

Teil 1: Hintergrund

Infektion und Thrombose

Tabea Pfister^{a,j}, Sonja Nisslé^b, Christian Maurer^c, Rolf Egli^d, Axel Rowedder^e, Daniel Périard^f, Daniel Staub^g, Dimitrios Tsakiris^h, Drahomir Aujeskyⁱ, Philip Tarr^a

^a Medizinische Universitätsklinik, Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital Baselland, Bruderholz, Universität Basel; ^b Medizinische Universitätsklinik, Notfallzentrum, Kantonsspital Baselland, Bruderholz, Universität Basel; ^c Medizinische Universitätsklinik, Kardiologie, Kantonsspital Baselland, Bruderholz, Universität Basel; ^d FMH Innere Medizin, Allschwil BL; ^e FMH Innere Medizin, Medix toujours, Basel; ^f Klinik für allgemeine Innere Medizin und Angiologie, Kantonsspital Fribourg; ^g Medizinische Universitätsklinik, Klinik für Angiologie, Universitätsspital Basel, Universität Basel; ^h Medizinische Universitätsklinik, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel, Universität Basel; ⁱ Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^j Interdisziplinäre Notfallstation, Universitätsspital Basel, Universität Basel

Infektionen sollten als Auslöser von venösen Thromboembolien (VTE) betrachtet werden. Für dieses Konzept gibt es nun solide Evidenz, es ist aber noch zu wenig bekannt. Das wegen einer Infektion erhöhte VTE-Risiko ist mit dem Zustand nach Immobilisation oder grösserer Operation vergleichbar und kann selbst Monate nach einer Infektion weiter bestehen. Wir zeigen, welche in der Praxis häufige Erkrankungen mit einem erhöhtem VTE-Risiko einhergehen.

Einleitung

Jede*r Erwachsene erkrankt jährlich etwa 2- bis 4-mal an einer Erkältung [1, 2]; 8 Millionen hausärztliche Konsultationen pro Jahr sind in Europa durch Harnwegsinfektionen bedingt [3, 4]; und durchschnittlich 1 von 1000 Personen erleidet jährlich eine venöse Thromboembolie (VTE) [5, 6]. Infektionen werden zunehmend als provozierende Faktoren für VTE betrachtet [7–13] – daher sind gewisse VTE, welche bisher als unproviziert angesehen wurden, möglicherweise gar nicht so zu werten. Da Infektionen meist nur transiente Risikofaktoren darstellen, wäre dies gerade für junge Patient*innen bezüglich der Therapiedauer und dem Rezidivrisiko eine relevante Information [14]: die bisherige Empfehlung zur längerfristigen Antikoagulation bei unproviziert scheinender VTE könnte sorgfältig neu beurteilt werden [15–17]. Ziel dieses ersten Artikels ist es, die Zusammenhänge zwischen VTE und Infektionen zu diskutieren. Im zweiten Teil (erscheint in PHC Ausgabe Mai 2021) besprechen wir klinische Phänomene zu diesem Thema, um konkret zu zeigen, wie wir in der Praxis am besten vorgehen.

Infektion und Thrombosen

Welches sind die bekannten Risikofaktoren für eine VTE?

Die Kindsgeburt und das anschliessende Wochenbett wurde als eine der ersten Situationen mit VTE assoziiert [18].

Die heute gut etablierten passageren und persistierenden Risikofaktoren sind in mehreren diagnostischen Vorhersagetools (z.B. Wells-Score [19–24] oder vereinfachter Geneva-Score [24, 25] und in verschiedenen Guidelines [16, 26, 27] wie folgt zusammengefasst:

- Bettlägerigkeit von mindestens 3 Tagen;
- Aktive Tumorerkrankung (mit Behandlung oder Palliation in den letzten 6 Monaten);
- Grössere Operationen (in den letzten 12 Wochen) oder Parese oder Immobilisierung einer Extremität;

Infektiologie-Serie

Infektionen und Immunabwehr sind in der Praxis wichtige Themen. Sie bieten hervorragende Gelegenheiten zu interdisziplinärer Zusammenarbeit, Überprüfung von gängigen Konzepten und Integration komplementärmedizinischer Sichtweisen.

