

1X1 DER ANTIKOAGULATION VENÖSE ERKRANKUNGEN & THROMBOEMBOLIE



Harzkllinikum
Dorothea Christiane Erxleber

Dr. med. T. Schilling

Klinikum Wernigerode | Zentrum für Innere Medizin & Gefäßzentrum
www.harzkllinikum.com | www.gefaesszentrum-harz.de



Vaso
Sono

Fortbildungszentrum für vasculäre
Ultraschalldiagnostik
| www.vasosono.de

Thromboembolische Erkrankungen



Pat.: N.H., körperliche Untersuchung

Anamnese:

- am Samstag letzter Woche während der Arbeit am Haus **Prellung, Verstauchung und „Wadenzerrung“** erlitten
- am folgenden Wochenende plötzlich heftige Dyspnoe und retrosternales Druckgefühl

Klinik:

- **Druckschmerz rechte Wade** am Ort der „Zerrung“
- RR **120/65 mmHg**
- Herzfrequenz **105/min**
- Atemfrequenz **14/min**

S3: Der diagnostische Prozess sollte mit einer dokumentierten Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit beginnen. Hierzu eignen sich explizite Scores oder eine untersucherbasierte empirische Beurteilung

Empfehlung 2.2

Zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose eignen sich **validierte Scores** (z.B. *Wells-Score*).

Alternativ kann eine empirische Beurteilung durch einen erfahrenen Untersucher erfolgen. (Empfehlungsstärke: $\Leftrightarrow$)

Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie - AWMF

symptomatisches Bein

Kollateralvenen

Frühere, dokumentierte TVT

**Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich
TVT**

mobile Patienten:

- bei TVT in >80% Klinik

- bei typischer Klinik aber nur in 20% TVT

bettlägrige Patienten:

- trotz TVT typische Symptome in nur 0-20%

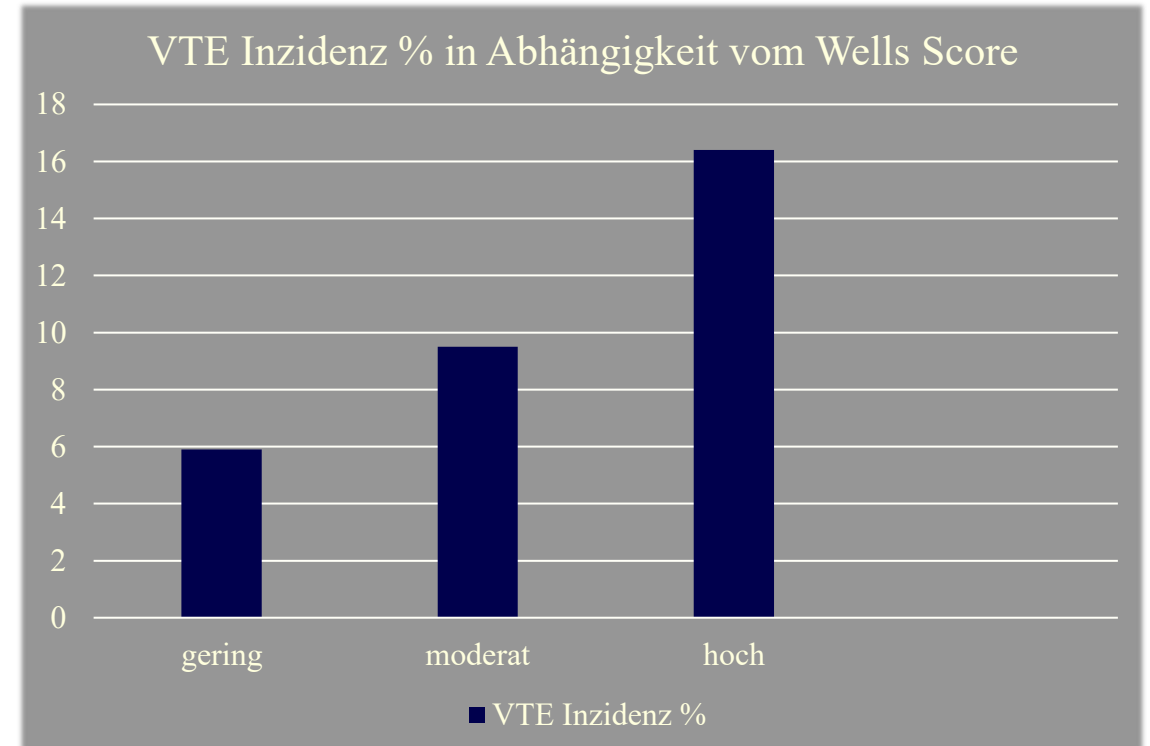
Score > 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT hoch

Score < 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch

nach: Wells et al 2003 [128]

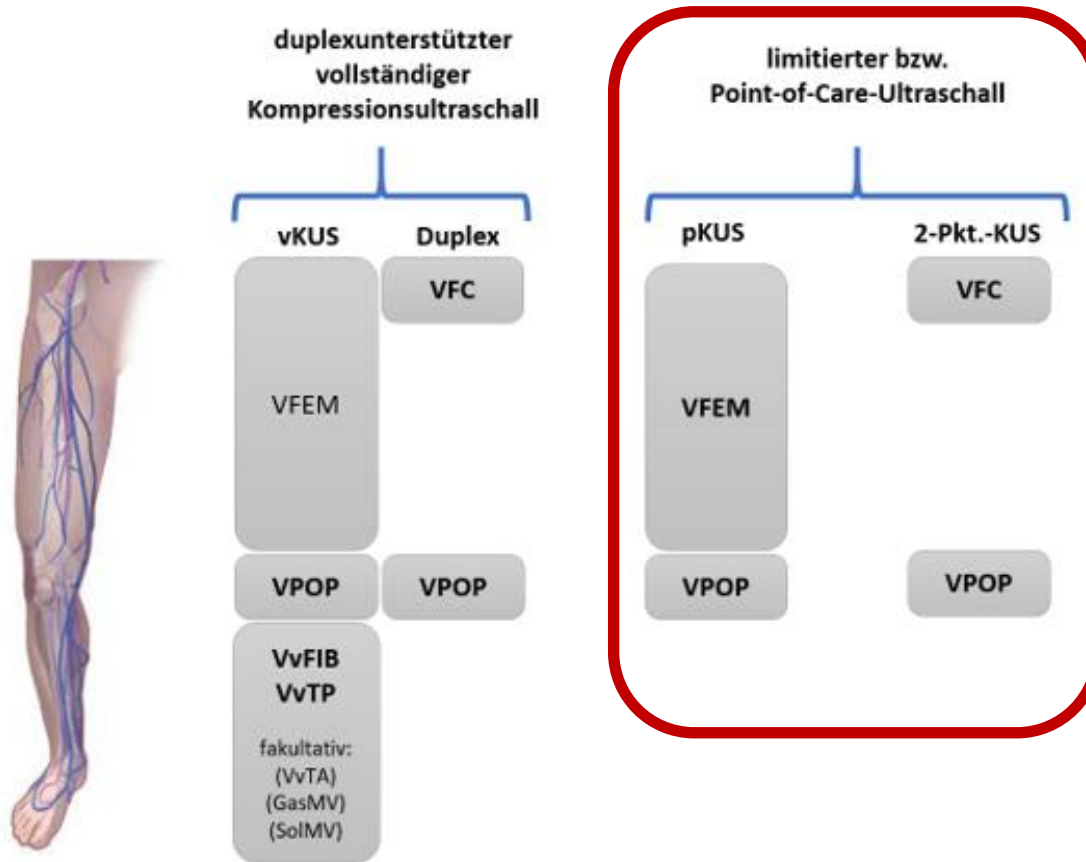
Wells Score bei Klinikpatienten

- **1135 hospitalisierte Patienten**
- 137 (12.1%) mit proximaler TVT
- Wells Score ohne Bedeutung – da:
 - hohe Vortestwahrscheinlichkeit bei Patienten mit nachgewiesener VTE nur 60% höher vs. VTE Ausschluss
 - Fehlerrate bei Patienten mit niedriger VTE-Wahrscheinlichkeit 5,9% (95% CI, 3.0%-11.3%);
 - positiver Vorhersagewert nur 11.9% (95% CI, 10.1%-13.9%).



Patient: N.H.,

„orientierende“ Kompressionssonographie unauffällig



Wenn kein Sonographieur mit entsprechender Expertise für eine zeitnahe Diagnostik mittels v-KUS zur Verfügung steht, kann ein Point-of-Care-Ultraschall mit Beschränkung der Untersuchung auf die femoropopliteale Strombahn zur Anwendung kommen.

*Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie - AWMF
Leitlinien-Register Nr. 065/002 – Klasse: S2k*

Abb. 2.1: Ultraschallstrategien bei Thromboseverdacht

Abk.: vKUS = vollständiger Kompressionsultraschall; pKUS = proximaler Kompressionsultraschall; 2-Pkt.-US = 2-Punkte-Ultraschall; VFEM = Vena femoralis; VFC = Vena femoralis communis; VPOP = Vena poplitea; VvFIB =

Diagnose-Algorithmus VTE Erstereignis mit POCUS

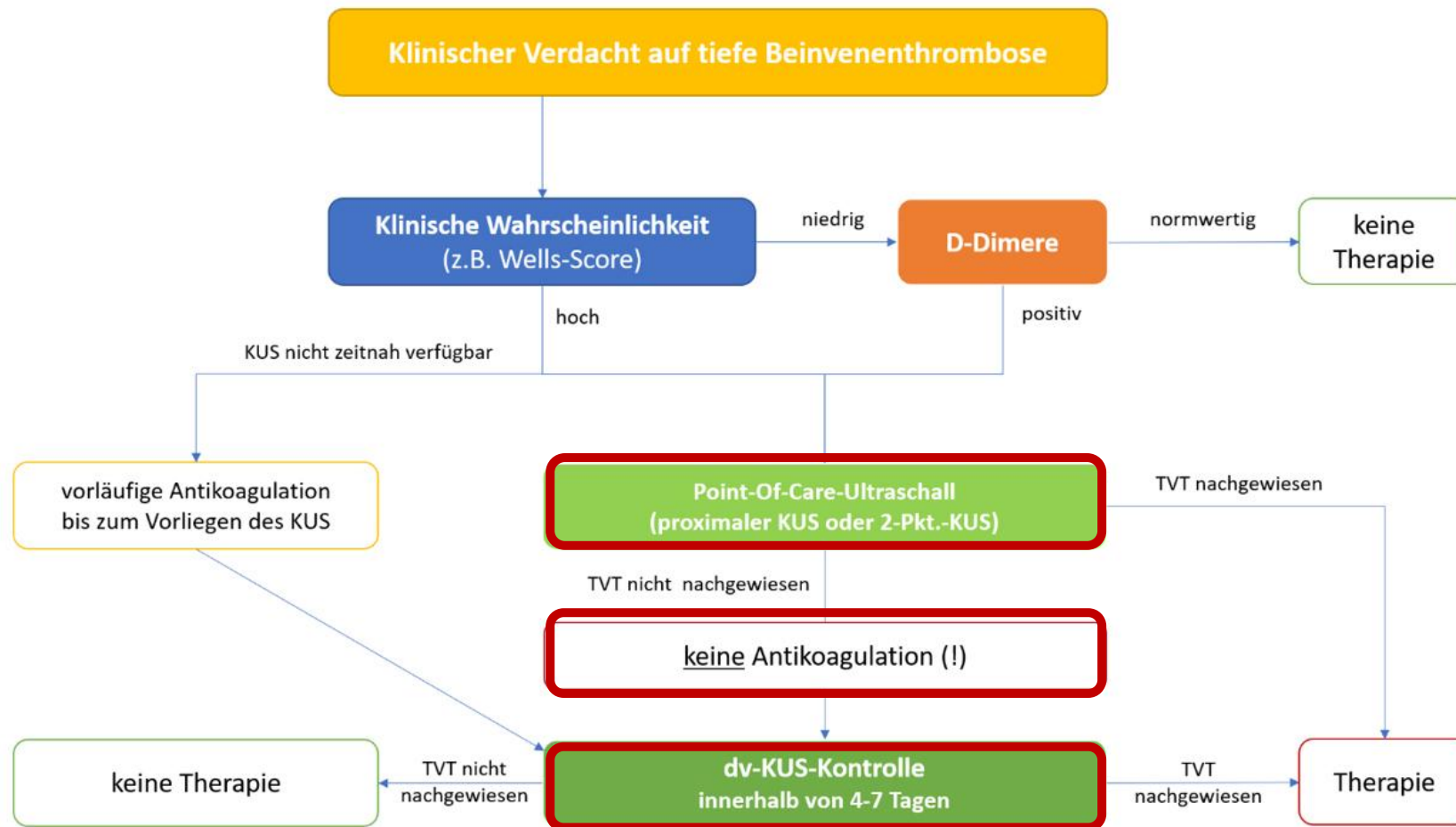
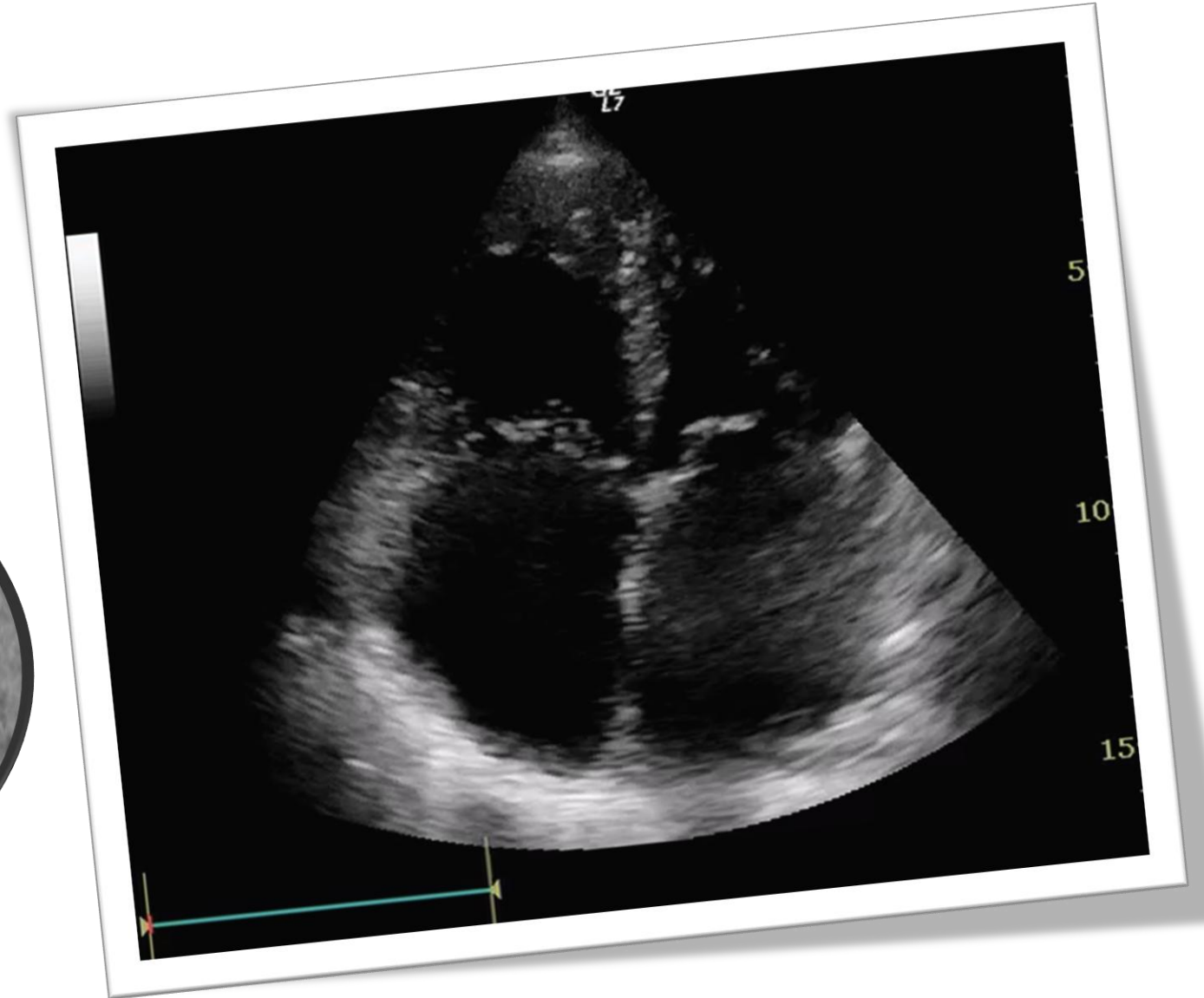
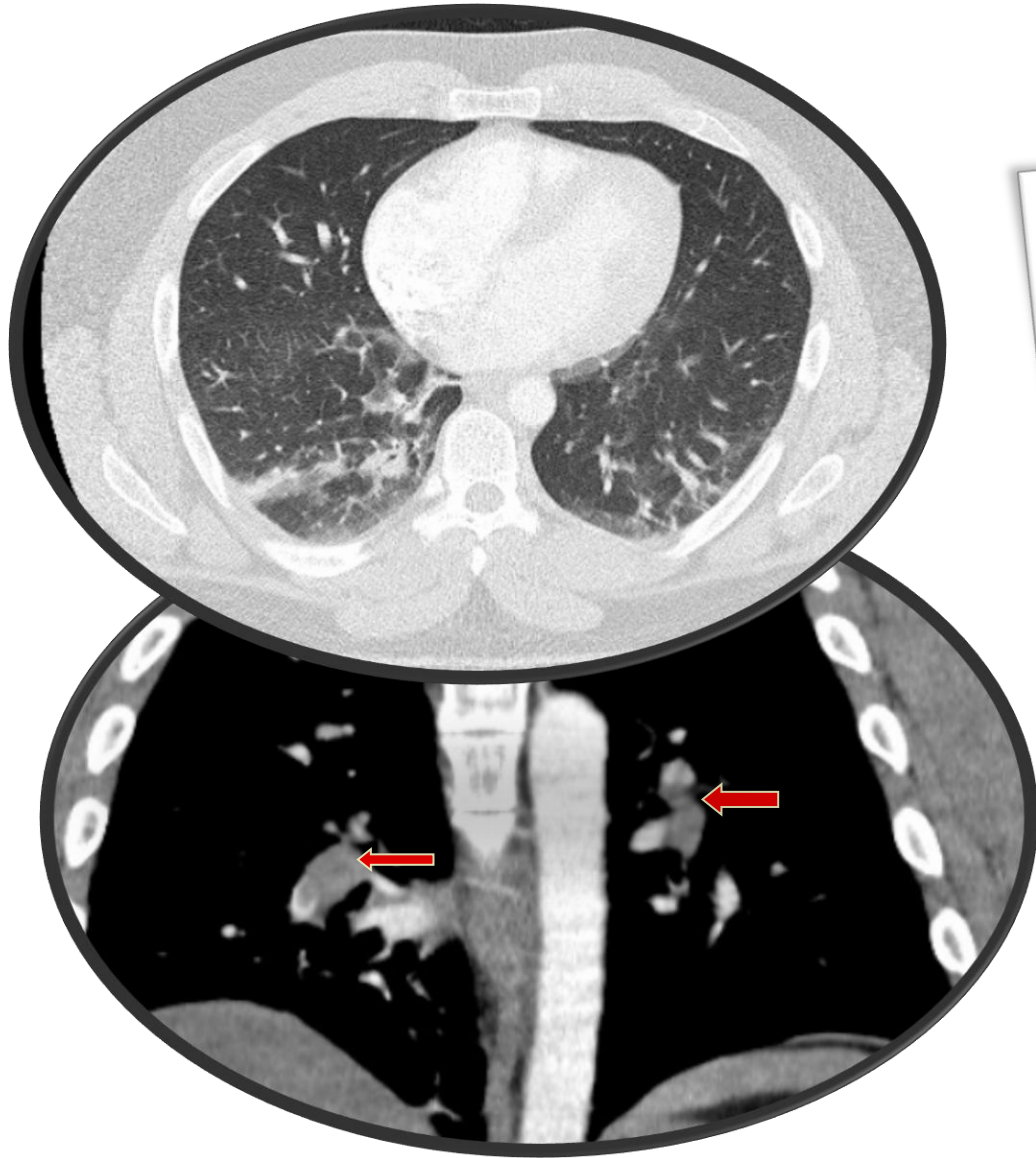


Abb. 2.3: Diagnose-Algorithmus bei Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose (Erstereignis) unter Anwendung limitierter Ultraschallprotokolle (point-of-care-Ultraschall, POCUS)

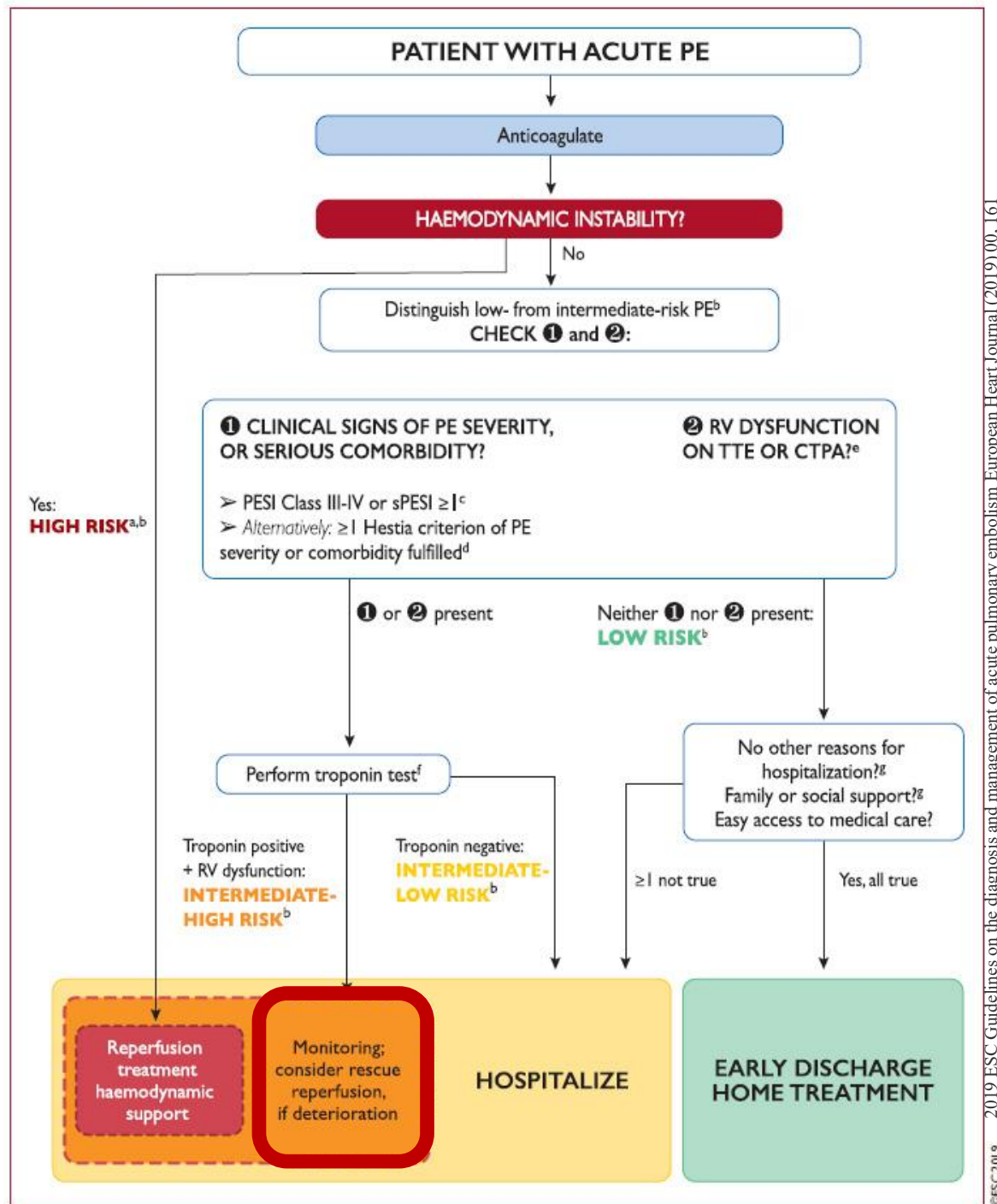
Thorax-CT / CT-Angiographie



Risikostratifizierung bei nachgewiesener Lungenembolie und frühe Sterblichkeit (30-Tages-Mortalität)

Frühmortalität (innerhalb von 30 Tagen)		Schock oder Hypotension	sPESI ≥ 1	RV-Dysfunktion in EchoKG oder CTPA	Kardiale Biomarker (z.B. Troponin, NT-proBNP)	Anteil der Patienten*
Hoch (> 20%)		ja	ja	ja	ja	12%
Intermediär	intermediär-hoch	nein	ja	RV-Dysfunktion <u>und</u> Biomarker erhöht		30%
	intermediär-niedrig	nein	ja	normale RV-Funktion und Biomarker <u>oder</u> RV-Dysfunktion <u>oder</u> erhöhte Biomarker		37%
Niedrig (< 1%)		nein	nein	nein	nein	22%

Abk.: EchoKG = Echokardiografie; NT-proBNP = N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid; sPESI = simplified Pulmonary Embolism Severity Score; RV = rechtsventrikulär. * aus: Beccattini et al. Eur Respir J 2016; 48: 780-786 (329)



WO

behandeln?

ESC-Leitlinie
Lungenembolie 2019

Quellensuche: „komplette“ FKDS!

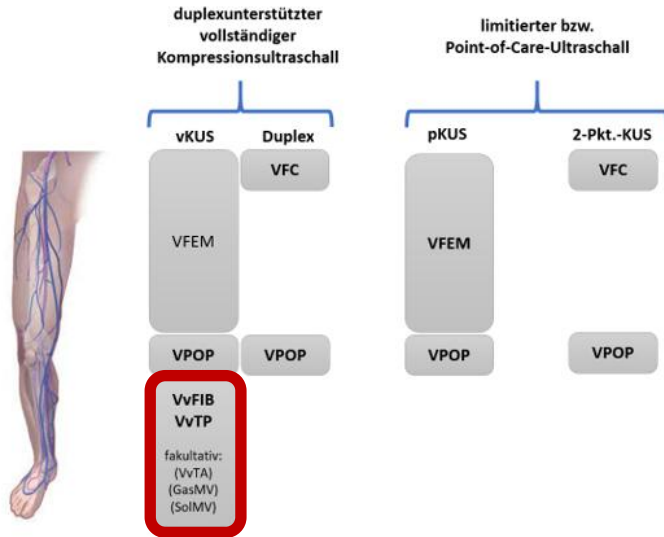


Abb. 2.1: Ultraschallstrategien bei Thromboseverdacht

Abk.: vKUS = vollständiger Kompressionsultraschall; pKUS = proximaler Kompressionsultraschall; 2-Pkt.-US = 2-Punkte-Ultraschall; VFEM = Vena femoralis; VFC = Vena femoralis communis; VPOP = Vena poplitea; VvFIB =

Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002 – Klasse: S2k

www.vasosono.de
Fortbildungsinstitut für vasculäre Ultraschalldiagnostik



Diagnose-Algorithmus VTE Erstereignis „Goldstandard“

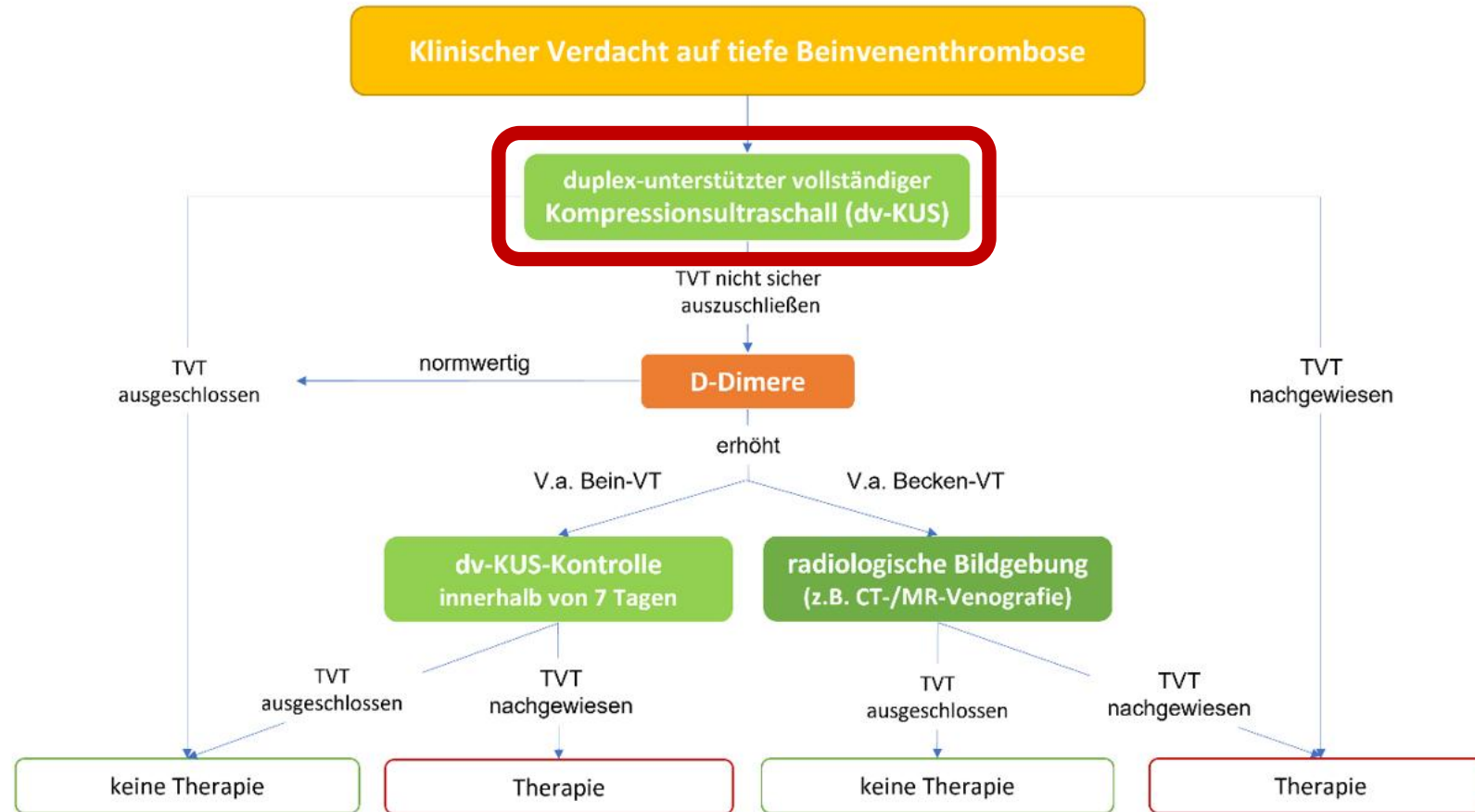
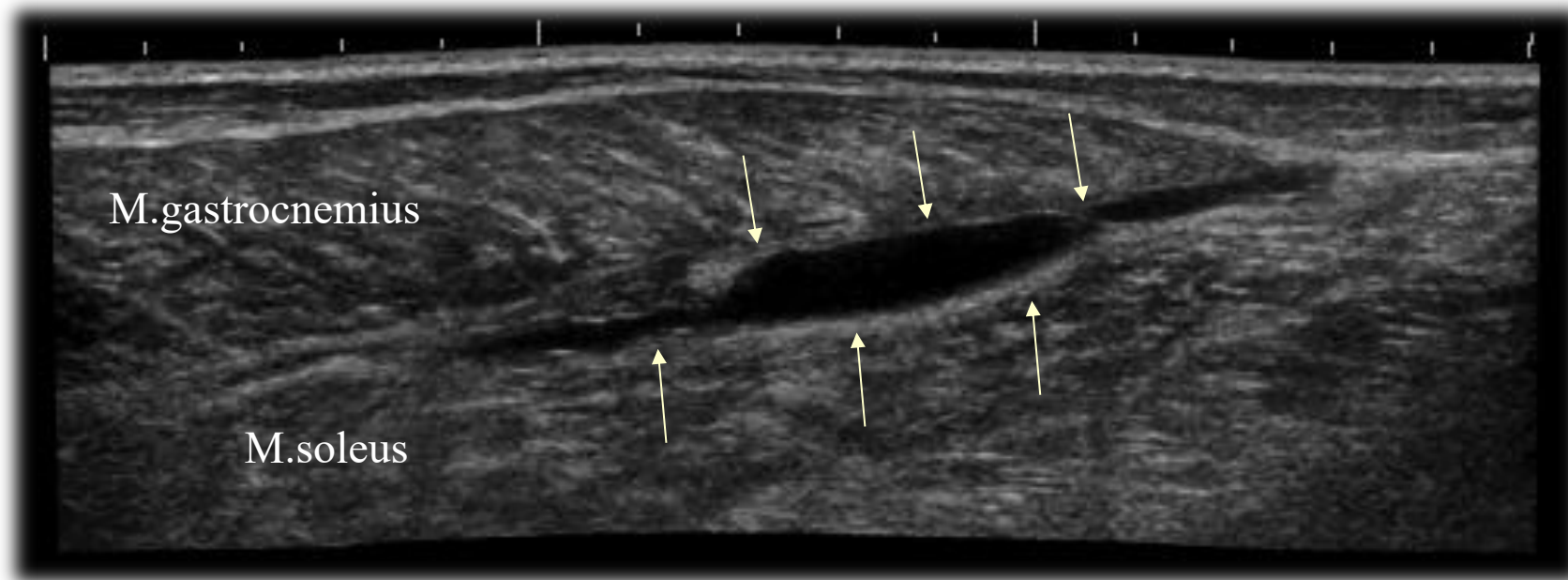


Abb. 2.2: Diagnose-Algorithmus bei Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose (Erstereignis) unter Anwendung der duplex-unterstützten vollständigen Kompressionssonografie (sog. „Goldstandard“)

B-Bild Sonographie: Panoramabild des Unterschenkels

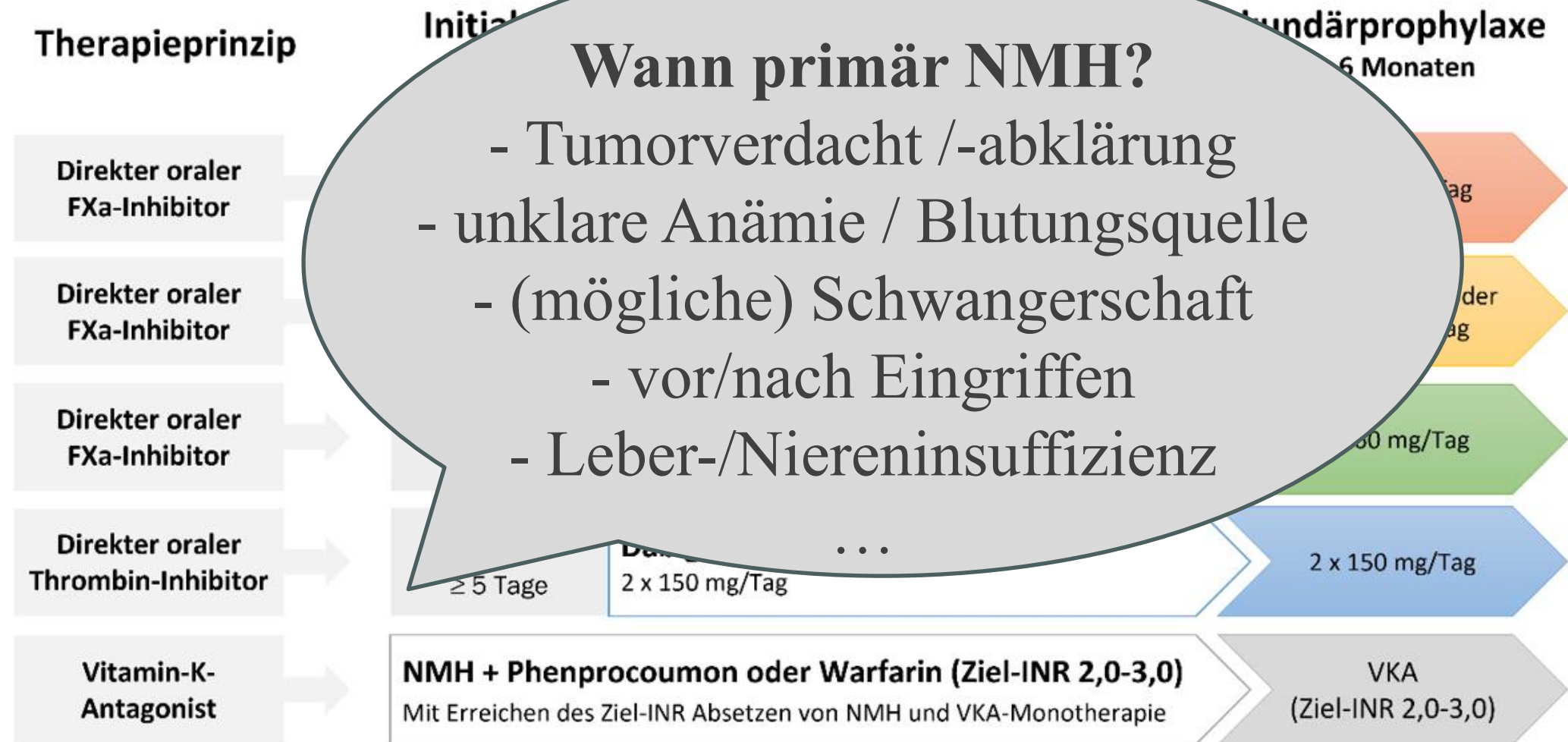
Ursache: Z.n. Muskelfaserriss mit intra/ perimuskulärer Einblutung



www.vasosono.de

Fortbildungsinstitut für vasculäre Ultraschalldiagnostik

Therapiephasen und Regime für die VTE-Sekundärprophylaxe



Abwägung Dosis & Dauer

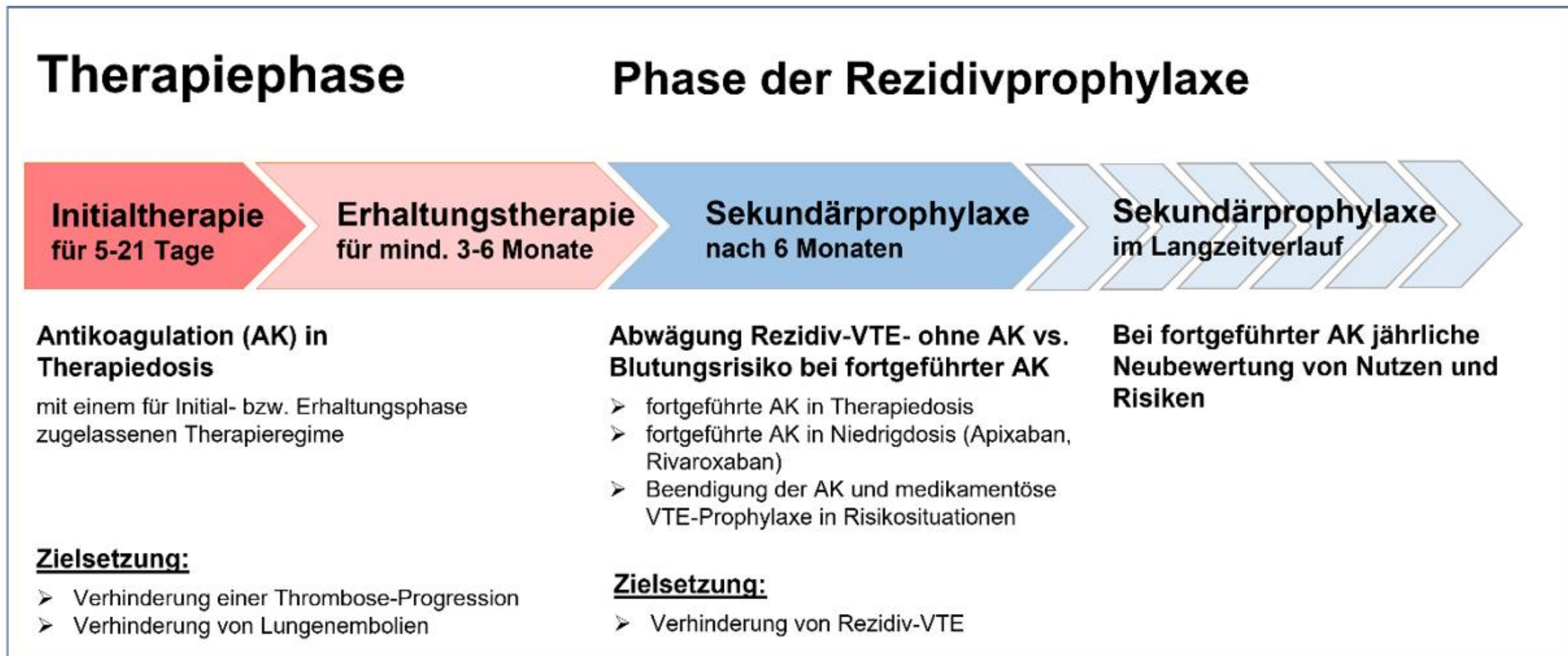


Abb. 2.5: Behandlungsphasen bei venöser Thromboembolie.

