

Fortbildung IHAMZ / mediX *„Moderne Therapie der Thromboembolie“*

Prof. Nils Kucher
Klinikdirektor

Klinik für Angiologie, Fortbildung IHAMZ / mediX, Zürich, 04.03.2021

Modernes Management der tiefen Venenthrombose

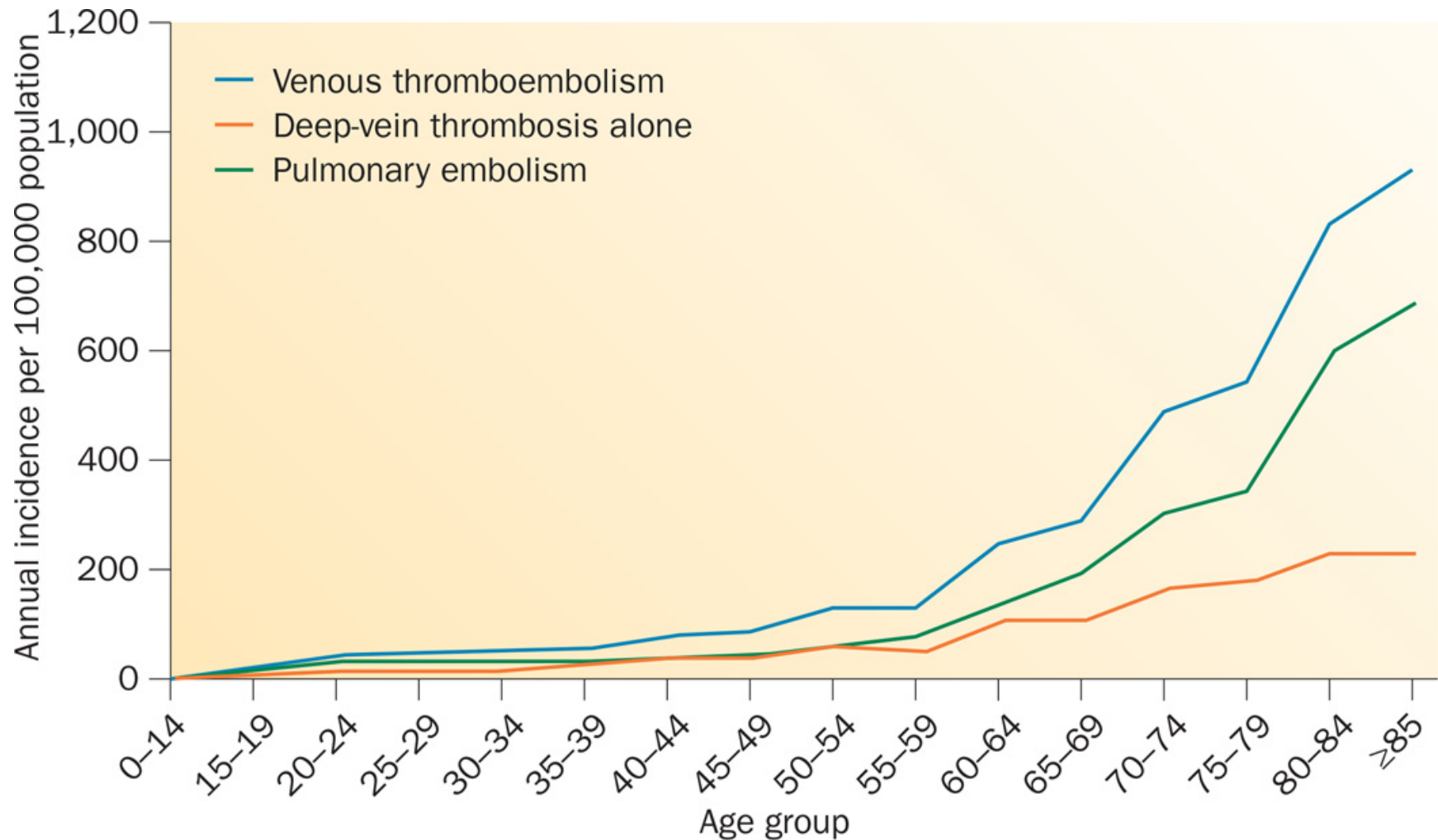
Prof. Nils Kucher
Klinikdirektor

Klinik für Angiologie, Fortbildung IHAMZ / mediX, Zürich, 04.03.2021

Themen Thrombose

- Thrombose: Diagnostik, Therapie
- DOACs: Fokus Dosis und Dauer
- Perioperatives Management Antikoagulation
- Thrombophilie Abklärung
- Interventionelle Therapie Thrombose und PTS
- Thrombophlebitis
- Pelvic Congestion Syndrom & Varikozele
- COVID 19 und Thrombose