Philip Tarr ist Internist und Infektiologe am Kantonsspital Baselland und leitet das nationale Forschungsprogramm NFP74 zu Impfskepsis. Ihm liegt viel an einer patientenzentrierten Medizin und an praxisrelevanten Artikeln, die wir in der Folge in *Primary and Hospital Care* regelmässig publizieren werden.



- Hereditäre und erworbene Thrombophilien, z.B. Faktor V-Leiden-Mutation oder Antiphospholipid-syndrom (APS) [20, 28, 29].

Gibt es überhaupt unprovizierte Thrombosen?

Ein klarer Auslöser ist bei rund 50% der VTE dokumentiert [6, 30]. Alle anderen Ereignisse gelten als unproviziert, weil nach sorgfältiger Evaluation der Patient*in kein Auslöser identifizierbar ist [6, 30]. Manche Expert*innen gehen davon aus, dass alle VTE durch einen vorübergehenden, vielleicht nebensächlich scheinenden Risikofaktor getriggert werden [15, 31]. Dazu gehören zum Beispiel kurzzeitige Immobilisation, kleine operative Eingriffe, simple Verletzungen oder auch Bluttransfusionen und akute internistische Erkrankungen wie eine Herzinsuffizienz [32] oder Infektionen [31]. Klare Definitionen von solchen «kleineren», transienten Risikosituationen liegen bisher nicht vor [14, 15, 31]. Eine Einteilung in provozierte VTE-Ereignisse mit transientem oder persistierendem Risikofaktor (z.B. eine grössere Operation oder Tumorerkrankung) oder in unprovizierte Thrombosen ist hinsichtlich der empfohlenen Dauer der Antikoagulation und dem Rezidivrisiko relevant [14, 16, 33, 34].

Gibt es eine etablierte Assoziation zwischen einer Infektion und dem Auftreten einer Thrombose?

Ja. Infektionen werden in diagnostischen Scores zur Bestimmung der klinischen Vortest-Wahrscheinlichkeit bisher nicht berücksichtigt [20, 35–39], ihre Assoziation mit VTE ist aber in der Literatur sehr gut dokumentiert (Tab. 1) [7–10, 12, 13, 15, 40–59]. Wichtig: Infektionen erhöhen das VTE-Risiko [7–10] in vergleichbarem Ausmass wie etablierte Risikofaktoren, die schon seit langem beschrieben sind, wie Tumorerkrankungen oder Immobilisation [9]. Interessant ist zudem, dass Infektionen das bereits erhöhte VTE-Risiko bei Tumorpatient*innen noch stärker erhöhen könnten [15] – bisher war die Interpretation meist, dass diese VTE-Ereignisse nur durch den Tumor selbst oder dessen Behandlung bedingt sind. Eine Infektion ist somit vermutlich ein häufiger Auslöser für VTE [60].

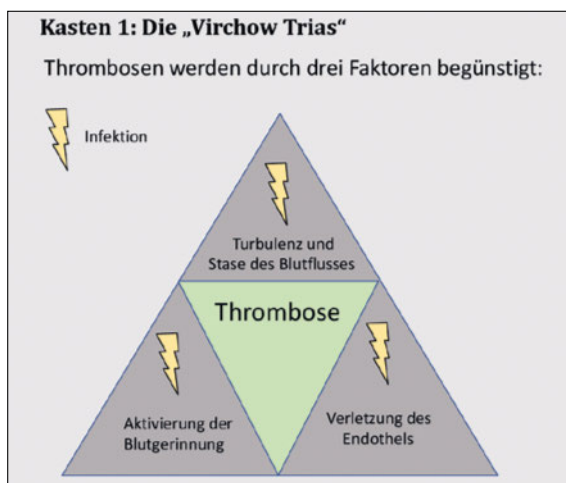
Wie funktioniert der Zusammenhang zwischen Infektion und Thrombose?