- **Wie lange würden Sie den Patienten behandeln?**



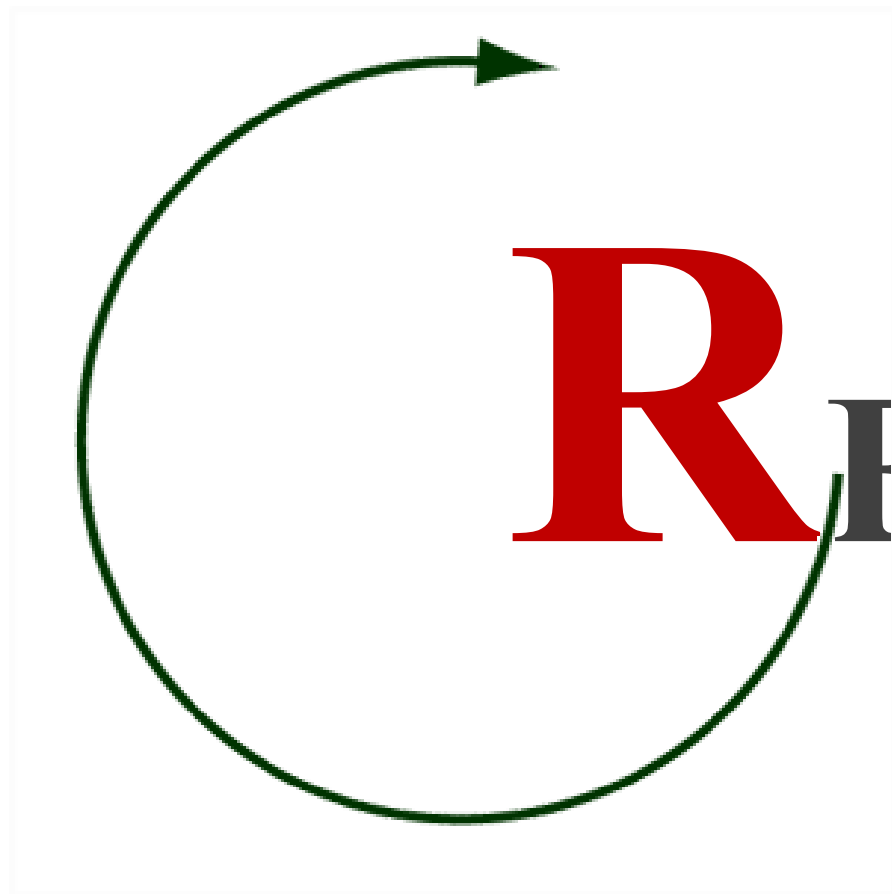
BLUTUNGSRISIKO

VTE-BLEED-Score:

Blutungsrisiko von VTE-Patienten

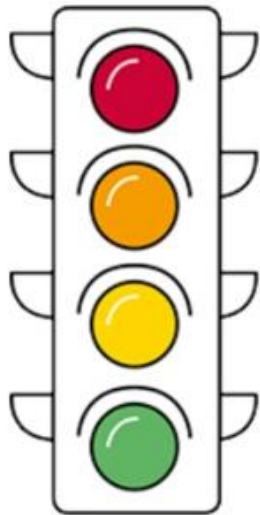
Tab. 5.2: VTE-BLEED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos von VTE-Patienten unter langfristiger therapeutischer Antikoagulation

Faktor	Score
Aktive Tumorerkrankung	2
Männlich mit unkontrollierter Hypertonie (RR $\geq$ 140 mmHg)	1
Anämie (Männer: Hb < 13; Frauen: Hb < 12 g/dl)	1,5
Vorausgegangene Blutung (MB oder CRNMB)	1,5
Alter $\geq$ 60 Jahre	1,5
Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min)	1,5
<u>Bewertung des Blutungsrisikos:</u> < 2 Punkte: niedriges Blutungsrisiko; $\geq$ 2 Punkte: hohes Blutungsrisiko	



REZIDIVRISIKO

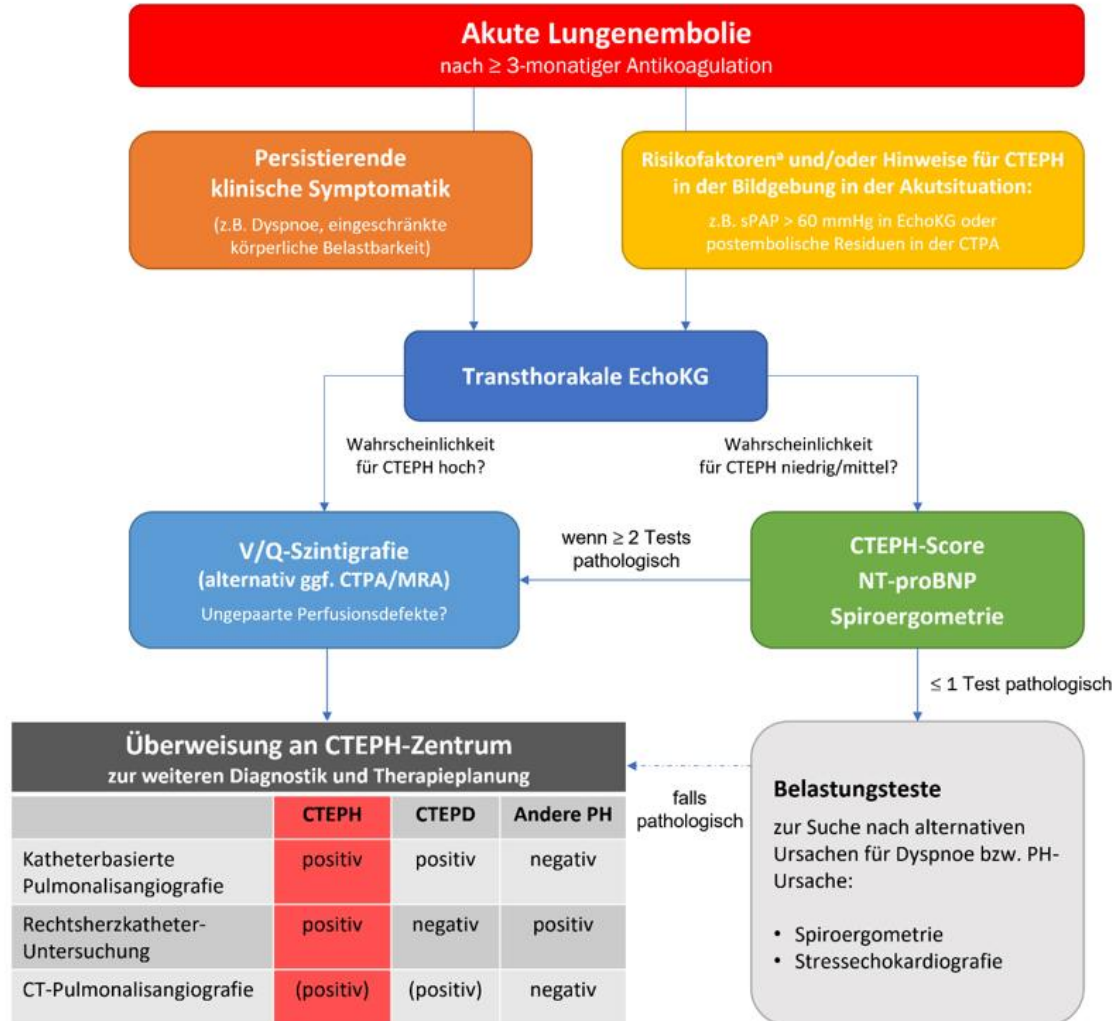
Abwägung Dosis & Dauer: „Antikoagulationsampel“



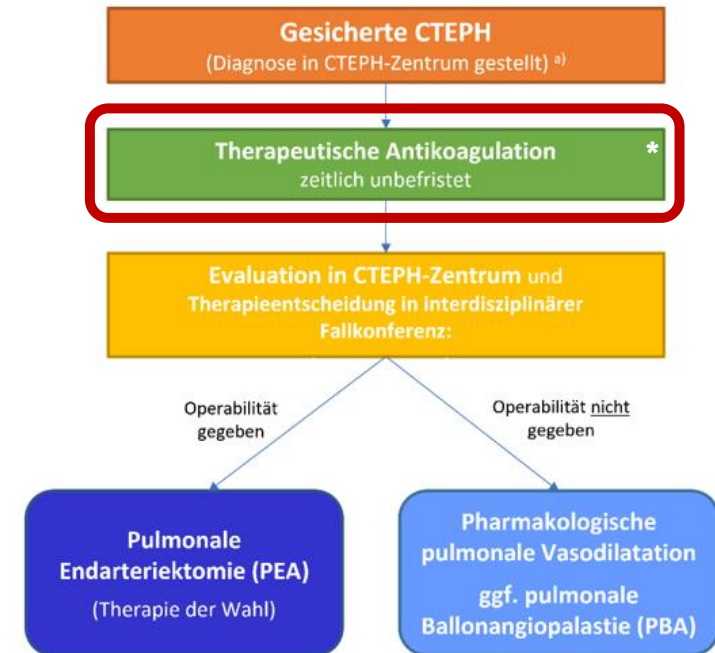
Risikofaktor bzw. Trigger bei Index-VTE	Rezidivrisiko nach Absetzen der Antikoagulation	Therapeutische Konsequenz
Persistierende starke Risikofaktoren: z.B. aktive TU-Erkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, schwere hereditäre Thrombophilie, Rezidiv-VTE (ohne starken/reversiblen RF)	hoch (> 8%/Jahr)	unbefristete Antikoagulation in Therapiedosis
Persistierende, schwache Risikofaktoren: z.B. milde Thrombophilie, chronisch entzündliche Darmerkrankung, aktive Autoimmunerkrankung, Paresen der unteren Extremitäten		individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach 3-6 Monaten;
Spontanes VTE-Ereignis ohne Risikofaktoren		
Transiente, schwache Risikofaktoren: z.B. kleiner operativer Eingriff, Beinverletzung ohne Fraktur, Langstreckenreise > 6-8 h, Östrogen-therapie, Schwangerschaft, Wochenbett		zeitlich befristete Antikoagulation in „Niedrigdosis“ (z.B. Rivaroxaban 15 mg)
Transiente, starke Risikofaktoren: z.B. OP mit Vollnarkose > 30 min, Trauma mit Fraktur, KH-Aufenthalt mit Immobilisierung ≥ 3 Tage	gering (< 3%/Jahr)	zeitlich befristete Antikoagulation

Das wäre bei getriggelter US-TVT (+PE) eigentlich unser Patient ... - ABER!

Nachsorge nach Pulmonalarterienembolie: CTEPH?



Abk.: CTEPD: chronische thromboembolische Lungenerkrankung; CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; CTPA: CT-Pulmonalisangiografie; MRA: Magnetresonanztomografie; NT-proBNP: N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid; PH: pulmonale Hypertonie; sPAP: systolischer pulmonaler Druck; V/Q: Ventilations-Perfusions-^{a)}
Als Risikofaktoren für eine CTEPH gelten: Antiphospholipidsyndrom, permanente intravaskuläre Devices, chronisch entzündliche Darmerkrankung, aktive Tumorerkrankung, Hypothyreose, Z.n. Splenektomie.



Abk.: PBA: Pulmonale Ballonangioplastie; CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; PEA: Pulmonale Endarteriektomie. ^{a)} Patienten mit CTEPD kommen im Einzelfall ebenfalls für diese Vorgehensweise in Betracht.

Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie - AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002 – Klasse: S2k

• **Thrombophilie-
diagnostik
sinnhaft**



Thrombophiliediagnostik

Ein Thrombophilie-Screening soll bei Patienten mit venöser Thromboembolie nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus dem Ergebnis therapeutische Konsequenzen ableiten lassen. (Empfehlungsstärke ↑↑↑)

Wird bereits aufgrund der Vorgeschichte oder wegen persistierender Risikofaktoren (z.B. aktive Tumorerkrankung) die **Indikation zu einer Fortführung** der Antikoagulation gestellt, wird die Kenntnis einer **Thrombophilie ohne Konsequenz** bleiben.

Gleichmaßen soll auf eine Thrombophilietestung verzichtet werden, wenn das VTE-Ereignis in Zusammenhang mit einem **starken transienten Risikofaktor** (z.B. Operation oder Trauma) aufgetreten ist und eine **prolongierte Antikoagulation ohnehin nicht in Betracht** gezogen wird.

Was hätten wir tun sollen, wenn es “nur” die Muskelvenenthrombose gewesen wäre?

Bei isolierter Muskelvenenthrombose des Unterschenkels kann eine therapeutische Antikoagulation über 1-4 Wochen erfolgen.

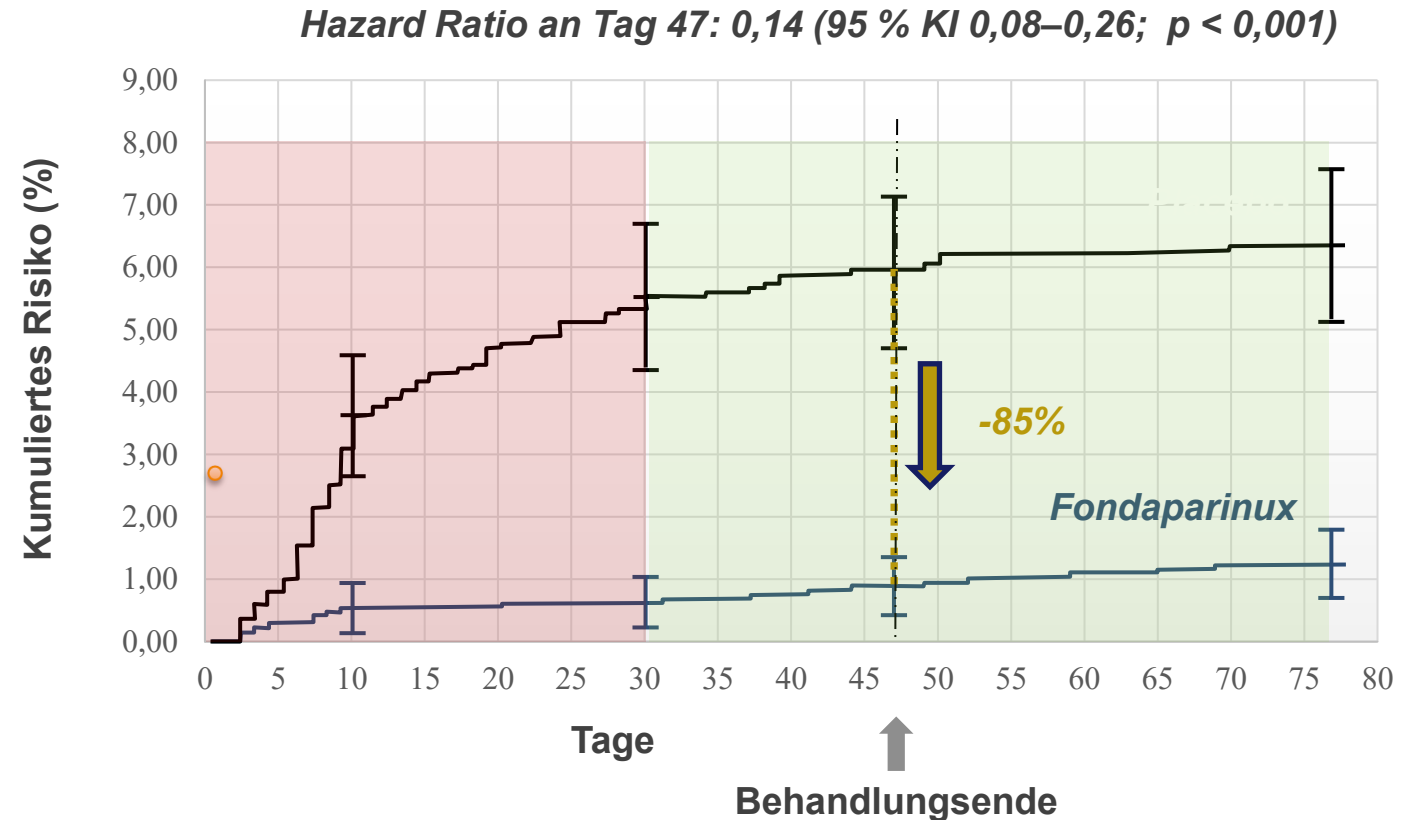
(*Empfehlungsstärke: ⇔*)

Wird auf eine Antikoagulation einer isolierten Muskelvenenthrombose des Unterschenkels verzichtet, sollten eine sorgfältige Dokumentation der Thrombuslast und eine engmaschige sonografische Kontrolle erfolgen, um eine Thromboseprogression in die tiefen Leitvenen frühzeitig zu detektieren. (*Empfehlungsstärke: ↑↑*)



CALISTO: Wirksamkeit von Fondaparinux vs. Placebo¹

- Der Wirksamkeitsendpunkt wurde durch Fondaparinux von 5,9 % auf 0,9 % signifikant reduziert.¹
- Fondaparinux konnte die symptomatischen Ereignisse somit **signifikant um 85 % reduzieren**



1. Decousus H et al. N Engl J Med 2010; 363:1222-1332; 2. Bauersachs RM. Dtsch Med Wochenschr 2021; 146:1237-1242; 61:9-82;
2. 3. Hach-Wunderle V et al. VASA 2016; 45:1-48

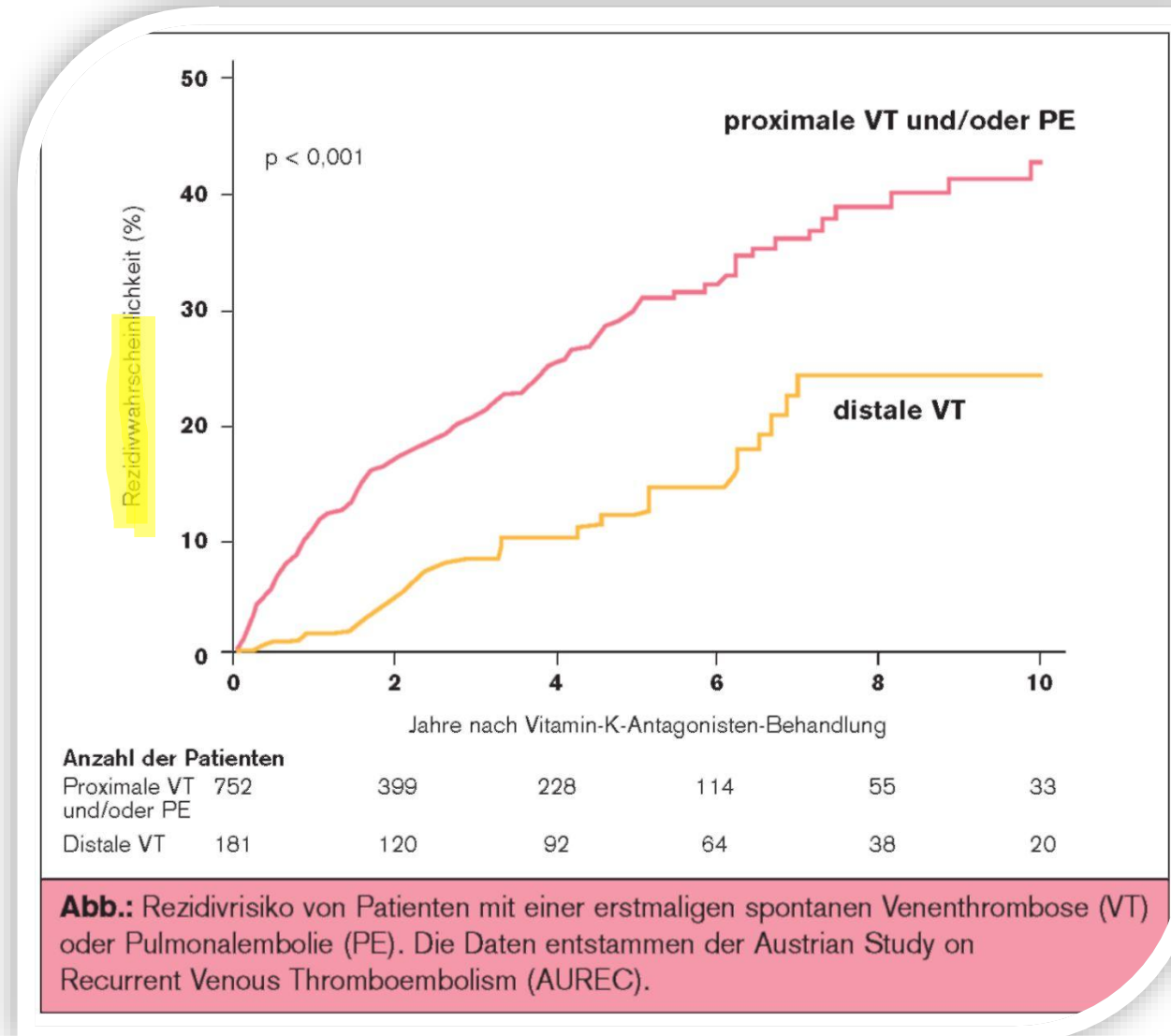
Was hätten wir tun sollen, wenn es “nur” die TVT der US-Leitvenen gewesen wäre?

Die isolierte distale tiefe Venenthrombose sollte für die Dauer von 3 Monaten antikoaguliert werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑*)

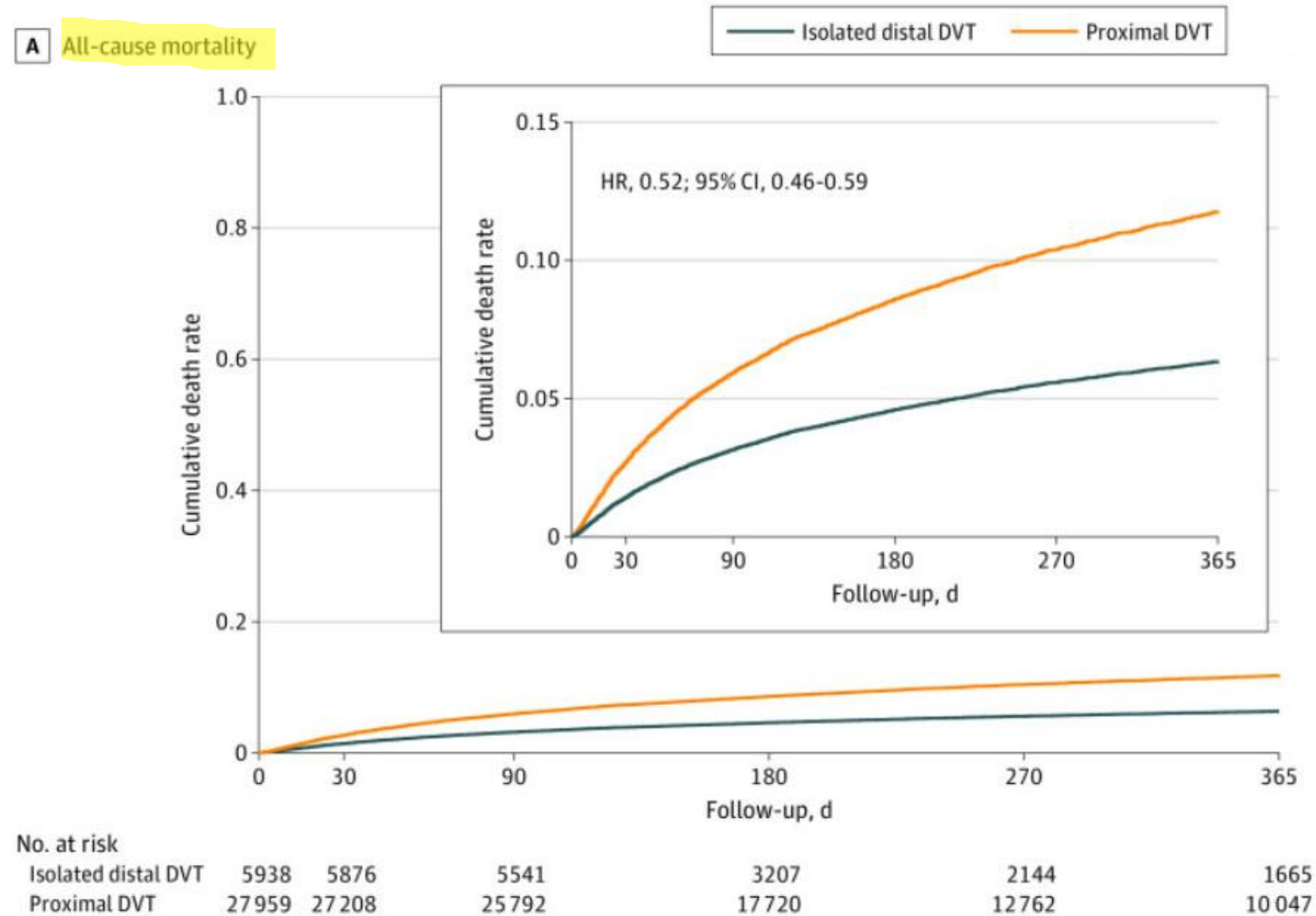
Wird im Einzelfall auf eine Antikoagulation bei isolierter distaler tiefer Venenthrombose verzichtet, soll eine sorgfältige Dokumentation der Thrombuslast und eine engmaschige sonografische Kontrolle erfolgen, um bei Thromboseprogression die Indikation zur Antikoagulation erneut zu prüfen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑↑*)

Bei isolierter distaler tiefer Venenthrombose, die als VTE-Rezidiv, spontan ohne erkennbaren Auslöser oder bei persistierendem Risikofaktor auftritt, sollte die Indikation für eine verlängerte Antikoagulation geprüft werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑*)

VTE- Rezidivraten nach Lokalisation



Isolierte distale TVT – Riete-Register



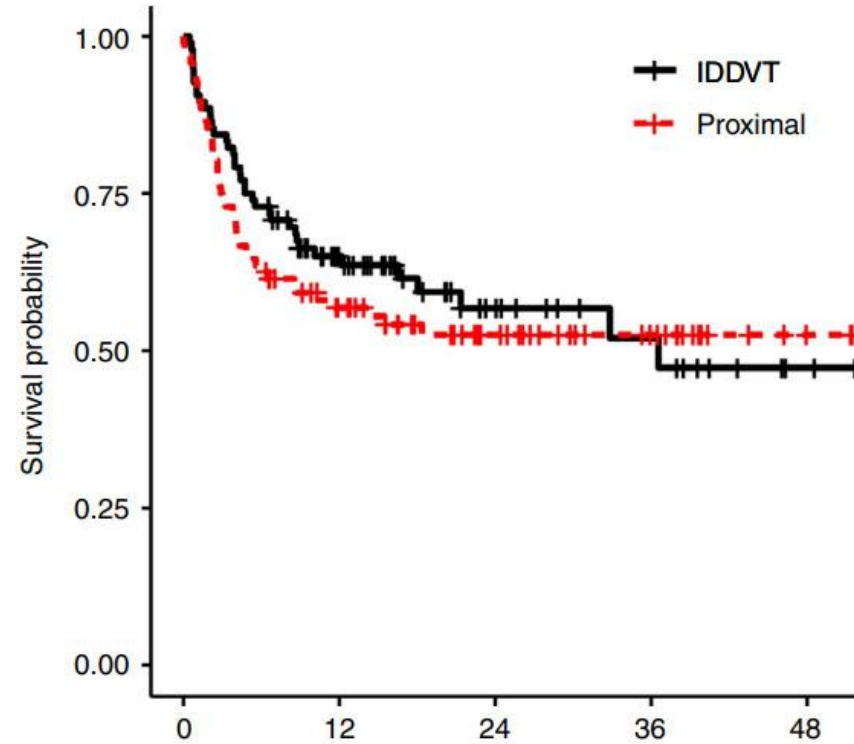
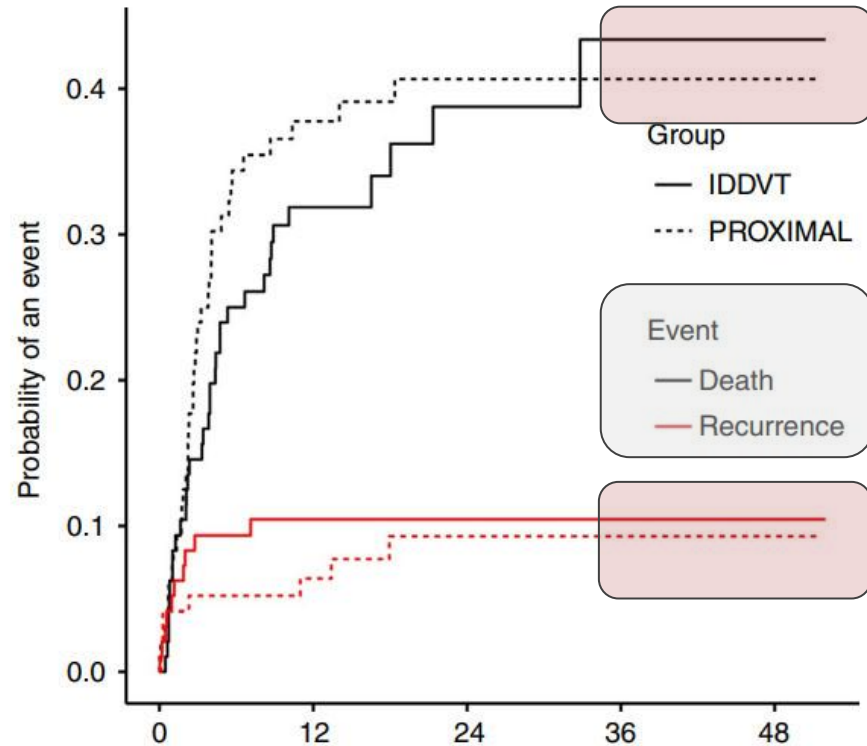
...wirklich immer nur 3 Monate?

Die isolierte distale tiefe Venenthrombose sollte für die Dauer von 3 Monaten antikoaguliert werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑*)

Wird im Einzelfall auf eine Antikoagulation bei isolierter distaler tiefer Venenthrombose verzichtet, soll eine sorgfältige Dokumentation der Thrombuslast und eine engmaschige sonografische Kontrolle erfolgen, um bei Thromboseprogression die Indikation zur Antikoagulation erneut zu prüfen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑↑*)

Bei isolierter distaler tiefer Venenthrombose, die als VTE-Rezidiv, spontan ohne erkennbaren Auslöser oder bei persistierendem Risikofaktor auftritt, sollte die Indikation für eine verlängerte Antikoagulation geprüft werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑*)

Isolierte distale TVT bei persistierendem RF (Tumor)



Clinical outcomes of isolated distal deep vein thrombosis versus proximal venous thromboembolism in cancer patients: The Cleveland Clinic experience

Alles war so einfach – HI-PRO-Studie

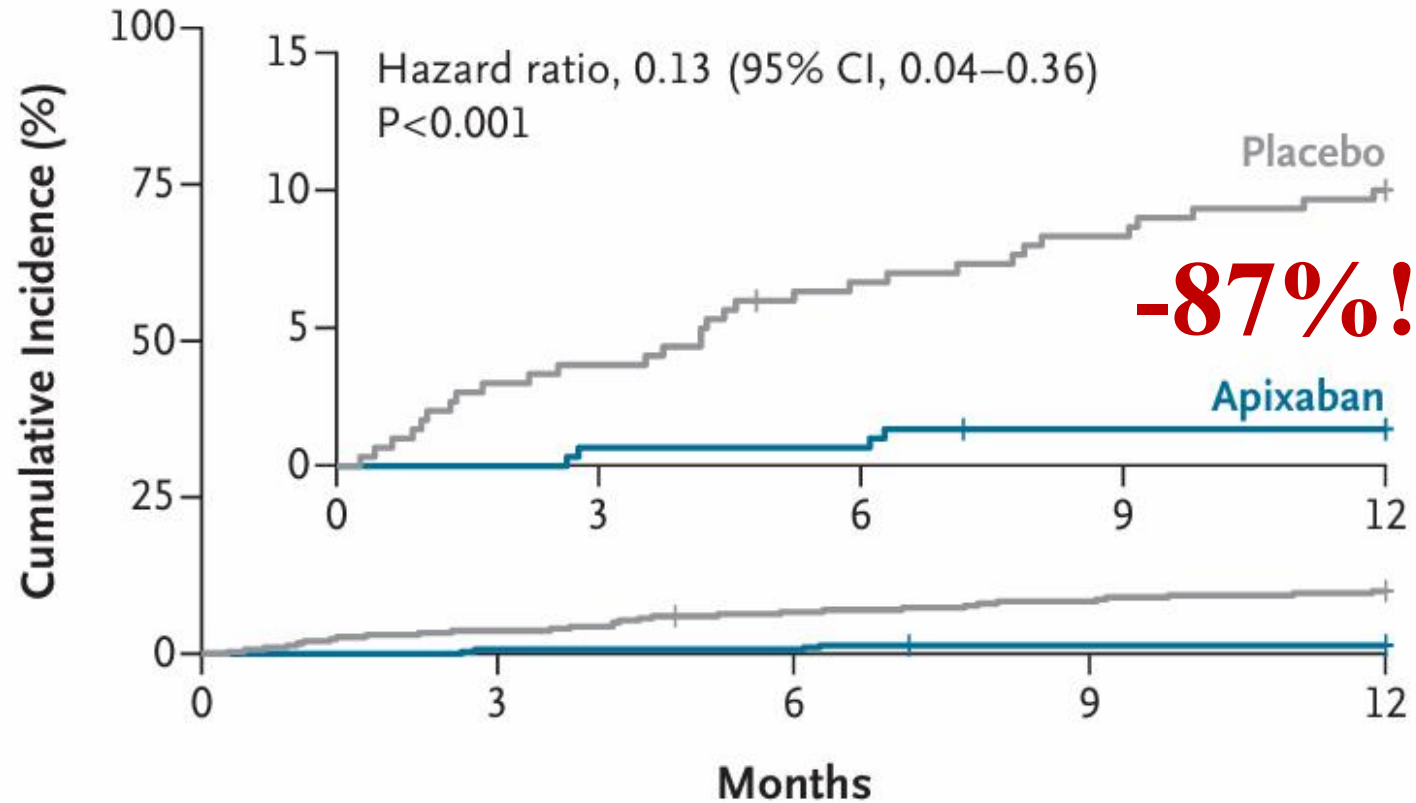
Apixaban for Extended Treatment of Provoked Venous Thromboembolism

Gregory Piazza, M.D.,^{1,2} Behnood Bikdeli, M.D.,^{1,3} Arvind K. Pandey, M.D.,²
Darsiya Krishnathasan, M.S.,¹ Candrika D. Khairani, M.D.,¹
Antoine Bejjani, M.D.,^{1,4} Ruth H. Morrison, R.N., B.S.N.,¹
Heather Hogan, R.N., B.S.N.,¹ Sina Rashedi, M.D., M.P.H.,¹
Mariana Pfeferman, M.D.,¹ Junyang Lou, M.D., Ph.D.,^{1,2} John Fanikos, R.P.H.,^{1,5}
Nicole Porio, B.A.,¹ Lisa Rosenbaum, M.D.,⁶ Piotr Sobieszczyk, M.D.,²
Zhou Lan, Ph.D.,^{1,7} Marie Gerhard-Herman, M.D.,² Umberto Campia, M.D.,^{1,2}
and Samuel Z. Goldhaber, M.D.,^{1,2} for the HI-PRO Trial Investigators*

- Patienten mit provozierte VTE
- ... jedoch einem persistierenden dispositionellen Risikofaktor
- nach mind. 3-monatiger Therapie Placebo vs. 2x2,5mg Apixaban

