäre Thromboseprophylaxe mit Antikoagulanzen wird bei SLE-Patienten nicht empfohlen

[106, 107], während eine langfristige Sekundärprophylaxe in Abhängigkeit vom Nutzen-Risiko-Verhältnis erwogen werden sollte.

Bei Patienten mit CED ist das VTE-Risiko während eines Krankheitsschubs und während eines Krankenhausaufenthalts am höchsten. Das VTE-Risiko ist 3-mal höher als bei Patienten mit Krebserkrankungen [108]. Aus diesem Grund empfehlen die Canadian Association of Gastroenterology und das American College of Chest Physicians die Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (LMWH), unfraktioniertem Heparin (UFH) oder Fondaparinux bei hospitalisierten CED-Patienten [109], nicht jedoch bei ambulanten CED-Patienten ohne VTE in der Anamnese [109, 110]. Bemerkenswert ist, dass die kanadischen Leitlinien bei Patienten mit CED und VTE während eines Krankheitsschubes eine mindestens 3-monatige Therapie ohne unbegrenzte Antikoagulation empfehlen. Für CED-Patienten, bei denen die erste VTE-Episode während einer klinischen Remission diagnostiziert wird und bei denen keine anderen auslösenden Faktoren vorliegen, empfehlen sie jedoch, eine unbefristete Antikoagulationstherapie durchzuführen und das Risiko-Nutzen-Profil in regelmäßigen Abständen zu überprüfen [109].

Es gibt keine Studien, die die primäre und sekundäre Prophylaxe mit Antikoagulanzen zur Prävention von VTE bei Patienten mit AIHA untersucht haben. Kleine Kohortenstudien weisen jedoch auf eine mögliche Rolle der Thromboseprophylaxe während eines Krankheitsschubs bei stationären und ambulanten Patienten mit AIHA hin [111].

Tab. 1. VTE-Inzidenz bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen.

Autoimmunerkrankung	VTE	Referenz
Antiphospholipid-Syndrom	VTE-Rezidiv: ~14–17% nach 1 Jahr	[117, 118]
Entzündliche Myositis, Polymyositis und Dermatomyositis	kumulative Inzidenz: 4,03%; 16,20 pro 1.000 Patientenjahre; SIR 3,36	[2, 23, 27, 119]
Rheumatoide Arthritis	kumulative Inzidenz: 2,18%; SIR 1,91	[27, 119]
Sarkoidose	SIR 1,54	[119]
Sjögren-Syndrom	kumulative Inzidenz: 2,18%; SIR 2,19	[27, 119]
Autoimmunhämolytische Anämie	SIR 3,44	[119]
Systemischer Lupus erythematoses	kumulative Inzidenz: 7,29%; 8,04 pro 1000 Patientenjahre; SIR 2,20	[2, 18, 27, 119]
Systemische Sklerose	kumulative Inzidenz: 3,13%; SIR 1,61	[27, 119]
Vaskulitis	kumulative Inzidenz: 7,97%	[27, 119]
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung	2,6–9,0 pro 1000 Personenjahre; chronische Erkrankung SIR 1,63; Colitis ulcerosa SIR 1,97	[83, 119]

SIR = standardisiertes Inzidenzverhältnis, VTE = venöse Thromboembolie.

Es liegen keine Daten zur unbefristeten Antikoagulation bei Patienten mit Vaskulitis vor. Bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis ist die optimale Dauer der Antikoagulation für Patienten, die eine VTE erleiden, nicht bekannt [112]. Tritt eine VTE während eines Krankheitsschubs auf und liegen keine anderen Risikofaktoren vor, könnte eine VTE als provoziertes Ereignis mit einem vorübergehenden Risikofaktor angesehen werden. Daher kann eine kurzzeitige statt einer lebenslangen Antikoagulation erwogen werden [112].

Es gibt keine Evidenz dafür, welches Antikoagulans das beste Wirksamkeits-/Sicherheitsprofil für die Behandlung von VTE bei SSc hat. Patienten mit SSc leiden häufig auch an pulmonaler arterieller Hypertonie, für die eine Antikoagulationstherapie indiziert sein könnte. Es gibt jedoch keine ausreichende Evidenz, um eine VKA-Therapie auf dieser Basis zu empfehlen [113]. RA, insbesondere während eines Krankheitsschubs, und deren Behandlung, z.B. mit Januskinase-Inhibitoren (JAKi), können mit einem erhöhten VTE-Risiko verbunden sein. Bei Patienten mit hohem VTE-Risiko kann eine Thromboseprophylaxe durch eine mechanische oder medikamentöse Therapie (Heparin, Warfarin und DOAC) erwogen werden [114].

In Bezug auf DOAC ist anzumerken, dass es keine eindeutige Kontraindikation für ihren Einsatz bei Autoimmunerkrankungen ohne aPL-Positivität gibt [102]. Eine langfristige Antikoagulation mit DOAC bei nicht provozierte VTE bei Patienten mit mittlerem Risiko könnte aufgrund der besseren Adhärenz und Lebensqualität im Vergleich zu VKA erwogen werden [115]. Angesichts des erhöhten Risikos gastrointestinaler Blutungen bei Patienten, die DOAC einnehmen, sollte deren Einsatz bei CED-Patienten sorgfältig abgewogen werden (wobei Apixaban aufgrund seiner geringeren Wirkung auf Blutungen im Darm hier wahrscheinlich vorzuziehen ist). Es gibt jedoch keine stichhaltigen Beweise für den Einsatz. Darüber hinaus werden derzeit DOAC-Studien durchgeführt, um die Wirkung dieser Medikamente auf die Prognose der SSc-assoziierten pulmonalen arteriellen Hypertonie zu untersuchen [116]. Es liegen keine Daten zur primären und sekundären Thromboseprophy-

laxe bei Patienten mit entzündlicher Myositis, PM und DM, SS und Sarkoidose vor.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Autoimmun-/Entzündungskrankheiten mit einem unterschiedlichen VTE-Risiko assoziiert sind (Tab. 1). Die Mechanismen, die dieser Assoziation zugrunde liegen, sind weitgehend unbekannt, scheinen aber mit einer verstärkten Aktivierung proinflammatorischer Signalwege zusammenzuhängen, die eng mit der Blutgerinnung und der Thrombozytenaktivierung verknüpft sind. Weitere Studien sind erforderlich, um die krankheitsspezifischen pathophysiologischen Wege aufzuklären. Strategien zur Stratifizierung des VTE-Risikos bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen müssen noch entwickelt werden. Der positive Effekt einer Antikoagulationstherapie ist bisher nur bei einigen spezifischen Erkrankungen nachgewiesen, die optimale Intensität und Dauer der Antikoagulation ist jedoch in einigen Fällen noch unklar.

Erklärung zu konkurrierenden Interessen

Die Autoren erklären, dass ihnen keine konkurrierenden finanziellen Interessen oder persönlichen Beziehungen bekannt sind, die einen Einfluss auf die in diesem Bericht vorgelegte Arbeit haben könnten.

Lizenzangabe

Menichelli D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Valeriani E, Violi F, Pignatelli P, Pastori D: Risk of venous thromboembolism in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103447 (DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103447). © 2023 The Authors. (Übersetzung; Funding, Data availability und Acknowledgements gekürzt), lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

Literatur

Die Literatur ist unter <https://karger.com/kai/article/doi/10.1159/000535731> abrufbar.