Eine akute Infektion aktiviert verschiedene inflammatorische und prokoagulatorische Mechanismen [30, 120–122]. Gemäss der berühmten Trias von Rudolf Vir-

Tabelle 1: Infektionserreger, welche in der Literatur mit VTE assoziiert sind.

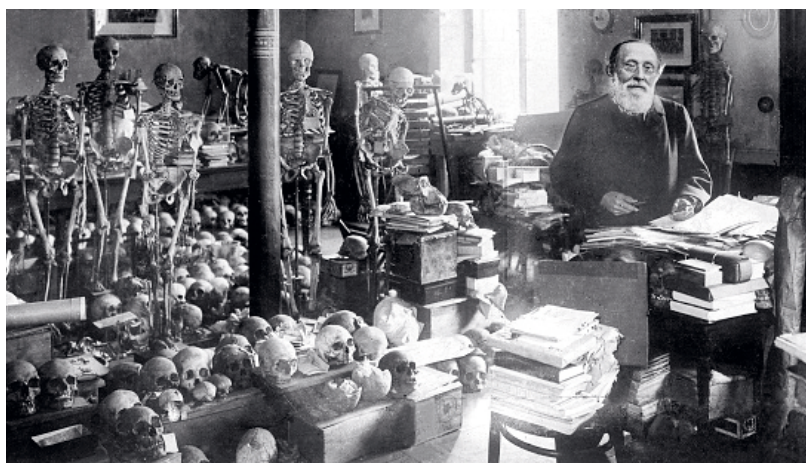
Erreger	Anmerkungen zum VTE-Risiko
Viren	Cytomegalovirus
	Akute CMV-Infektion bei immunkompetenten Patient*innen [40, 41, 61–68]
	Epstein-Barr-Virus
	Akute Mononukleose [42, 69, 70]
	Influenza-Viren
	Pandemische Influenza A H1N1 [43, 71–73], Influenza B [44]; schwache Datenlage bezüglich VTE-Reduktion nach Grippeimpfung [74]
	Hepatitis A-, B-, C-Virus*
HIV	Chronische Hepatitis C [46, 47, 75], akute Hepatitis A und B [70]
	Varizella-Zoster-Virus
	Varizellen; selten bei Kindern [48, 76, 77], noch seltener bei gesunden jungen Erwachsenen [78]
	Erhöhtes Risiko bei fortgeschrittener Immunsuppression [49, 79–82], im Kontext von opportunistischen Infektionen [49, 80, 83], CMV-Infektion [83] oder chronischer Hepatitis C [80, 81]; Risikoreduktion mit suppressiver antiretroviraler Therapie [49]
	SARS-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
	Koagulopathie, VTE scheinen bei schwer erkrankten Patient*innen gehäuft vorzukommen (siehe Kasten 3) [84–87]
Bakterien	Staphylokokken (meist <i>S. aureus</i>)
	Bakterämie, Endokarditis, Abszess und septische Thrombose [50, 88, 89]
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Pneumonie [51, 101, 102], bakterielle Meningitis [103]
	Brucellen
	Meist als TVT [104–109], auch Thrombosen der grossen Gefässe [51, 104]
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	TVT, selten Thrombosen der grossen Gefässe [53, 110–112]
Clostridien	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	Atypische Pneumonie [113, 114]
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
	Häufigster Erreger des Lemierre-Syndroms (siehe Kasten 4) [115–117]
Clostridien	<i>E. coli</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> ,
	Ursache einer Pylephlebitis (Thrombose der Mesenterialvenen oder Portalvene) (siehe Kasten 4) [118, 119]

* Möglicherweise wird die VTE auch durch Leberzirrhose-bedingte Hyperkoagulabilität begünstigt [70].



chow (Kasten 1 und 2) werden Thrombosen durch drei Faktoren begünstigt: Hyperkoagulabilität, venöse Stase und Endothelverletzung [7, 8, 18, 123]. Infektionen beeinflussen meist mehr als einen dieser drei Mechanismen. Ein inflammatorischer Zustand aktiviert verschiedene Akutphasenproteine der Gerinnungskaskade (z.B. CRP, Fibrinogen, Faktor VIII und den von-Willebrand-Faktor (vWF), IL-6), welche prokoagulatorisch wirken und so das Thromboserisiko erhöhen

Kasten 2: Wer war Rudolf Virchow?