HI-PRO-Studie – Effektivität

A Symptomatic Recurrent VTE: Primary Efficacy Outcome

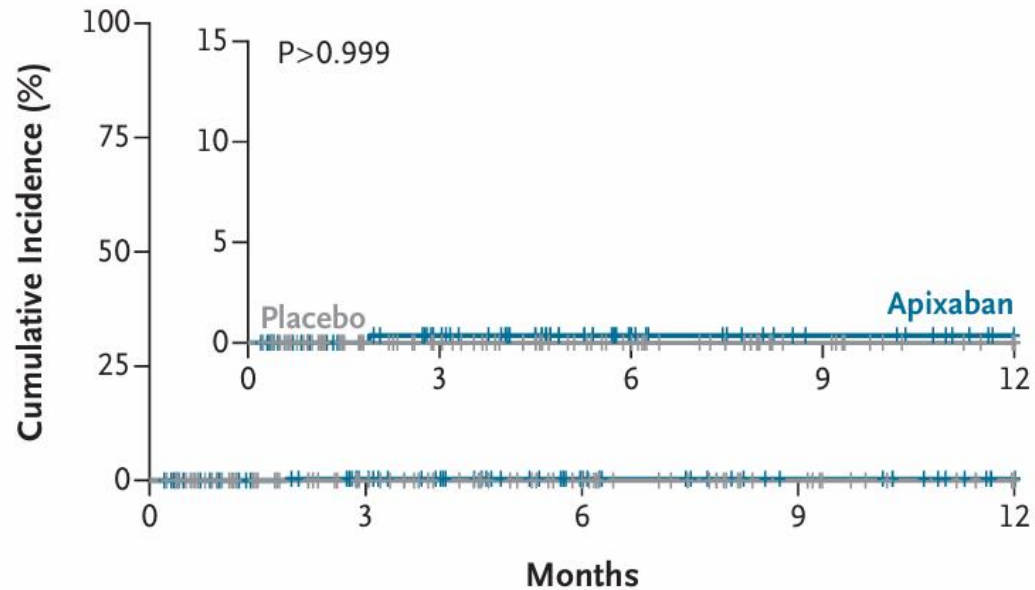


No. at Risk

Apixaban	300	298	298	295	295
Placebo	300	289	279	274	269

HI-PRO-Studie – Sicherheit

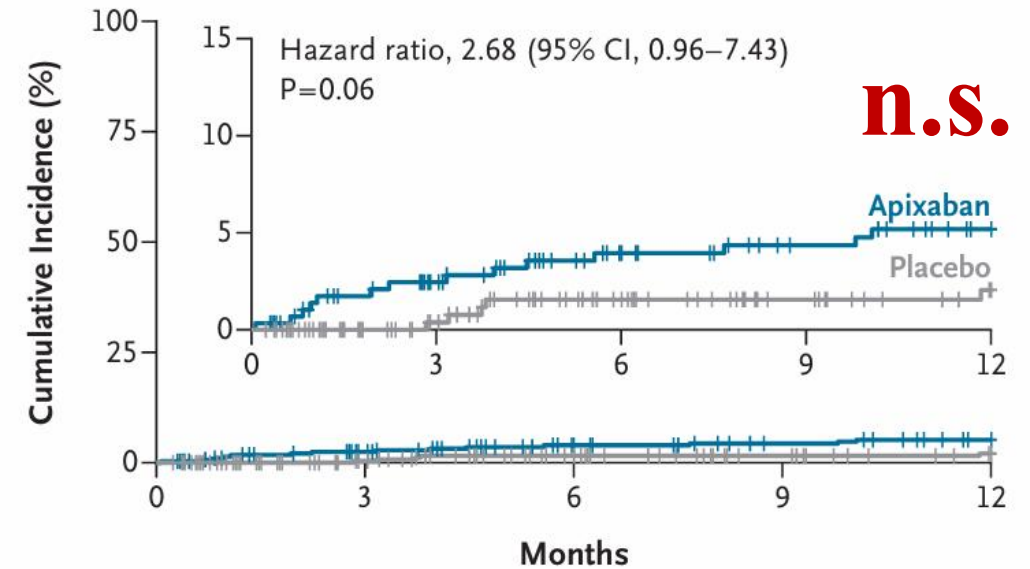
B Major Bleeding: Primary Safety Outcome



No. at Risk

Apixaban	294	271	248	235	227
Placebo	294	259	233	216	203

C Clinically Relevant Nonmajor Bleeding: Secondary Safety Outcome



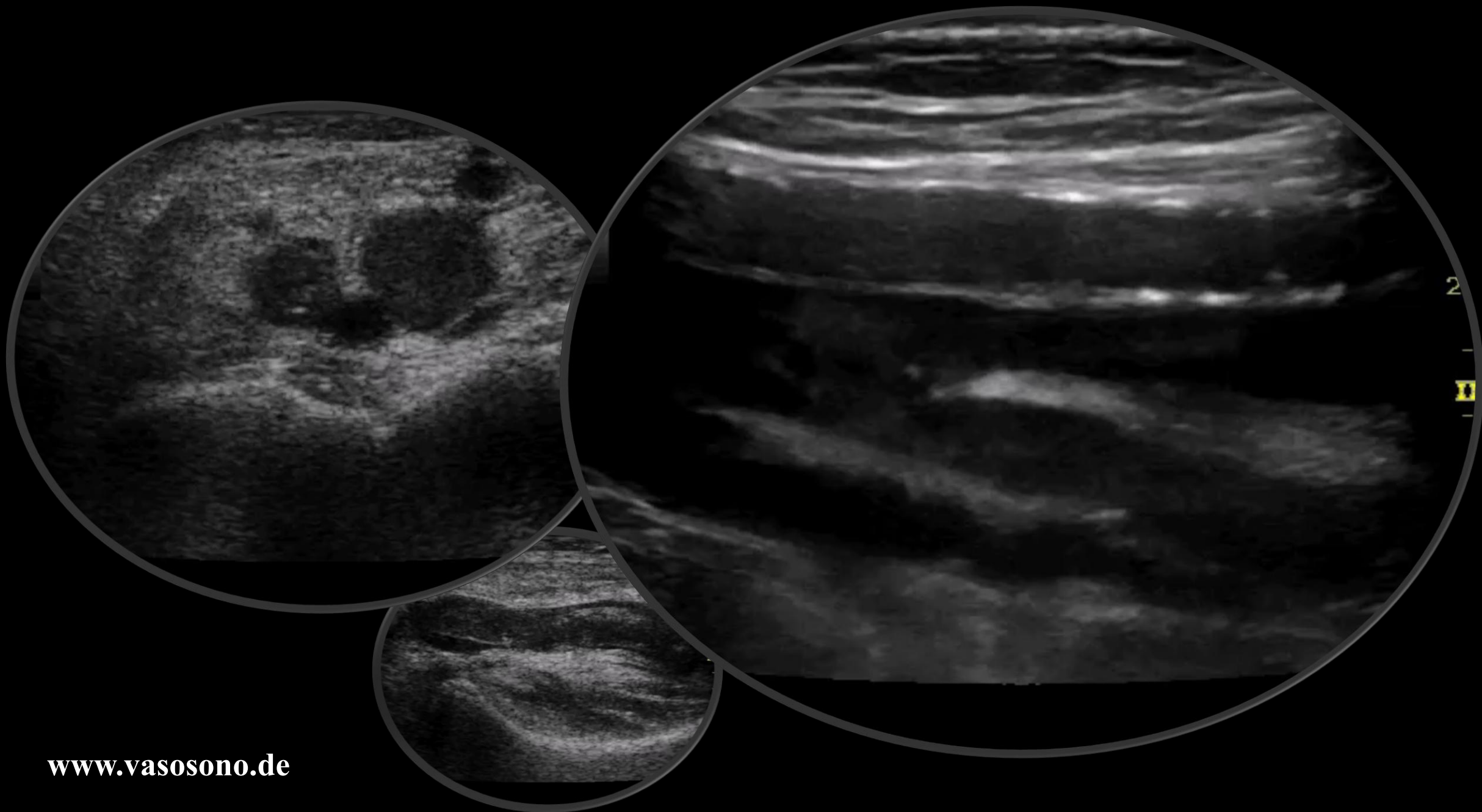
No. at Risk

Apixaban	294	268	244	231	221
Placebo	294	258	230	213	200



Pat. K.B.,♂, 49J.

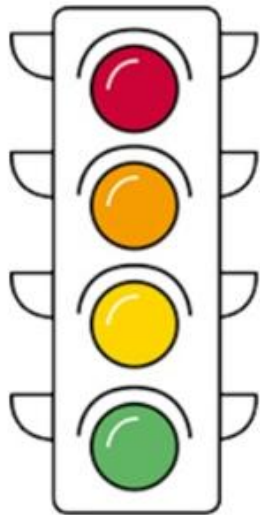
- **Vorerkrankungen:**
 - Hypertonie (Candesartan/ HCT)
 - DM2 (Metformin)
- **Jetzt!**
 - Beinschwellung rechts nach 3h Autofahrt



- **Wie hoch ist das Rezidivrisiko?**



Abwägung Dosis & Dauer: „Antikoagulationsampel“



Risikofaktor bzw. Trigger bei Index-VTE	Rezidivrisiko nach Absetzen der Antikoagulation	Therapeutische Konsequenz
Persistierende starke Risikofaktoren: z.B. aktive TU-Erkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, schwere hereditäre Thrombophilie, Rezidiv-VTE (ohne starken/reversiblen RF)	hoch (> 8%/Jahr)	unbefristete Antikoagulation in Therapiedosis
Persistierende, schwache Risikofaktoren: z.B. milde Thrombophilie, chronisch entzündliche Darmerkrankung, aktive Autoimmunerkrankung, Paresen der unteren Extremitäten	moderat (3-8%/Jahr)	individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach 3-6 Monaten;
Spontanes VTE-Ereignis ohne Risikofaktor/Trigger		bei Entscheidung zur Fortführung der Antikoagulation Dosisreduktion erwägen (z.B. Apixaban, Rivaroxaban in „Niedrigdosis“)
Transiente, schwache Risikofaktoren: z.B. kleiner operativer Eingriff, Beinverletzung ohne Fraktur, Langstreckenreise > 6-8 h, Östrogen Therapie, Schwangerschaft, Wochenbett		
Transiente, starke Risikofaktoren: z.B. OP mit Vollnarkose > 30 min, Trauma mit Fraktur, KH-Aufenthalt mit Immobilisierung ≥ 3 Tage		

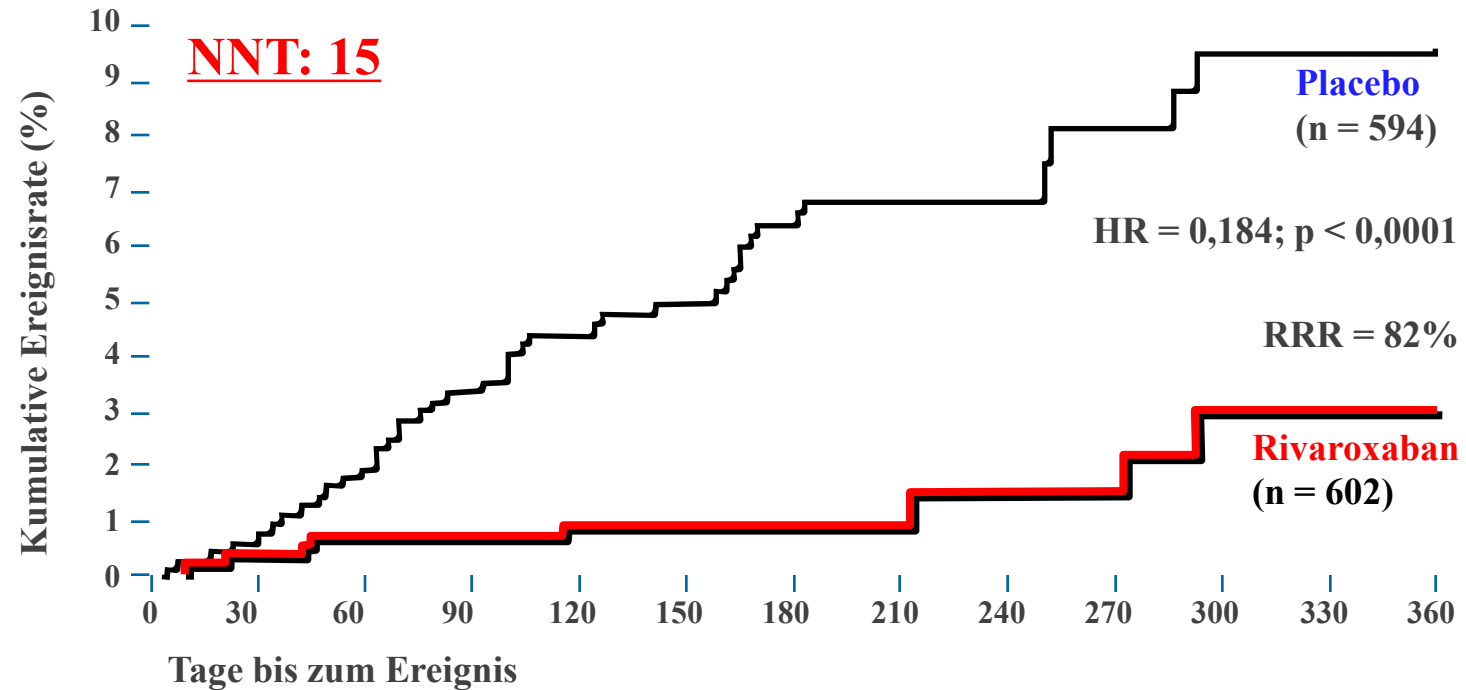
Das wäre unser Patient

- **Wie lange würden Sie den Patienten behandeln?**



Z.B.: EINSTEIN-Extension: Ergebnisse

Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Symptomatische rezidivierende VTE
(Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses)



Patientenzahl

Rivaroxaban	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
Placebo	594	582	570	554	521	467	444	164	138	133	110	93	85

The EINSTEIN Investigators *New England J Med* 2010; 363: 2499-2510

ITT-Population = Intention-to-Treat-Population für den primären Wirksamkeitsendpunkt; VTE: Venöse Thromboembolie, HR = Hazard Ratio;

RRR: Relative Risikoreduktion, NNT: Number Needed to Treat = Anzahl der behandelten Patienten, um 1 symptomatische VTE zu verhindern

EINSTEIN-Extension: Ergebnisse

Primärer Sicherheitsendpunkt

n (%)	Placebo (n = 590 [#])	Rivaroxaban (n = 598 [#])
Schwere Blutungen	0	4 (0,7)*
Tödliche Blutungen	0	0
Blutungen in ein kritisches Organ	0	0
Assoziiert mit Hb-Abfall von ≥ 2 g/dl und/oder Transfusion von ≥ 2 Einheiten Vollblut oder EK	NNH ca. 139	
Gastrointestinale Blutungen		
Menorrhagie		

(p=0,11)

*(p=0,11)

[#] Sicherheitspopulation

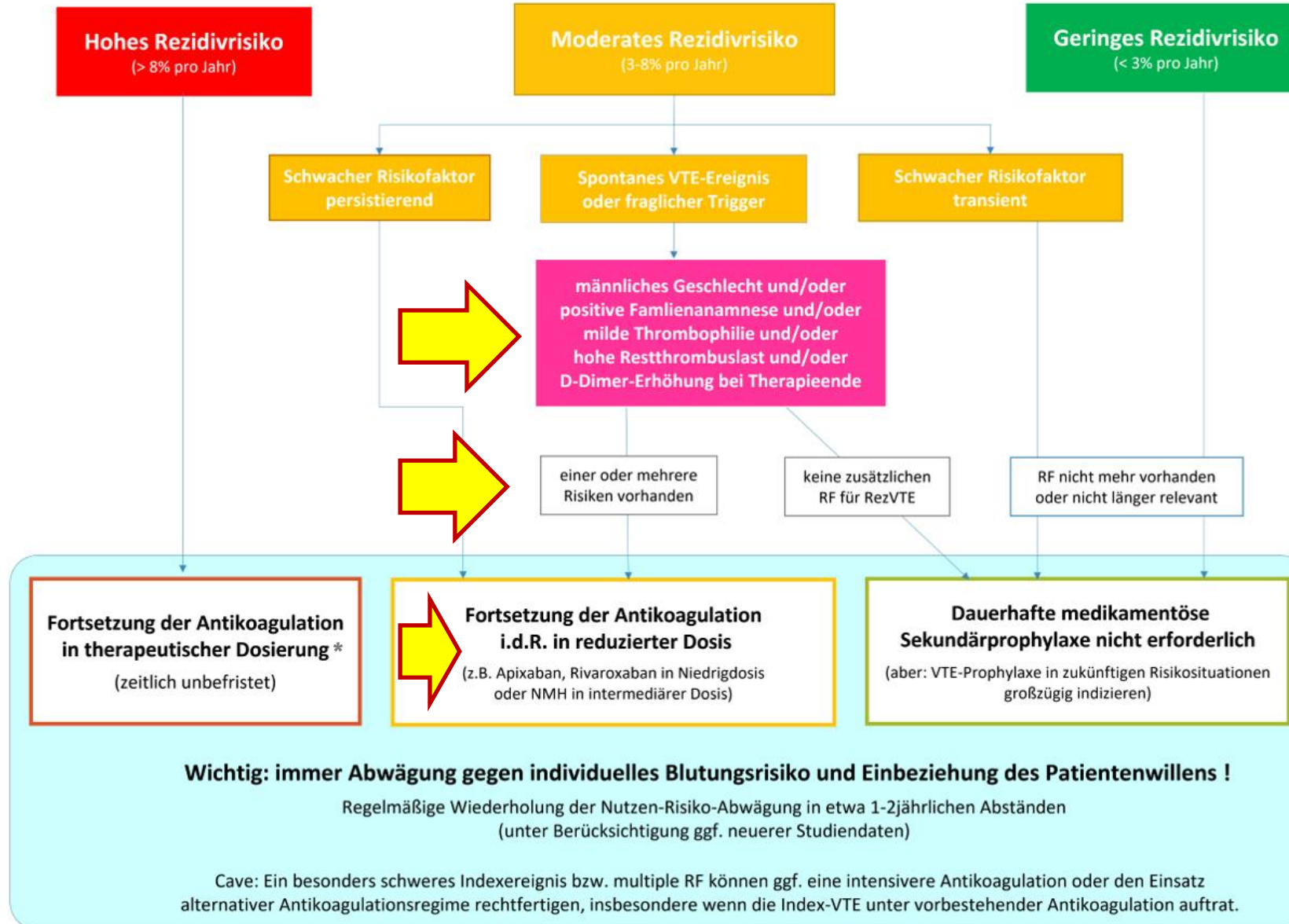
The EINSTEIN Investigators New England J Med 2010; 363: 2499-2510

EK: Erythrozyten-Konzentrat,

NNH: Number Needed to Harm = Anzahl der behandelten Patienten, um 1 schwere Blutung zu verursachen.



Abwägung Dosis & Dauer

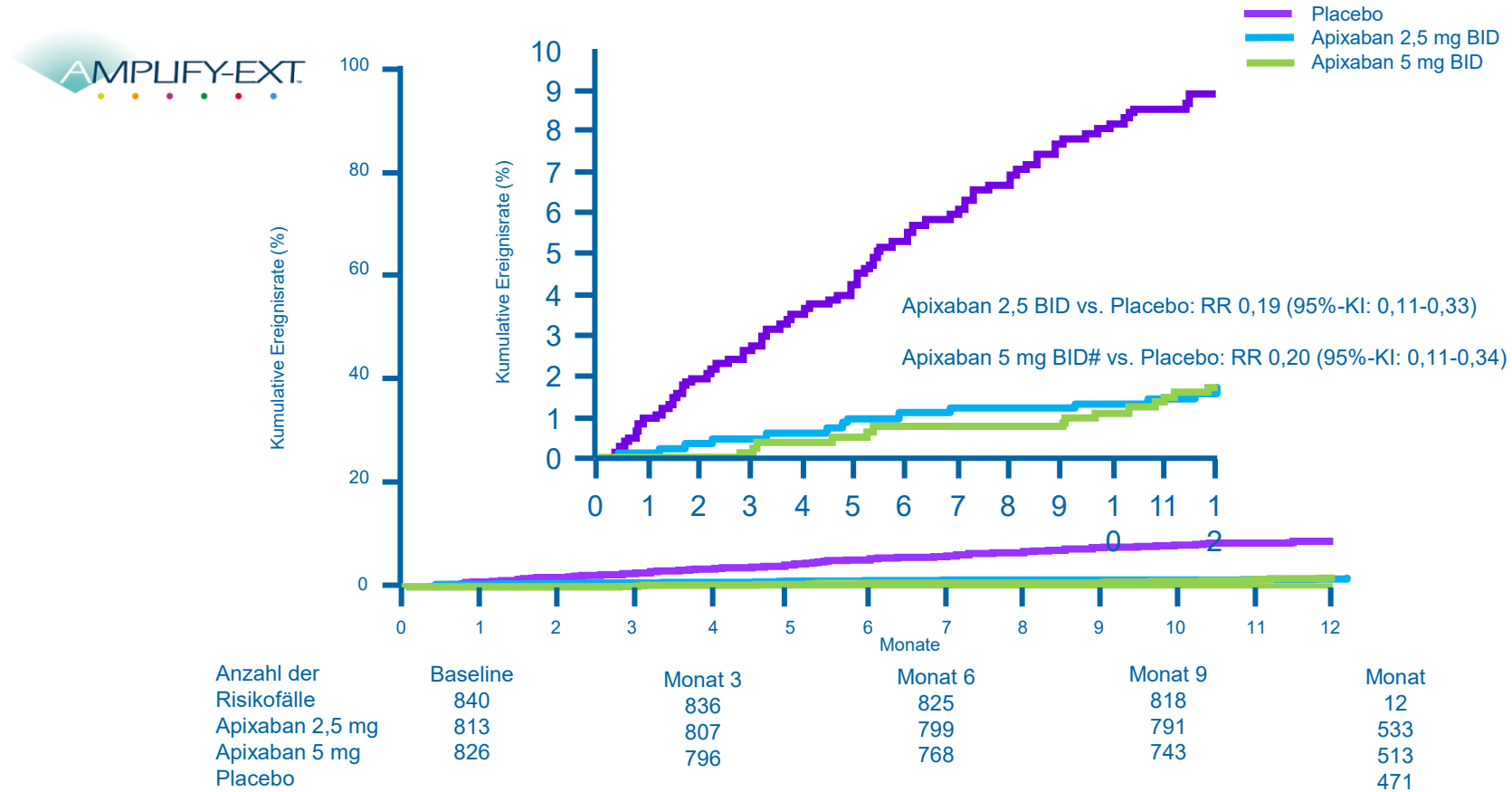


Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie - AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002

* Laut Fachinformation von Apixaban beträgt die empfohlene Dosis zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE 2,5 mg 2 x tägl. nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit entweder 2 x tägl. Apixaban 5 mg oder einem anderen Antikoagulans. In der zugrundeliegenden Zulassungsstudie AMPLIFY-EXT waren Patienten mit den in der Leitlinie genannten persistierenden starken Risikofaktoren nicht eingeschlossen.1

AMPLIFY-EXT: Wirksamkeit

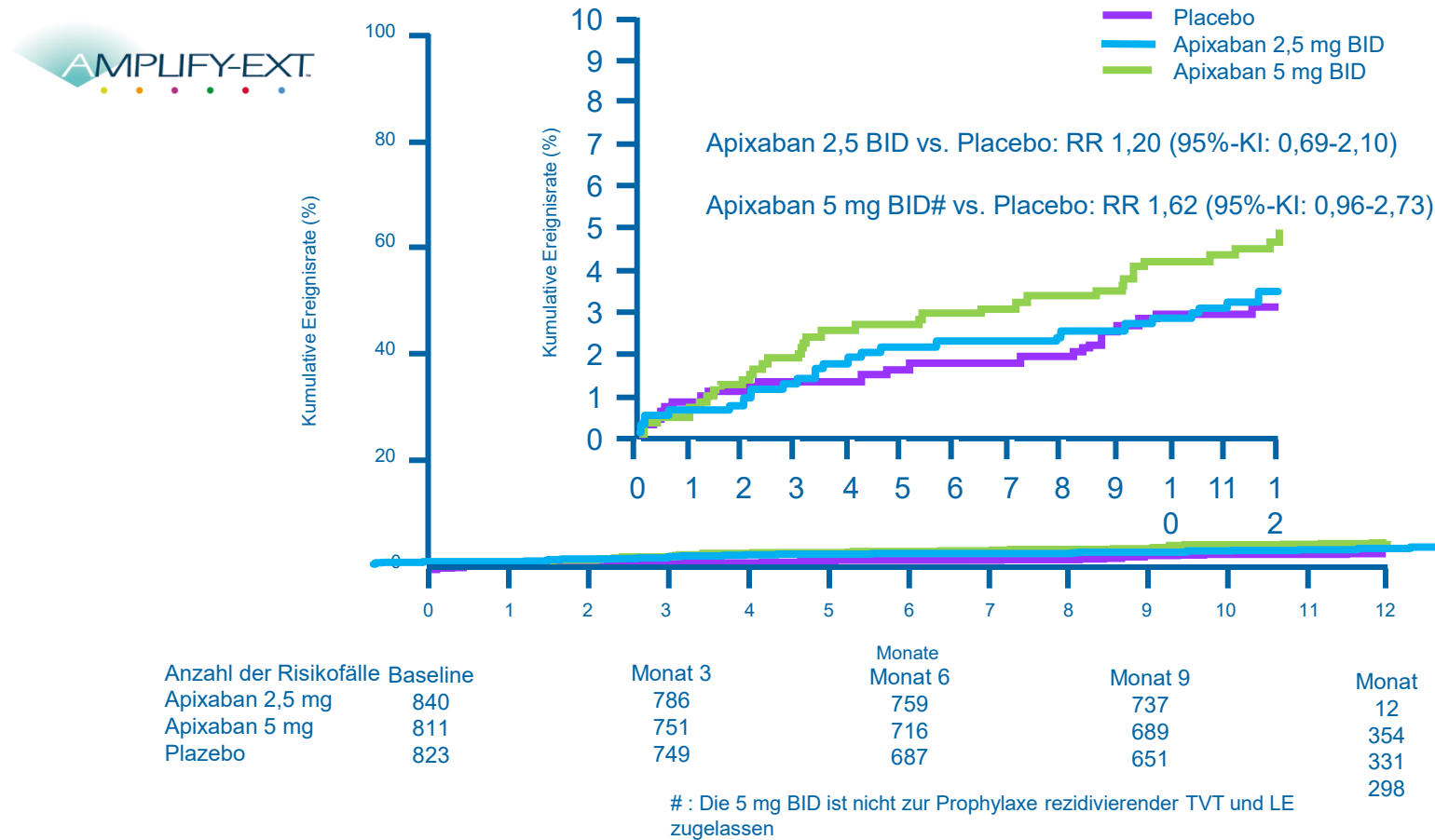
Nicht tödliche oder tödliche VTE (sek. Endpunkt)



: Die 5 mg BID ist nicht zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE zugelassen

AMPLIFY-EXT:

Schwere oder klinischrelevante nicht-schwere Blutung (sekundärer Endpunkt)



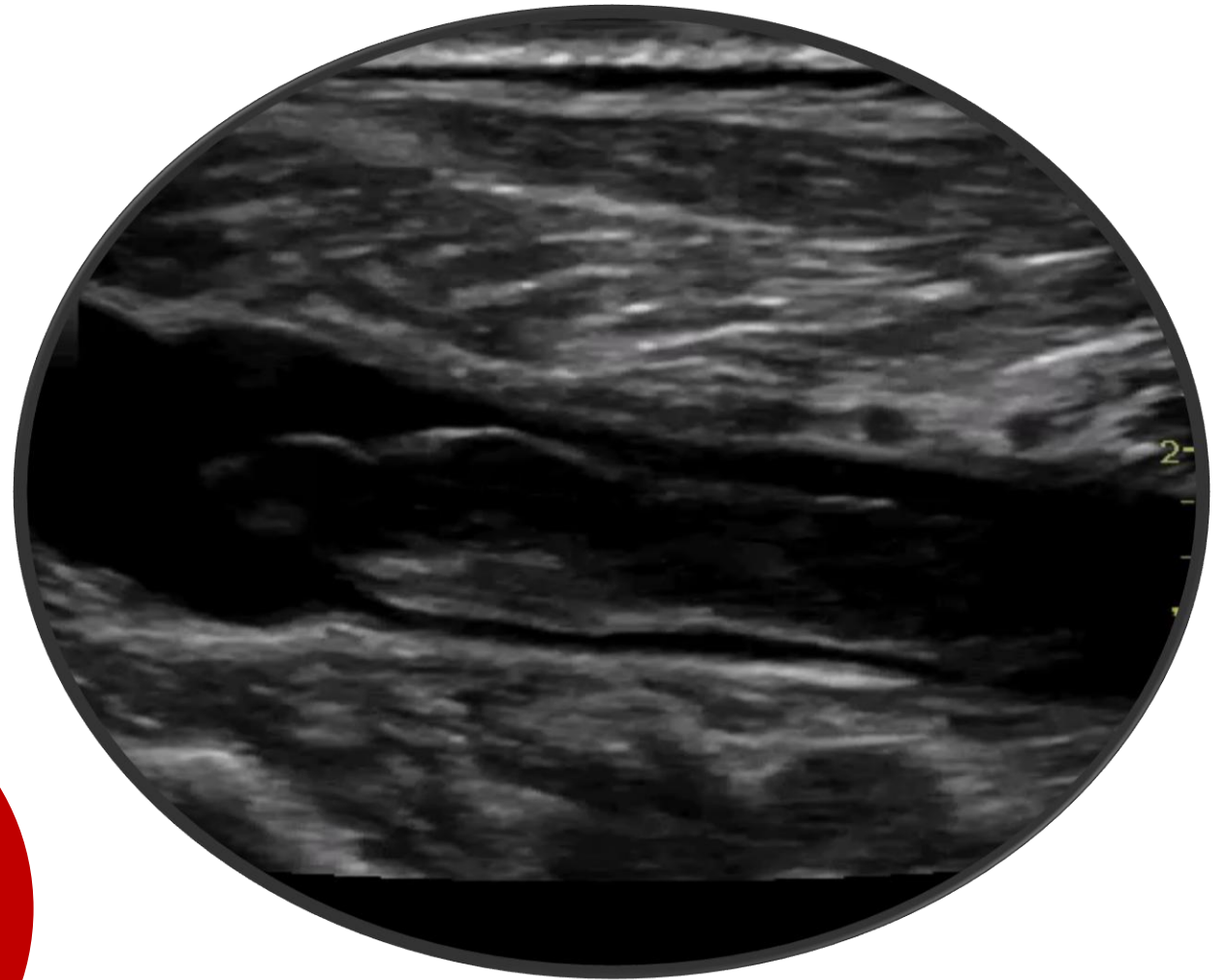


Pat. G.S.; ♀ ; 69 Jahre

- **Aktuelle Anamnese:**

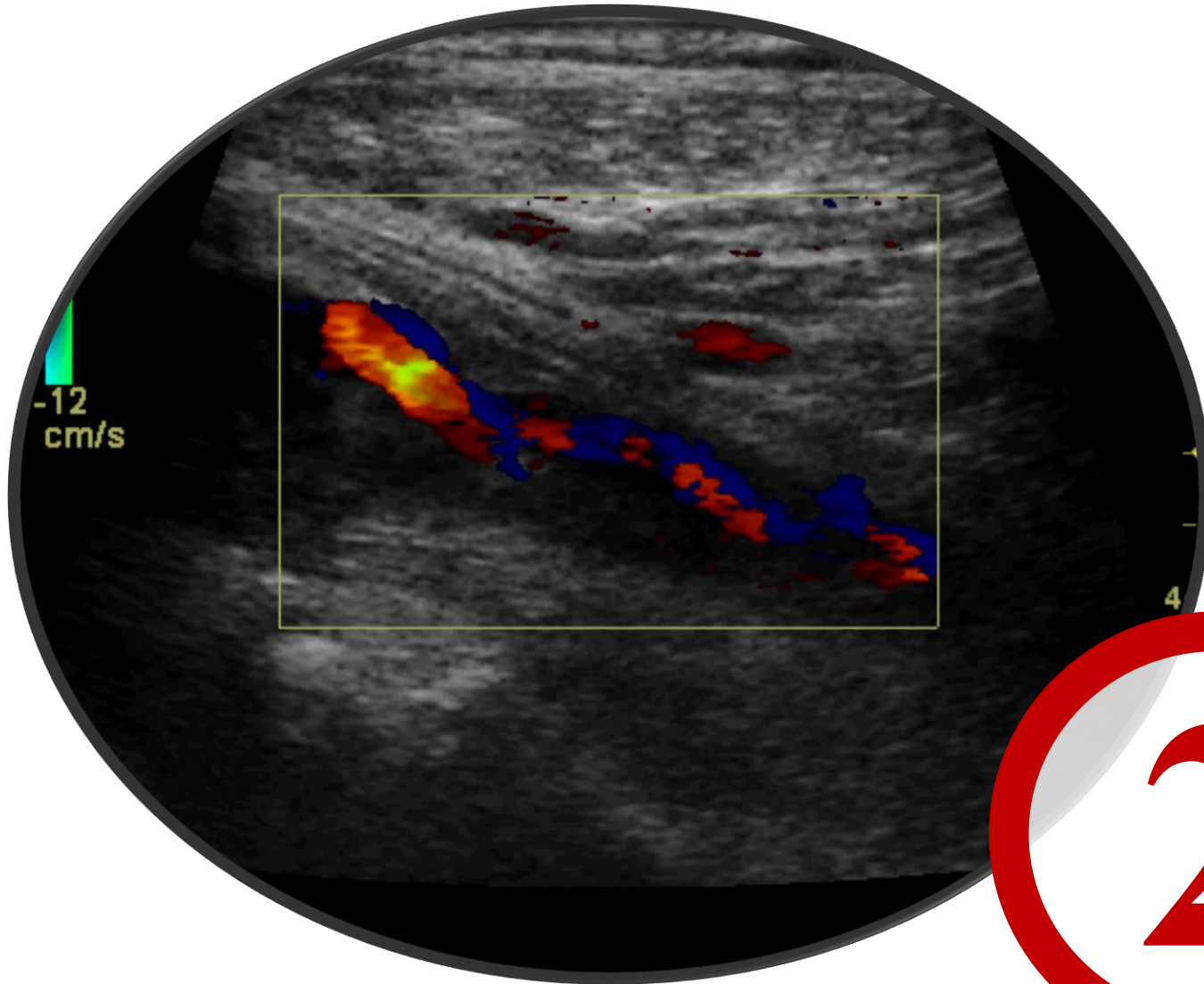
- bekannte Rheumatoidarthritis
- 129 kg, BMI 39,8
- jetzt seit 4d Schmerz und Schwellung des **rechten US**
- nach Vorstellung beim HA unverzügliche Zuweisung in Gefäßambulanz!

1



FKDS: Thrombuskopf der distalen V. fem. sup.
US-Popliteal-Femoralvenenthrombose

... „der Vollständigkeit halber“ FKDS auch **links**



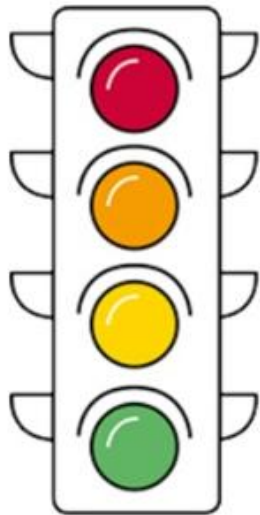
- Restthromben
- Klappendestruktion
- Refluxes
 - Anamnese „leer“
 - Z.n. „stummer“ US-Popliteal-Femoral-TVT

2

- **Wie hoch ist das Rezidivrisiko?**



Abwägung Dosis & Dauer: „Antikoagulationsampel“



Risikofaktor bzw. Trigger bei Index-VTE	Rezidivrisiko nach Absetzen der Antikoagulation	Therapeutische Konsequenz
Persistierende starke Risikofaktoren: z.B. aktive TU-Erkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, schwere hereditäre Thrombophilie, Rezidiv-VTE (ohne starken/reversiblen RF)	hoch (> 8%/Jahr)	unbefristete Antikoagulation in Therapiedosis
Persistierende, schwache Risikofaktoren: z.B. milde Thrombophilie, chronisch entzündliche Darmerkrankung, aktive Autoimmunerkrankung, Paresen der unteren Extremitäten		individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach 3-6 Monaten;
Spontanes VTE-Ereignis ohne Risikofaktor		Abwägung zur Dauer der Antikoagulation
Transiente, schwache Risikofaktoren: z.B. kleiner operativer Eingriff, Beinverletzung ohne Fraktur, Langstreckenreise > 6-8 h, Östrogentherapie, Schwangerschaft, Wochenbett		Dosisreduktion erwägen (z.B. Apixaban, Rivaroxaban in „Niedrigdosis“)
Transiente, starke Risikofaktoren: z.B. OP mit Vollnarkose > 30 min, Trauma mit Fraktur, KH-Aufenthalt mit Immobilisierung ≥ 3 Tage	gering (< 3%/Jahr)	zeitlich befristete Antikoagulation

Das wäre unser Patient

• **Thrombophilie-
diagnostik
sinnhaft**



Thrombophiliediagnostik

Ein Thrombophilie-Screening soll bei Patienten mit venöser Thromboembolie nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus dem Ergebnis therapeutische Konsequenzen ableiten lassen. (Empfehlungsstärke ↑↑↑)

Wird bereits aufgrund der Vorgeschichte oder wegen persistierender Risikofaktoren (z.B. aktive Tumorerkrankung) die **Indikation zu einer Fortführung** der Antikoagulation gestellt, wird die Kenntnis einer **Thrombophilie ohne Konsequenz** bleiben.

