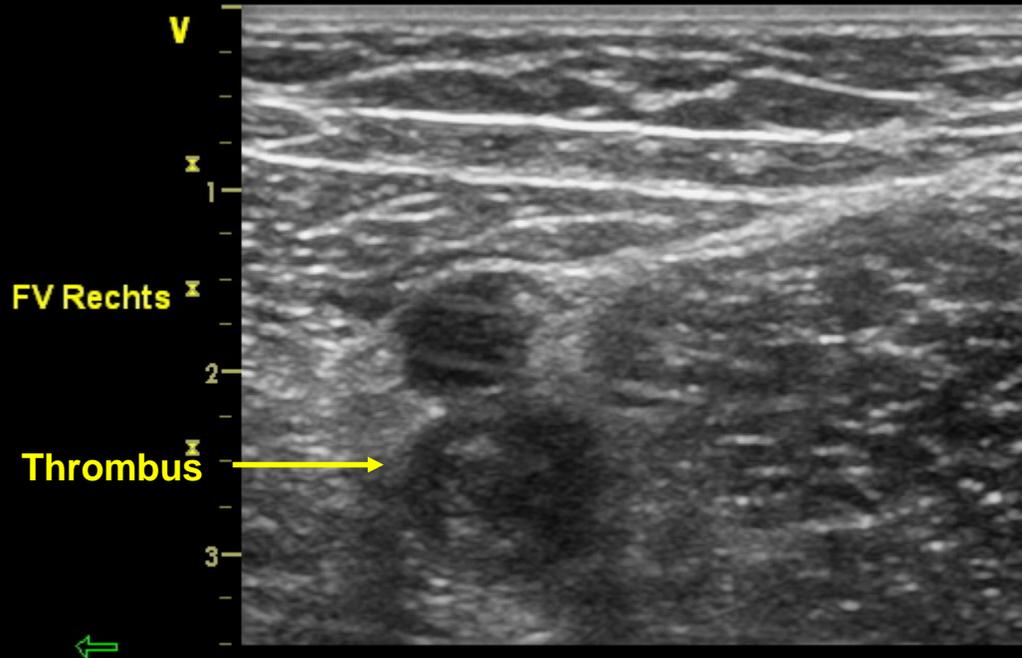


Rationale Diagnostik und moderne Therapie tiefer Venenthrombosen

10/06/2008 14:43:53



Torsten Schwalm

Diagnostik

1. Klinik: Wells-score
2. Labor: D-Dimere
3. Bildgebung: Kompressionssonographie
(Phlebographie)

Wells-score *

* Evaluation of d-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. N Engl J Med 349;13, 25, 2003

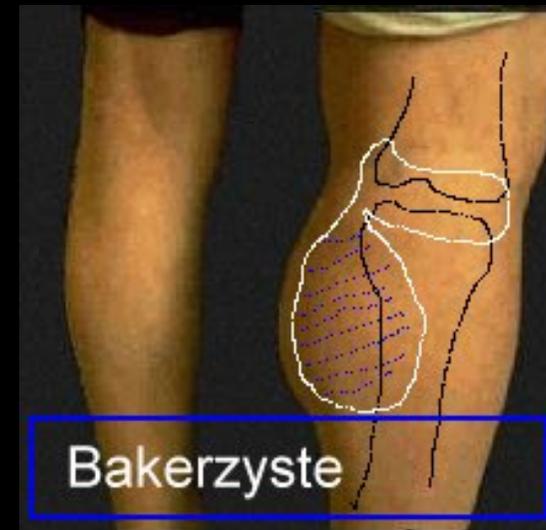
	Punkte
Aktive Krebserkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine, Bettruhe (>3 Tage)	1
Große Chirurgie (<12 Wochen)	1
Schmerz /Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung ganzes Bein	1
Schwellung Unterschenkel >3 cm gegenüber Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein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

0 oder weniger Punkte: Niedrige Wahrscheinlichkeit
1-2 Punkte: Mittlere Wahrscheinlichkeit
3 oder mehr Punkte: Hohe Wahrscheinlichkeit