Rudolf Virchow (1821–1902) war nicht nur ein angesehener Pathologe, welcher an der Berliner Charité und in Würzburg Weltruhm erlangte, sondern betätigte sich auch als Medizinhygieniker, Prähistoriker und Politiker [133, 134]. Die berühmte Trias hat Virchow allerdings nie selber vorgeschlagen; sie wurde ihm erst viele Jahre nach seinem Tod zugeschrieben [18, 123]. Trotzdem war Virchows Werk im Bereich der Thromboseforschung zu jener Zeit bahnbrechend. Durch Experimente an Hunden, in dessen Jugularvenen er Blutgerinnsel einbrachte, erkannte Virchow den Zusammenhang zwischen der Entstehung der Thromben im venösen System und der anschließenden Verschleppung in die Lungenarterie und das Herz [135]. Getrieben von seiner Arbeit soll er sich auf dem Weg zu einem Treffen bei einem Sprung aus der Strassenbahn im Alter von 81 Jahren eine Schenkelhalsfraktur zugezogen haben, an deren Folgen er kurz darauf verstarb [136].

[30, 120–122, 124, 125]. Ob eine infektionsbedingte, lokale oder systemische Entzündung dabei die Schlüsselrolle spielt und ob spezifische Bakterien (z.B. *S. aureus* oder gram-negative Stäbchen) das VTE-Risiko besonders erhöhen, kann unklar bleiben [15]. Auch Antiphospholipid-Antikörper (aPL), welche selten durch Infektionen und häufiger durch Autoimmunerkrankungen wie z.B. Lupus erythematodes getriggert werden, sind der Auslöser des sogenannten Antiphospholipid-Syndroms (APS) und laut Literatur mit dem Auftreten von Thrombosen assoziiert [126–129]. Des Weiteren können gewisse bakterielle Toxine und virale Infektionen wie das SARS-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) oder wie CMV oder EBV (Kasten 3) das Endothel schädigen [42, 66, 101, 107, 130–132]. Zusätzlich erhöhen bekannte VTE-Risikofaktoren wie Immobilisation, Alter, Tumorerkrankung oder Immunsuppression auch das Risiko für Infektionen [60].

Kurz gefasst heisst dies, Thrombosen und Infektionen haben teilweise gemeinsame Auslöser und beeinflussen sich gegenseitig [9, 12].

Erhöht eine Hospitalisation aufgrund einer Infektion das VTE-Risiko?

Ja. Hospitalisierte Patient*innen mit einer Infektion haben ein ungefähr doppelt so hohes VTE-Risiko wie hospitalisierte Patient*innen ohne eine Infektion [8, 9, 11]. Gleichzeitige Immobilisation und Infektion könnten das Risiko für eine VTE potenzieren [8, 9]. So kann eine schwerere Infektion zur Bettlägerigkeit und somit zu einer venösen Blutstase führen; Immobilisation begünstigt wiederum Infektionen [9, 12, 13, 137]. Wenn Patient*innen aufgrund einer VTE hospitalisiert werden, so ist in rund 50% eine Infektion mitbeteiligt [60]. Diese Spitalpatient*innen weisen möglicherweise ein höheres VTE-Risiko auf als solche, welche aufgrund einer Herzinsuffizienz oder einer COPD-Exazerbation hospitalisiert sind [9, 54].

Erhöhen banale Infektionen (ohne Bettlägerigkeit und Hospitalisation) das VTE-Risiko?