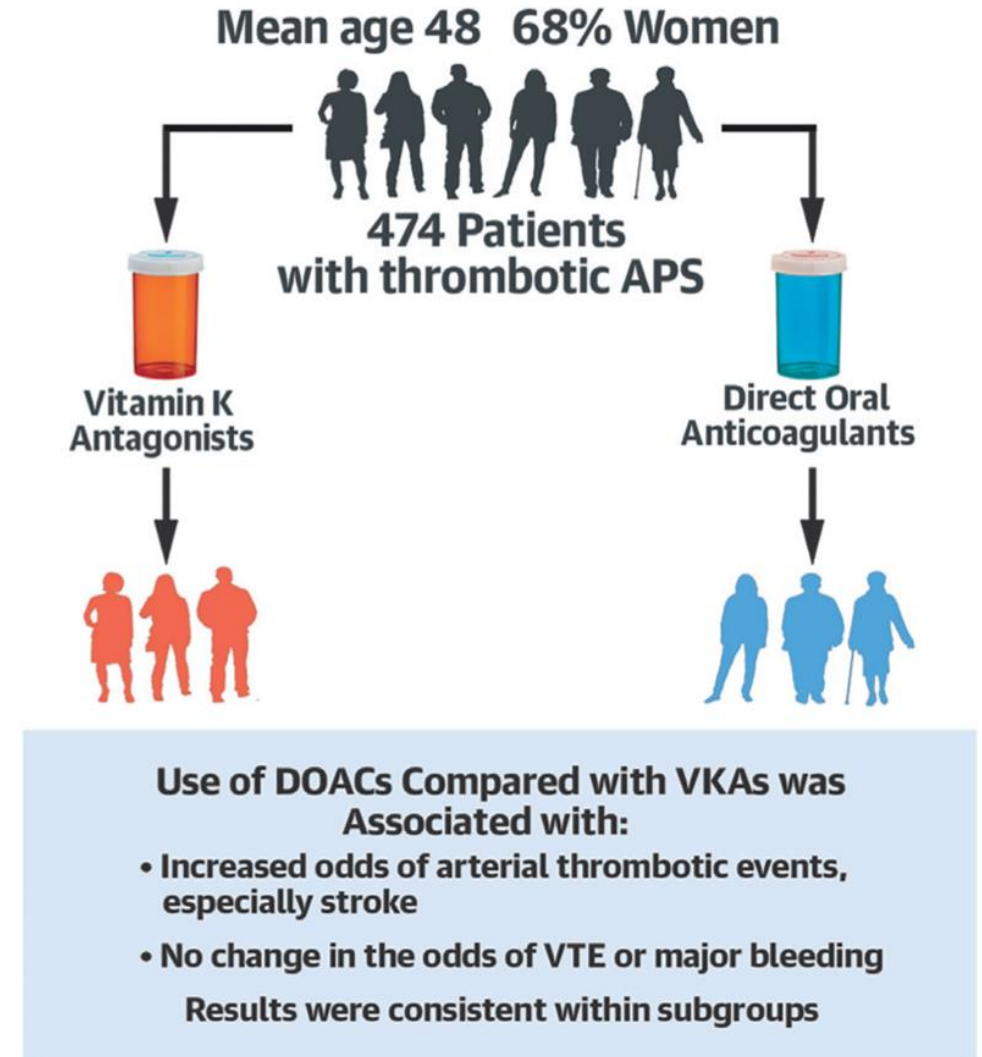
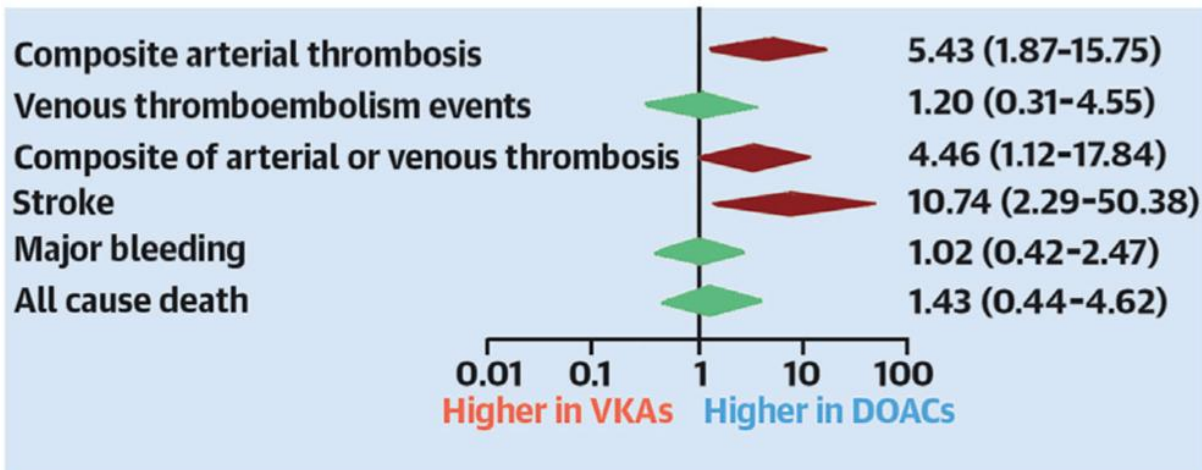
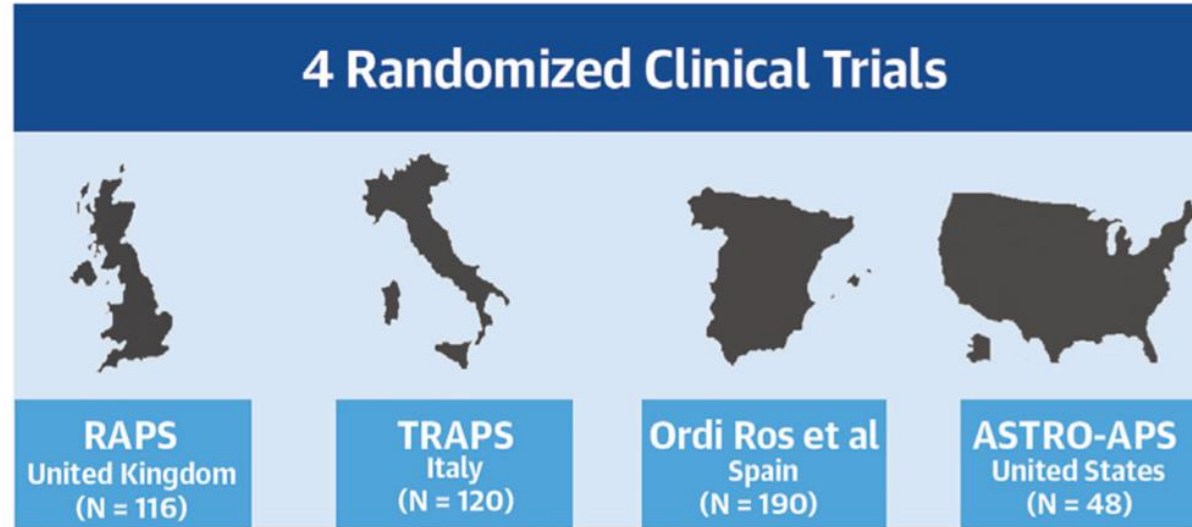
Gleichermaßen soll auf eine Thrombophilietestung verzichtet werden, wenn das VTE-Ereignis in Zusammenhang mit einem **starken transienten Risikofaktor** (z.B. Operation oder Trauma) aufgetreten ist und eine **prolongierte Antikoagulation ohnehin nicht in Betracht** gezogen wird.

Prävalenz thrombophiler Diathesen und relatives Risiko bei VTE

Thrombophilie	Prävalenz (%)		Relatives Risiko	
	Normalbevölkerung	VTE-Patienten	Erst-VTE	Rezidiv-VTE
Schwere Thrombophilie („high risk“)				
Antiphospholipid-Syndrom	1-5	2-7%	5-33	1,8-4,5
Antithrombin-Mangel	0,02-0,2	1	4-50	2,5 (?)
Protein C-Mangel	0,2-0,4	3	15	2,5 (?)
Protein S-Mangel	0,03-0,1	2	5-10	2,5 (?)
FVL-Mutation, homozygot	0,02	1,5	40-80	(?)
PT-G20210A-Mutation, homozygot	0,02	<1	20-30	(?)
Milde Thromphilie („low risk“)				
FVL-Mutation, heterozygot	5	20	5-7	1,5
PT-G20210A-Mutation, heterozygot	2	6	3-4	1,5
Persistierende Faktor-VIII-Erhöhung	-	-	5	1,5 (?)
Blutgruppe A, B oder AB („non-0“)	55-57	75	2	2

Anti-phospholipid syndrome

APS: Optionen der Antikoagulation



APS: Optionen der Antikoagulation

Tab. 4.4: Antithrombotische Therapieoptionen bei Antiphospholipid-Syndrom in Abhängigkeit von der thrombotischen Manifestation und der Antiphospholipid-Antikörper-Diagnostik

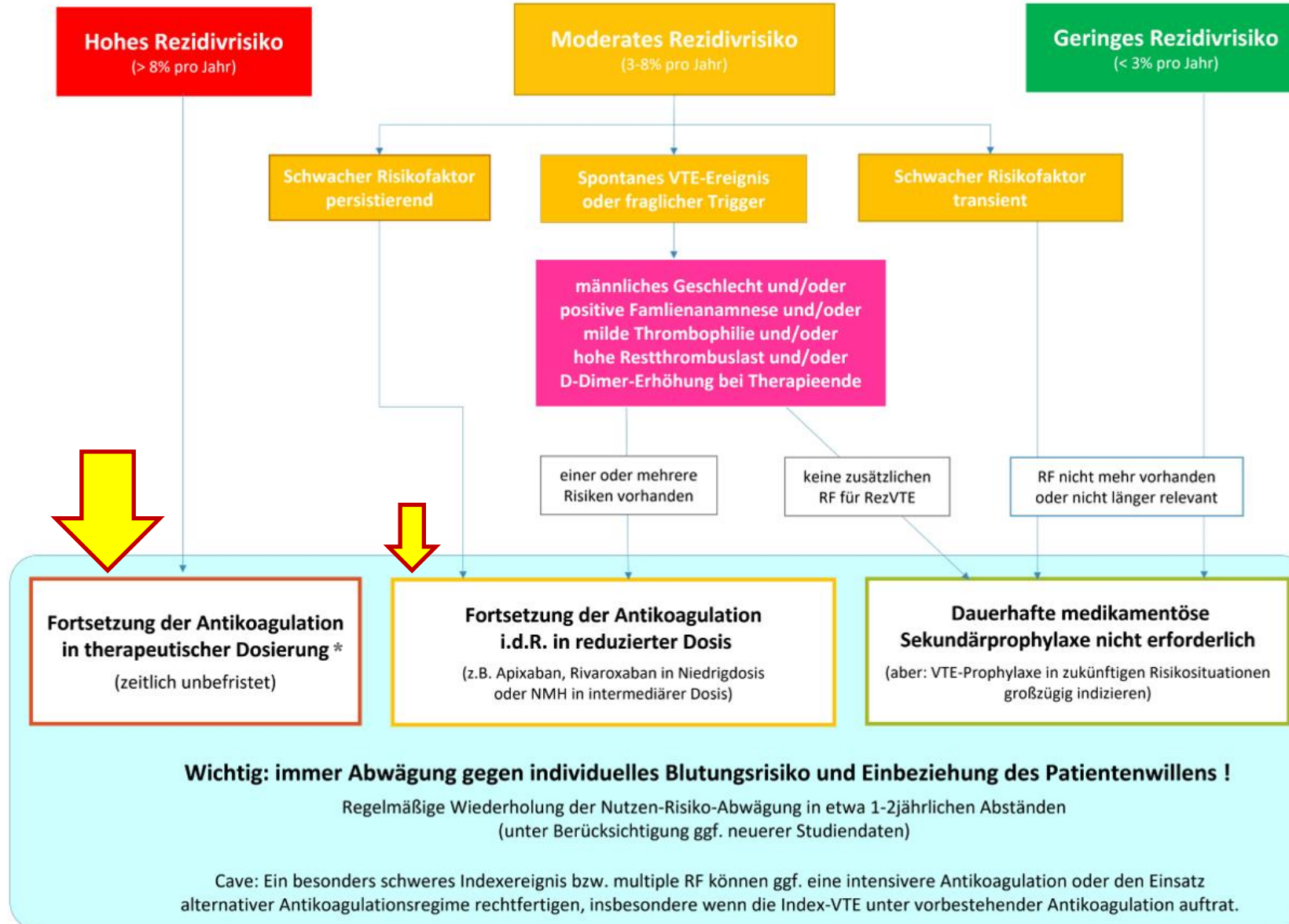
	DOAK-Therapie	VKA-Therapie
APS mit stattgehabter arterieller Thrombose	nicht empfohlen*	Mittel der Wahl, ggf. zusätzlich ASS
APS mit venösen Thrombosen und Tripelpositivität (d.h. Nachweis von LA, ACL <u>und</u> b2GPI)	nicht empfohlen*	Mittel der Wahl
APS mit venösen Thrombosen, Nachweis von ACL und/oder b2GPI und fehlendem Nachweis von LA	möglich	möglich
APS mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie	nicht empfohlen †	Mittel der Wahl

* Es liegen Studien vor mit erhöhter thromboembolischer Ereignisrate (Myokardinfarkt, Schlaganfall) unter DOAK vs. VKA. † ESC/ERS-Leitlinienempfehlung bei fehlenden Vergleichsstudien in dieser Indikation. Abk.: APS = Antiphospholipid-Syndrom, DOAK = direktes orales Antikoagulans, LA = Lupusantikoagulans, ACL = anti-Cardiolipin-AK, b2GPI = beta-2-Glykoprotein-I-AK, VKA = Vitamin-K-Antagonist

- **Wie lange würden
Sie den Patienten
behandeln?**



Abwägung Dosis & Dauer



Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie - AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002

* Laut Fachinformation von Apixaban beträgt die empfohlene Dosis zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE 2,5 mg 2 x tägl. nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit entweder 2 x tägl. Apixaban 5 mg oder einem anderen Antikoagulans. In der zugrundeliegenden Zulassungsstudie AMPLIFY-EXT waren Patienten mit den in der Leitlinie genannten persistierenden starken Risikofaktoren nicht eingeschlossen.1

BMI ↑

(39,8): WIE DOSIEREN

?

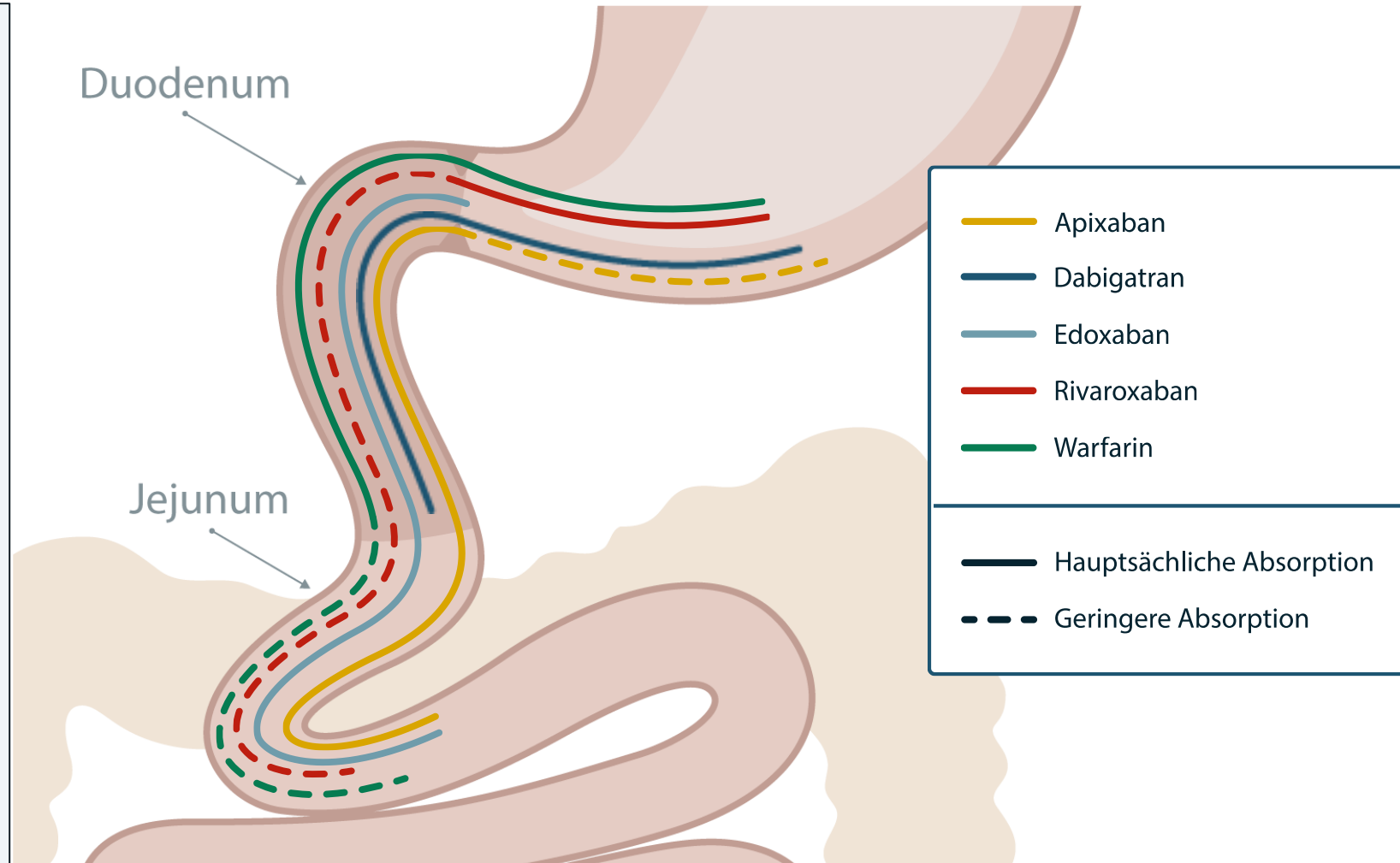
DOAC's bei Adipositas

- **Alle DOAC** sind bis zu einem **BMI von 40 kg/m²** oder einem Gewicht bis 120 kg anwendbar.
- Zur Therapie der VTE sind Standarddosierungen von **Rivaroxaban oder Apixaban** auch **darüber hinaus** anwendbar. (*VKA, oder gewichtsadaptierte Dosen von NMH oder Fondaparinux sind ebenso Optionen*)
- DOAC-**Spiegelbestimmungen** sind hier **nicht** routinemäßig empfohlen
- **Dabigatran oder Edoxaban** sollten bei einem **BMI >40 kg/m² oder einem Gewicht >120 kg nicht angewendet** werden
- **Vorsicht** ist weiterhin anzuraten bei extrem übergewichtigen Patienten (**Gewicht > 150 kg**)
- Vorsicht ist anzuraten bei Patienten, die **bariatrischen Eingriffen** zugeführt werden.
 - *Da DOAK vorwiegend im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert werden und die Auswirkungen bariatrischer Eingriffe auf die Resorption schwer abzuschätzen sind, sollte innerhalb der ersten Monate nach dem Eingriff vorzugsweise auf parenterale Antikoagulanzen zurückgegriffen werden.*
 - *Frühestens nach 4 Wochen sollte eine Umstellung auf eine orale Therapie mit VKA oder DOAK erwogen werden.*
 - *Wird ein DOAK gewählt, sollte eine Bestimmung des Spitzen- (peak) und Talspiegels (trough) erfolgen, um sicherzustellen, dass die Spiegel in dem zu erwartenden Bereich liegen.*

Absorptionsort von Antikoagulantien

Ort der Absorption von Antikoagulantien

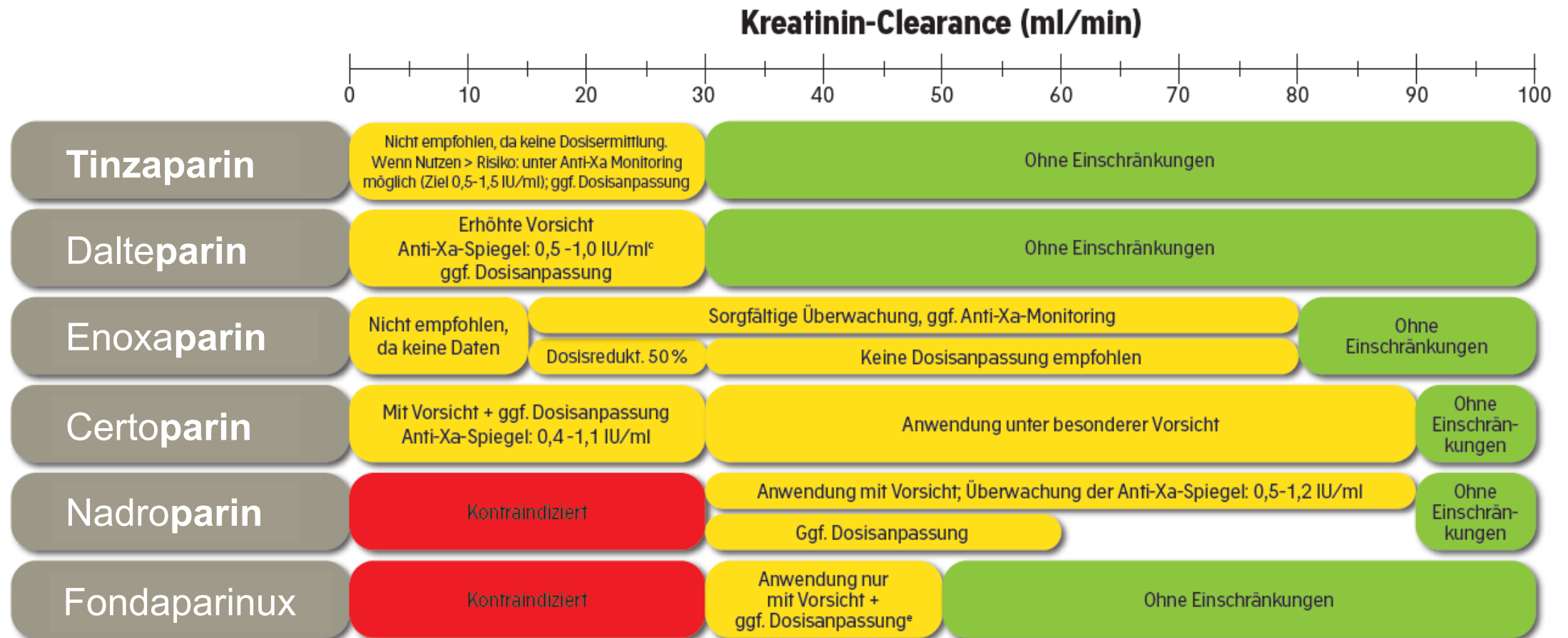
- **Rivaroxaban** wird überwiegend im Magen absorbiert
- **Apixaban** wird im gesamten Magen-Darm-Trakt absorbiert
- **Edoxaban** wird hauptsächlich im Dünndarm resorbiert, mit einem minimalen Beitrag des Dickdarms



				Albuminuria stages, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<3 mg/mmol	3-29 mg/mmol	≥30 mg/mmol
GFR stages, descriptions and range (ml/min per 1.73m ²)	Stage 1 (G1)	Normal or high	≥90			
	Stage 2 (G2)	Mildly decreased	60-90			
	Stage 3 (G3a)	Mildly to moderately decreased	45-59			
	Stage 3 (G3b)	Moderately to severely decreased	30-44			
	Stage 4 (G4)	Severely decreased	15-29			
	Stage 5 (G5)	Kidney failure	<15			

GFR  **(32): WIE DOSIEREN** 

Fachinformationsgerechter Einsatz von Antikoagulanzen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (VTE-Therapie)



a Indikation: Behandlung der TVT und/oder Lungenembolie. Bei bestimmten Patienten mit Lungenembolien (z. B. Patienten mit schwerer hämodynamischer Instabilität) kann eine alternative Behandlung wie z. B. eine Operation oder Thrombolyse angezeigt sein.

b Anwendung von innohep® bei Patienten mit einer KrCl unter 30 ml/min wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine Dosis ermittelt wurde. Die vorhandene Datenlage belegt, dass bei Patienten mit einer KrCl bis ≥ 20 ml/min keine Akkumulation stattfindet. Bei Bedarf kann bei diesen Patienten, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, die Behandlung mit innohep® mit einer Anti-Xa-Überwachung begonnen werden. In diesem Fall ist die Dosis von innohep®, falls erforderlich, auf Basis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität anzupassen.¹

c Überwachung der antithrombotischen Wirkung von Dalteparin bei bestimmten Patientengruppen, z. B. bei pädiatrischen Patienten, Patienten mit Nierenversagen (KrCl < 15 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (KrCl 15 bis 29 ml/min)

d künstliches Heparinteildeivat

e bei Patienten > 100 kg Körpergewicht.

Apixaban ¹	Rivaroxaban ²	Dabigatran ³	Edoxaban ⁴
nvVHF		nvVHF <u>und</u> Behandlung der VTE	
Standarddosierung: <u>5 mg 2 x tgl.**</u> Dosisreduktion: <u>2,5 mg 2 x tgl.</u> Apixaban bei Erfüllung von mind. 2 der folgenden Kriterien: • Alter ≥ 80 Jahre, • Körpergewicht ≤ 60 kg • Serumkreatinin ≥ 1,5mg/dl (133 µmol/l) ODER Schwerer Nierenfunktions-störung (CrCl 15–29 ml/min) <u>Nicht empfohlen</u> bei CrCl < 15 ml/min oder Dialyse	Standarddosierung: <u>20 mg 1 x tgl.</u> Dosisreduktion: <u>15 mg 1 x tgl.</u> Rivaroxaban bei: • Mittelschwerer (CrCl 30–49 ml/min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) <u>Nicht empfohlen</u> bei CrCl < 15 ml/min	Standarddosierung: <u>150 mg 2 x tgl.</u> Dosisreduktion: <u>110 mg 2 x tgl.</u> Dabigatran empfohlen bei • Patienten ≥ 80 Jahren • Komedikation Verapamil • Patienten mit hohem Blutungsrisiko und übermäßiger Dabigatran-Exposition <u>110 mg 2x tgl. oder 150 mg 2 x tgl.</u> Dabigatran in Abwägung des individ. Thromboembolie- und Blutungsrisikos bei mind. 1 der folgenden Kriterien: • Alter: 75–80 Jahre • CrCl 30–50 ml/min • Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux • Sonstigem erhöhtem Blutungsrisiko <u>Kontraindikation</u> bei CrCl < 30 ml/min	Standarddosierung: <u>60 mg 1 x tgl.</u> Dosisreduktion: <u>30 mg 1 x tgl.</u> Edoxaban bei Erfüllung von mindestens 1 der folgenden Kriterien • Mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–50 ml/min) • Körpergewicht ≤ 60 kg • Komedikation mit folgenden p-gp-Inhibitoren: Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketokonazol <u>Nicht empfohlen</u> bei CrCl < 15 ml/min oder Dialyse
Behandlung der VTE (bis zum 6. Monat)			
Standarddosierung: <u>10 mg 2 x tgl.</u> für 7 Tage, dann <u>5 mg 2 x tgl.</u> Dosisreduktion: <u>Keine</u>	Standarddosierung: <u>15 mg 2 x tgl.</u> für 21 Tage, dann <u>20 mg 1 x tgl.</u> Dosisreduktion: keine für ersten 21 Tage, dann <u>15 mg 1 x tgl.</u> erwägen, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko höher ist als das Risiko für rezidiv. VTE bei: • Mittelschwerer (CrCl 30–49 ml/min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min)	Bei VTE Behandlung: Erst nach mind. 5 Tage parenteraler Antikoagulation	
Bei Patienten mit CrCl < 15 ml/min <u>nicht empfohlen.</u>	Bei Patienten mit CrCl < 15 ml/min <u>nicht empfohlen.</u>		

1. Apixaban Fachinformation, aktueller Stand; 2. Rivaroxaban Fachinformation, aktueller Stand; 3. Dabigatran Fachinformation, aktueller Stand; 4. Edoxaban Fachinformation, aktueller Stand

*Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 - 29 ml/min) sollte Apixaban für die Behandlung von TVT und LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.

**ASS zusätzlich bei
koinzidenter
arteriosklerotischer
Erkrankung?**

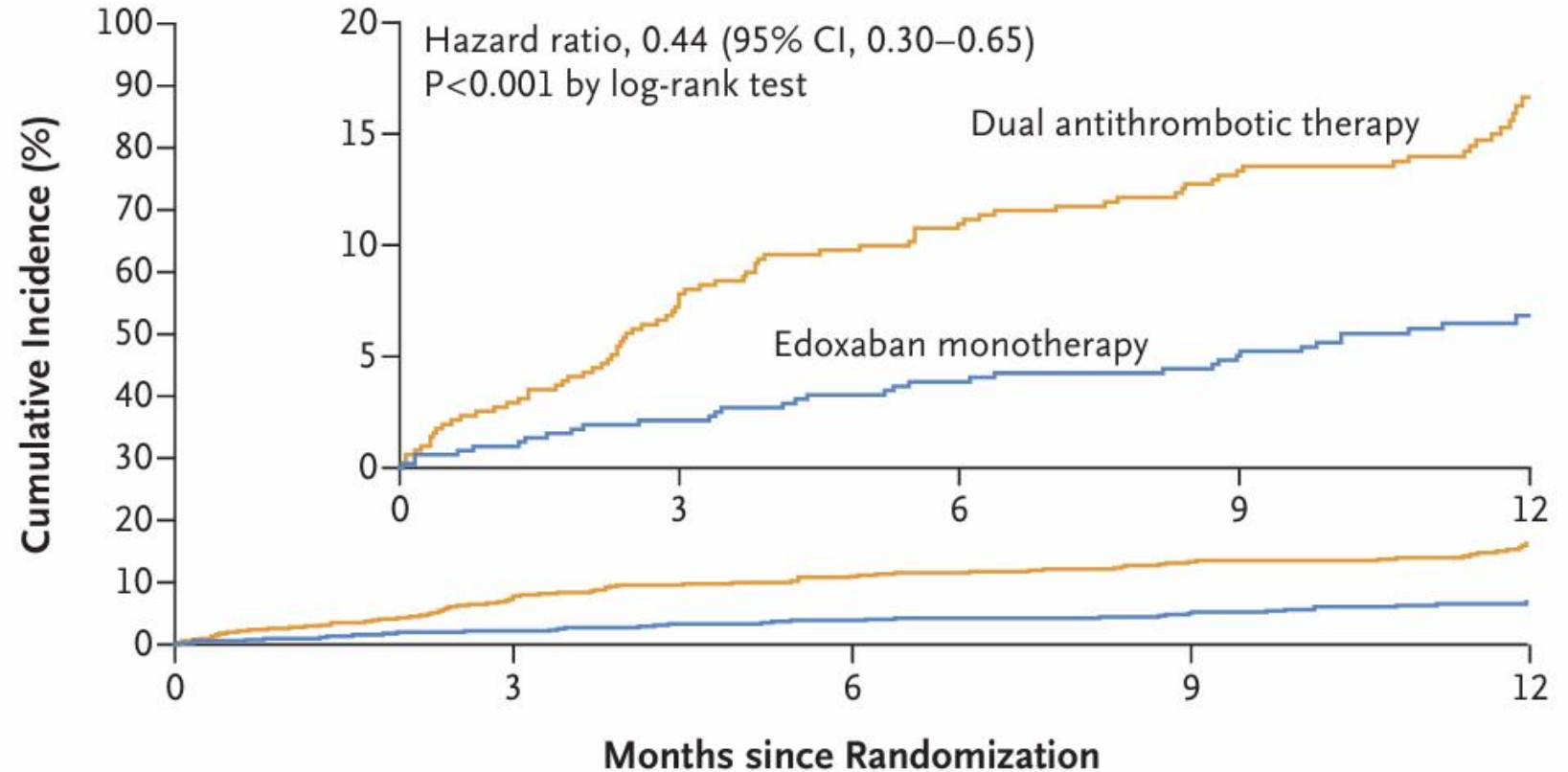
ASS / DOAC ... DUAL OR MONO?

A Net Adverse Clinical Events

composite of death from any cause, myocardial infarction, stroke, systemic thromboembolic event, unplanned urgent revascularization, or major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding (as defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH])

No. at Risk

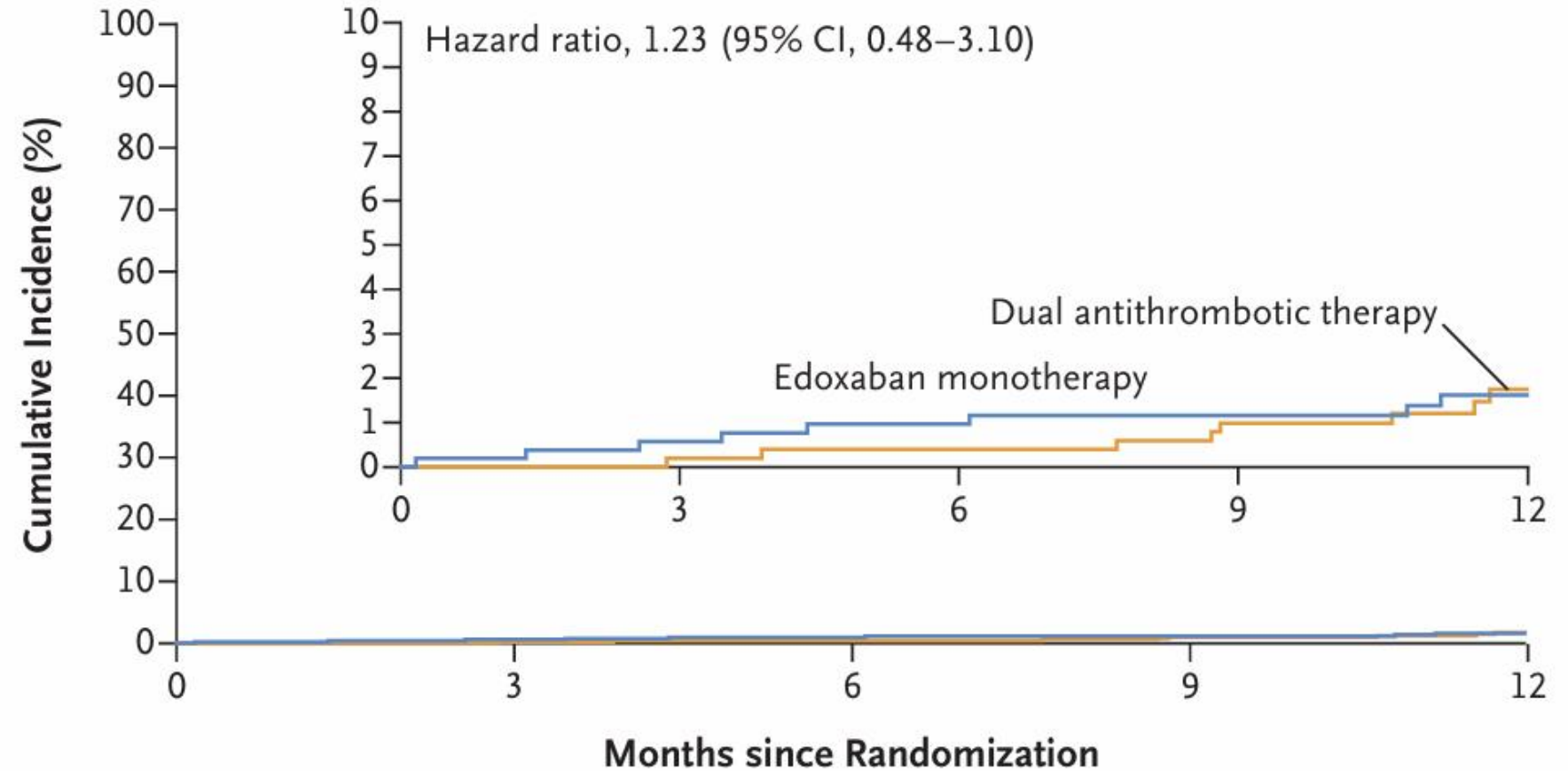
Dual antithrombotic therapy	516	475	452	437	391
Edoxaban monotherapy	524	508	495	487	409



ASS / DOAC ... DUAL ODER MONO?

B Major Ischemic Events

composite of major ischemic events (death from any cause, myocardial infarction, ischemic stroke, or systemic embolism)



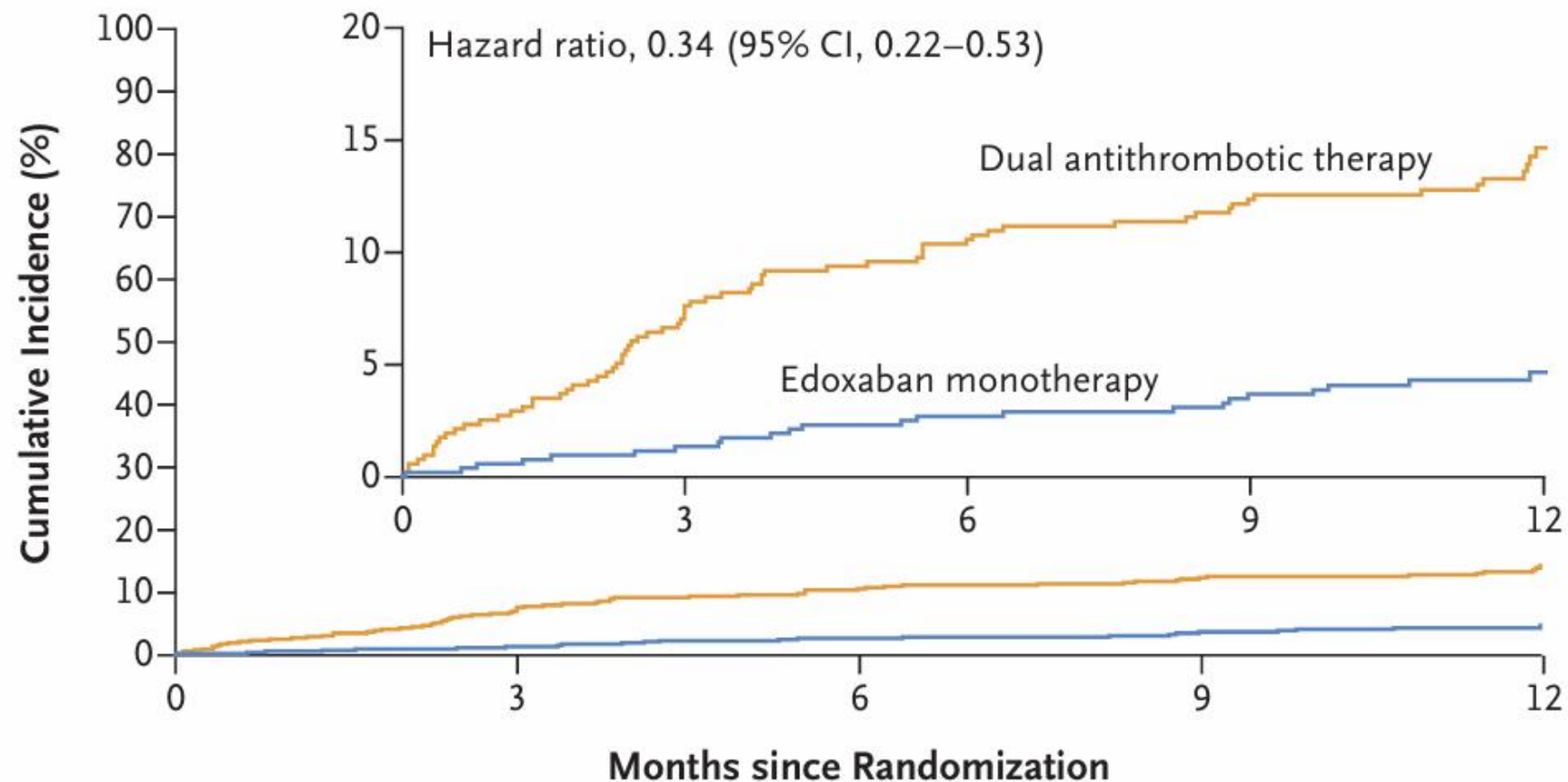
No. at Risk

Dual antithrombotic therapy	516	510	505	499	446
Edoxaban monotherapy	524	516	510	506	428

ASS / DOAC ... DUAL ODER MONO?