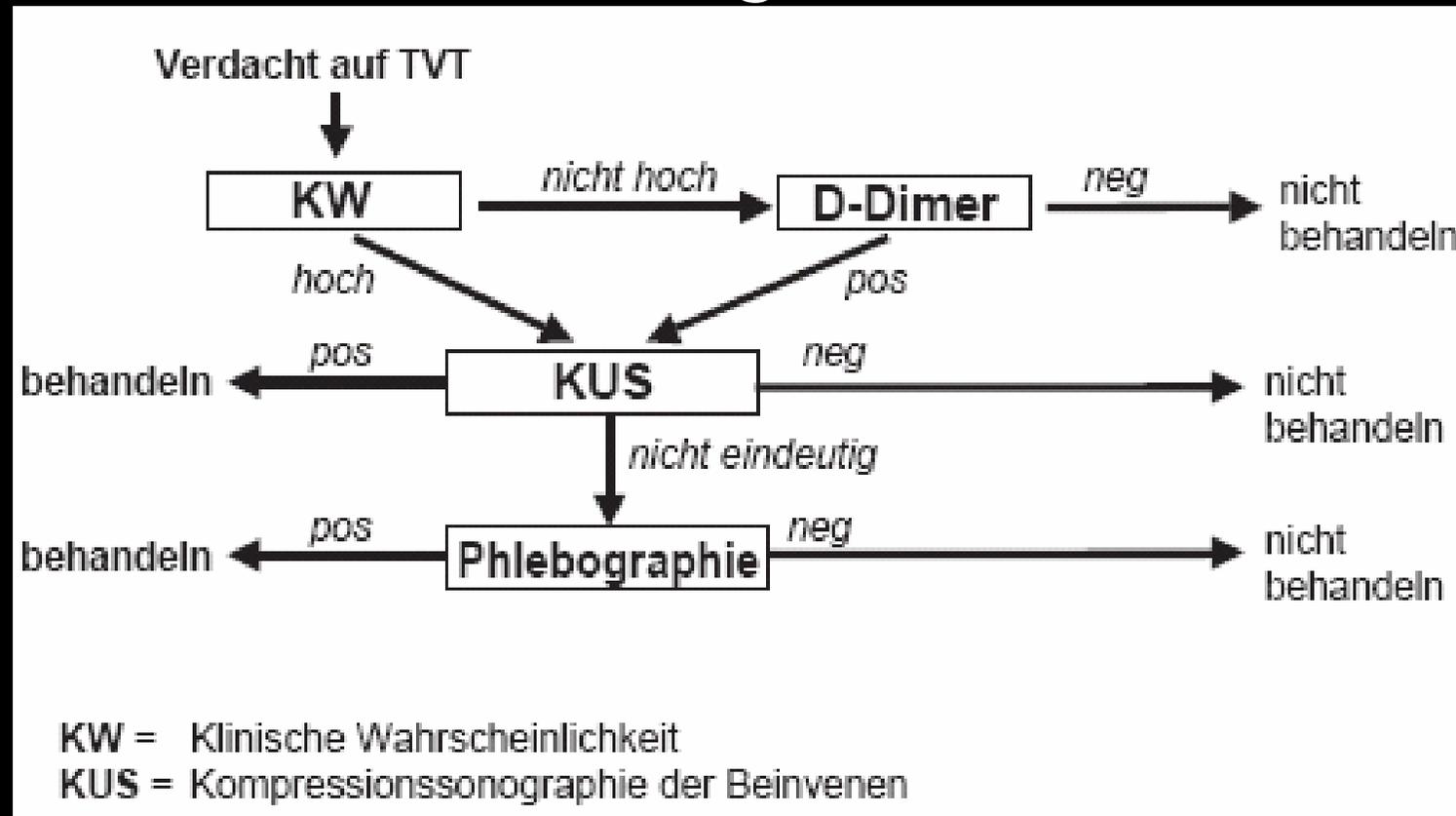
Diagnostik

Alternative Diagnosen

- Lymphödem
- Erysipel
- Myxödem
- Muskelfaserriss
- Weichteiltumoren
- Bakerzysten



Diagnostik



Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, et al. Combined use of clinical assessment and D-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *Thromb Haemost* 2003; 1: 645–51.