Ja. Selbst nach simplen Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen steigt das relative Risiko für eine VTE ungefähr um das Dreifache an. Dieser Effekt ist vergleichbar mit der Risikoerhöhung bei bekannten Risikofaktoren wie Tumorerkrankungen oder grösseren Operationen [7–10] und geschieht unabhängig von einer Immobilisation [9]. Auch intraabdominelle oder Weichteilinfektionen erhöhen das VTE-Risiko [8]. Welchen Einfluss der Infektfokus, beispielsweise Atemwegs- versus Urogenitalinfektionen, auf das VTE-Risiko hat, ist nicht klar definiert [7, 8, 10, 59].

Wie lange persistiert das VTE-Risiko nach einer Infektion?

Bei simplen Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen besteht vermutlich etwa 2 bis 4 Wochen lang ein 2- bis 5-fach erhöhtes VTE-Risiko [7, 8, 10]. Dieses nimmt mit der Zeit nach der Infektion ab, bleibt aber statistisch noch während 6 bis 12 Monaten erhöht, sowohl bei hospitalisierten wie bei nicht-hospitalisierten

Patient*innen [7, 8, 10]. Am deutlichsten scheint das VTE-Risiko in den ersten 90 Tagen nach infektionsbedingter Hospitalisation erhöht zu sein [11].

Beeinflusst der Schweregrad der Infektion das VTE-Risiko?

Ja. Schwere Infektionen (mit Hospitalisation) erhöhen das Risiko für eine VTE offenbar etwa 7- bis 10-fach,

Kasten 3: Gerinnungsstörungen bei COVID-19

D-Dimere als Marker für Mortalität

Seit Beginn der Pandemie im Frühjahr 2020 wird nach Antworten auf die Frage gesucht, warum eine Infektion mit dem neuartigen SARS-CoV-2 tödlich verlaufen kann. Eine These ist eine übermässige Aktivierung des Gerinnungssystems. Studien beschreiben teils massiv erhöhte D-Dimere bei Patient*innen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung [140, 143]. Erhöhte D-Dimere wurden wiederholt als Marker für einen schweren Verlauf und erhöhte Mortalität identifiziert [141, 142, 144]. Bei rund einem Drittel der COVID-19-Patient*innen auf der Intensivstation wurden in systematischen Ultraschallstudien venöse Thrombosen gefunden, in einer kleineren Studie aus der Schweiz sogar in mehr als der Hälfte der Patient*innen [85, 86, 145]. Im Vergleich dazu wird die Häufigkeit von VTE bei intensivmedizinisch hospitalisierten Patient*innen vor der SARS-CoV-2-Pandemie mit etwa 2-12% angegeben [146–150]. Entsprechend empfehlen Expert*innen niederschwellig eine prophylaktische oder subtherapeutische Antikoagulation bei schwer kranken COVID-19-Patient*innen [140, 151–155].

Hyperkoagulopathie bei COVID-19

Das SARS-CoV-2 induziert eine Schädigung der Endothelzellen lokal in der Lunge sowie in distalen Organen. Daraus resultiert ein hyperkoagulatorischer Zustand. Weitere bei COVID-19 beschriebene prokoagulatorische Mechanismen beinhalten einen massiven systemischen Zytokinsturm, die Hypoxämie, welche bei schwerer COVID-19-Pneumonie oder ARDS auftreten und die Blutviskosität erhöhen kann sowie die Freisetzung von sog. NETs (Neutrophil Extracellular Traps) aus aktivierten Neutrophilen [140, 144, 156]. Diese durch COVID-19 aktivierten neutrophilen Granulozyten formieren sich zu zirkulierenden NETs, welche durch Aktivierung der koagulatorischen Kaskade und des Komplements zu einer Okklusion kleiner Gefässe führen können. Diese Mikrothrombosierung aus NETs, Thrombozyten und Neutrophilen resultiert in einer Schädigung von Organen wie z.B. der Lunge, dem Herz oder der Nieren [157–161]. Zum jetzigen Zeitpunkt kann man das gehäufte Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) bei COVID-19 eher verneinen [84, 162, 163].