C Major Bleeding or Clinically Relevant Nonmajor Bleeding

major bleeding or
clinically relevant
nonmajor bleeding (as
defined by the ISTH)



No. at Risk

Dual antithrombotic therapy	516	475	453	441	393
Edoxaban monotherapy	524	512	500	492	414

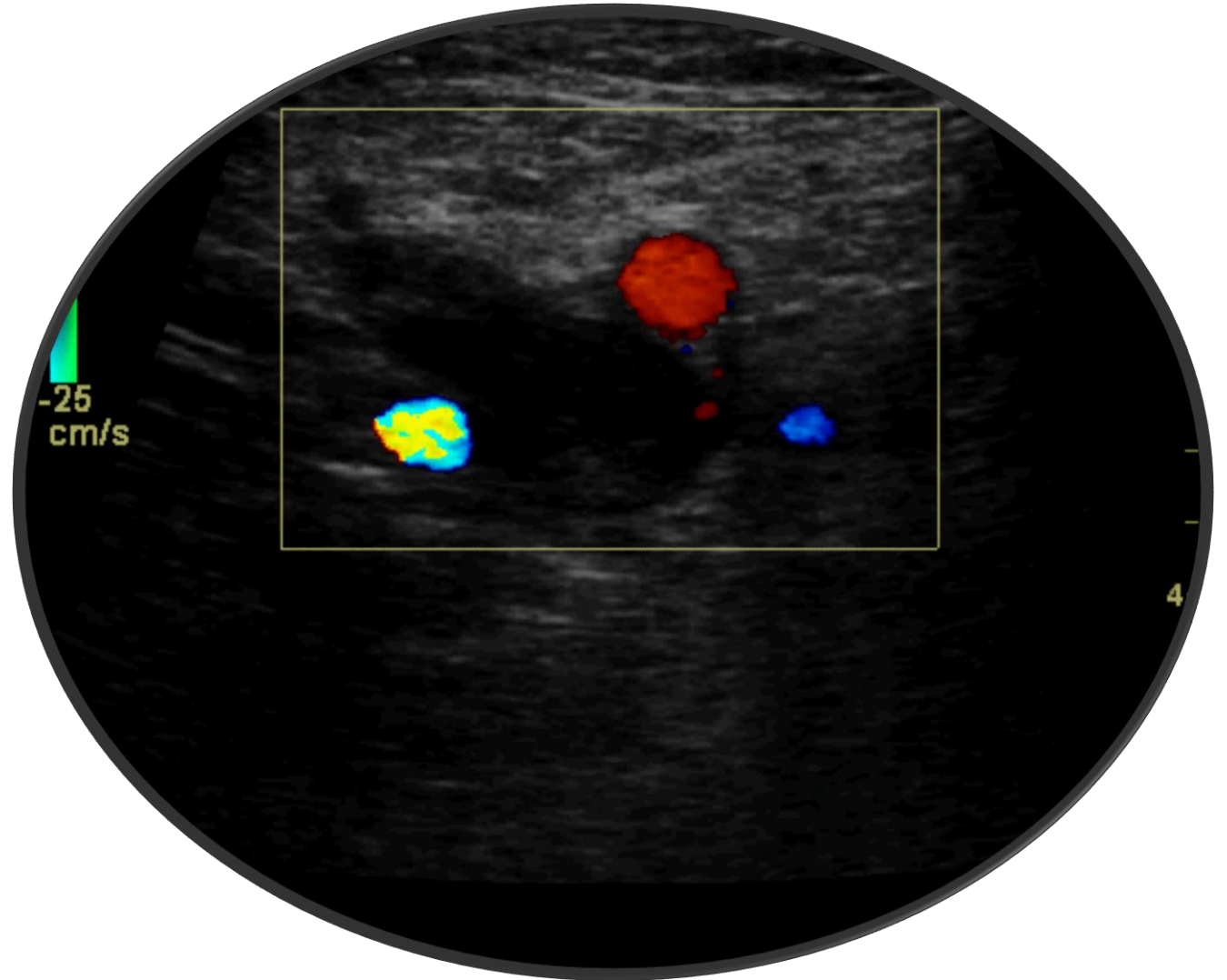


Patient A.M.; 71 Jahre

Aktuelle Anamnese:

- Schmerz und Schwellung beider Beine seit 1 Woche
- Gewichtsverlust

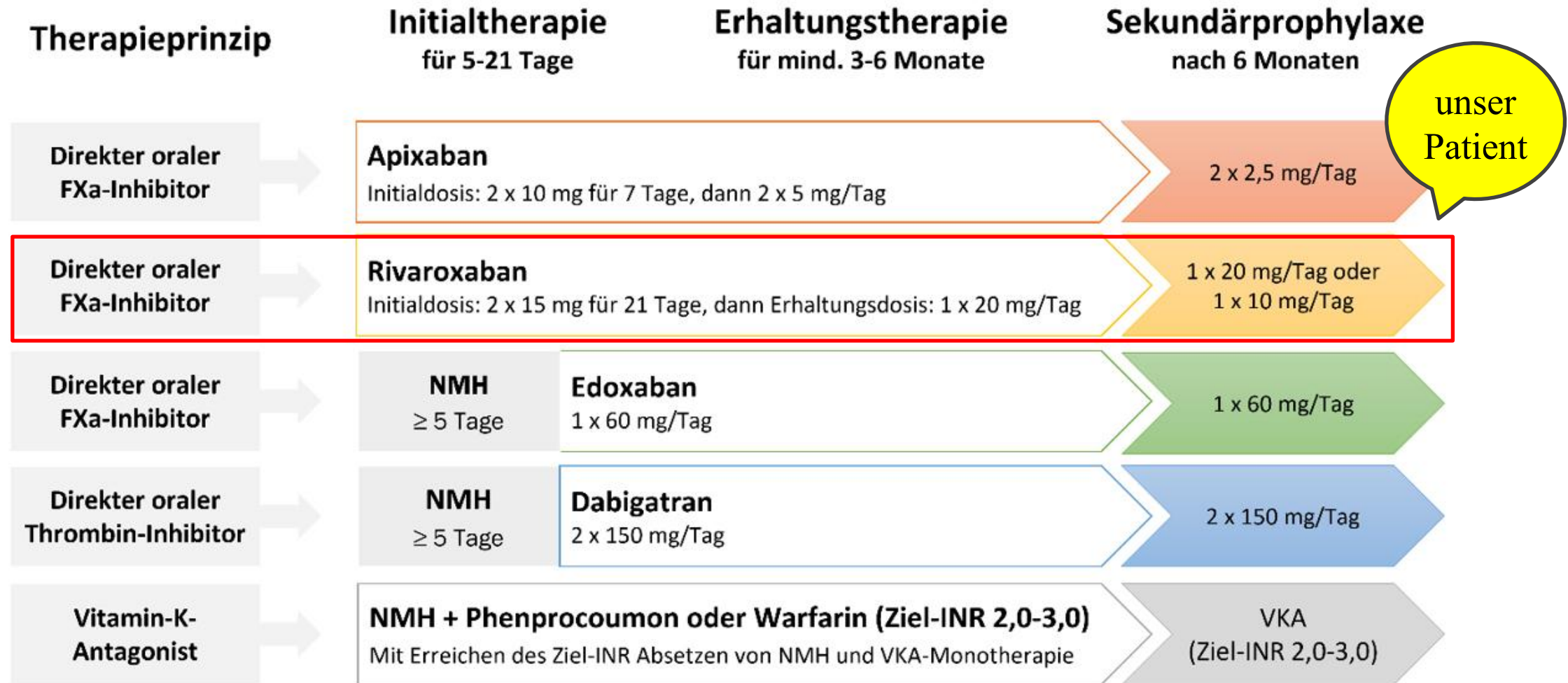
FKDS: biiliacale TVT mit Cavabeteiligung



www.vasosono.de

Fortbildungsinstitut für vasculäre Ultraschalldiagnostik

Therapiephasen und Regime für die VTE-Sekundärprophylaxe



- **Woran muss noch
gedacht werden?**

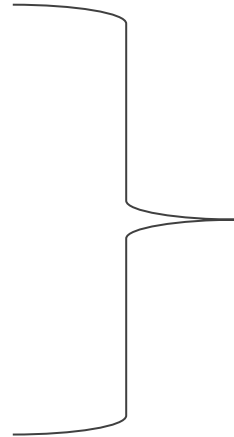


Labor vor Antikoagulation

(unabhängig ob NMH, DOAK, VKA...)?

- **Labor:**

- Blutbild
- Crea / GFR
- Gerinnungsstatus
- Transaminasen



zumindest parallel mit
Applikationsstart
abnehmen

Patient G.S. 69 Jahre

auffällig im Initillabor bei VTE:

Hb: 6,5 mmol/l (10,47 g/dl)

(Norm: 8,7-11,2 mmol/l / 14-18 g/dl)

Hk: 0,31

(Norm: 0,39-0,49)

**• Tumordiagnostik
notwendig?**



Wann Tumorsuche?

Tab. 4.5: Umfelddiagnostik zur Suche nach Tumorerkrankungen bei venösen Thromboembolien

**Gerinnungs-
status!**

Ein rationelles Tumor-Screening in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen der gesetzlichen Krankenversicherungen)			
Für alle Patienten empfohlen		- Sorgfältige Anamnese inkl. Familienanamnese - Labor: Blutbild und maschinelles Differentialblutbild, Na, K, Ca, CRP, ALT/AST, LDH, AP, Urinstatus - Abdomen-Sonografie	
Altersabhängig zunehmendes Untersuchungsprogramm zur Krebsfrüherkennung	Alter	Männer	Frauen
	≥ 20 Jahre	-	Gynäkologische Abklärung: Gebärmutterhalsabstrich, Untersuchung der inneren und äußeren Geschlechtsorgane
	≥ 35 Jahre	Hautkrebsscreening	- Hautkrebsscreening, (HPV-Testung im Rahmen der gynäkologischen Abklärung)
	≥ 45 Jahre	Digitale rektale Untersuchung mit Abtasten der Prostata (inkl. PSA), der regionären Lymphknoten und der äußeren Genitale	
	≥ 50 Jahre	- Test auf okkultes Blut im Stuhl - Darmspiegelung (Koloskopie)	- Test auf okkultes Blut im Stuhl - Mammografie-Screening
	≥ 55 Jahre	-	Darmspiegelung (Koloskopie)
Fakultative bzw. weiterführende Diagnostik (in begründeten Verdachtsfällen)		- Labor: z.B. Eiweißelektrophorese, spezifische Tumormarker - Bildgebung: Sonografie von Schilddrüse und Lymphknoten, CT-Thorax (insbes. bei Rauchern), CT-Abdomen, ggf. PET-CT.	

Patient G.S. 69 Jahre

- **Folgediagnostik:**
 - wegen erniedrigtem Hb/Hk erfolgte nach Eingang der Laborergebnisse (am Tag 1 nach TVT-Diagnose) die stationäre Zuweisung zur endoskopischen Diagnostik (Gastros- / Coloskopie) bei V.a. gastrointestinale Blutungsquelle bzw. GI-Tumor (bislang keine Vorsorgekoloskopie erhalten)
- ergänzend Rö-Thorax und Abdomensonographie etc.

- **Wie antikoagulieren Sie
im Vorfeld der geplanten
Untersuchungen?**



Patient G.S. 69 Jahre

- **Folgediagnostik:**

- Bei Aufnahme Umstellung auf gewichtsadaptiert volltherapeutische NMH – Dosis
- Letzte NMH-Gabe auf Bitte der Endoskopiker 24h vor Endoskopie um bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit alle Optionen z.B. auch der Schlingenabtragung o.ä. zu haben.

- **War die Umstellung auf NMH notwendig?**



Eingriffsassoziiertes Blutungsrisiko

Empfehlung der EHRA zum perioperativen Management der Antikoagulation mit NOAKs

Interventions with **minor bleeding risk**

Dental interventions

Extraction of 1–3 teeth

Paradontal surgery

Incision of abscess

Implant positioning

Cataract or glaucoma intervention

Endoscopy without biopsy or resection

Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; .. .)

Interventions with **low bleeding risk** (i.e. infrequent or with low clinical impact)

Endoscopy with biopsy

Prostate or bladder biopsy

Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures, see below)

Non-coronary angiography (for coronary angiography and ACS: see Patients undergoing a planned invasive procedure, surgery or ablation section)

Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)

Interventions with **high bleeding risk** (i.e. frequent and/or with high impact)

Complex endoscopy (e.g. polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)

Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture

Thoracic surgery

Abdominal surgery

Major orthopaedic surgery

Liver biopsy

Transurethral prostate resection

Kidney biopsy

Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL)

Interventions with **high bleeding risk AND increased thromboembolic risk**

Complex left-sided ablation (pulmonary vein isolation; some VT ablations)

ACS: akutes Koronarsyndrom; ERCP: Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie; ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; VT: Ventrikuläre Tachykardie.

Steffel et al., Europace 2018

Eingriffsassoziertes Blutungsrisiko - Endoskopie

Risikostratifizierung endoskopischer Eingriffe (adaptiert an [4])

Untersuchung mit hohem Blutungsrisiko, > 1,5 % über 30 Tage

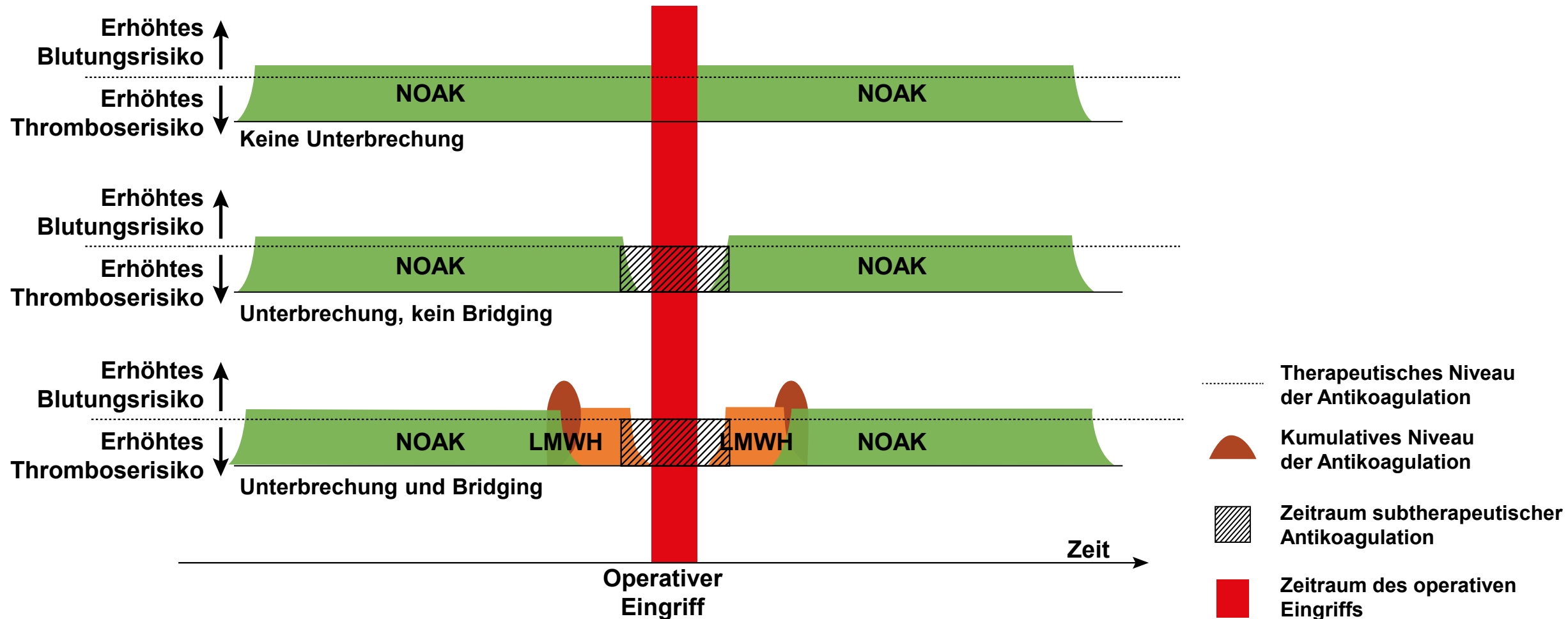
- Polypektomie > 1 cm
- endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) mit Papillotomie oder Papillektomie
- Endosonografie mit Biopsie/Intervention
- Varizen Therapie
- Dilatation/Bougierung
- perorale endoskopische Myotomie (POEM)
- endoskopische Submukosadisektion
- endoskopische Mukosaresektion
- Gastropexie, perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)
- endoskopische Blutstillung außer Argon Plasma Koagulation (APC)-Therapie
- Radiofrequenzablation (RFA), Laserablation
- therapeutische Ballonenteroskopie

Untersuchung mit niedrigem Blutungsrisiko < 1,5 % über 30 Tage

- diagnostische Endoskopie inklusive Schleimhautbiopsie
- ERCP ohne Papillotomie inklusive Stentwechsel
- Endosonografie ohne Biopsie
- Implantation von Stents im Intestinaltrakt (ohne Dilatation/Bougierung)
- diagnostische Ballonenteroskopie
- Kapselendoskopie

Aulinger et al Thrombozyten aggregationshemmer und Antikoagulanzen bei viszeralmedizinischen Eingriffen - Eine Aktualisierung
Deutsches Ärzteblatt | Jg. 119 | Heft 49 | 9. Dezember 2022

NOAKs: perioperatives Management der Antikoagulation bei elektiven Eingriffen



Für Apixaban ist nach Fachinformation vor Interventionen/Operationen ein Absetzen von mind. 24 h bei niedrigem bzw. mind. 48 h bei mittlerem bis hohem Blutungsrisiko empfohlen.

LMWH: *low molecular weight heparine*, niedermolekulare Heparine; NOAK: Nicht-Vitamin-K-Antagonist orales Antikoagulans.

Adaptiert aus Vanassche T. et al. Eur Heart J. 2014 Jul 21;35(28):1831-3

NOAC's: Perioperatives Management

Table 11 Timing of last non-vitamin K antagonist oral anticoagulant intake before start of an elective intervention

	Dabigatran		Apixaban* – Edoxaban – Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. 12 h or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–79 mL/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–49 mL/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	≥36 h	≥48 h
CrCl <15 mL/min	Not indicated		Not indicated	

Wann wieder beginnen?:

keine erhöhte p.o. Blutungsneigung:
➡ @ 6 – 8 h

erhöhte p.o. Blutungsneigung:
➡ @ 48 – 72 h

Wann wieder Wirkung?:

ca. (1) 2-4 h nach Wiederbeginn

NOAC hält bis zur Endoskopie bleiben können

risk interventions (see also Appendix 1)

and time of their intervention,

NOAC hätte bis zur Endoskopie bleiben können

Patient G.S. 69 Jahre

- **Folgediagnostik:**
 - Sicherung einer tumorösen RF im Bereich der rechten Colonflexur
 - Histologie bestätigte Malignität
 - Umfelddiagnostik/ Staging zeigte keinen Hinweis auf Metastasierung
 - Operabilität gegeben

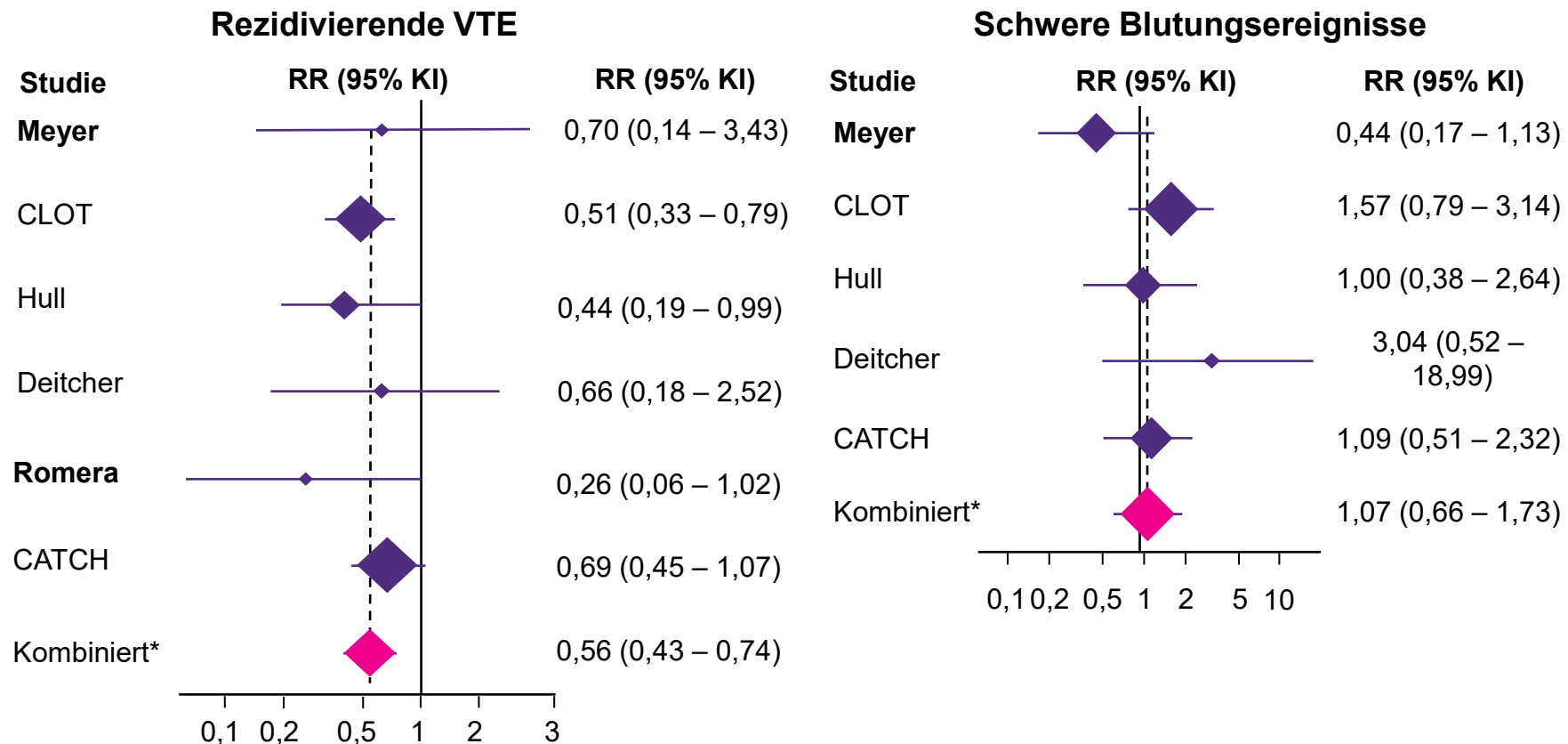
**Sonderfall tumorassoziierte
Thrombose!?**

Malignom-assoziierte Thrombosen

Wirksamkeit und Sicherheit der NMH vs. VKA

NMH als Quasi-Standard bis 2020

NMH induzieren im Vergleich zu VKA eine signifikante Risikoreduktion für rezidivierende VTE ohne signifikanten Anstieg von schweren Blutungsereignissen

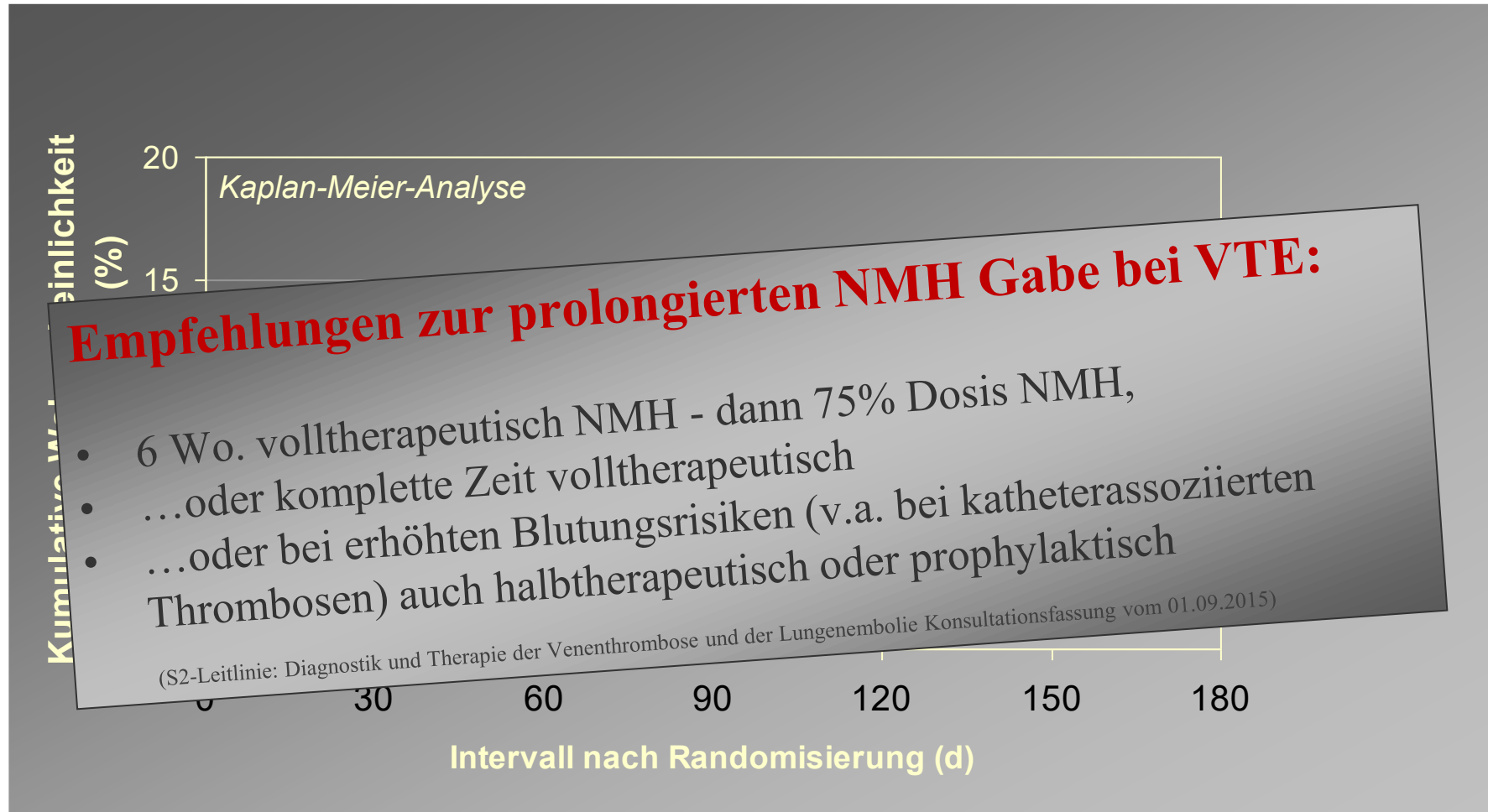


*Random-Effects-Modell

NMH: niedermolekulares Heparin, VKA: Vitamin-K-Antagonist, VTE: venöse Thromboembolie, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

CLOT - Ergebnisse – Thromboembolierrezidive

Symptomatische proximale TVT oder LE (6 Monate)



HOKUSAI VTE CANCER

Secondary Outcome – recurrent venous thromboembolism

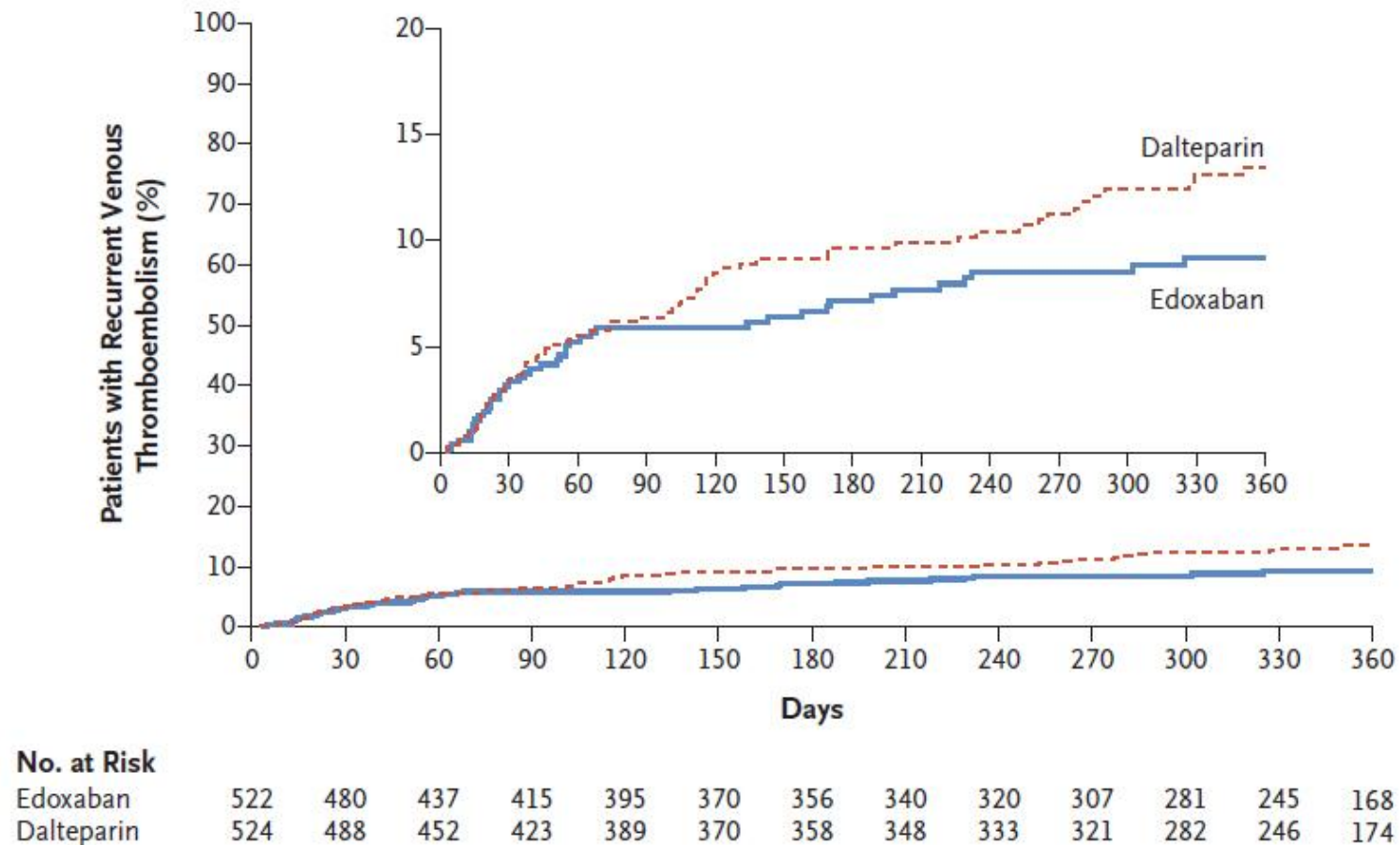


Figure 3. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates for Secondary Outcomes.

Shown are cumulative event rates for recurrent venous thromboembolism (Panel A) and major bleeding (Panel B). The insets show the same data on an enlarged y axis.

HOKUSAI VTE CANCER

Secondary Outcome – Major Bleeding

B

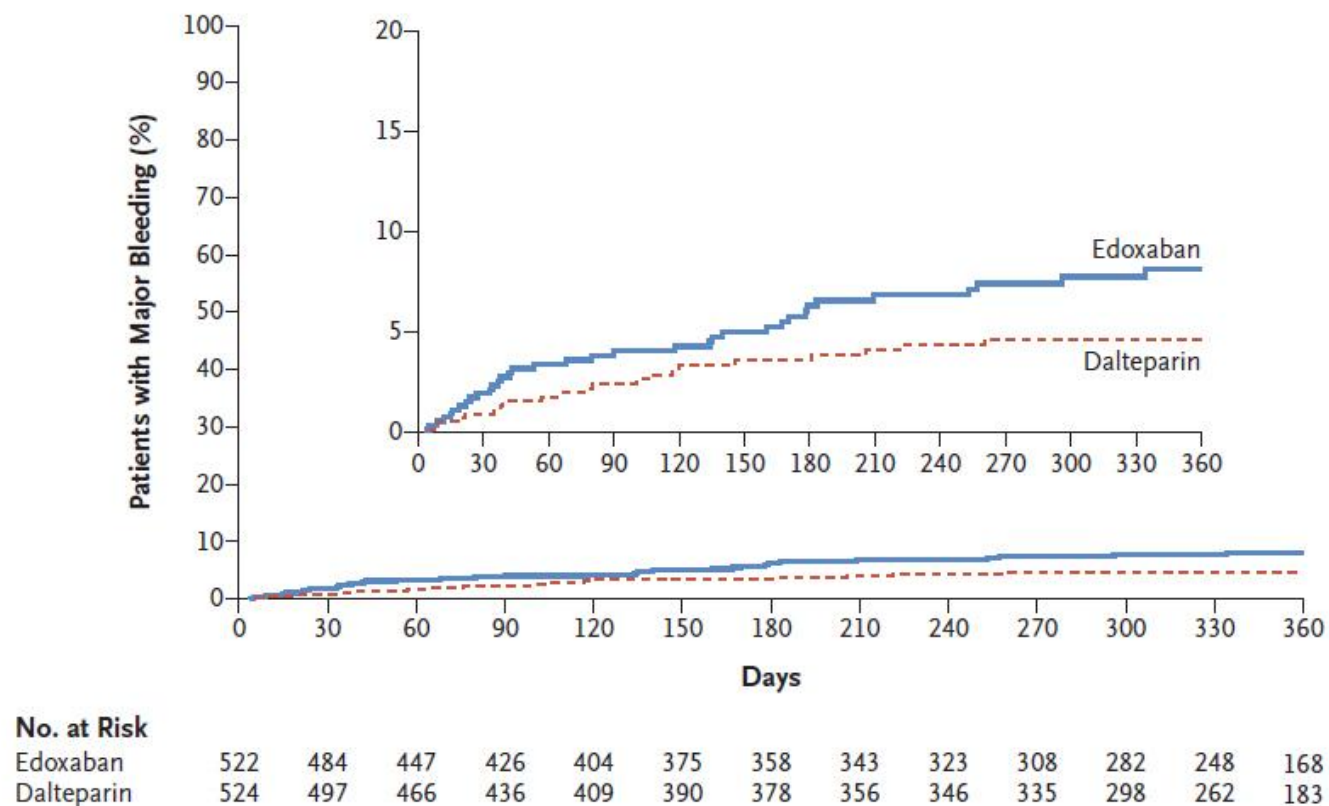
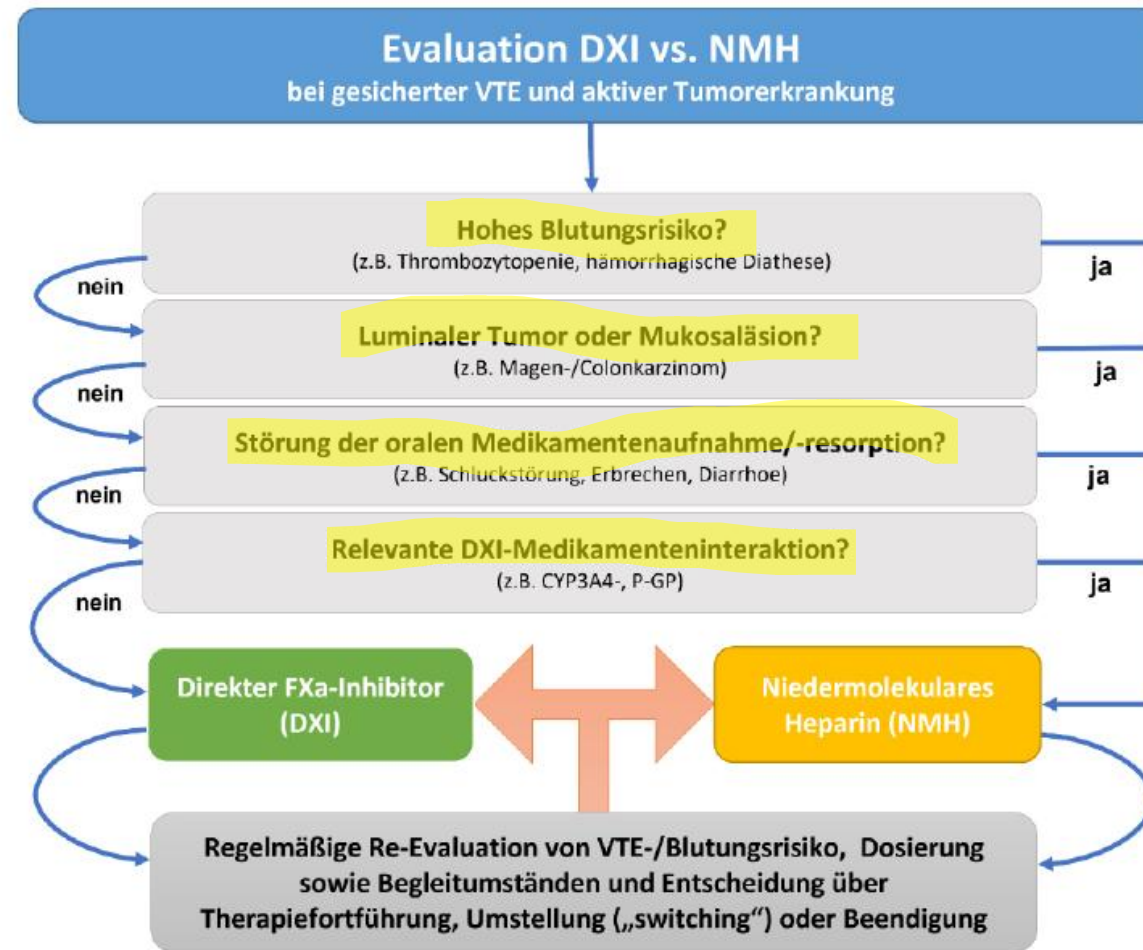


Figure 3. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates for Secondary Outcomes.

Shown are cumulative event rates for recurrent venous thromboembolism (Panel A) and major bleeding (Panel B). The insets show the same data on an enlarged y axis.

Tumorassoziierte TVT: DXI vs. NMH



Abk.: CYP = Cytochrom-P450, DXI = direkter Faktor-Xa-Inhibitor, NMH = niedermolekulares Heparin, P-GP = P-Glykoprotein, VTE = venöse thromboembolie

Abb. 6.3: Differenzialtherapie mit DXI bzw. NMH bei tumorassoziiierter VTE

Patient A.M.; 71 Jahre

- **Weitere Behandlung:**
 - initial unter adjuvanter Therapie Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen
 - daher zunächst NMH belassen
 - nach ca. 8 Wochen fehlende Toleranz und Adhärenz bzgl. der Injektionen

Onkopedia Leitlinien 2020: VTE-Therapie bei Tumorpatienten (Auszüge)

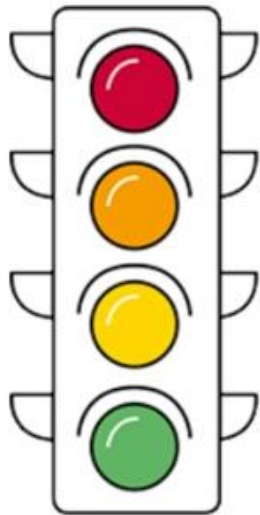
Empfehlungen zur Behandlung der akuten VTE bei Tumorpatienten

- NMH sind bei der Erhaltungstherapie effektiver als VKA und vergleichbar sicher; daher werden sie nicht nur zur Primärtherapie, sondern auch für 3 – 6 Monate (u. U. darüber hinaus) empfohlen.
- Bei Tumorpatienten zeigen die Faktor Xa-Inhibitoren im Vergleich zu NMH eine sehr ähnliche Nutzen-Risiko-Bilanz.
- Zusammenfassend kann somit die Initialtherapie von – symptomatischer und inzidenteller - VTE bei Tumorpatienten mit NMH, NMH gefolgt von Edoxaban oder primär beginnend mit Apixaban oder Rivaroxaban erfolgen.
- Zusätzlich sollte die in den DOAK-Studien bei CAT-Patienten nachgewiesene bessere Persistenz der oralen gegenüber der subkutanen Antikoagulation Berücksichtigung finden.
- Auch die im Vergleich zum NMH vermehrten Möglichkeiten der Medikamenteninteraktion sind substanzspezifisch bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.
- Im klinischen Alltag ist aufgrund der sehr ähnlichen pharmakokinetischen Kenngrößen von NMH und Faktor Xa-Inhibitoren ein Wechsel zwischen beiden Applikationsformen der Antikoagulation einfach möglich und erlaubt eine sichere und patientengerechte Antikoagulation, bei – u. U. therapiebedingten – Störungen der oralen Medikamenten-einnahme, periinterventionell und auch in anderen komplexen Situationen.