Venous Thromboembolism and Age



Heit JA. Nat Rev Cardiol 2015;12:464-74

Venous Thromboembolism Epidemiology

- Inzidenz VTE: 1:1000
- Risiko steigt mit dem Alter
- Zwischen 45 und 80 Jahren verzehnfacht sich das Risiko im Vergleich zur Kindheit
- Dreiviertel aller tiefen Venenthrombosen verlaufen klinisch stumm
- Die Hälfte der unbehandelten proximalen Beinvenenthrombosen verursacht eine Lungenembolie
- Lungenembolie wird oft zu spät diagnostiziert. Unbehandelt beträgt die Mortalität 15 bis 30 %.

Komplikationen & Spätfolgen VTE

Phlegmasia coerulea dolens (selten)

- schwerer Verlauf mit Verschluss aller Venen
- arterielle Versorgung ist nicht mehr gewährleistet
- heftige Schmerzen
- Bedrohung für Extremität und Leben

Lungenembolie

- Okklusion der Pulmonalarterie durch einen losgelösten Thrombus im Rahmen einer TVT
- Unbehandelt verläuft jede dritte LE tödlich
- Zweidrittel mit tödlicher LE versterben innerhalb einer Stunde
- Durch adäquate Antikoagulation kann die Mortalität auf 2 bis 8 % reduziert werden.



Komplikationen & Spätfolgen

Prädiktoren für Sterblichkeit nach LE:

- systolische Blutdruck < 90 mm Hg bei Diagnosestellung
- (30-Tage-Sterblichkeit > 15 %)
- Rechtsherzdysfunktion
- erhöhte kardiale Biomarker (Tropoin, natriuretische Peptide)



Komplikationen & Spätfolgen

Postthrombotisches Syndrom

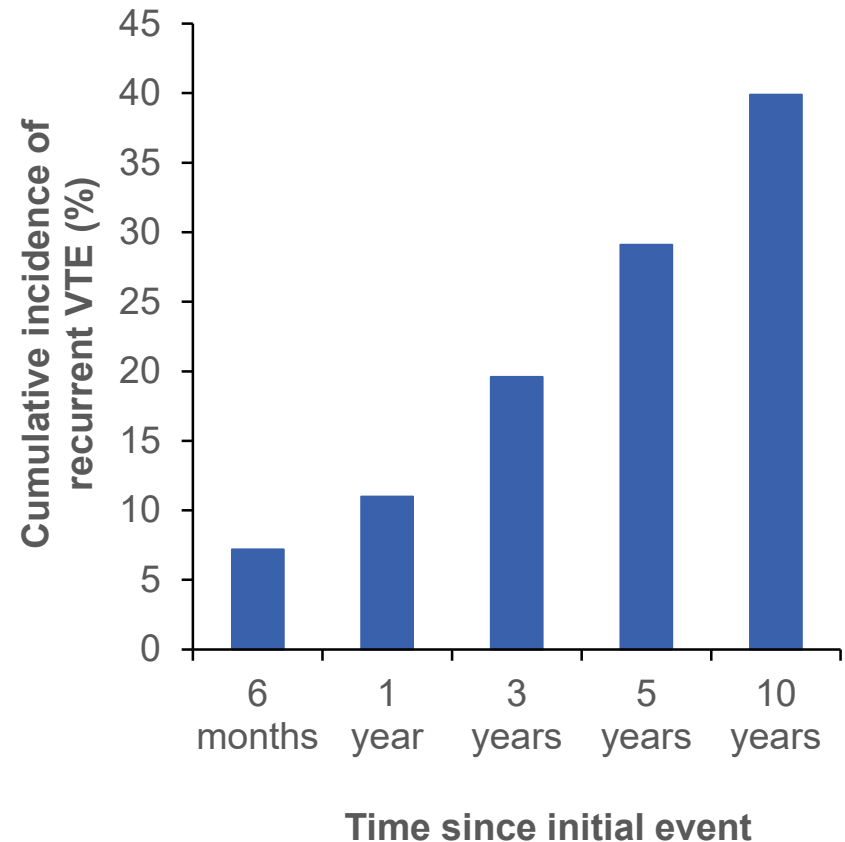
- 50% der Patienten mit Bein-Beckenthrombose innerhalb von 5 Jahren (wenn konservativ behandelt)
- chronisch venöse Insuffizienz
 - Ödem
 - Ulkus cruris
 - Induration der Haut
 - Ekzemneigung
 - chronische Schmerzen
- reduzierte Lebensqualität, Frühinvalidität
- hohe Folgekosten