Stellenwert der Antiphospholipid-Antikörper (aPL)

Es wird häufig der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (aPL) [87] bei schwerkranken COVID-19-Patient*innen beschrieben [87, 128, 164–166, 166–168]. Die exakte Kausalität zwischen den meist transient erhöhten aPL und dem Auftreten von VTE ist kontrovers [164, 165, 168]. Erhöhte aPL-Titer wurden jedoch in einer Studie mit höheren D-Dimeren und CRP-Werten, schlechteren Sauerstoffsättigungen, ausgeprägter Neutrophilie und vermehrter Bildung von NETs assoziiert [169]. Es wird vermutet, dass sich das Antikörperprofil bei COVID-19-Patient*innen von dem eines klassischen Antiphospholipid-Syndrom (APS) unter-

scheidet [165]. Daher ist der Einsatz von direkten oralen Antikoagulantien wie Rivaroxaban, welche bei einem klassischen APS eingesetzt werden dürfen, aufgrund von möglichem fehlendem Ansprechen umstritten – einige Autor*innen bevorzugen daher bei COVID-19 eine VTE-Prophylaxe und VTE-Therapie mit einem Heparin [170].

Endotheliitis als mögliche Ursache?

Erhöhte D-Dimere sind auch bei Patient*innen mit COVID-19 ohne nachweisbare Thrombosen der grossen Gefässe festgestellt worden [84, 141, 142, 144]. Die D-Dimere entsprechen hier wahrscheinlich eher dem Ausmass der Endothelschädigung und dem Befall der Lunge. Da das Lungenparenchym eine starke endogene fibrinolytische Kapazität besitzt, entstehen die D-Dimere als Fibrinspaltprodukt, bevor die Gerinnungsaktivierung zu massiven Thrombosen führen würde. Zudem legen verschiedene Autopsiestudien die Hypothese nahe, dass pulmonal eine durch die Virämie ausgelöste massive Inflammation und nachfolgend eine Mikroangiopathie und Endotheliitis entstehen kann [171, 172]. Der Rezeptor für SARS-CoV-2 ist das Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2), welches primär auf der Membran der Epithelzellen der Alveolen, wie auch auf Endothelzellen der Lungengefässe, aber auch im Herz, in den Nieren oder im Darm vorkommt [173, 174]. Die erwähnte Endothelschädigung könnte eine Vasokonstriktion, Organischämien und weitere prokoagulatorische Mechanismen induzieren [173]. Eine Endotheliitis, welche einen Grossteil der Blutgefässe des Körpers betrifft, könnte also die systemischen Auswirkungen von SARS-CoV-2 zumindest teilweise erklären.

VTE-Prophylaxe bei COVID-19

Bei hospitalisierten Patient*innen:

- Es wird bei allen hospitalisierten Patient*innen eine Standardprophylaxe empfohlen [151–154, 175, 176].
- Einige Expert*innen empfehlen eine höherdosierte VTE-Prophylaxe, beispielsweise eine gewichtsadaptierte Dosierung (100 E/kg Dalteparin), in speziellen Situationen (z.B. Intensivstation, Dexamethason-Gabe, D-Dimere >3 µg/ml, VTE-Risikofaktoren) [151–155, 175]. Die aktuellen US-Guidelines empfehlen dies nicht [177]. Ergebnisse verschiedener Studien sind noch ausstehend [178, 179].

Bei ambulanten Patient*innen oder nach Spitalaustritt:

- Hier gehen die Ansichten auseinander. Einige Expert*innen und die US-Guidelines weisen auf die aktuell fehlenden Daten hin. Andere empfehlen bei ausgewählten Patient*innen eine VTE-Prophylaxe nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung [151–153, 155, 180–182]. Zu diesem Thema gibt es aktuell laufende Studien in der Schweiz [183, 184].
- Die VTE-Häufigkeit nach Spitalaustritt wird aktuell eher als tief betrachtet [185, 186].

mildere Infektionen (ohne Hospitalisation) etwa 3-fach [7–10, 14, 54]. Anders formuliert haben Patient*innen mit einer Pneumonie oder einer Bakteriämie vermutlich ein höheres VTE-Risiko als Patient*innen mit einer leichten, viralen Atemwegsinfektion wie beispielsweise einer Laryngitis oder einer akuten Bronchitis [10, 50]. Bestätigt werden könnte diese These durch die mögliche Korrelation von Infektionen und einer CRP-Erhöhung [11, 55, 138, 139].