- **Wie lange würden Sie den Patienten behandeln?**



Abwägung Dosis & Dauer: „Antikoagulationsampel“



Risikofaktor bzw. Trigger bei Index-VTE	Rezidivrisiko nach Absetzen der Antikoagulation	Therapeutische Konsequenz
Persistierende starke Risikofaktoren: z.B. aktive TU-Erkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, schwere hereditäre Thrombophilie, Rezidiv-VTE (ohne starken/reversiblen RF)	hoch (> 8%/Jahr)	unbefristete Antikoagulation in Therapiedosis
Persistierende, schwache Risikofaktoren: z.B. milde Thrombophilie, chronisch entzündliche Darmerkrankung, aktive Autoimmunerkrankung, Paresen der unteren Extremitäten		individuelle Nutzen-Risikoabwägung nach 3-6 Monaten;
Spontanes VTE-Ereignis ohne Risikofaktor		bei Entscheidung zur Fortführung der Antikoagulation Nutzen-Risikoabwägung erwägen (z.B. bei „low-dose“-Therapie, Rivaroxaban „drigdosis“)
Transiente, schwache Risikofaktoren: z.B. kleiner operativer Eingriff, Beinverletzung oder -schwellung, Langstreckenreise > 6-8 h, Schwangerschaft, Wundheilungsstörungen		
Transiente, starke Risikofaktoren: z.B. OP mit Vollnarkose, Trauma mit Fraktur, KH-Aufenthalt mit Immobilisierung ≥ 3 Tage		zeitlich befristete Antikoagulation

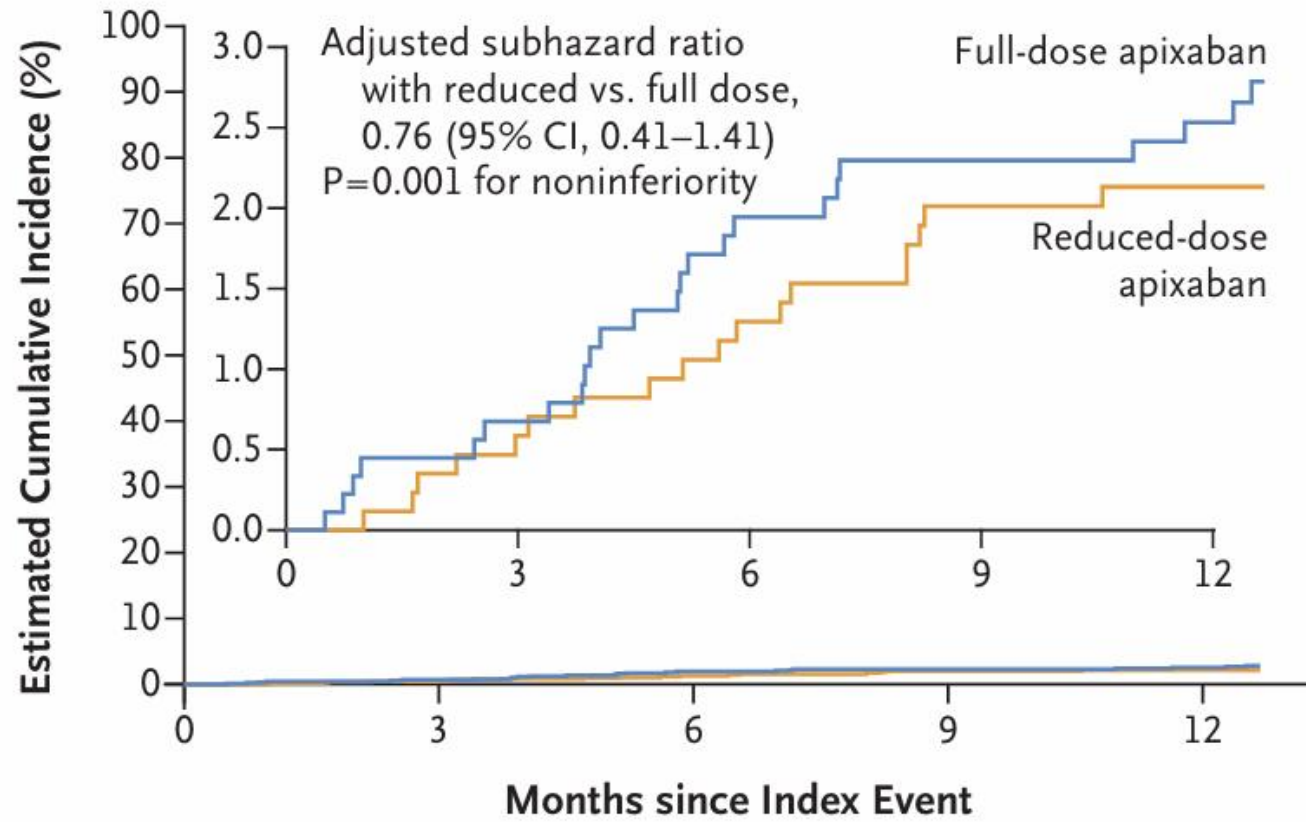
Im Grundsatz prolongierte Therapie bis zur biologischen Inaktivität / Therapiebeendigung der Tumorerkrankung

Extended Reduced-Dose Apixaban for
Cancer-Associated Venous Thromboembolism

I. Mahé,^{1,4} M. Carrier,⁵ D. Mayeur,^{6,7} J. Chidiac,¹ E. Vicaut,^{2,8} N. Falvo,^{4,9}
O. Sanchez,^{2,4,10} C. Grange,^{4,11} M. Monreal,^{12,14} J.J. López-Núñez,^{12,13,15}
R. Otero-Candellera,^{15,16} G. Le Gal,¹⁵ E. Yeo,¹⁷ M. Righini,¹⁸ H. Robert-Ebadi,¹⁸
M.V. Huisman,¹⁹ F.A. Klok,¹⁹ P. Westerweel,²⁰ G. Agnelli,²¹ C. Becattini,²¹
A. Bamias,²² K. Syrigos,²³ S. Szmit,^{24,25} A. Torbicki,²⁴ P. Verhamme,²⁶
A. Maraveyas,²⁷ A.T. Cohen,²⁸ C. Ay,²⁹ C. Chapelle,^{30,31} G. Meyer,^{2,4,*}
F. Couturaud,^{4,32,33} P. Mismetti,^{4,31,34,35} P. Girard,^{4,36} L. Bertolotti,^{4,31,34,35}
and S. Laporte,^{4,30,31} for the API-CAT Investigators†

Apixaban in reduzierter Dosis bei CAT möglich?

A Recurrent Venous Thromboembolism



2x5mg Apixa

2x2,5mg Apixa

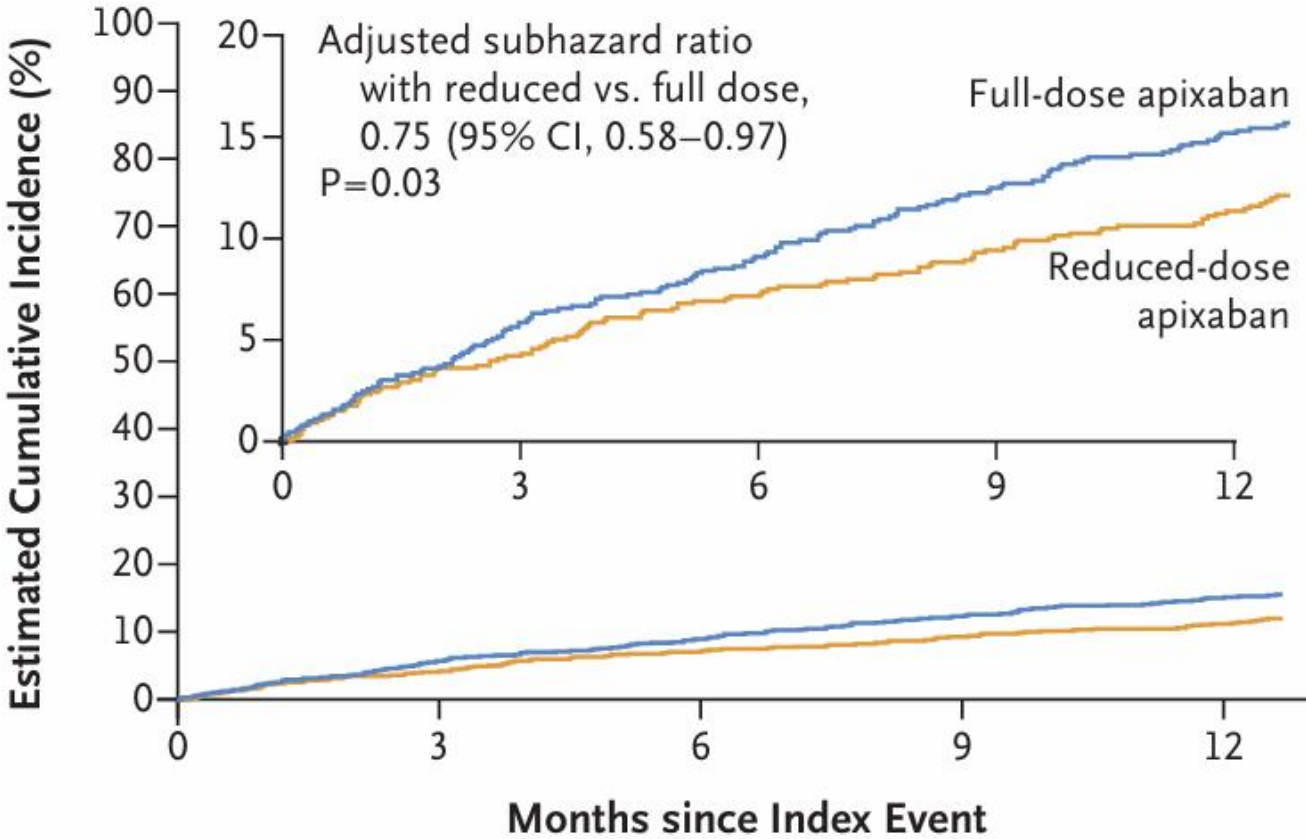
No. at Risk					
Full-dose apixaban	900	834	771	722	659
Reduced-dose apixaban	866	820	769	722	660

Extended Reduced-Dose Apixaban for
Cancer-Associated Venous Thromboembolism

I. Mahé,^{1,4} M. Carrier,⁵ D. Mayeur,^{6,7} J. Chidiac,¹ E. Vicaut,^{2,8} N. Falvo,^{4,9}
O. Sanchez,^{2,4,10} C. Grange,^{4,11} M. Monreal,^{12,14} J.J. López-Núñez,^{12,13,15}
R. Otero-Candelera,^{15,16} G. Le Gal,¹⁵ E. Yeo,¹⁷ M. Righini,¹⁸ H. Robert-Ebadi,¹⁸
M.V. Huisman,¹⁹ F.A. Klok,¹⁹ P. Westerweel,²⁰ G. Agnelli,²¹ C. Becattini,²¹
A. Bamias,²² K. Syrigos,²³ S. Szmit,^{24,25} A. Torbicki,²⁴ P. Verhamme,²⁶
A. Maraveyas,²⁷ A.T. Cohen,²⁸ C. Ay,²⁹ C. Chapelle,^{30,31} G. Meyer,^{2,4,32}
F. Couturaud,^{4,32,33} P. Mismetti,^{4,31,34,35} P. Girard,^{4,36} L. Bertolotti,^{4,31,34,35}
and S. Laporte,^{4,30,31} for the API-CAT Investigators†

Dosisreduktion bei CAT möglich?

B Clinically Relevant Bleeding



2x5mg Apixa

2x2,5mg Apixa

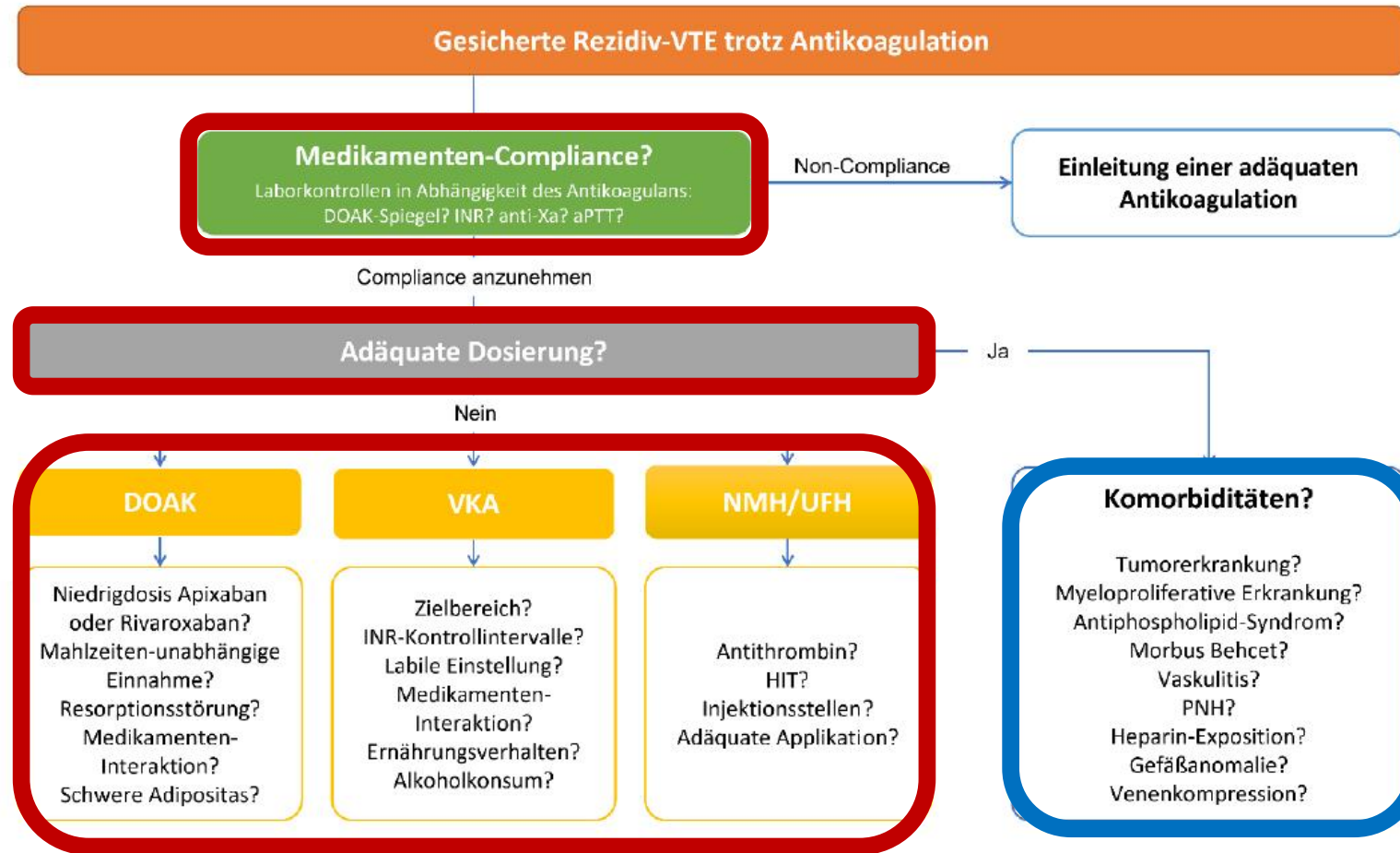
No. at Risk

Full-dose apixaban	900	796	725	682	593
Reduced-dose apixaban	866	795	736	662	619

- **Was würden Sie bei einem Rezidiv unter laufender OAK-Therapie tun?**



VTE-Rezidiv unter Antikoagulation – Ursachen?



Abk.: aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, DOAK = direktes orales Antikoagulans, HIT = Heparin-induzierte Thrombzytopenie, INR *international normalized ratio*, PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, VKA = Vitamin-K-Antagonist, VTE = venöse Thromboembolie

Abb. 6.8: Rezidiv-VTE unter Antikoagulation und mögliche Ursachen (modifiziert nach Schulman et al. (842))

VTE-Rezidiv unter Antikoagulation – was tun?

Tab. 6.6: Handlungsoptionen bei gesicherter Rezidiv-VTE unter adäquater Antikoagulation und zuverlässiger Medikamenteneinnahme

Vorbehandlung		Therapieoptionen
Keine volltherapeutische Antikoagulation	VKA: INR < 1,5	VKA mit Ziel-INR 2,0-3,0 oder Wechsel auf DOAK-Regime
	Apixaban: 2 x 2,5 mg/d	Apixaban 2 x 10 mg/d für 7 Tage, dann 2 x 5 mg/d oder Wechsel auf anderes DOAK-Regime
	Rivaroxaban: 1 x 10 mg/d	Rivaroxaban 2 x 15 mg/d für 21 Tage, dann 1 x 20 mg/d oder Wechsel auf anderes DOAK-Regime
Volltherapeutische Antikoagulation	NMH	NMH 120-125 %, (DOAK)
	VKA: INR 2,0-3,0	NMH, (NMH 120-125 %), DOAK, (VKA mit höherer Ziel-INR von 2,5-3,5 bzw. 3,0-4,0)
	DOAK	NMH, (NMH 120-125 %), Wechsel auf ein anderes DOAK-Regime, (VKA mit Ziel-INR 2,0-3,0 oder höher) (DOAK in höherer Dosierung, z.B. Apixaban: 2 x 10 mg/d, Rivaroxaban 2 x 15 mg/d)
APS	DOAK	VKA mit Ziel-INR 2,0-3,0 oder 2,5-3,5
	VKA: INR 2,0-3,0	VKA mit höherer Ziel-INR (2,5-3,5 oder 3,0-4,0) (ggf. zusätzlich ASS)
Malignom	VKA: INR 2,0-3,0	NMH oder DXI
	NMH	NMH 120-125 %, (DOAK in höherer Dosierung: Apixaban: 2 x 10 mg/d, Rivaroxaban: 2 x 15 mg/d)
	DOAK	NMH, (NMH 120-125 %), (DOAK in höherer Dosierung: Apixaban: 2 x 10 mg/d, Rivaroxaban: 2 x 15 mg/d)

Abk.: ASS = Acetylsalicylsäure, APS = Antiphospholipid-Syndrom, DOAK = direktes orales Antikoagulans, NMH = niedermolekulares Heparin, VKA = Vitamin-K-Antagonist

- **Wie würden Sie eine Port-/ZVK-Thrombose behandeln?**



ZVK-/ Portassozierte VTE

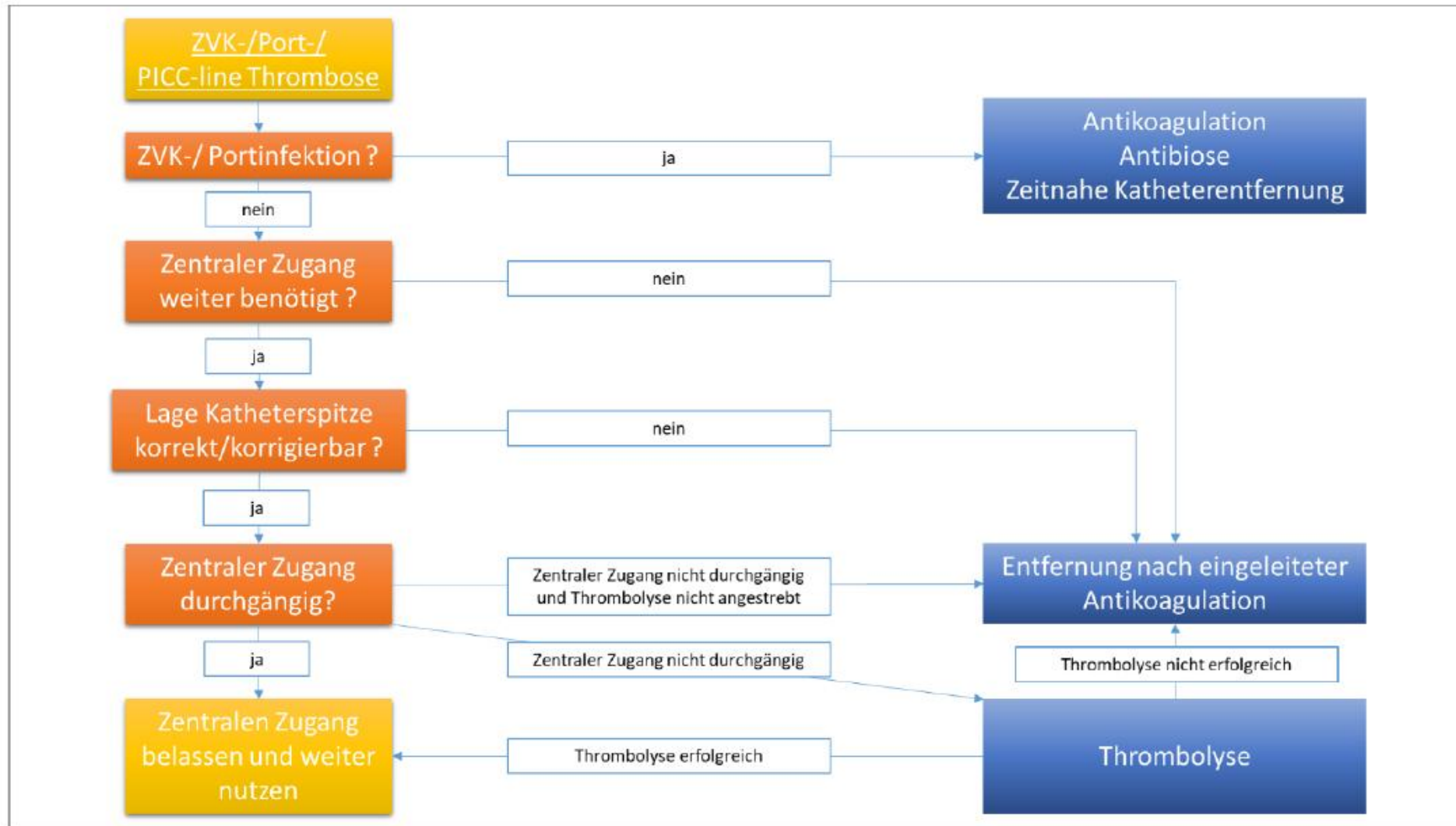


Abb. 6.5: Algorithmus zum Management zentralvenöser Zugänge bei SAVT



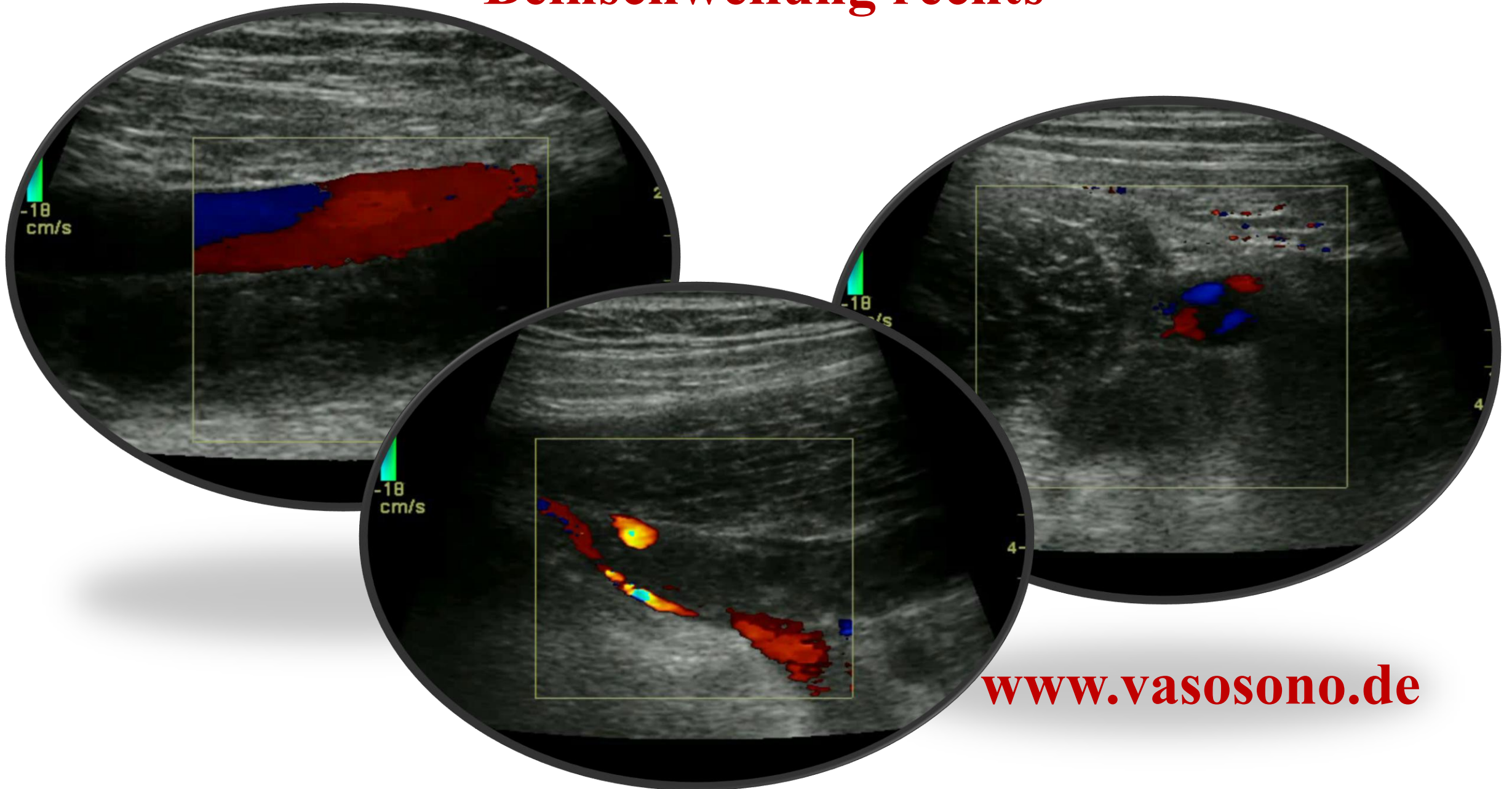
**Gibt es Alters- und
Gewichtsbeschränkungen
für den Einsatz von
oralen Antikoagulanzen?**



Pat. B.F. ♀, 13J. 46 kg

- seit 6 Monaten festen Freund
- seit 4 Monaten orales Kontrazeptivum
- seit 5 d Beinschwellung re.

Beinschwellung rechts



www.vasosono.de

Wie therapieren Sie?

EINSTEIN JUNIOR

Rivaroxaban-Dosierungsschemata für Kinder*

Zur Erzielung einer an das Körpergewicht angepassten Rivaroxaban-Dosis, die einer Erwachsenen-Dosis von 20 mg entspricht

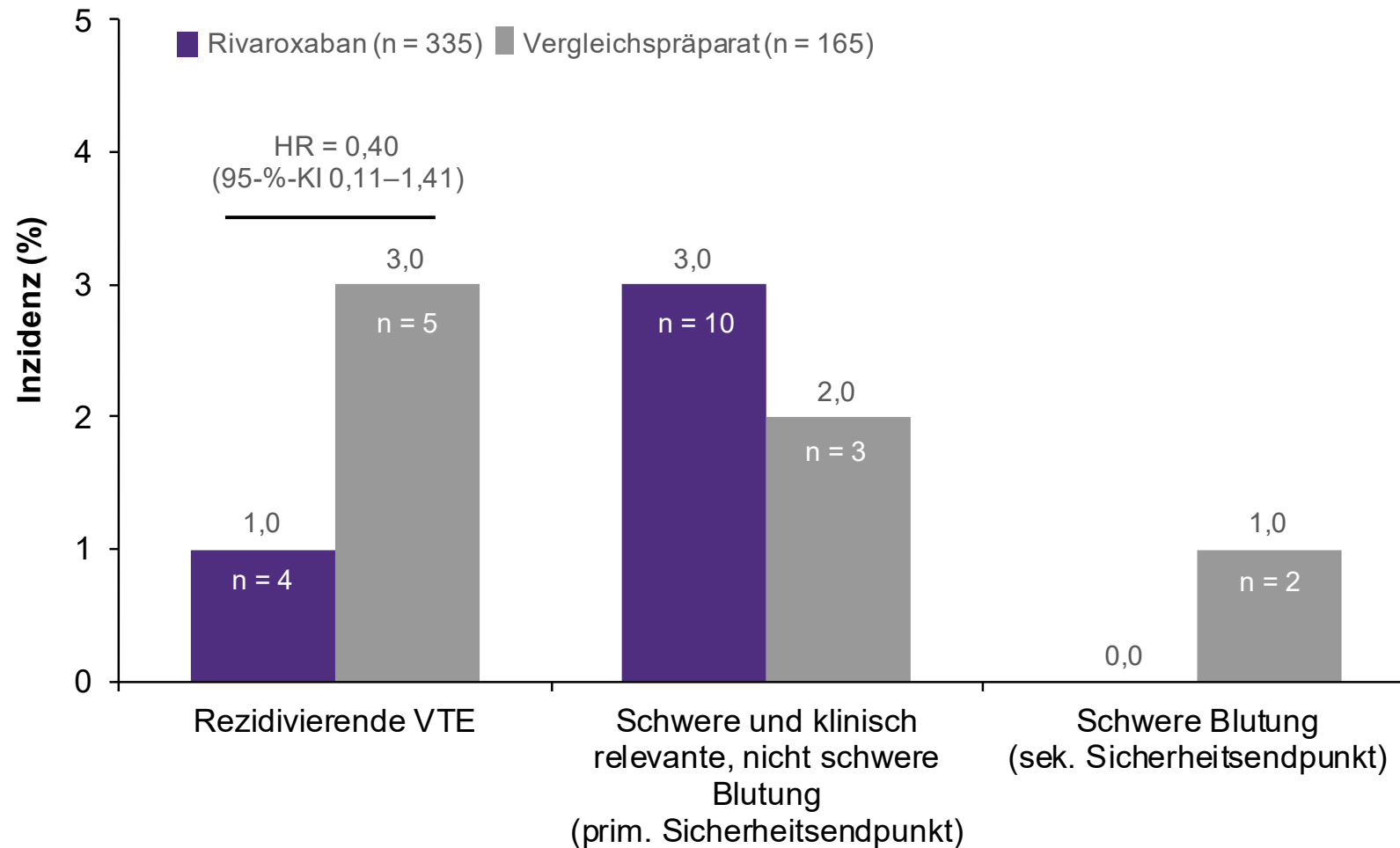
Körpergewicht (kg)		Formulierung	Schema			Tägliche Gesamtdosis
Min.	Max.		1x täglich	2x täglich	3x täglich	
2,6	< 3	Orale Suspension			0,8 mg	2,4 mg
3	< 4	Orale Suspension			0,9 mg	2,7 mg
4	< 5	Orale Suspension			1,4 mg	4,2 mg
5	< 6	Orale Suspension			1,6 mg	4,8 mg
6	< 7	Orale Suspension			1,6 mg	4,8 mg
7	< 8	Orale Suspension			1,8 mg	5,4 mg
8	< 9	Orale Suspension			2,4 mg	7,2 mg
9	< 10	Orale Suspension			2,8 mg	8,4 mg
10	< 12	Orale Suspension			3,0 mg	9 mg
12	< 20	Orale Suspension		5 mg		10 mg
20	< 30	Tablette/orale Suspension		5 mg		10 mg
30	< 50	Tablette/orale Suspension	15 mg			15 mg
≥ 50		Tablette/orale Suspension	20 mg			20 mg

EINSTEIN JUNIOR

*Auf Grundlage von klinischen Phase-I/II-Daten und Modellierung

EINSTEIN JUNIOR PHASE III

Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse



KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, VTE: venöse Thromboembolie

Apixaban auch verwendbar?

4.1 Anwendungsgebiete

Tabelle 2: Dosisempfehlung für die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg

	Tage 1 – 7		Ab Tag 8	
Körpergewicht (kg)	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis
≥ 35	10 mg, 2 × täglich	20 mg	5 mg, 2 × täglich	10 mg

Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren.

Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von < 35 kg ist die Fachinformation zu Apixaban Granulat in Kapseln zum Öffnen und Apixaban überzogenes Granulat in Beuteln heranzuziehen.

Thrombophilie

...was & wann diagnostizieren

Thrombophilieabklärung

Erstlinienparameter

Im Rahmen eines Thrombophilie-Screenings sollte nur auf Thrombophilien untersucht werden, für die ein Zusammenhang mit dem Auftreten von VTE-Ereignissen als gesichert gelten kann:

- Genanalytik auf eine **Faktor-V-Leiden-Mutation** (ggf. vorausgehende Testung auf APC-Resistenz als nicht-genetisches Screeningverfahren)
- Genanalytik auf **Prothrombin-G20210A-Mutation**
- Messung der **Antithrombin-Aktivität**
- Messung der **Protein-C-Aktivität**
- Messung der Menge an **freiem Protein S** bzw. der **Protein-S-Aktivität**
- **APS-Diagnostik** (Kriterien s. vorne)

Thrombophilieabklärung

ergänzende Parameter

Im Einzelfall können auch weitere Gerinnungsparameter sinnvoll sein:

- **Faktor VIII, Fibrinogen, D-Dimere, Prothrombinfragmente**
- Blutgruppeneigenschaften **A, B und AB**
- in begründeten Verdachtsfällen eine **JAK2V617F-Mutationsdiagnostik** zum Nachweis einer Polycythaemia vera oder essenziellen Thrombozytose,
- eine **Flowzytometrie** zum Nachweis einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)
- Bestimmung von **Homocystein** zum Nachweis einer Hyperhomocysteinämie

	Akute VTE	Heparin	VKA	NOAK
Faktor-V-Leiden-Mutation	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss
Prothrombin-G20210A-Mutation	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss
APC-Ratio (APC-Resistenz)	(?)	(?)	(↓)	↑
Antithrombin-Aktivität				
Faktor-IIIa-basierter Assay	(↓)	↓	kein Einfluss	↑ (FII-Inhibitor)
Faktor-Xa-basierter Assay	(↓)	↓	kein Einfluss	↑ (FX-Inhibitor)
Antithrombin-Antigen				
Immunologischer Assay	(↓)	↓	kein Einfluss	kein Einfluss
Protein-C-Aktivität				
gerinnungs-basierter Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	↑
chromogener Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	kein Einfluss
Protein-C-Antigen				
Immunologischer Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	kein Einfluss
Protein-S-Aktivität				
gerinnungs-basierter Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	↑
chromogener Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	kein Einfluss
Freies /Gesamt-Protein S-Antigen				
Immunologischer Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	kein Einfluss
Lupusantikoagulanzen				
DRVVT-Test	kein Einfluss	(?)	(↑)	↑↑
lupus-sensitive aPTT	kein Einfluss	(?)	(↑)	↑↑
Anti-Cardiolipin-IgG/IgM	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss
Anti-beta-2-Glykoprotein-I-IgG/IgM	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss

Abk.: VTE = venöse Thrombophilie, VKA = Vitamin-K-Antagonist, NOAK = nicht-vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans, DRVVT = Dilute Russel Viper Venom Time; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit; ↑ = falsch zu hohes Testergebnis, ↓ = falsch zu niedriges Testergebnis.

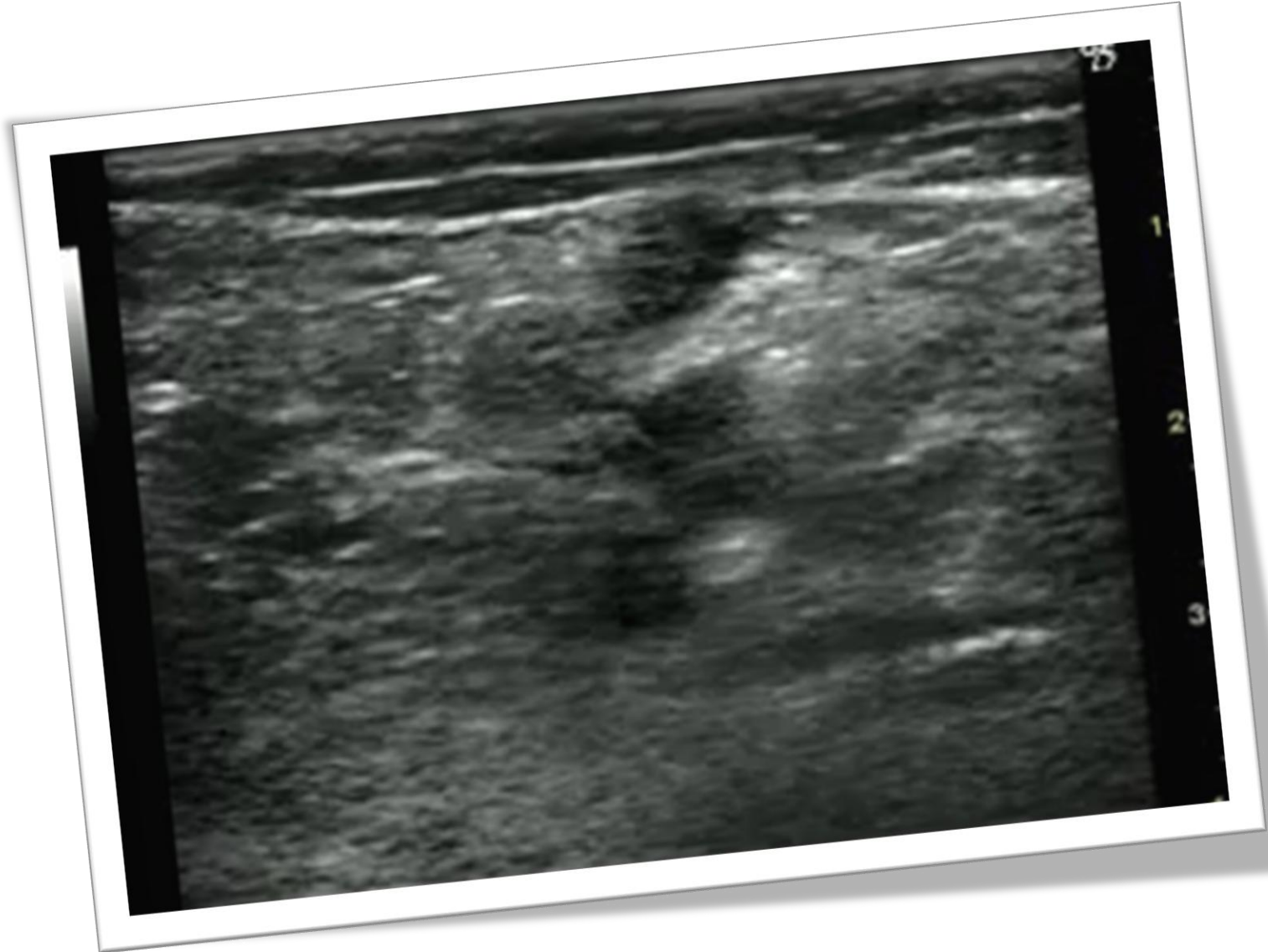
Thrombophilie-Screening und Einfluss von akuter VTE und Antikoagulanzen auf die Testergebnisse

Ein Thrombophilie-Screening sollte nicht in der Akutphase einer VTE und idealerweise nicht unter Antikoagulanzeinfluss erfolgen, sondern **in der Erhaltungsphase, wenn ein Pausieren oder Absetzen der Antikoagulation möglich ist, oder nach Beendigung der Antikoagulation.** (Empfehlungsstärke ↑↑)



Pat. C.A. ♀, 44J.

- Rötung / Schmerz am linken medialen OS/US seit 3d
- bereits Antibiotikum + ASS verordnet
- eigeninitiativ Hepathromb® erworben
- von Ehefrau „erzwungene“ Vorstellung zum Thromboseausschluss 😊



medicine » Herz & Gefäße » Besser nicht unterschätzen!

Dieser Artikel ist in der Zeitschrift „Der Allgemeinarzt“ erschienen, publiziert vom Verlag Kirchheim. Seit dem 1.1.2021 wird „Der Allgemeinarzt“ vom Verlag Universimed Deutschland GmbH herausgegeben.

M. Marshall, C. Schwahn-S

Thrombophlebitis

Besser nicht unterschätzen!



Einteilung der Thrombophlebitis superficialis

Häufigste Gewichte können folgende Formen einer entzündeten Venenentzündung abgrenzt werden (13):

- Varikophlebitis (91 %)
- Thrombophlebitis vulgaris superficialis (8,5 %)
- Thrombophlebitis saltans/integrans (1,8 %)
- oberflächliche akkrosierende Phlebitis (Morbus Möncke, orangeleuchtige Phlebitis) (0,35 %)

Einteilung der Throm...

■ Nach dem heutigen Kenntnisstand ist die oberflächliche Thrombophlebitis keine Bagatelle, sondern ein ernst zu nehmendes Krankheitsbild mit dringlicher Betreuungsindikation. Im folgenden Beitrag sollen typische Symptome, Verlaufsformen und diagnostische Maßnahmen erörtert werden.

Typischerweise ist die oberflächliche Venenentzündung eine zwar schmerzhaftes Erkrankung, die aber unter üblicher ambulanter Behandlung meist rasch und komplikationslos abheilt. Es wurde ihr daher lange keine besondere Bedeutung

Dreimal häufiger als Thromboembolie

Thrombophlebitis – Alles andere als harmlos!

Sie kommt dreimal so oft vor wie eine Thromboembolie und ist keineswegs harmlos: die Thrombophlebitis. Häufig steckt eine tiefe Venenthrombose dahinter – manchmal auch ein Karzinom. Und nicht nur die Extremitäten können betroffen sein, sondern etwa auch Thorax, Hals oder Penis.

Thrombo-/Varicophlebitis

Oberflächliche Venen-Thrombose

- OVT in zuvor nicht erkrankten Venen:
Thrombophlebitis
- OVT in varicös veränderten Venen¹
Varicophlebitis (ca. 90 % der OVT-Fälle²)
- Lokalisation einer OVT³⁻⁵
 - V. saphena magna 60–80 %
 - V. saphena parva 10–20 %
 - Seitenäste 10–20 %
 - bilateraler Befall in 5–10 % der Fälle

Komplikationen einer OVT

- ▶ Bis zu **25 %** weisen bereits bei Erstvorstellung eine TVT auf.²⁻⁴
- ▶ Bis zu **15 %** entwickeln eine TVT.¹
- ▶ Bis zu **4–5 %** weisen bei Erstvorstellung eine symptomatische LE auf.²⁻⁴

Daher nicht nur klinische Diagnostik, sondern duplexsonographische Abklärung:



Thrombus der Vena
saphena magna:
weit über klinisch
auffälliges Areal nach
proximal hin ausgedehnt

- **Wie therapieren?**

- NMH / UFH?

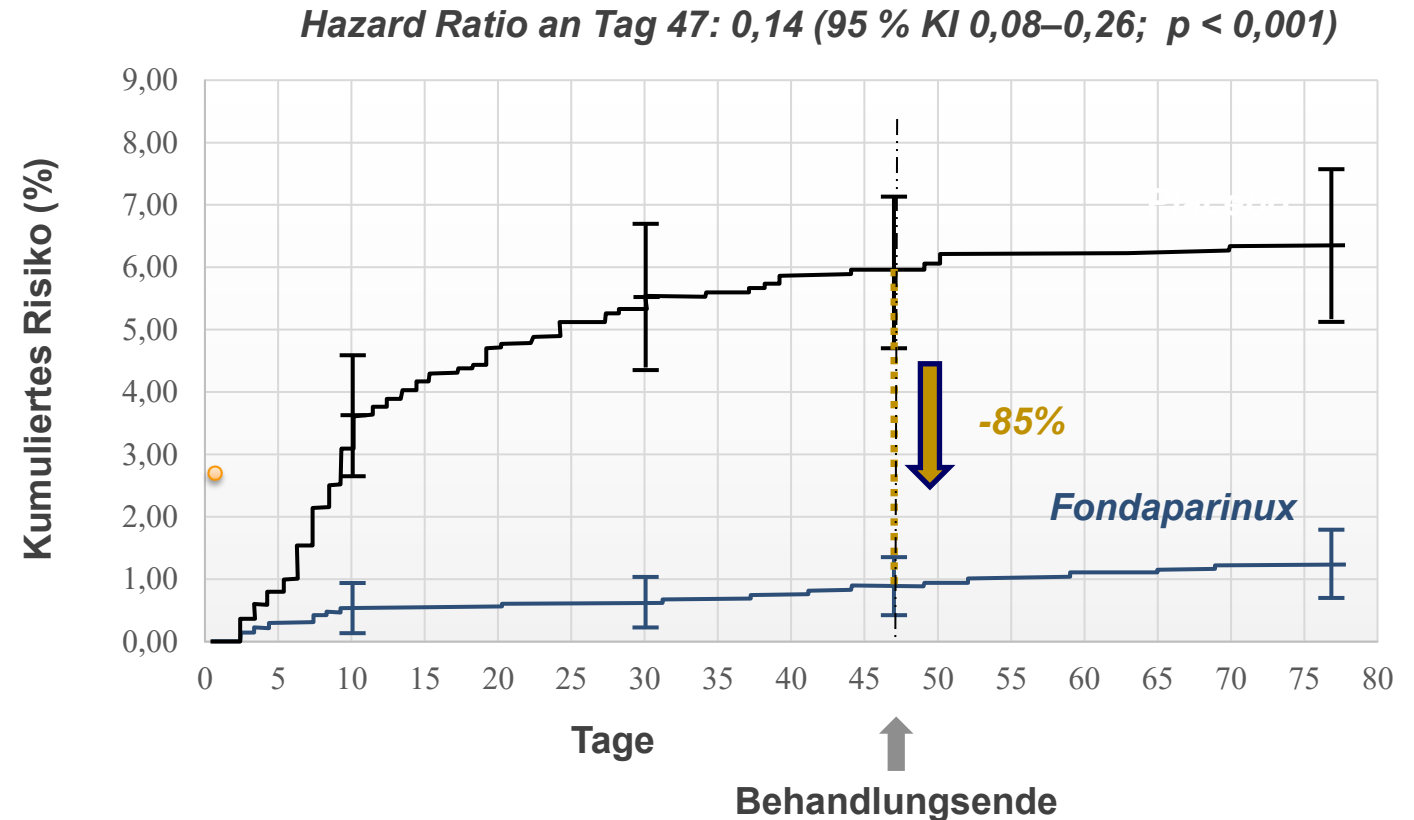
- Fondaparinux?

- NOAC?



CALISTO: Wirksamkeit von Fondaparinux vs. Placebo¹

- Der Wirksamkeitsendpunkt wurde durch Fondaparinux von 5,9 % auf 0,9 % signifikant reduziert.¹
- Die gute Wirksamkeit einer nur prophylaktischen Fondaparinux-Dosis könnte auch auf die lange Therapiedauer von 45 Tagen zurückzuführen sein.²
- Die Ergebnisse der CALISTO-Studie sind leitlinienrelevant.³

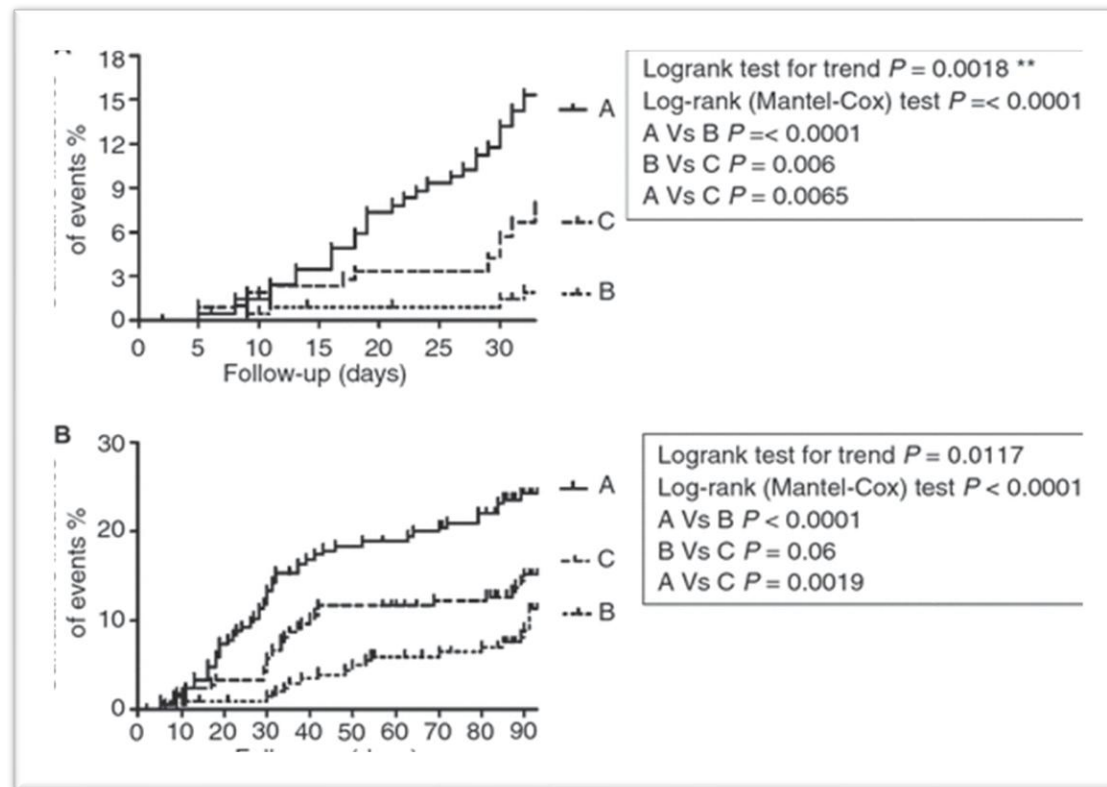


Fondaparinux konnte die symptomatischen Ereignisse signifikant um 85 % reduzieren.

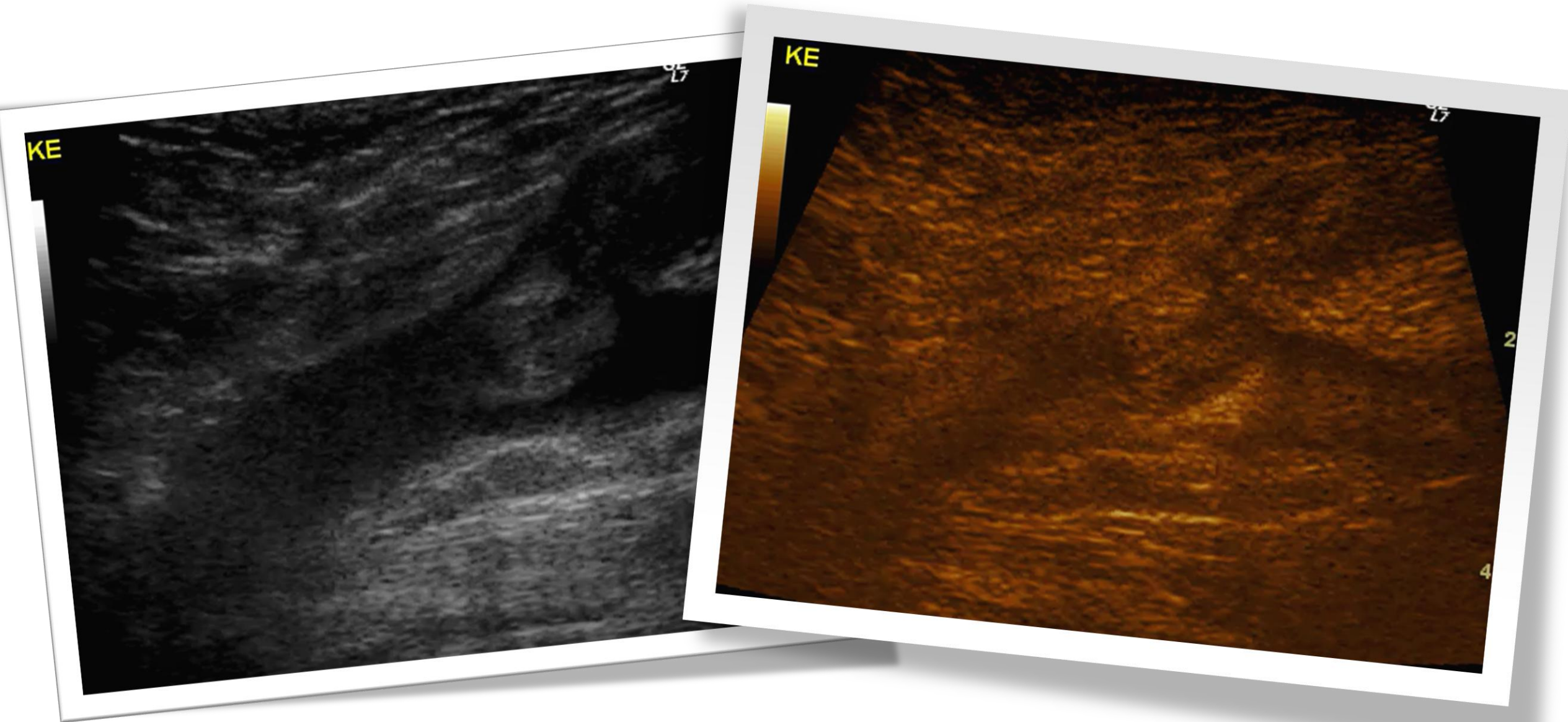
1. Decousus H et al. N Engl J Med 2010; 363:1222-1332; 2. Bauersachs RM. Dtsch Med Wochenschr 2021; 146:1237-1242; 61:9-82;
2. 3. Hach-Wunderle V et al. VASA 2016; 45:1-48

Thrombophlebitis

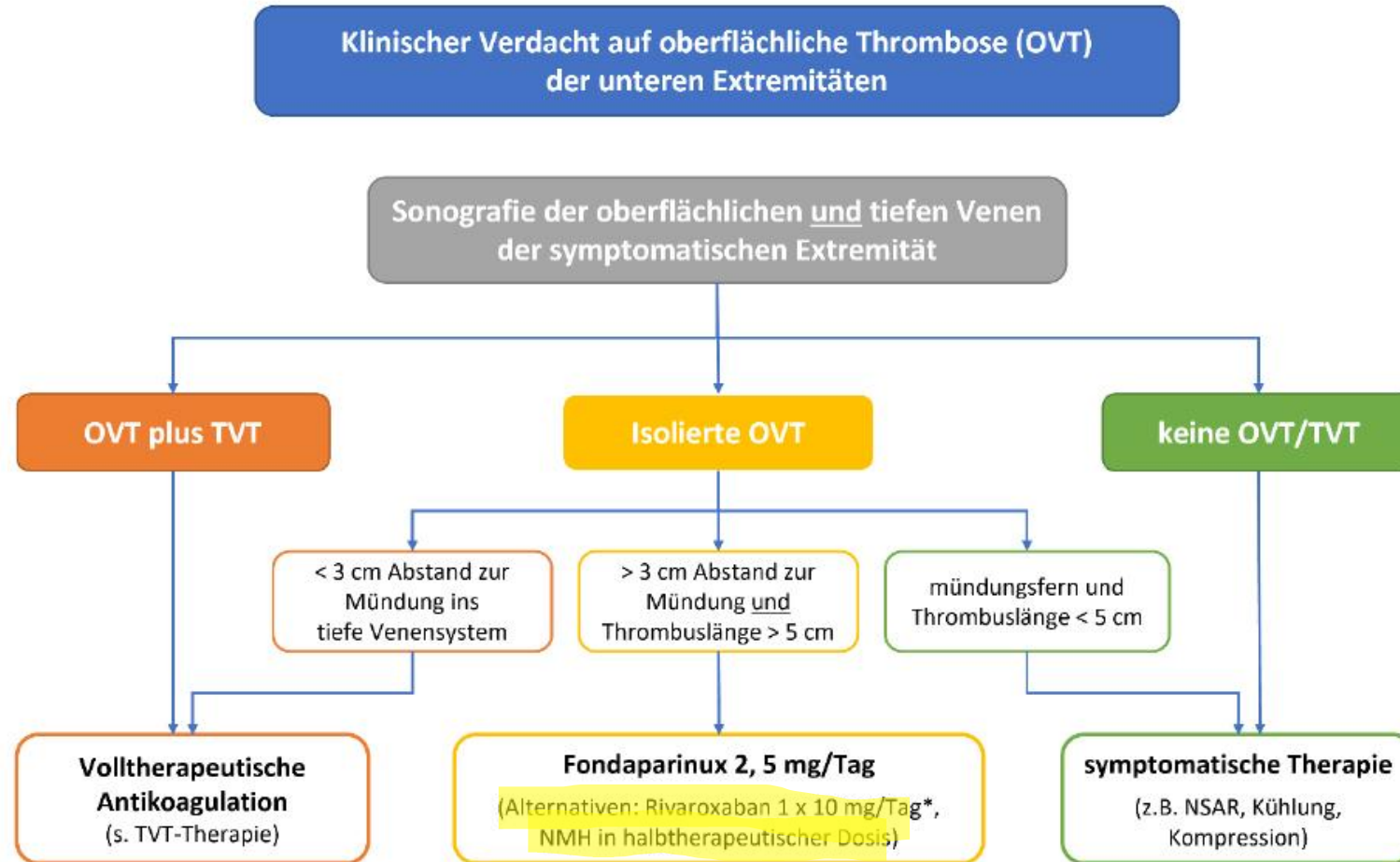
- **STEFLEX-Studie:** halb- oder volltherapeutische Gabe eines NMH reduziert Gefahr konsekutiver VTE's vs. Prophylaxedosis
 - A Parnaparin 8500 UI aXa o.d. for 10 days followed by placebo for 20 days (intermediate dose of LMWH for 10 days).
 - B Parnaparin 8500 UI aXa o.d. for 10 days followed by 6400 UI aXa once daily for 20 days (intermediate dose of LMWH for 30 days).
 - C Parnaparin 4250 UI aXa o.d. for 30 days (prophylactic dose of LMWH for 30 days).



**OVT mit Annäherung <3 cm oder Progression über Crossen:
behandeln wie TVT**



Thrombo-/Varicophlebitis (OVT)



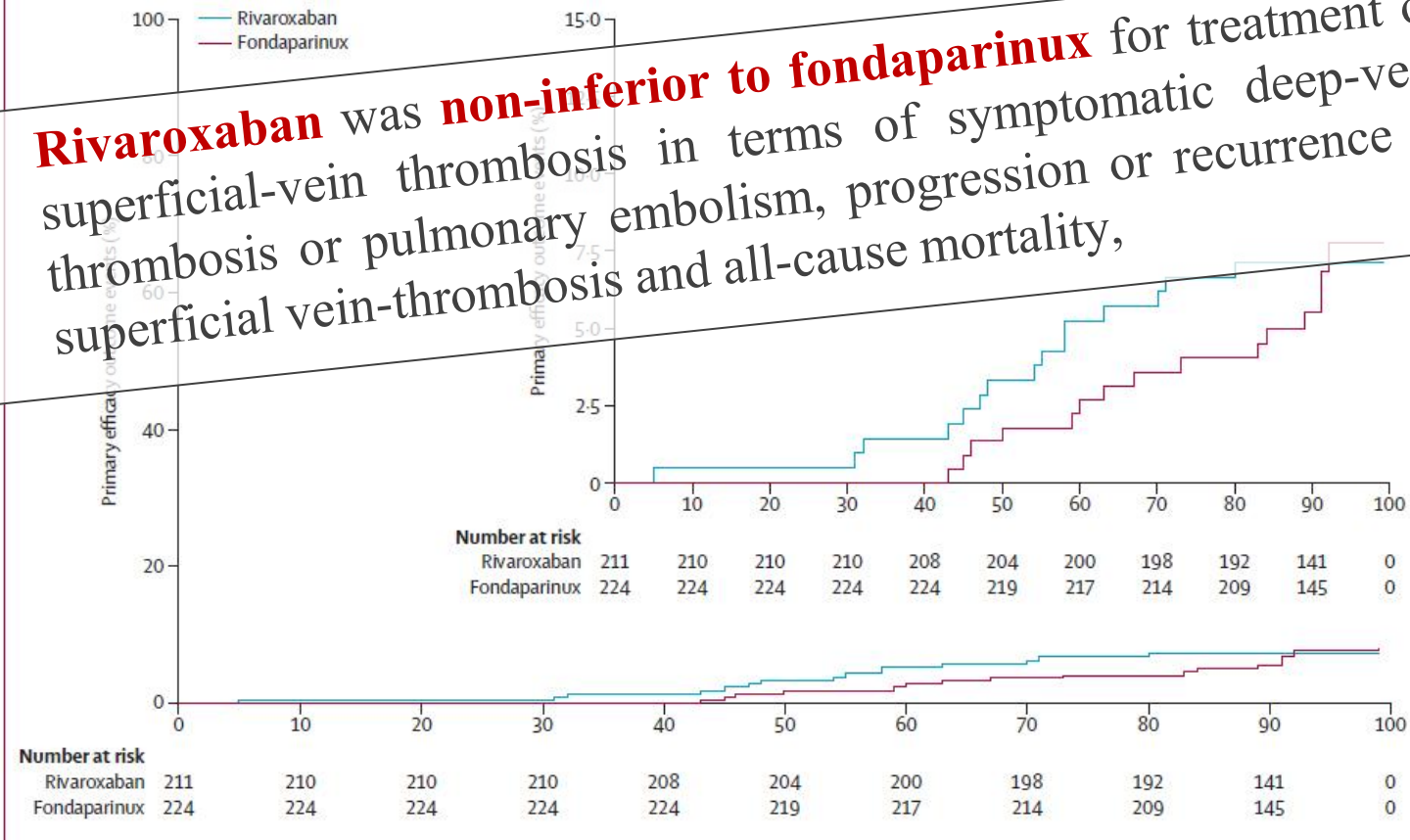
* Off-Label-Use. Abk.: NMH = niedermolekulares Heparin; NSAR = nicht-steroidale Antiphlogistika; OVT = oberflächliche Venenthrombose; TVT = tiefe Venenthrombose

Abb. 6.7: Management der akuten oberflächlichen Venenthrombose (OVT) der unteren Extremitäten

SURPRISE

Rivaroxaban vs. Fondaparinux bei „SVT“

- **Rivaroxaban** was **non-inferior to fondaparinux** for treatment of superficial-vein thrombosis in terms of symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism, progression or recurrence of superficial vein-thrombosis and all-cause mortality,

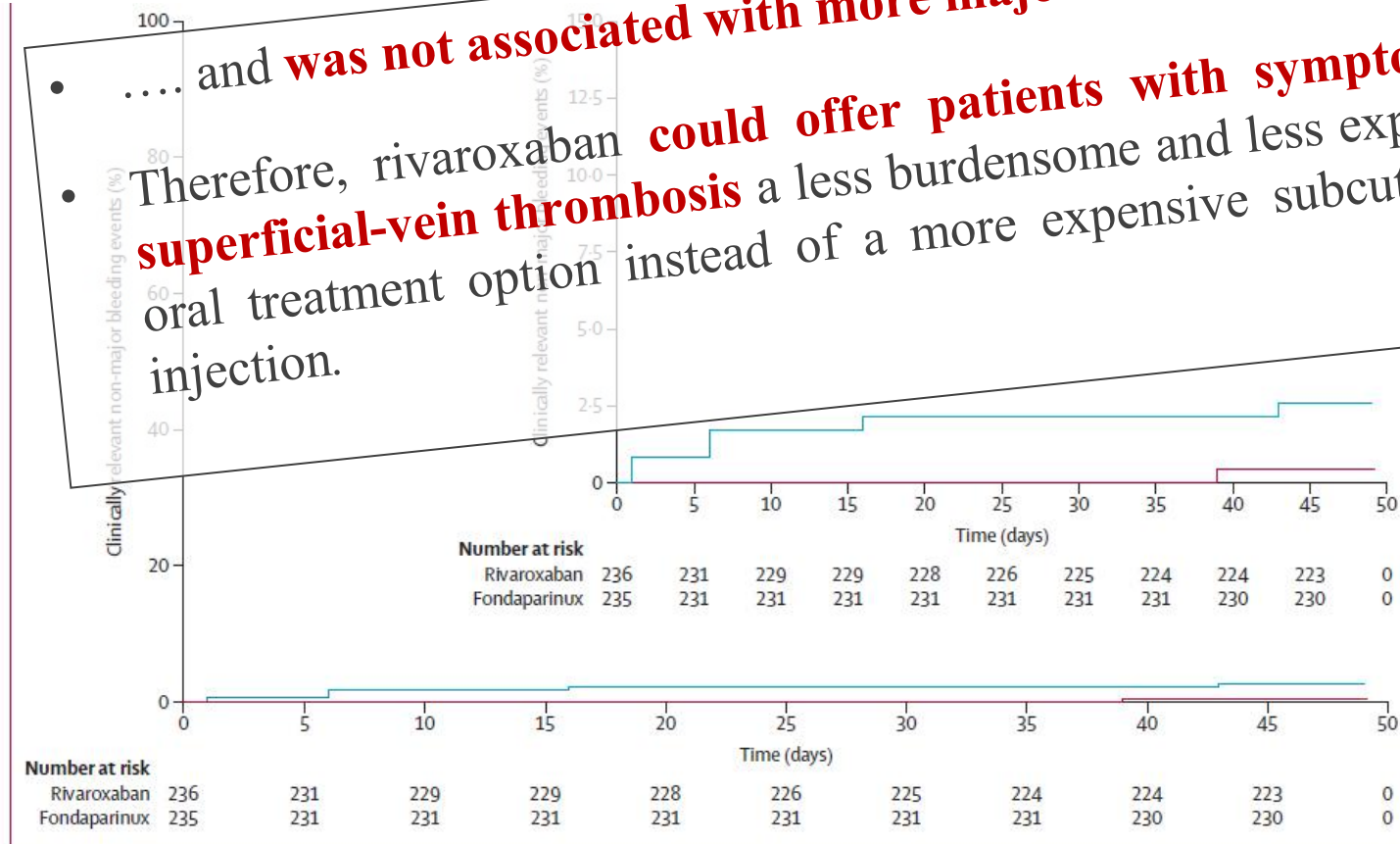


- Effektivität

SURPRISE

Rivaroxaban vs. Fondaparinux bei „SVT“

- and **was not associated with more major bleeding.**
- Therefore, rivaroxaban **could offer patients with symptomatic superficial-vein thrombosis** a less burdensome and less expensive oral treatment option instead of a more expensive subcutaneous injection.



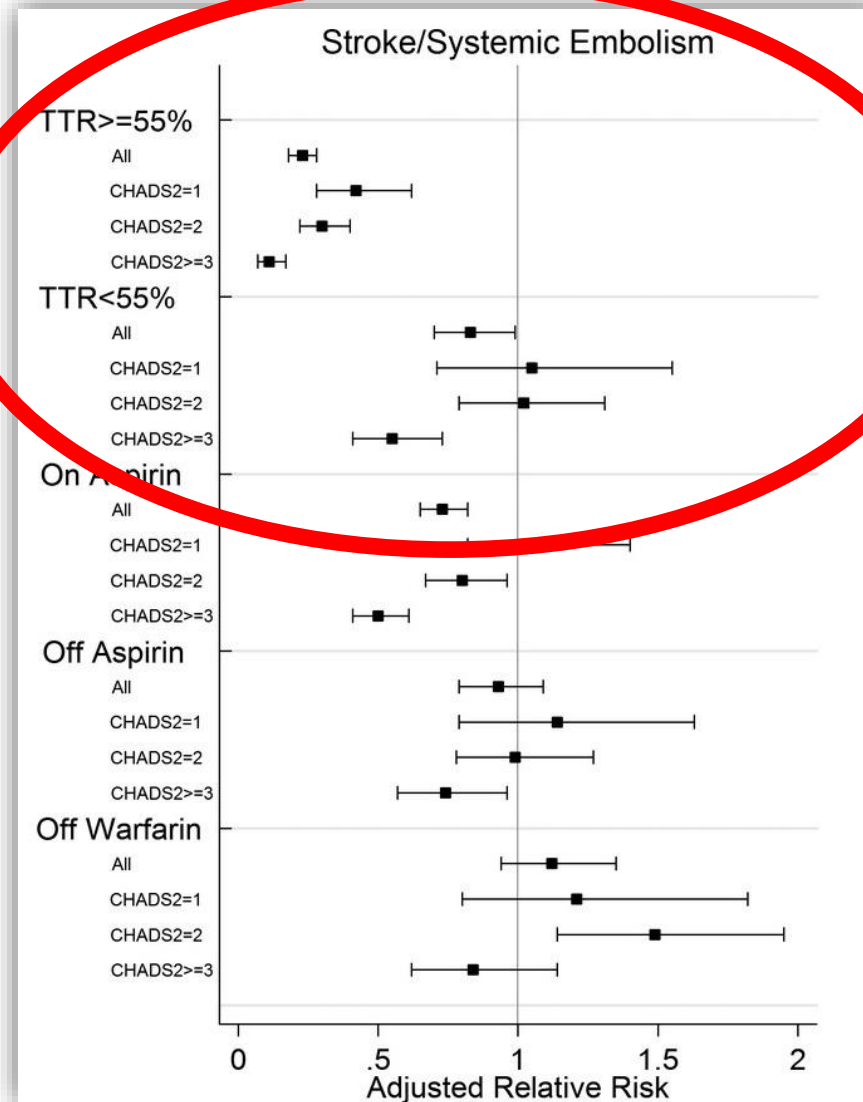
- Sicherheit

1x1 der Antikoagulation
Was **i**st **n**och **z**u **e**rwähnen?

VKA? – TTR!

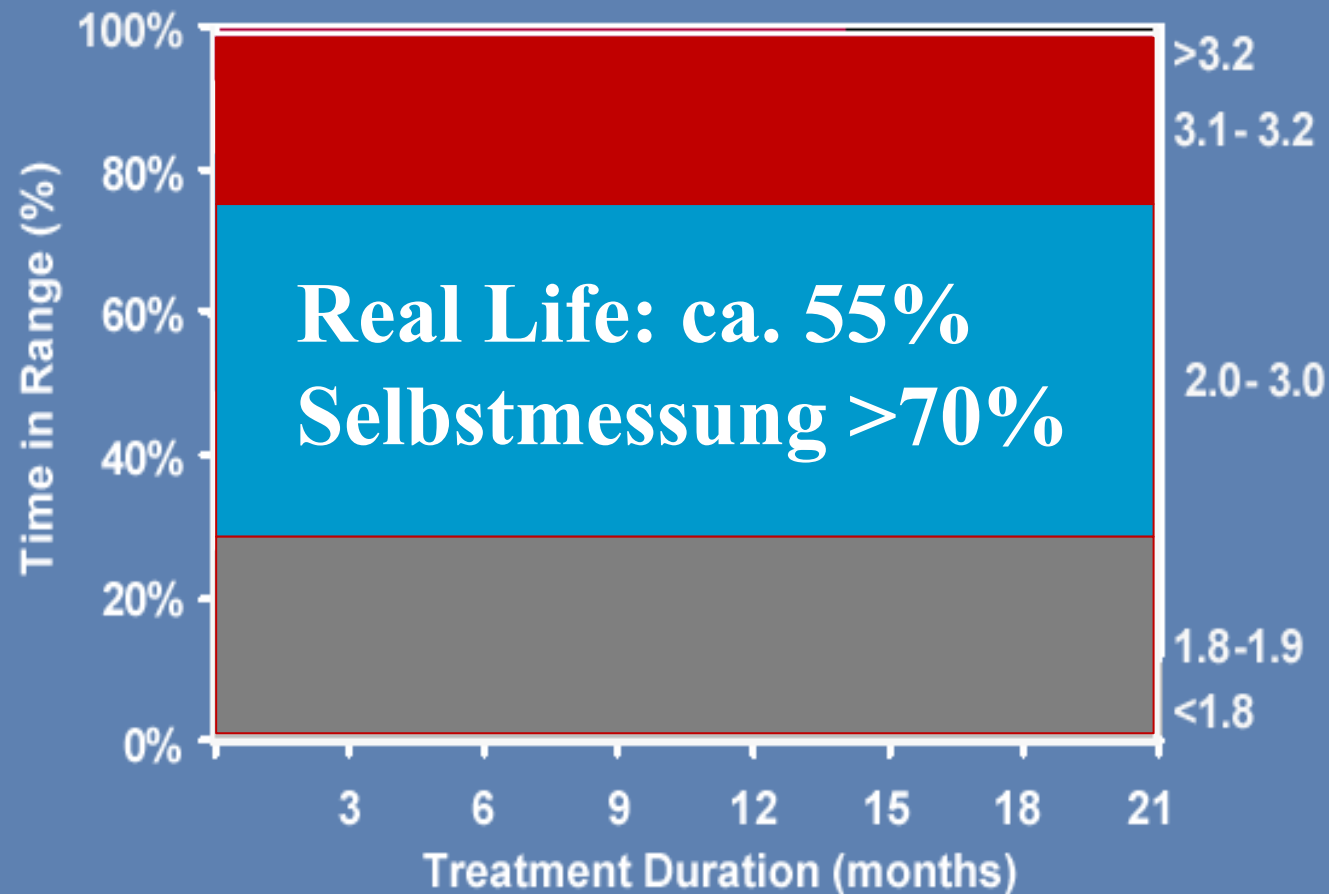
TTR

percentage time in therapeutic range



Quality of Warfarin Control

International Normalized Ratio



SPORTIF II

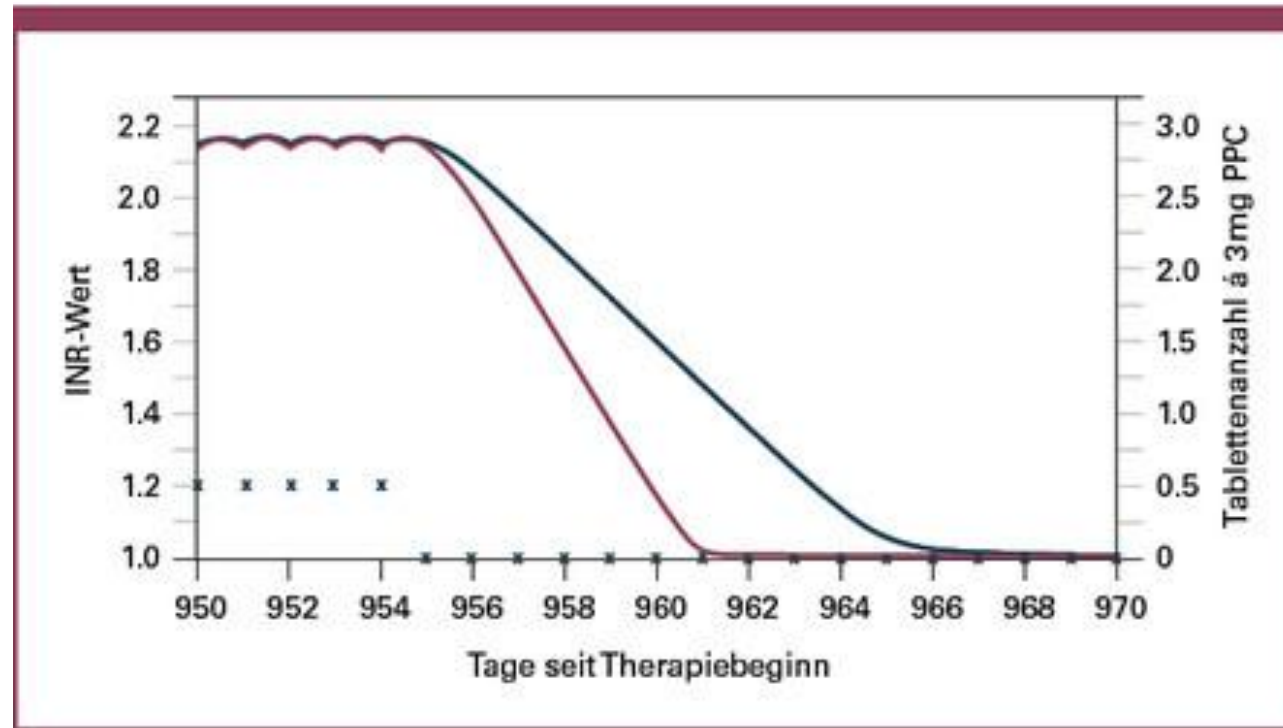
Petersen P, Grind M, Adler J, SPORTIF II Investigators. Ximalagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41(9):1145-51.

Dosierung von VKA
... was muss man wissen?