High Risk of Recurrent VTE After Discontinuing Anticoagulation

- Anticoagulation effectively resolves VTE, but stopping treatment increases the cumulative risk of VTE recurrence¹
- The cumulative incidence of recurrent VTE is approximately 10% in the first year if anticoagulation is stopped¹

Cumulative incidence of VTE recurrence over time

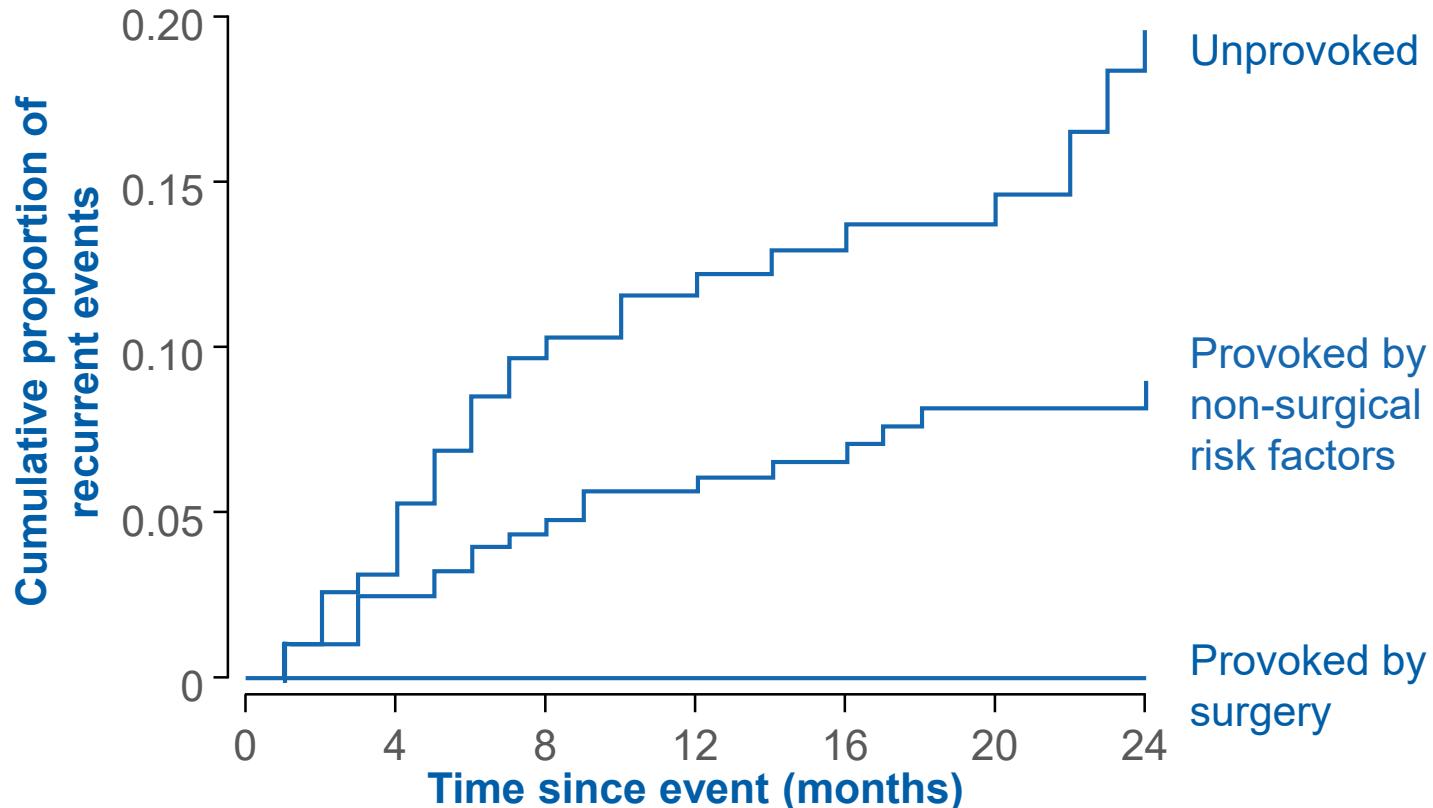


1. Prandoni P *et al*, *Haematologica* 2007;92:199–205; 2. Schulman S, *J Int Med* 2014;275:1–11



Impact of Clinical Risk Factors in VTE Recurrence

Cumulative proportions of recurrent thrombosis after cessation of anticoagulant therapy* (N=558)



*Patients with malignant disease and antiphospholipid syndrome were excluded from the study

Baglin T *et al*, *Lancet* 2003;362:523–526

Risikofaktoren & Diagnostik

Vortestwahrscheinlichkeit

- Wells Score für TVT
- revidierter Geneva Score für LE

D-Dimer-Test

- Ergebnis $< 500 \mu\text{g/L}$ (testabhängig): TVT sehr unwahrscheinlich
- Tiefe Wahrscheinlichkeit & negativer Test: keine VTE
- Tiefe Wahrscheinlichkeit & positiver Test: Bildgebung erforderlich