Beeinflusst eine CRP-Erhöhung das VTE-Risiko?

Ja, eine solche Assoziation zwischen Inflammation und Thromboseneigung erscheint plausibel [11, 55, 138, 139]. Eine Infektion mit einer CRP-Erhöhung könnte das Risiko für eine VTE verglichen mit Infektionen mit normwertigem CRP stärker erhöhen, wobei sich auch hier die Frage nach Auslöser und Folge stellt [187, 188]. Ein erhöhtes CRP geht mit erhöhten prokoagulatorischen Akutphasenproteinen der Gerinnungskaskade wie Fibrinogen, Faktor VIII, vWF und reaktiv erhöhter Thrombozytenzahl einher [124, 125]. Ob das CRP quantitativ als Marker und Risikofaktor für VTE fungiert, wie dies z.B. für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben wird [189, 190], oder nur das Ausmass der Entzündungsreaktion angibt, ist noch nicht geklärt [124, 191–195].

Erhöht eine Bakteriämie das VTE-Risiko?

Eine Bakteriämie erhöht das VTE-Risiko um etwa das 3-fache [16, 53], vor allem in den ersten 30 Tagen [50]. Eine Bakteriämie mit gram-positiven Erregern wie Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken (meist die Erreger von Weichteilinfektionen oder Pneumonien) scheint das VTE-Risiko stärker zu erhöhen als eine gram-negative Bakteriämie (meist im Zusammenhang von Harnwegs- oder intraabdominalen Infektionen) [8, 91, 196]. Vermutet wird, dass gram-positive Erreger im Vergleich zu gram-negativen Erregern eher das Endothel schädigen oder vermehrt prokoagulatorisch wirken [95, 101, 102, 130–132, 197, 198].

Sollte jede*r Patient*in mit einer Infektion eine Thromboseprophylaxe erhalten?

Eine medikamentöse und/oder mechanische VTE-Prophylaxe ist seit etwa 20 Jahren bei medizinisch hospitalisierten Patient*innen der Standard. Die VTE-Prophylaxe erfolgt dabei nach individuellem Abwägen des Thrombose- und Blutungsrisikos beispielsweise mithilfe von prophylaktischen Scores wie dem Geneva- [189], Padua- [28, 200] oder dem Improve-Score [200], in welchen Infektionen mit in die Risikoabwä-

gung einberechnet werden [13, 201, 202]. Bei ambulanten Patient*innen mit Infektionen gibt es keine Empfehlungen, so auch bei COVID-19 nicht (Kasten 3) [151–153, 155]. Diese Patient*innen haben im Vergleich zu infektfreien Personen wohl ein erhöhtes VTE-Risiko [7, 8]. Bedenkt werden sollte jedoch, dass bei den meisten ambulanten Infekt-Patient*innen, trotz beachtlich erscheinender Risikoerhöhung um etwa den Faktor 3, das absolute VTE-Risiko gering und eine medikamentöse VTE-Prophylaxe grundsätzlich nicht indiziert ist. Dabei ist wahrscheinlich eher auf patient*innenbezogene Risikofaktoren (z.B. Tumorerkrankung oder Thrombophilie) besonders zu achten.

Wann muss ich bei einer Patient*in mit einer Infektion an eine Thrombose denken?