Dosierungsprobleme der VK-Antagonisten

- **Polymorphismen des Stoffwechsels**
(Allel im Gen der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase - **VKORC1** - Allele im Zytochrom P450 Gen **CYP2C9**)
- initiale Hyperkoagulabilität
- verzögerte INR-Antworten auf Dosiskorrekturen und Störfaktoren
- schwierige Abgrenzung häufiger, zufälliger Einzelabweichungen vom Beginn eines Trends
- Scheintrends bei zu großen Messintervallen
- prolongierte Auswirkung einmaliger Dosierungsfehler und Störfaktoren
- scheinbar bestätigte Dosiskorrekturen der Erhaltungsdosis bei Folgemessungen als Beginn eines „Ping-Pong-Effektes“
- multiple Interaktionen:
pharmakologisch + Lebensstil/Ernährung
- hohe Plasma-EW-Bindung
- Zusammentreffen mehrerer Störungen

Dosierungsprobleme der VK-Antagonisten



- „Auslaufkurven“ – d.h. INR-Senkung nach Pausierung oder Dosisreduktion extrem variabel (Problem bei Bridging z.B.)

Dosierungsprobleme der VK-Antagonisten

- **Polymorphismen des Stoffwechsels**
(Allel im Gen der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase - VKORC1 - Allele im Zytochrom P450 Gen CYP2C9)
- **initiale Hyperkoagulabilität**
- verzögerte INR-Antworten auf Dosiskorrekturen und Störfaktoren
- schwierige Abgrenzung häufiger, zufälliger Einzelabweichungen vom Beginn eines Trends
- Scheintrends bei zu großen Messintervallen
- prolongierte Auswirkung einmaliger Dosierungsfehler und Störfaktoren
- scheinbar bestätigte Dosiskorrekturen der Erhaltungsdosis bei Folgemessungen als Beginn eines „Ping-Pong-Effektes“
- multiple Interaktionen:
pharmakologisch + Lebensstil/Ernährung
- hohe Plasma-EW-Bindung
- Zusammentreffen mehrerer Störungen

initiale Hyperkoagulabilität: Verlauf der Stroke-Ereignisrate

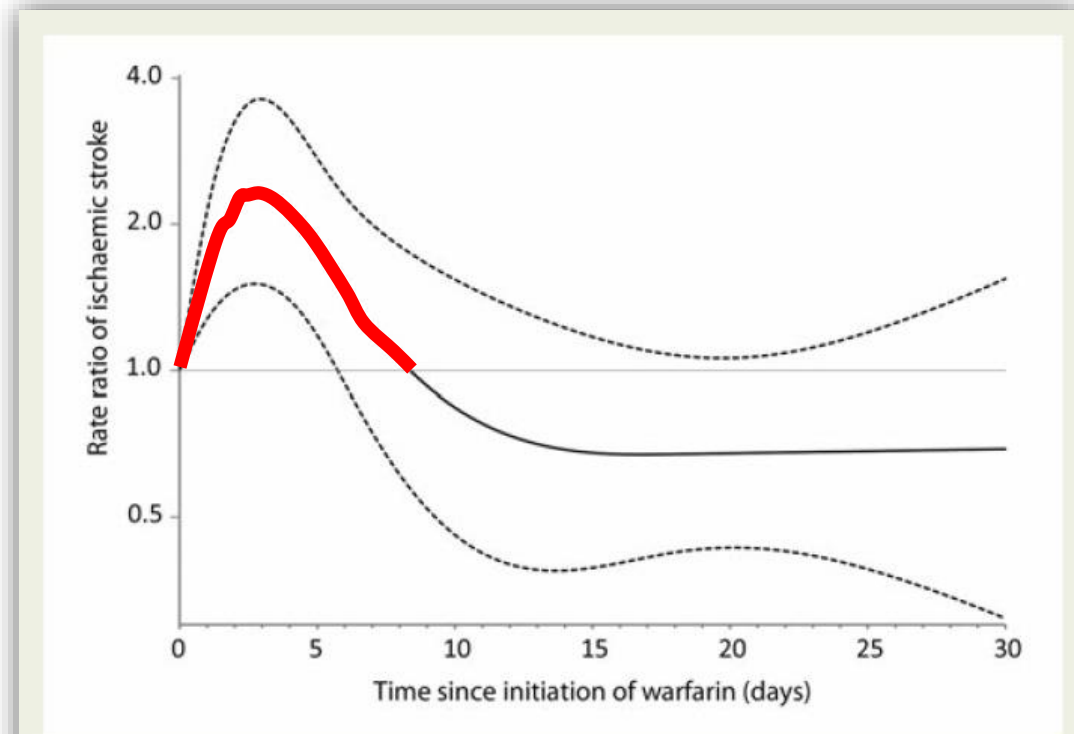
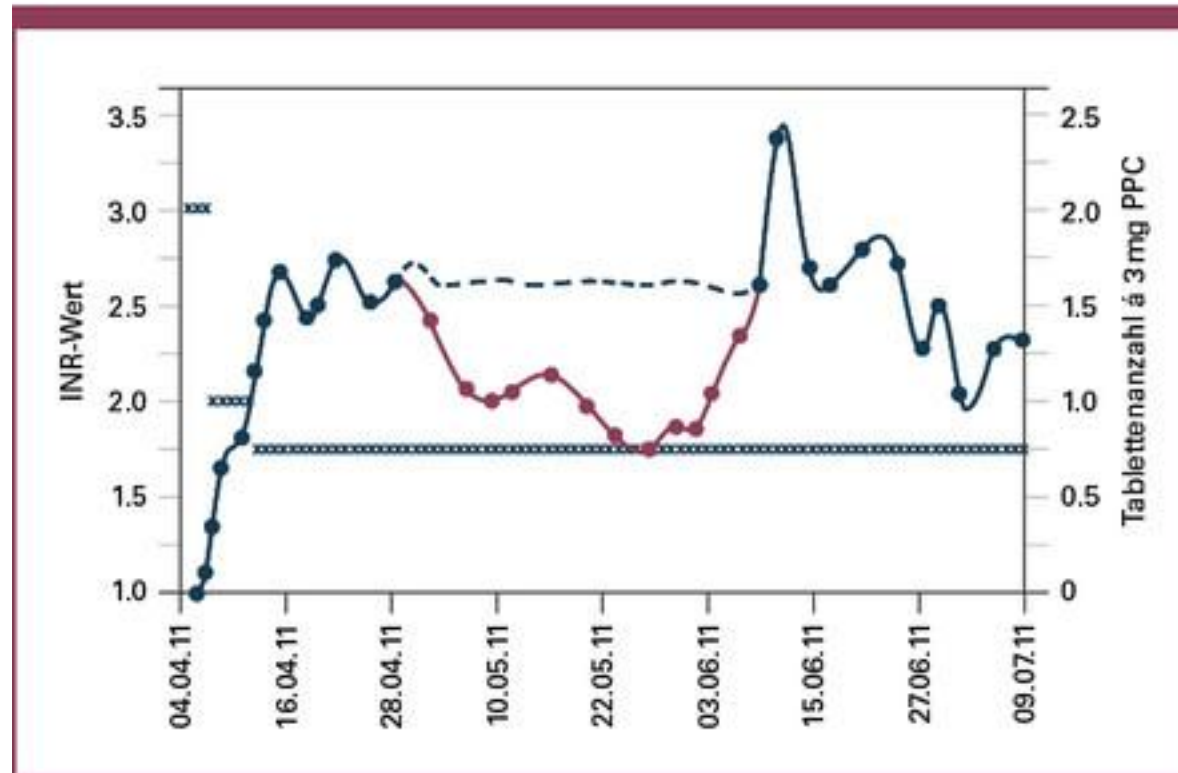


Figure 2 Smooth cubic spline curve of the adjusted rate ratio of ischaemic stroke (solid line) and 95% confidence limits (dashed lines) as a function of the time since initiation of warfarin.

Dosierungsprobleme der VK-Antagonisten

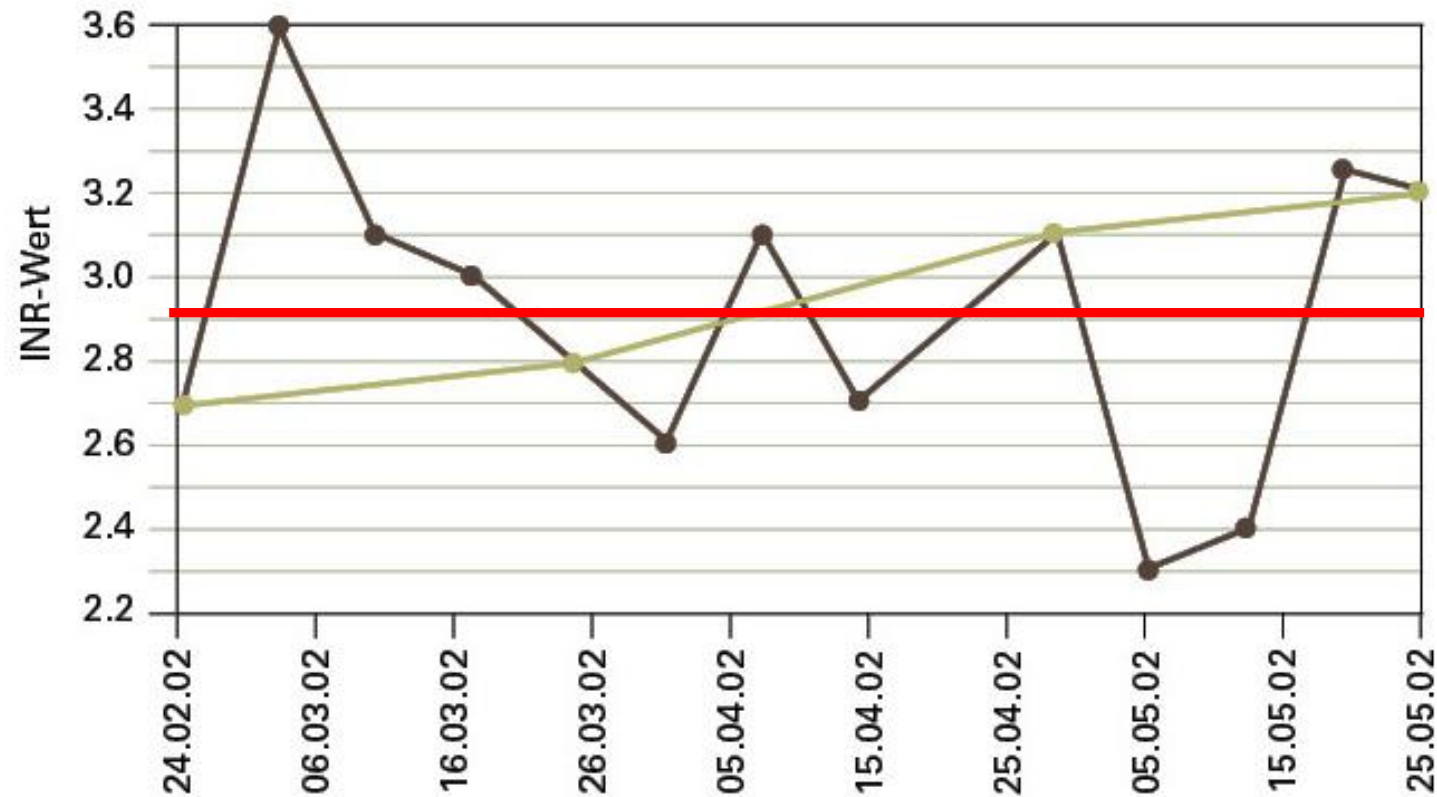
- Polymorphismen des Stoffwechsels
(Allel im Gen der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase - VKORC1 - Allele im Zytochrom P450 Gen CYP2C9)
- initiale Hyperkoagulabilität
- **verzögerte INR-Antworten** auf Dosiskorrekturen und Störfaktoren
- schwierige Abgrenzung häufiger, zufälliger **Einzelabweichungen** vom Beginn eines Trends
- **Scheintrends** bei zu großen Messintervallen
- **prolongierte** Auswirkung einmaliger Dosierungsfehler und Störfaktoren
- scheinbar bestätigte Dosiskorrekturen der Erhaltungsdosis bei Folgemessungen als Beginn eines „**Ping-Pong-Effektes**“
- multiple Interaktionen:
pharmakologisch + Lebensstil/Ernährung
- hohe Plasma-EW-Bindung
- **Zusammentreffen mehrerer Störungen**

Dosierungsprobleme der VK-Antagonisten



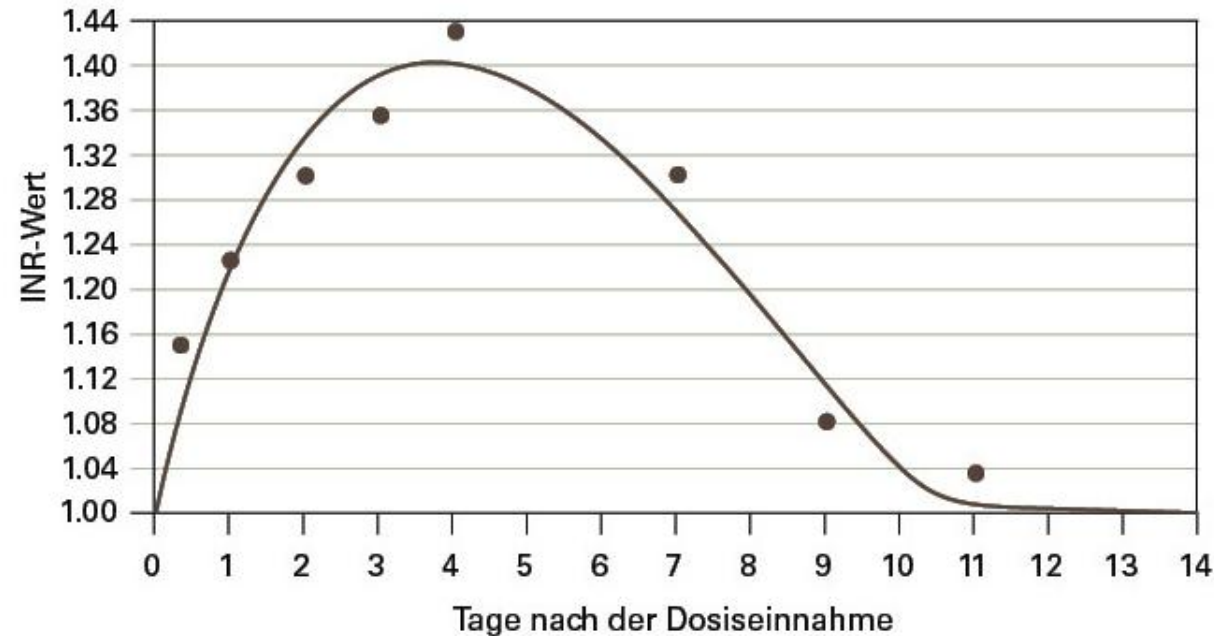
- es existieren passagere Abweichungen des Ansprechens: sollten ggf. mit einzelnen Korrekturdosen und nicht sofort mit Änderung der Erhaltungsdosis beantwortet werden

Dosierungsprobleme der VK-Antagonisten



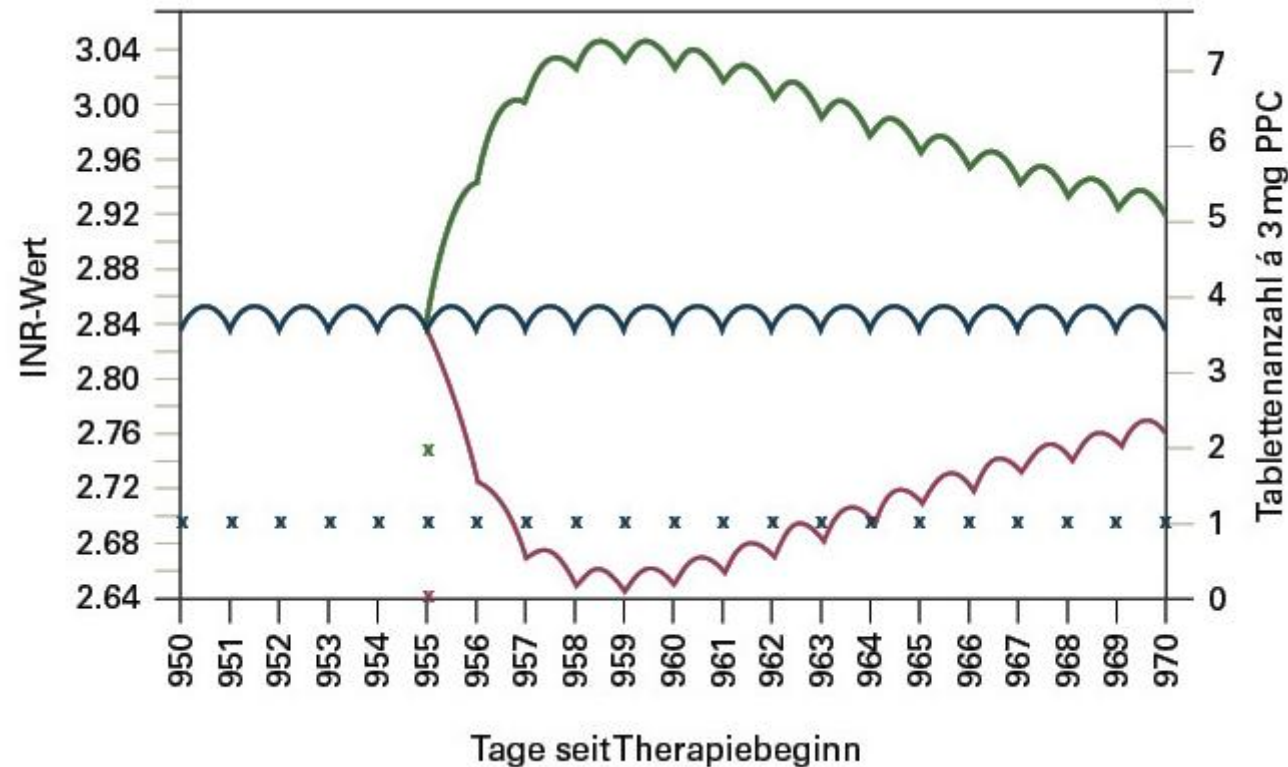
- bei großen Untersuchungsintervallen (4 Wochen) werden „Scheintrends“ vorgetäuscht, die sich bei engmaschigerer Überwachung nicht bestätigen - **FEHLKORREKTUR**

Dosierungsprobleme der VK-Antagonisten



- **maximale INR-Abweichung (Reaktion) erst am 3.-5. Tag (nach hier einmaliger Phenprocoumon – Einnahme) – verzögerte Reaktionen auf Dosisänderungen werden ggf. mit hektischen neuen „Aktionen“ beantwortet**

Dosierungsprobleme der VK-Antagonisten



- **Fehldosierungen** (z.B. *Doppeldosis* oder *Nulldosis*) **bewirken**
a) verzögerte b) prolongierte INR-Auslenkung
- zudem lange und verzögerte „Nachlaufzeiten“ nach Störimpulsen (z.B. Antibiotikagabe)

Dosierungsprobleme der VK-Antagonisten

- **Polymorphismen des Stoffwechsels**
(Allel im Gen der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase - VKORC1 - Allele im Zytochrom P450 Gen CYP2C9)
- **initiale Hyperkoagulabilität**
- **verzögerte INR-Antworten auf Dosiskorrekturen und Störfaktoren**
- **schwierige Abgrenzung häufiger, zufälliger Einzelabweichungen vom Beginn eines Trends**
- **Scheintrends bei zu großen Messintervallen**
- **prolongierte Auswirkung einmaliger Dosierungsfehler und Störfaktoren**
- **scheinbar bestätigte Dosiskorrekturen der Erhaltungsdosis bei Folgemessungen als Beginn eines „Ping-Pong-Effektes“**
- **multiple Interaktionen:**
pharmakologisch + Lebensstil/Ernährung
- **hohe Plasma-EW-Bindung**
- **Zusammentreffen mehrerer Störungen**

Interaktionen der VK-Antagonisten

- Wirkungsverstärkung oder anderweitig erhöhte Blutungsgefahr:
 - Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika,
 - Fibrate,
 - **Antimykotika** der Imidazol- und Triazol-Gruppe,
 - Heparin u.a. Antikoagulanzen
 - **Allopurinol**,
 - Alkoholentwöhnungsmittel Disulfiram,
 - Androgenen,
 - Amiodaron, Chinidin, Propafenon
 - **Schilddrüsenhormone**,
 - Ammoldin (Psoriasis)
 - trizyklische Antidepressiva,
 - Tamoxifen
 - **Antibiotika** wie Chloramphenicol, Cloxacillin, Makrolid-Antibiotika, Tetrazykline, Sulfonamide und Trimethoprim, Cephalosporine
 - Capecitabin
 - alle **gastrotoxischen Pharmaka** (Cortikoide, weitere s.o.)
 - Missbrauch von **Abführmitteln** kann Vitamin K Aufnahme vermindern

Interaktionen der VK-Antagonisten

- Wirkungsabschwächung (erhöhte Thromboemboliegefahr):
 - Barbiturate,
 - **Glucocorticoide,**
 - **Diuretika,**
 - Glutethimid,
 - Rifampicin,
 - Carbamazepin,
 - Mercaptopurin und Thiouracil,
 - Colestyramin
 - Vitamin-K-haltige Präparate

Praxis

ist das Kriterium der Wahrheit

Phenprocoumon – ist nur die Substanz „schuld“?

Ziel-INR: 2,0 - 3,0

Datum	INR Wert	Quick Wert %	Verordnung							Bemerkungen
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	
2.8	St +				2	2	0	1/2	1/2	
			1/4	1/4	1/4	1/2	2	1	1/4	
24.8	2,6		1	1	1/2	1	1/2	1	1	
27.8				1/2	1/2	1/2	1/2			Bl. Arzt
03.09	4,4	16	0	0	1/2	0	1/2	1/2	0	telef. - u -
10.9.12	1,7	45	1/2	1/2	1/2	1/2	0	1/2	1/2	2 Lio
25.09	1,5	65	1/2	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1. Woche 3. Woche
02.10	1,6	41	1/2	1	1/2	1	1/2	1/2	1	- u - 05.11.
03.11	1,9	11	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	- u - 19.11.

Datum	INR Wert	Quick Wert %	Verordnung							Bemerkungen
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	
20.11.	2,5	26	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1. Woche 17.12.
18.12	1,9	35	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	4 Wo
15.1.	1,9	19	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	4 Wo - 18.1.
25.2.	2,6	24	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	6 Wo
16.4.	3,1	19	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	6 Wo
28.5.	3,6	16	1/2	0	1/2	1/2	0	1/2	1/2	
9.7.	1,5	52	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	5.08. BE

- wo liegt das (hier noch kleine) Problem?

Phenprocoumon – ist nur die Substanz „schuld“?

Ziel-INR: 2,0 - 3,0

Datum	INR Wert	Quick Wert %	Verordnung							Bemerkungen
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	
2.8	St +				2	2	0	1/2	1/2	
			1/4	1/4	1/4	1/2	2	1	1/4	
24.8	2,6		1	1	1/2	1	1/2	1	1	
27.8				1/2	1/2	1/2	1/2			Bl. Arzt
03.09	4,4	16	0	0	1/2	0	1/2	1/2	0	telef. - u -
10.9.12	1,7	45	1/2	1/2	1/2	1/2	0	1/2	1/2	2 Lio
25.09	1,5	65	1/2	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	Wochenend
02.10	1,6	41	1/2	1	1/2	1	1/2	1/2	1	- 05.11.
03.11	1,9	11	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	- 19.11.

Datum	INR Wert	Quick Wert %	Verordnung							Bemerkungen
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	
20.11.	2,5	26	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	Wochenend 17.12.
18.12	1,9	35	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	4 Wo
15.1.	3,2	19	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	4 Wo - 18.1.
25.2.13	2,6	24	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	6 Wo
16.4.	3,1	19	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	6 Wo
28.5	3,6	16	1/2	0	1/2	1/2	0	1/2	1/2	
9.7.	1,5	52	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	5.08.13

INR↑ um 0,5

Wochendosis 3,5 Tbl. belassen obwohl außerhalb des Zielbereiches!

Kontrolle erst in 6 Wochen

ACCP-Guidelines

- *3.2 Management of the Single Out-of-Range INR*
 - 3.2. For patients taking VKAs with previously stable

✓ bei einmaliger INR Abweichung: $\pm 0,5$ – keine Dosiskorrektur sondern **Kontrolle nach 1-2 Wochen**

✓ bei einmaliger Unterschreitung der Ziel-INR keine routinemäßige Heparin-Substitution

suggest against routinely administering bridging with heparin (Grade 2C) .

Phenprocoumon – ist nur die Substanz „schuld“?

Ziel-INR: 2,0 - 3,0

Datum	INR Wert	Quick Wert %	Verordnung							Bemerkungen
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	
8.8	St +				2	2	0	1/2	1/2	
			1/4	1/4	1/4	1/2	2	1	1/4	
24.8	2,6		1	1	1/2	1	1/2	1	1	
27.8				1/2	1/2	1/2	1/2			bl. Arzt
03.09	4,4	16	0	0	1/2	0	1/2	1/2	0	telef. - u -
10.9.12	1,7	45	1/2	1/2	1/2	1/2	0	1/2	1/2	2 Lio
25.09	1,5	65	1/2	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1. Woche 3. Woche
02.10	1,6	41	1/2	1	1/2	1	1/2	1/2	1	- u - 05.11.
03.11	1,9	11	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	- u - 19.11.

Datum	INR Wert	Quick Wert %	Verordnung							Bemerkungen
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	
30.11	2,5	26	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	möchte 17.12.
18.12	1,9	35	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	4 Wo
15.1	3,2	19	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	4 Wo - 18.1.
25.2.13	2,6	24	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	6 Wo
16.4	3,1	19	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	6 Wo
28.5	3,6	16	1/2	0	1/2	1/2	0	1/2	1/2	
9.7.	1,5	52	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	5.08.13

INR natürlich weiter $\uparrow$ um 0,5

jetzt dtl. Reduktion der Wochendosis um 1 Tbl. (28%!!!) auf 2,5 Tbl.

Phenprocoumon – ist nur die Substanz „schuld“?

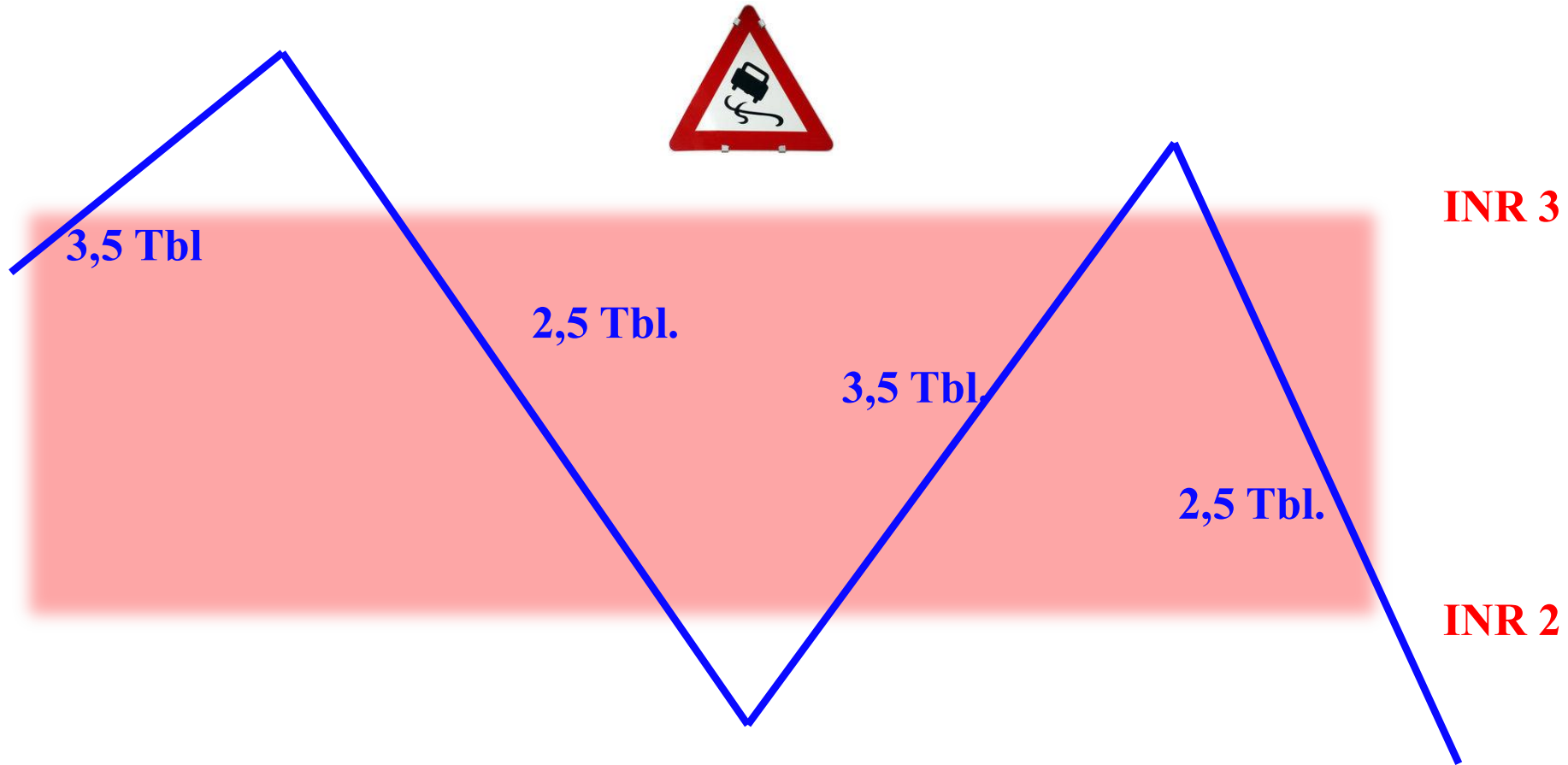
Ziel-INR: 2,0 - 3,0

Datum	INR Wert	Quick Wert %	Verordnung							Bemerkungen
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	
2.8	St +				2	2	0	1/2	1/2	
			1/4	1/4	1/4	1/2	2	1	1/4	
24.8	2,6		1	1	1/2	1	1/2	1	1	
27.8				1/2	1/2	1/2	1/2			bl. Arzt
03.09	4,4	16	0	0	1/2	0	1/2	1/2	0	telef. - u -
10.9.12	1,7	45	1/2	1/2	1/2	1/2	0	1/2	1/2	2 Lio
25.09	1,5	65	1/2	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	Wochenenddosierung
02.10	1,6	41	1/2	1	1/2	1	1/2	1/2	1	- u - 05.11.
03.11	1,9	11	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	- u - 19.11.

Datum	INR Wert	Quick Wert %	Verordnung							Bemerkungen
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	
30.11	2,5	26	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	möchte 17.12.
18.12	1,9	35	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	4 Wo
15.1	3,2	19	0	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	4 Wo - 18.1.
25.2.18	2,6	24	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	6 Wo
16.4	3,1	19	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	6 Wo
28.5	3,6	16	1/2	0	1/2	1/2	0	1/2	1/2	
9.7	4,5	52	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	5.08.18

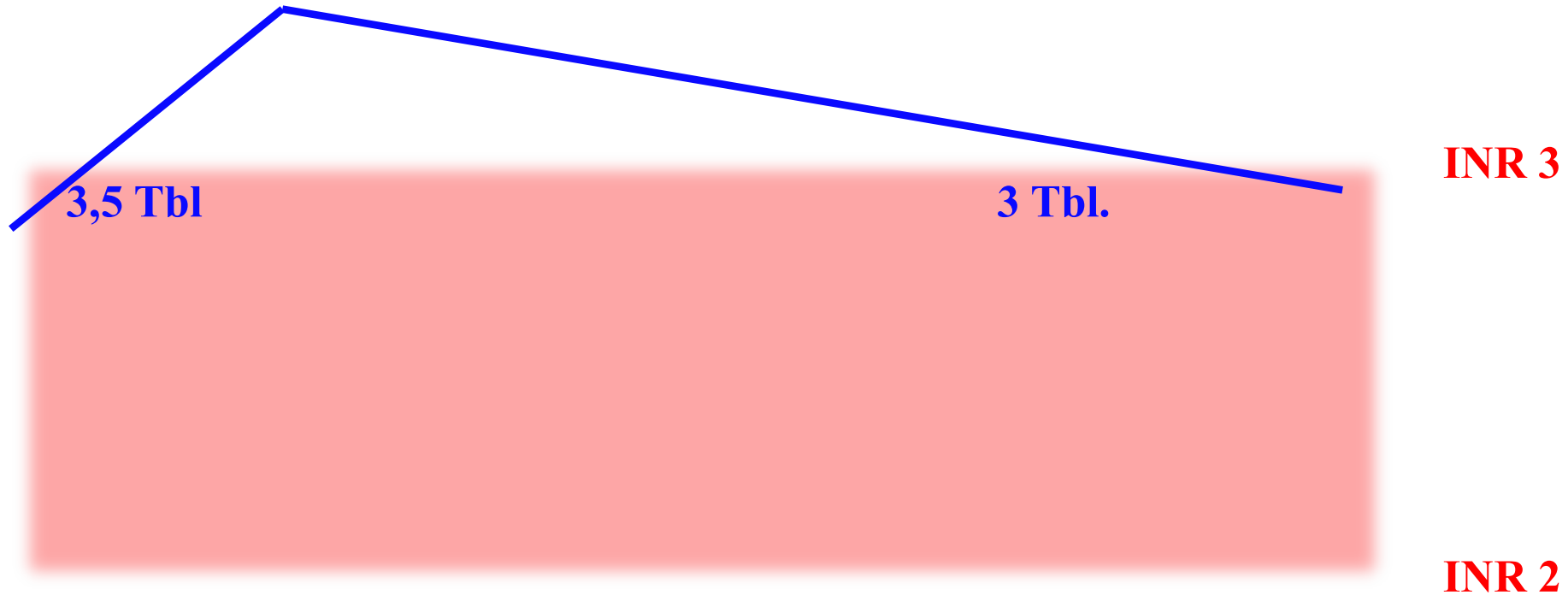
INR natürlich drastisch auf <1,5 gefallen
jetzt wieder dtl. Erhöhung der Wochendosis um 1 Tbl. (28%!!!) auf die bekannten 3,5 Tbl.

Phenprocoumon – was ist passiert?



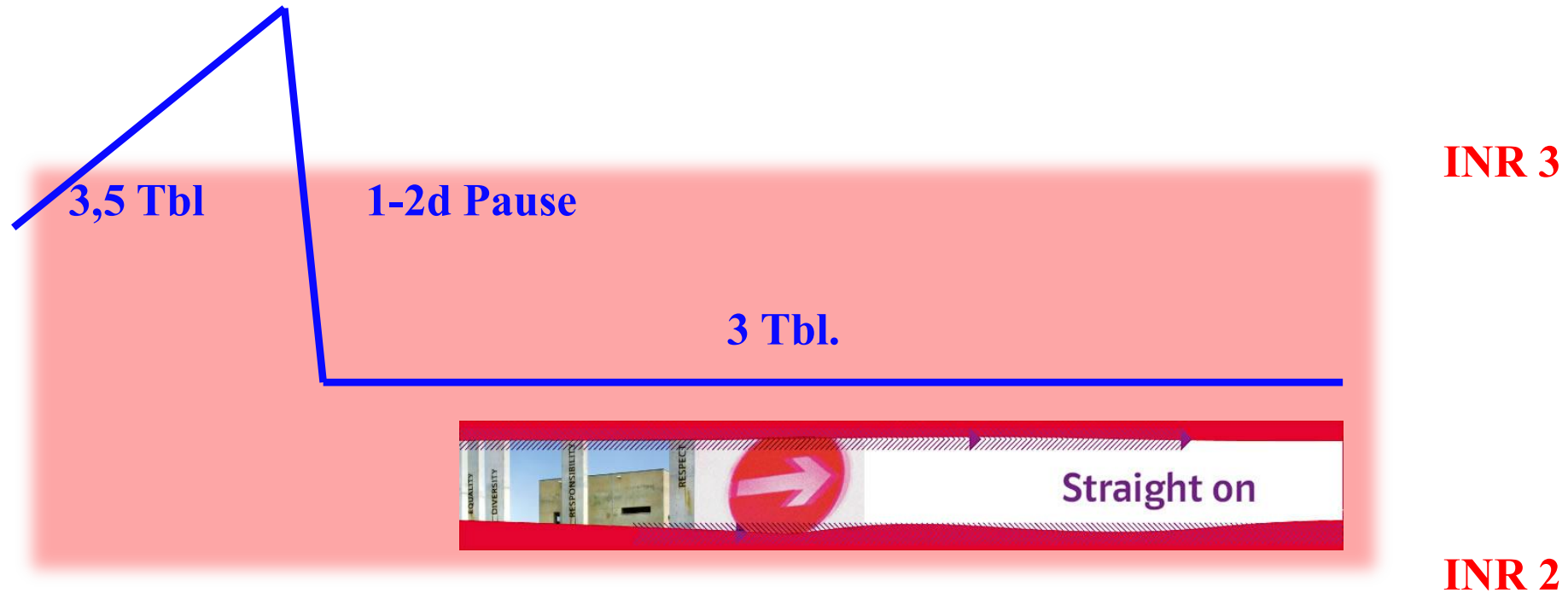
„Schlingerkurs“ um die erwartete Wochendosis von 3 Tbl.
herum mäandernd

**Hätte man mit „3 Tbl.-Wochendosis“
korrigieren sollen?**



Nein – verlängerte Zeit außerhalb des Zielbereiches!

Nein – „kurzes Gegenlenken auf Fahrbahnmitte“ und dann leichte Kurskorrektur



rasches Erreichen des Zielbereiches und dann nur leichte
Dosiskorrektur der Wochen-Erhaltungsdosis!

Nein – „kurzes Gegenlenken auf Fahrbahnmitte“ und dann leichte Kurskorrektur



**rasches Erreichen des Zielbereiches und dann nur leichte
Dosiskorrektur der Wochen-Erhaltungsdosis!**

MERKEN!

- bei INR-Abweichung $\pm 0,5$:
 - keine Dosisänderung sondern Kontrolle nach 1 Woche
- bei nochmaliger oder stärkerer Über-/Unterschreitung:
 - Boluskorrektur und nur geringe Anpassung der Wochendosis
 - Interaktionen prüfen
- bei Änderung der Begleitmedikation:
 - stets Kontrolle nach 1 Woche
- CAVE:
 - Scheintrends
 - zeitverzögerte Reaktion auf Dosisänderungen



VASOSONO

KURSZYKLUS DER VASCULÄREN ULTRASCHALLDIAGNOSTIK



- periphere Arterien und Venen
- extra-/intracranielle hirnversorgende Gefäße
- retroperitoneale, mediastinale, abdominelle Gefäße

<http://www.vasosono.de>

[vasosono.de](http://www.vasosono.de)



Dr. med. T. Schilling

Harzklinikum Dorothea Christiane Erxleben GmbH

Klinikum Wernigerode | Zentrum für Innere Medizin & Gefäßzentrum Harz

www.harzklinikum.com

VASOSONO

Fortbildungszentrum für vasculäre Ultraschalldiagnostik

www.vasosono.de