Bates SM, Kearon C, Crowther M, et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 787–94.

Schutgens REG, Ackermark P, Haas FJLM, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003; 107: 593–7.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of Ddimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227–35.

D-Dimere

Herkunft: Abbauprodukte von quervernetztem Fibrin

Aufgrund ihrer hohen diagnostischen Sensitivität (> 98 %) aber niedrigen Spezifität (< 50 %) eignet sich die D-Dimer-Bestimmung zum Ausschluss einer Thrombose, nicht jedoch zu Ihrer Bestätigung.

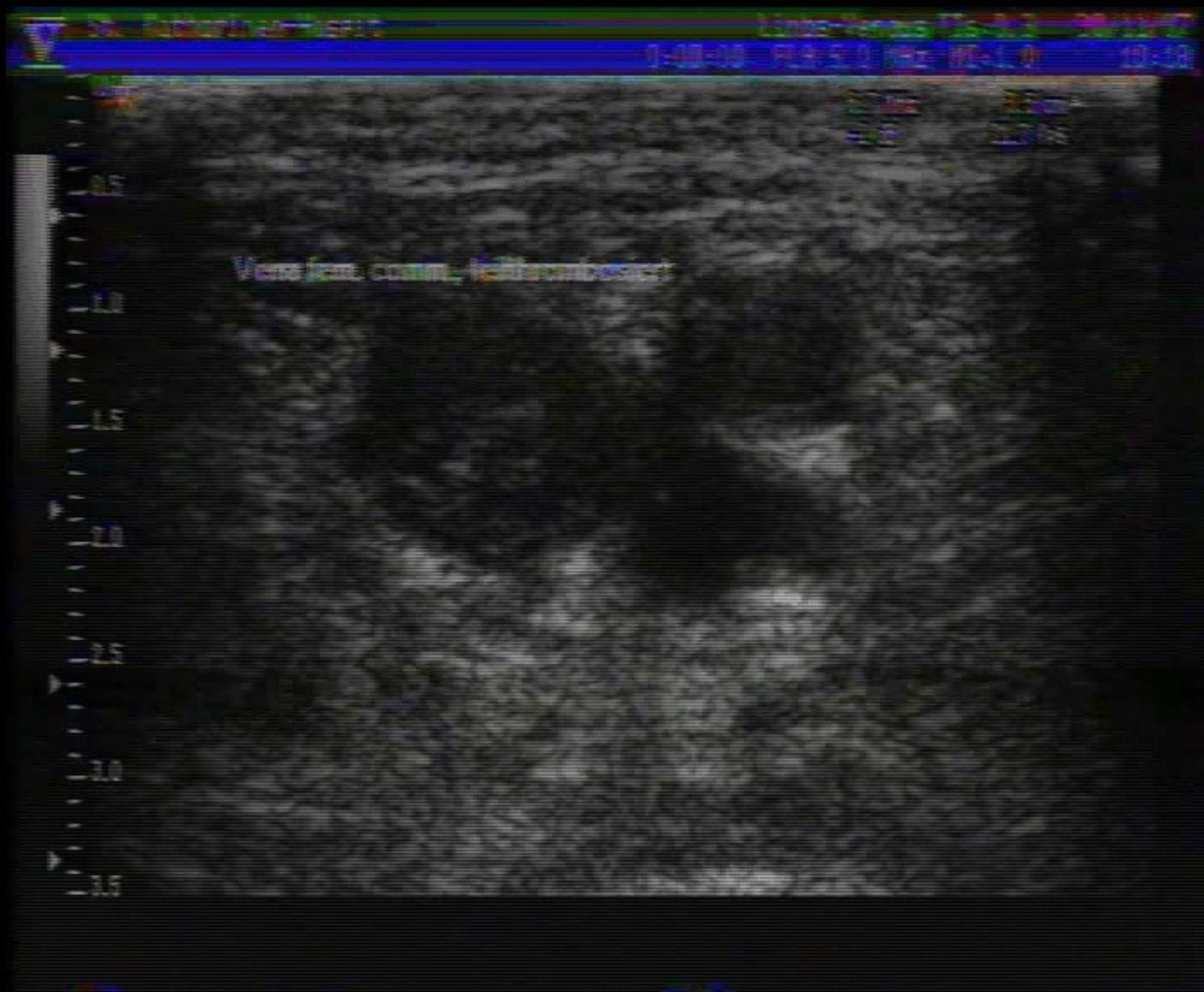
Die Ergebnisse sollten jedoch immer in Kombination mit der klinischen Wahrscheinlichkeit interpretiert werden.