Wenn die Patient*in sich mit Symptomen wie Dyspnoe, Thoraxschmerzen oder Umfangsdifferenz einer Extremität vorstellt, welche zu einer infektsgetriggerten VTE und nicht zum vermuteten Infektfokus passen, sollte eine Lungenembolie mittels CT oder eine tiefe Venenthrombose (TVT) mittels Duplexsonographie gesucht werden. Als Entscheidungshilfe können vorbestehende VTE-Risikofaktoren und das Abwägen von wahrscheinlicheren Alternativdiagnosen dienen. Das routinemässige Bestimmen der D-Dimere kann hier aufgrund möglicher infektsbedingter Erhöhung nur begrenzt weiterhelfen. Sind die D-Dimere aber negativ, können sie allerdings z.B. zum Ausschluss einer VTE dienen. Bei untypischem Verlauf wie z.B. fehlendem Ansprechen auf die antibiotische Therapie oder persistierendem Fieber sollte die Alternativdiagnose einer VTE evaluiert werden. Bei Fieber ohne Fokus kann in seltenen Fällen eine VTE die Ursache sein, gerade wenn die Patient*in Risikofaktoren dafür aufweist [10, 79]. Bei febrilen Patient*innen mit liegendem oder kürzlich entferntem zentralem Venenkatheter, insbesondere bei lokaler Schwellung oder Rötung, könnte eine septische Thrombose vorliegen [88, 90, 204]. Es sollten Blutkulturen abgenommen und eine empirische intravenöse Antibiotikatherapie erwogen werden [205].

Fieber bei diagnostizierter VTE

Kann bei einer VTE zusätzlich Fieber auftreten?

Ja [206, 207]. Auch wenn Fieber nicht als klassisches Symptom einer VTE angesehen wird, weisen bis rund ein Viertel der Patient*innen mit einer VTE Körpertemperaturen zwischen 38 und 38,5 Grad auf [208, 209]. Höhere Temperaturen sind selten durch eine VTE bedingt [209–211], so dass bei Fieber über 38,5 Grad zusätz-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Philip Tarr
Medizinische
Universitätsklinik
Kantonsspital Baselland
CH-4101 Bruderholz
philip.tarr[at]unibas.ch

lich nach einer anderen Ursache gesucht werden soll [212]. VTE können zudem die Ursache von Fieber ohne Fokus sein [213, 214]. Gemäss einer kleinen Studie wurde bei Fieber ohne Fokus sonographisch in bis zu 6% der Fälle eine TVT diagnostiziert [215]. Es ist also wichtig, dass die Ärzt*in bei Fieber ohne Fokus die Diagnose einer VTE in Erwägung zieht.

Fazit für die Praxis

- Infektionen, einschliesslich der in der Praxis häufigen Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen, sind unabhängige transiente Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE).
- Es besteht mindestens für 2 bis 4 Wochen lang ein erhöhtes VTE-Risiko, welches jedoch auch in geringerem Ausmass für 6 bis 12 Monate persistieren kann.
- Die VTE-Risikoerhöhung durch Infektion ist vergleichbar mit der Risikoerhöhung durch bekannte VTE-Risikofaktoren wie Immobilisation, Tumorerkrankungen oder nach grösseren Operationen.
- Bei Infektionen mit ungewöhnlichen Symptomen oder untypischem Verlauf wie fehlendem Ansprechen auf die antibiotische Therapie oder persistierender Bakteriämie soll an die mögliche Diagnose einer Thrombose gedacht werden.
- Lungenembolien können mit einer Erhöhung der Körpertemperatur bis ca. 38,5 Grad einhergehen.

Was bedeutet es für meine Patient*in, wenn bei einer Lungenembolie (LE) zusätzlich Fieber auftritt?

Patient*innen mit einer LE und Fieber haben ein höheres Risiko für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung als LE-Patient*innen ohne Fieber sowie eine etwa zweifach erhöhte Mortalität in den ersten 30 Tagen [206, 216]. Patient*innen mit einer VTE und gleichzeitigem Fieber sollten also engmaschiger überwacht und niederschwelliger hospitalisiert werden.

Die vier wichtigsten Referenzen

- 7 Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 15: 242–245. 2006;367:5.
- 8 Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism: Infections and VTE. *Journal of Internal Medicine*. 2012 Jun;271(6):608–18.
- 14 Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC-of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1480–3.
- 60 Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of Hospitalization for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2012 May;125(17):2092–9.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch.