

Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose (TVT)

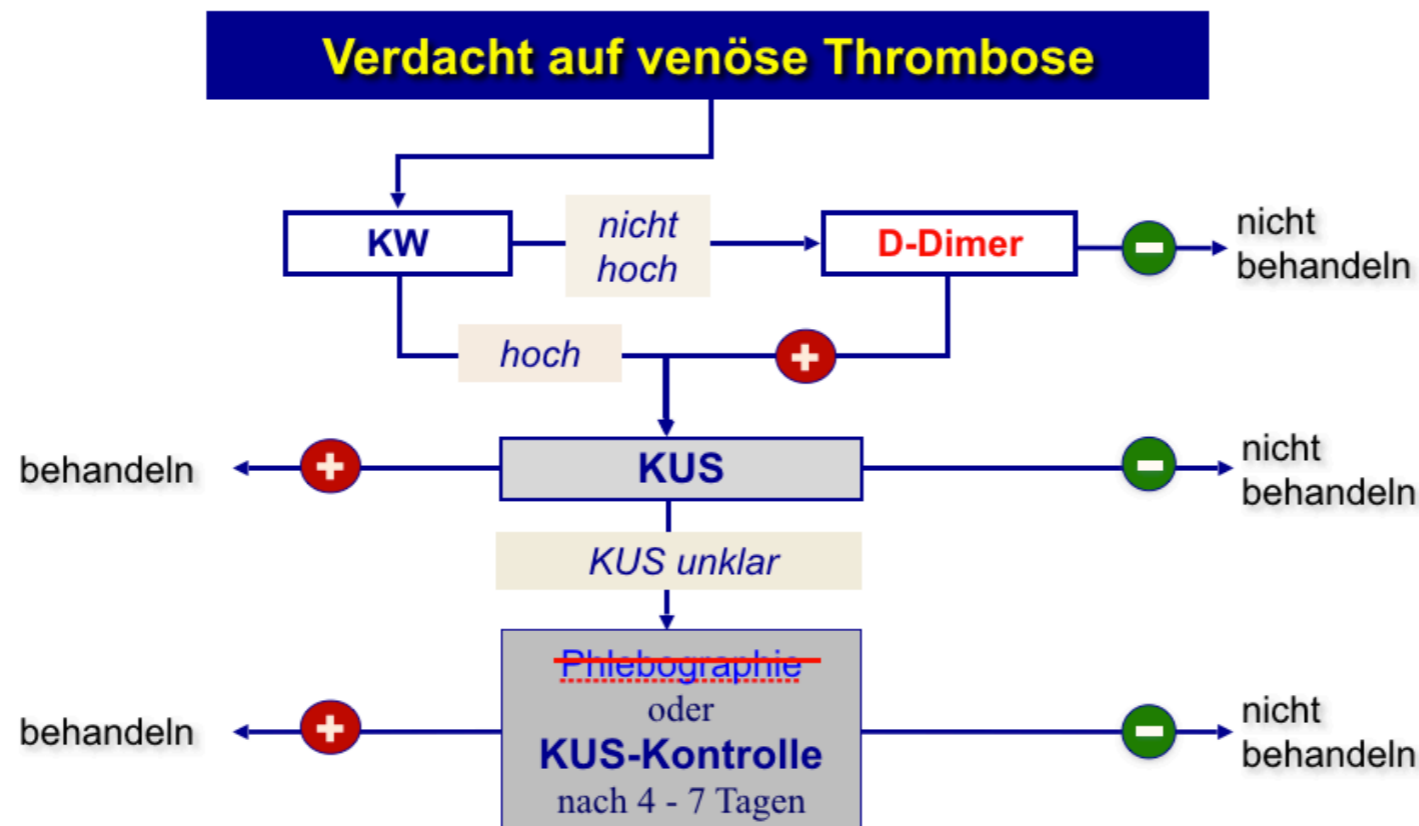
Klinische Charakteristik Score

Aktive Krebserkrankung	1,0
Lähmung oder <u>kürzliche Immobilisation</u> der Beine	1,0
Bettruhe (>3 Tage); große Chirurgie (<12 Wochen)	1,0
Frühere, dokumentierte TVT	1,0
Schmerz / Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung ganzes Bein	1,0
US-Schwellung >3 cm gegenüber Gegenseite	1,0
<u>Eindrückbares Ödem</u> am symptomatischen Bein	1,0
<u>Kollateralvenen</u>	1,0
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2,0

Score 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT hoch (ca. 60% TVT)

Score < 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch (ca. 5% TVT)

Diagnostischer Algorithmus



KW = Klinische Wahrscheinlichkeit

KUS= Kompressionsultrasschall der Beinvenen

Die **Antikoagulation** mit Heparinen/ Fondaparinux, dann **VKA** oder **einem DOAC** ist die Therapie der 1. Wahl bei TVT.

Eine **invasive Therapie** (Thrombolyse syst./lokal, selten Op.) bleibt **schweren Krankheitsfällen** vorbehalten (akute iliofemorale -TVT).

Die **Therapiedauer** richtet sich nach **Rezidivrisiko und Blutungsneigung**.

Bezgl. Rezidivrisiko sind zu berücksichtigen:

Genese (idiop. vs. sek.), Rezidiv, Geschlecht, Malignom, D-Dimere, Residualthrombus, u.a.

Verlängerte Antikoagulation: Mögliche Kriterien

Kriterium	Kontra	Pro
Risikofaktor	passager	fortbestehend
Ätiologie	getriggert	unklar
Blutungsrisiko	hoch	gering
Rezidiv	nein	ja
Antikoagulationsqualität	schlecht	gut
D-Dimere (nach AK)	normal	erhöht
Residualthrombus	fehlend	vorhanden
Geschlecht	Frau	Mann
Thrombus-Ausdehnung	kurzstreckig	langstreckig
Thrombus-Lokalisation	distal	proximal
Schwere Thrombophilie	nein	ja
Patientenpräferenz	dagegen	dafür

NMH/ UFH/ FDX, dann VKA

sc /oral

NMH, dann Dabigatran (Pradaxa®)

sc /oral

NMH, dann Edoxaban (Lixiana®)

sc /oral

Rivaroxaban (Xarelto®)

oral

Apixaban (Eliquis®)

oral

NMH / UFH = Niedermolekulares / Unfraktioniertes Heparin

VKA = Vitamin K-Antagonist

FDX = Fondaparinux

VTE - Initiale AK & Erhaltungstherapie

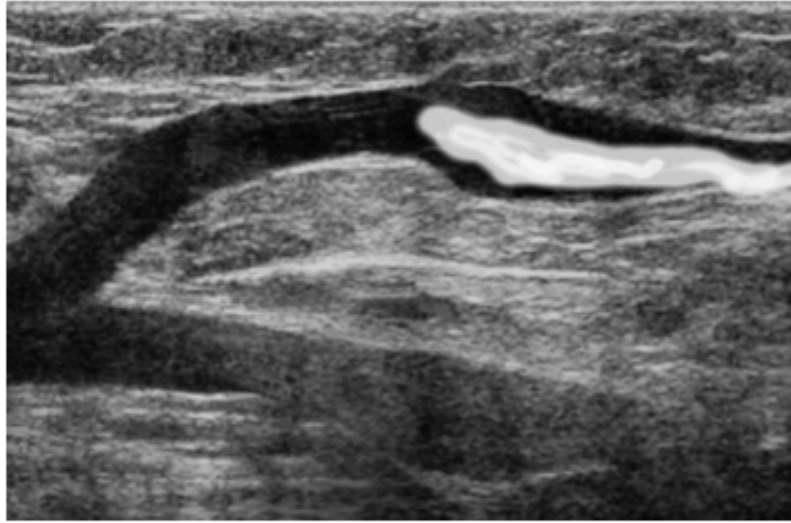
Wirkstoff/-gruppe	Präparat	Hersteller	Initiale Dosis / Startmedikation	Erhaltungsdosis	Anwendung	Laborkontrolle / Test
NM- Heparine						
Certoparin	Mono-Embolex® 8000 I.E. Therapie	Aspen Germany	8000 IE	* 8000 IE	2x sc / d	i.d.R. nicht erforderlich, ggf. Anti-Xa-Test
Dalteparin	Fragmin®	Pfizer	100 IE/kg KG	* 100 IE/kg KG	2x sc / d	
	Fragmin®	Pfizer	200 IE/kg KG	* 200 IE/kg KG	1x sc / d	
Enoxaparin**	Clexane®	Sanofi	1,0 mg/kg KG	* 1,0 mg/kg KG	2x sc / d	
Nadroparin	Fraxiparine®	Aspen Germany	0,1 ml/10kg KG	* 0,1 ml/10kg KG	2x sc / d	
	Fraxodi®	Aspen Germany	0,1 ml/10kg KG	* 0,1 ml/10kg KG	1x sc / d	
Reviparin	Clivarin®	Mylan Healthcare GmbH	0,6 ml bei KG 45-60 kg	* 0,6 ml bei KG 45-60 kg	2x sc / d	
	Clivarodi®	Mylan Healthcare GmbH	0,6 ml bei KG > 60 kg	* 0,6 ml bei KG > 60 kg	1x sc / d	
Tinzaparin	innohep®	LEO Pharma GmbH	175 IE/kg KG	* 175 IE/kg KG	1x sc / d	
Pentasaccharid						
Fondaparinux	Arixtra®	Aspen Germany	7,5 mg 5 mg bei KG < 50 kg 10 mg bei KG > 100 kg	* 7,5 mg 5 mg bei KG < 50 kg 10 mg bei KG > 100 kg	1x sc / d	i.d.R. nicht erforderlich, ggf. Anti-Xa-Test
UF-Heparine						
Heparin-Calcium	Heparin-Calcium®	ratiopharm	Bolus 5000IE, dann 15-20 IE/kg KG/h	* ca. 15-20 IE/kg KG/h	Bolus iv, dann iv-Infusion oder 2x sc / d	immer erforderlich mit aPTT
Heparin-Natrium	Heparin-Natrium®	B.Braun Melsungen, ratiopharm				
Direkte orale Antikoagulanzen						
Dabigatranetexilat	Pradaxa®	Boehringer Ingelheim International GmbH	NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage.	150 mg	2x oral / d	i.d.R nicht erforderlich, ggf. Spiegel bestimmen
Rivaroxaban	Xarelto®	Bayer Healthcare	15 mg 2x/d oral 3 Wo.	20 mg	1x oral / d	
Apixaban	Eliquis®	Bristol-Myers Squibb	10 mg 2x/d oral 1 Wo.	5 mg	2x oral / d	
Edoxaban	Lixiana®	Daiichi-Sankyo	NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage.	60 mg	1x oral / d	
Vitamin K-Antagonisten***						
Phenprocoumon	Marcumar® Falithrom®	Meda Pharma GmbH & Co Hexal AG	6 mg/d am 1. und 2. Tag; NMH, UFH od. FDX parallel bis INR ≥2,0	ca. 1,5 - 4,5 mg allein weiter bei INR ≥ 2,0	1x oral / d	immer erforderlich, INR-Zielbereich 2,0-3,0
Warfarin-Natrium	Coumadin® 5 mg	Bristol-Myers Squibb	2,5-5 mg/d am 1. und 2. Tag; NMH, UFH od. FDX parallel bis INR ≥2,0	ca. 2,5 - 10,0 mg allein weiter bei INR ≥ 2,0	1x oral / d	

NMH = Niedermolekulare Heparine; UFH = Unfraktionierte Heparine; FDX = Fondaparinux; IE = Internationale Einheiten; KG = Körpergewicht;

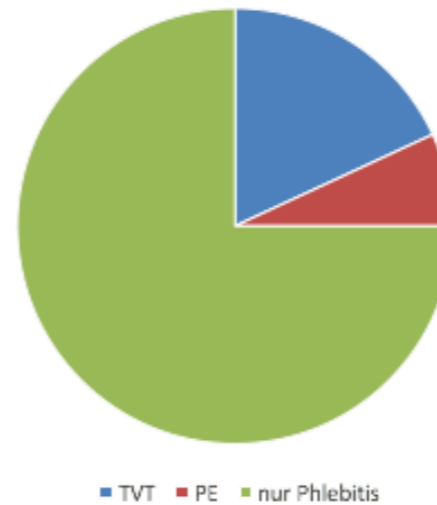
* **Präparatespezifische Zulassungssituation** beachten, s. auch Fließtext; ** Enoxaparin mit 1,5 mg/kg KG/d und ***Acenocoumarol (Sintrom®) zugelassen in A / CH

Vor Therapiebeginn sind die **Fachinformationen der Hersteller** zu beachten, insbesondere wg. der vorgegebenen **Dosisreduktionen in Risikogruppen**

Thrombophlebitis



Di Minno et al J Thromb Haemost 2016



Oberflächliche Thrombose - Phlebitis

Antikoagulationsoptionen

Medikament:

- NMH halb- od. voll-therapeutisch s.c. (STEFLUX)
- Fondaparinux 2,5 mg/ Tag s.c. (CALISTO)
- Rivaroxaban 10 mg (Suprise)

Bei einer **oberflächlichen** Thrombophlebitis des Beins *soll* die Indikation zu einer Antikoagulation geprüft werden.

Bei **transfaszialem** Thrombuswachstum *soll* wie bei einer tiefen Venenthrombose (TVT) vorgegangen werden.

Therapiedauer:

- 4-6 Wochen ?
- bei transfaszialem Thrombus ≥ 3 Monate !

Thrombo-Phlebitis

- nach Grundkrankheit!
- Antikoagulation nur bei hohem TVT-Risiko

Variko-Phlebitis

- Op: Krossektomie bei Stammvarikose?
 - möglichst im beschwerdefreien Intervall nach initialer AK

Thrombo- / Variko-Phlebitis

- keine Antikoagulation bei <5cm Gesamtlänge
- Antikoagulation bei Krossennähe (<3-5cm)
- Antiphlogistika, Kompression (nach Bedarf)

Thrombophilie (bis 50. Lebensjahr)

Gerinnungsinhibitoren (in der Akutphase häufig niedrig)

- Protein C*
- Protein S*
- Antithrombin*

Molekulargenetik

- Prothrombinmutation
- Faktor V Mutation

Plasmatische Antikörper

- **Lupus-Antikoagulans, Cardiolipin-Antikörper und Antikörper gegen Beta-2-Glycoprotein-I ***
- Fibrinogen
- Quick/ PTT
- Thrombozyten

Nur in wenigen Fällen kann sie die Entscheidung über die Dauer der Antikoagulation beeinflussen.

*Erhöhtes Thrombosereizidivrisiko!

Brouwer et al. 2009

homozygoten Mutationen ,Kombinationen ungeklärt Middeldorp 2011

Tumorpatienten mit Thrombose sollten initial für 3 bis 6 Monate mit niedermolekularem Heparin behandelt werden. Art und Dauer der nachfolgenden Antikoagulation sollten sich nach der Aktivität des Tumorleidens und dem Blutungsrisiko richten.

Tumorpatienten haben ein besonders hohes Thrombosereizidivrisiko. Wenn sich trotz therapeutischer Dosis von NMH ein Thrombosereizidiv ereignet, kann die Therapie mit NMH fort-geführt werden, allerdings mit Erhöhung der Dosis um etwa 20 bis 25% [Carrier et al. 2015a], [Ihaddadene et al. 2014].

Ursachen für Thrombose bei Tumorkrankheiten

Bei ätiologisch ungeklärter Venenthrombose sollte die Abklärung auf ein möglicherweise zugrunde liegendes Malignom erfolgen. Die Auswahl der Diagnostik richtet sich nach der Anamnese sowie nach alters-und geschlechtsspezifischer Risikokonstellation.

Die regelhafte Einbeziehung von Schnittbildverfahren in die Tumordiagnostik bei Thrombosepatienten erhöht jedoch nicht deren Überlebensrate.

Carrier, M., A.Lazo-Langner, S.Shivakumar, V.Tagalakis, R.Zarychanski, S.Solyomoss, N.Routhier, J.Douketis, K.Danovitch, A.Y.Lee, G.G.Le, P.S.Wells, D.J.Corsi, T.Ramsay, D.Coyle, I.Chagnon, Z.Kassam, H.Tao, and M.A.Rodger, 2015b. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. N. Engl. J.Med. 373: 697-704

Allgemeine Mechanismen bei Tumorkrankheiten

- Operation
- Chemotherapie
- Immobilisation
- Alter
- „Marasmus“

Prothrombotische Mechanismen bei Tumorkrankheiten

- Tumorzell-assoziierte Prothrombinase
- Tissue-Faktor
- Cancer Procoagulant (aktiviert direkt F X)
- Endothel (TNF α , IL-1 β ; VEGF-A, TF, vWF, E-Selktin, TM)
- Thrombozyten (IL-6, TPO, ADP, Thrombin)
- Mikropartikel
- NETs (Neutrophil extracellular traps)