Referenz: < 400ug/l

Bei negativen D-Dimeren und einer selbst mittleren klinischen Wahrscheinlichkeit ist eine Thrombose mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen *

* Fancher TL et al. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of dvt. BMJ 2004 Oct 9;329:821-4

Kompressionssonographie



Moderne Therapie.....

Ambulant und ambulatorisch !

1. Straffe Kompression

Dauer entspricht der der Antikoagulation

Bei persistierenden Beschwerden und / oder Ödem lebenslang

Kompression reduziert die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms um ~ 50%

2. Sofortige Mobilisation ^{1,2} mit nur 2 Ausnahmen

1. Schmerzen

2. Rechtsherzbelastung

Thrombenlokalisierung oder Flusscharakteristik ohne Belang

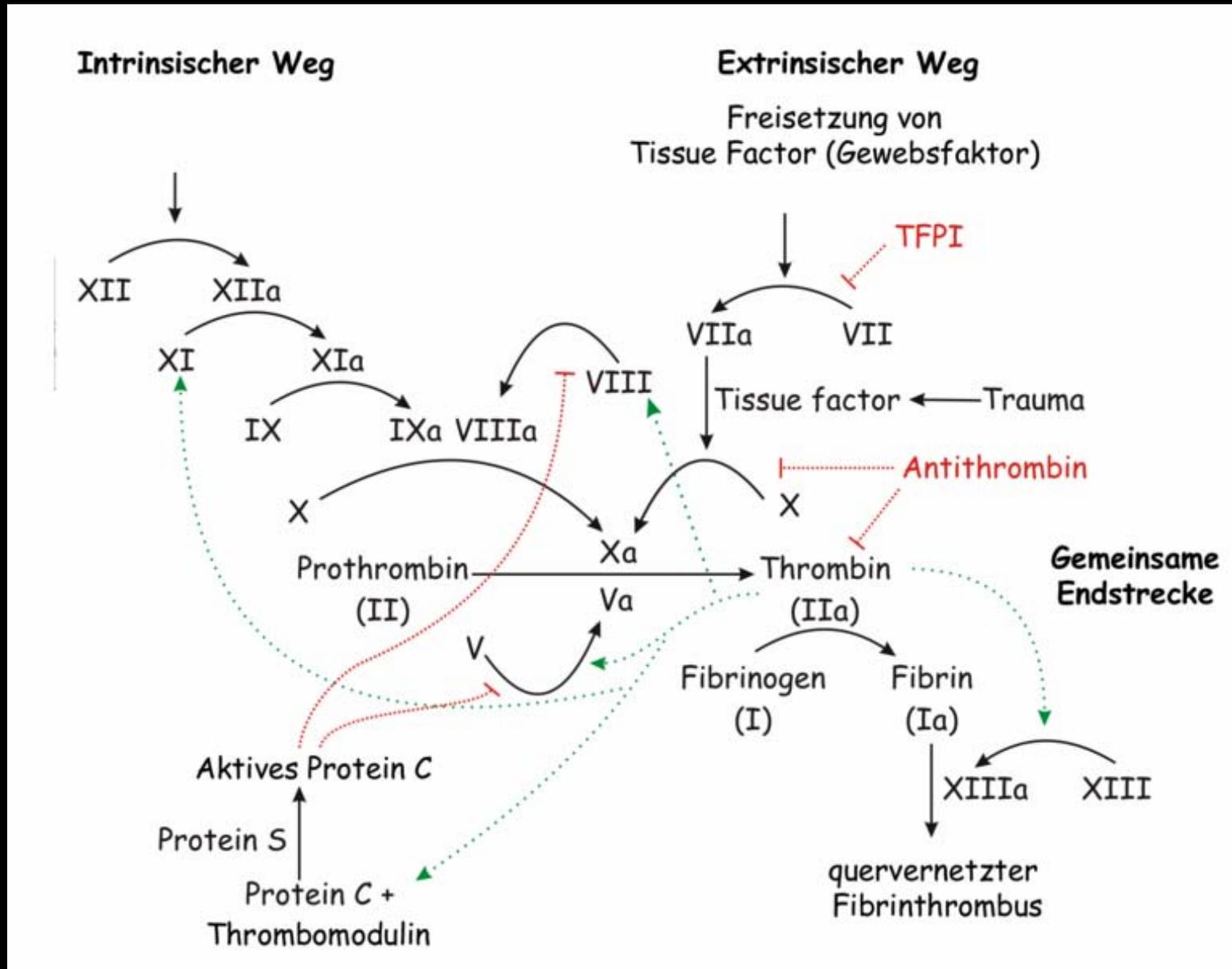
Inzidenz von Lungenembolien und postthrombotischem Syndrom höher unter Bettruhe

3. Unmittelbare Antikoagulation

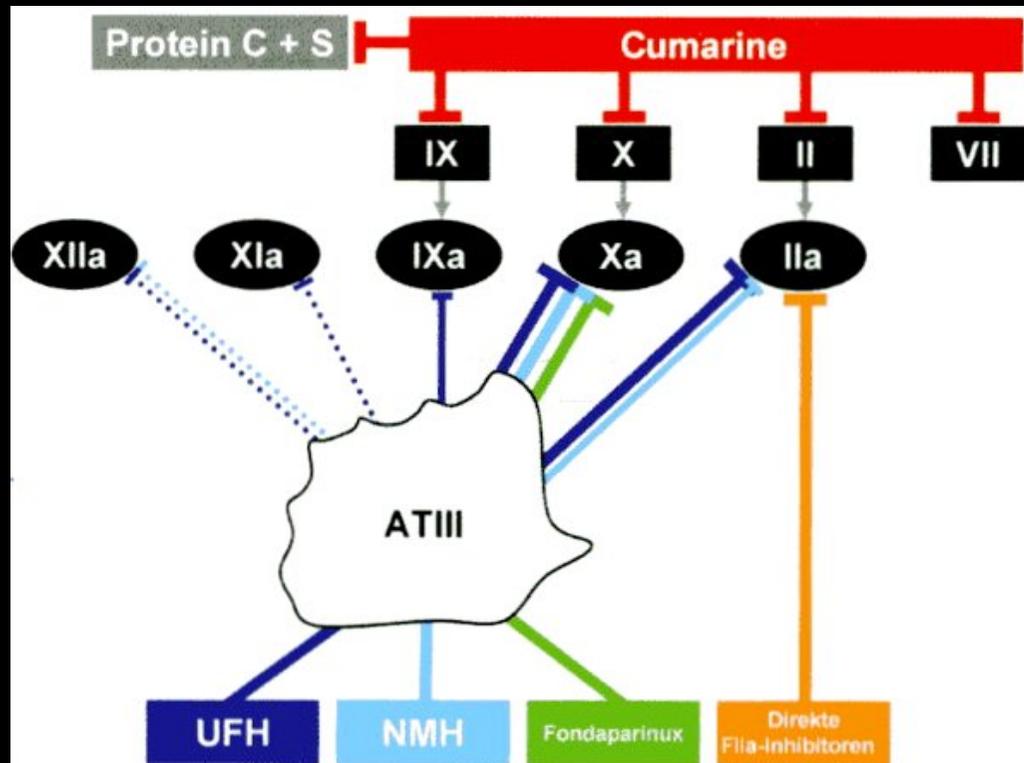
4. Ambulante Therapie erwägen ^{3,4}

¹ Aschwanden M, Labs KH, Engel H, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *ThrombHaemost* 2001; 85: 42–6. ² Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, et al. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 127–9. ³ Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous lowmolecular- weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682–7. ⁴ Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular- weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677–81.

Gerinnungskaskade

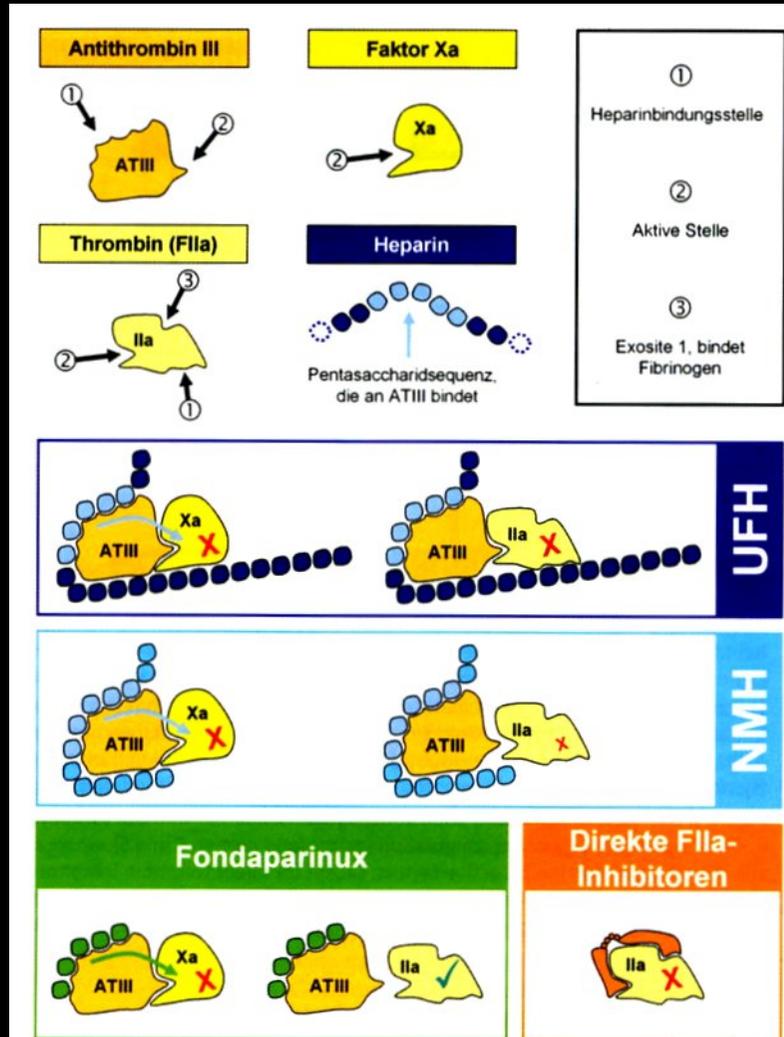


Niedermolekulare Heparine



NMH wirken via AT III hemmend auf F X
und in geringerem Umfang auf F II

Niedermolekulare Heparine



Die Länge der Molekülkette eines AT-III-Aktivators bedingt

- seine F Xa oder F Ila – Präferenz
- die Inzidenz der Hi-Thrombozytopenie

Niedermolekulare Heparine

- Bessere Bioverfügbarkeit nach s.c. Applikation
- Kalkulierbare Dosis-Wirkungsbeziehung
- Längere HWZ
- Geringere Plasmaeiweissbindung
- 5-fach niedrigere Inzidenz an Heparin-induzierter Thrombozytopenie (geringerer PF-4-Interaktion)
- Hoher Preis, z.B.
 - Clexane[®] 0,6 ml Fertigampullen 360 € / 20 Tage,
 - Clexane multi[®] 206 € / 16 Tage,
 - Innohep[®] 0,7 Fertigampullen 536 € / Monat

Niedermolekulare Heparine

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Dosierung / Intervall	
NM-Heparine				
Certoparin	Mono-Embolex THERAPIE®	Novartis	8000 I.E. s.c.	2× tgl
Dalteparin ¹	Fragmin®	Pfizer	100 I.E./kg KG s.c.	2× tgl
	Fragmin®	Pfizer	200 I.E./kg KG s.c.	1× tgl
Enoxaparin ²	Clexane®	Sanofi-Aventis	1,0 mg/kg KG s.c.	2× tgl
	Clexane® ³	Sanofi-Aventis	1,5 mg/kg KG s.c.	1x tgl
Nadroparin	Fraxiparin®	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	2× tgl
	Fraxodi®	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	1× tgl
	Fraxiforte® (CH)	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	1× tgl
Tinzaparin	innohep®	LEO	175 I.E./kg KG s.c.	1× tgl

Zugelassen für die Therapie der Lungenarterienembolie sind allerdings nur Enoxaparin und Tinzaparin !

Niedermolekulare Heparine

NMH	Molekulargewicht (D)	Anti -Xa / IIa Ratio
Enoxaparin	3500 – 5500	3.6
Nadroparin	4200 – 4800	3.2
Certoparin	4200 – 6200	2.2
Dalteparin	5600 – 6400	2.5
Tinzaparin	5800 – 6750	1.9



Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz

Moderne Therapie

Alternativen

Fondaparinux (Arixtra[®]): Synthetisches Pentasaccharid welches ausschliesslich die aktive Einheit des Heparins umfasst, damit selektive FXa-Hemmung, keine HIT-Erzeugung, s.c. Gabe

Argatroban (Argata[®]): Direkte Thrombin-Hemmung, kontin. i.v. Gabe

Rekombinantes Hirudin (Lepirudin, Refludan[®]): Direkte Thrombin-Hemmung, kontin. i.v. Gabe

Danaparoid (Orgaran[®]): S.c. verabreichbarer Fxa-Inhibitor, Heparinoid ohne HIT-Erzeugung

Moderne Therapie

Orale Antikoagulation, Therapiedauer

Ätiologie	Therapiedauer / Monate
Nach Immobilisation	3
Idiopathisch, Erstereignis	6 - 12
Idiopathisch, Zweitereignis	12
Heterozygoter Prot. C / S-Mangel	12
Antiphospholipid-AKS	12
Aktive Krebserkrankung	unbegrenzt
Faktor-V-Leiden Mutation (APC-Resistenz), hetero-/homozygot	12 Monate / lebenslang
Homozygote ProthrombinG 20210 A-Mutation	lebenslang

Moderne Therapie

Besonderheiten

Transfasziale Thrombosen

Mögliche chirurgische Option bei Prolaps in die VFC (Kragenknopfthrombose)

Muskelvenenthrombosen

Schwangerschaft

Trotz fehlender Zulassung > 10 Jahre Erfahrung und Unbedenklichkeit, keine Plazentagängigkeit
VKA im 1. und, relativ, im 3. SS-Trimenon kontraindiziert, im Wochenbett möglich
Antikoagulation ab Diagnosestellung bis zur 6. Woche post partum

Tumorpatienten

Dauertherapie mit NMH, v.a. bei TM-Patienten ^{1,2} oder Kontraindikationen gegenüber VKA

¹ Lee, AYY, et al. for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (**CLOT**) Investigators. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med 2003;349:146–53

² Kakkar AK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (**FAMOUS**). J Clin Oncol 2004;22:1944–1948

Moderne Therapie

Orale Antikoagulation: VKA (Phenprocuomon): INR 2 - 3

Probleme:

Unstete Gerinnungshemmung, häufig ausserhalb des therapeutischen Bereiches

Häufige Kontrollen

Nahrungsabhängig

Moderne Therapie

Alternativen

Direkter oraler F Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto[®]) mit guten Resultaten in einer Phase-III Studie gegenüber Enoxaparin (Record III-Studie). Keine Gerinnungskontrollen notwendig.

Weitere F Xa-Inhibitoren in der pipeline (z.B. DU 176b (Daiichi Sankyo))