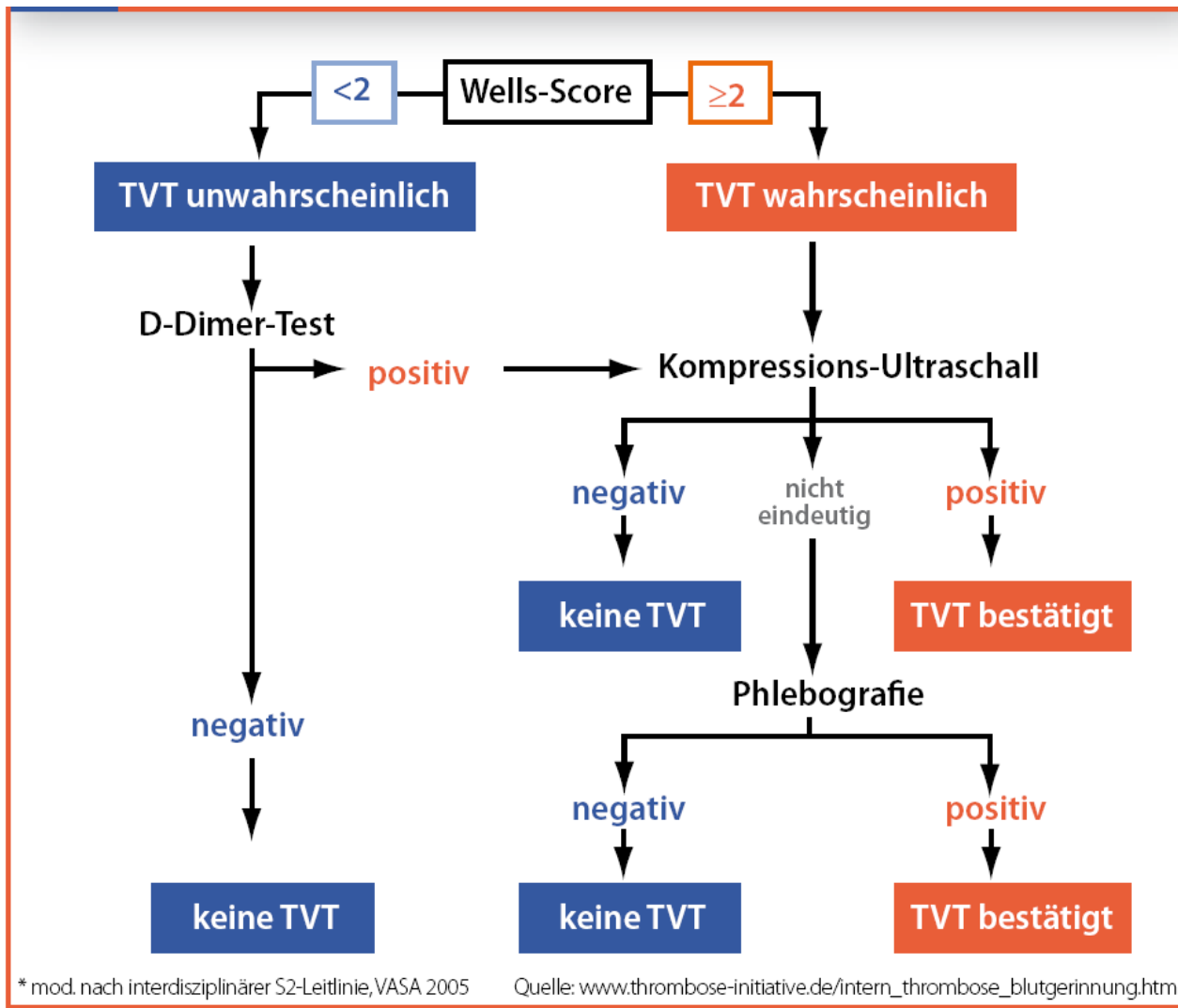
Bildgebung

- Duplex-Sonografie, Angio-CT, Phlebografie, Spiral-CT, Echokardiografie, Lungenszintigrafie, DSA Pulmonalartieren, MR-Angiografie, etc. je nach Situation

Vortestwahrscheinlichkeit für TVT: Wells-Score

klinische Charakteristik	Score
aktive Krebserkrankung	1,0
Lähmung oder kürzlich Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (>3 Tage) grosse Chirurgie (<12 Wochen)	1,0
Schmerz / Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung ganzes Bein	1,0
Unterschenkelschwellung >3 cm gegenüber Gegenseite	1,0
eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
früher dokumentierte TVT	1,0
alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie TVT	-2,0
TVT-Wahrscheinlichkeit	Score
hoch	$\geq 2,0$
nicht hoch	$< 2,0$
* modifiziert nach Wells 2003 Quelle: Hach-Wunderle V. Diagnostik und Therapie der venösen Thrombose. Hamostaseologie 2005;25:356–366	

Diagnose-Algorithmus



Thrombophilie

Thrombophilie-Screening durchführen bei:

- „Strongly thrombophilic“:
 - VTE-Patienten unter 50 Jahren
 - rezidivierende TVT
 - positive Familienanamnese für TVT (erstgradiger Verwandter, < 50 Jahren)
- „Weakly thrombophilic“:
 - idiopathische TVT
 - aussergewöhnliche Lokalisation
 - positive Familienanamnese für Thrombophilie und SS-Wunsch
 - rezidivierende Aborte (Antiphospholipid-AK-Syndrom)

Thrombophilie

Risikofaktor*	Geschätzte Häufigkeit %**
Antithrombinmangel	1
Protein C-Mangel	3
Protein S-Mangel	3
Faktor V Leiden-Mutation (APC-Resistenz)	
heterozygot	20
homozygot	2
G20210A Prothrombin-Gen Mutation	5
Dysfibrinogenämie	<1
Faktor V Leiden + G20210A Prothrombin-Gen Mutation	2
Antiphospholipid Antikörper	5
Erhöhter Faktor VIII-Spiegel	10-50
Erhöhter Faktor IX-Spiegel	10-50
Hyperhomocysteinämie	10-25
* Es gibt in den zugrunde liegenden Arbeiten verschiedene Definitionen für Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangel. Üblicherweise wird er definiert als funktionaler oder immunologischer Wert, der geringer ist als die 5-Prozentperzentile in der Kontrollgruppe. ** Die Prävalenz ist auch abhängig von der Definition für Hyperhomocysteinämie und der Erhöhung von Faktor VIII und Faktor IX. Quelle: Bates SM Ginsberg JS. Treatment of Deep-Vein Thrombosis. N Engl J Med 2004;351:268-77 Hausärztliche Leitlinie „Venöse Thromboembolien“ der Leitliniengruppe Hessen http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenvenenthrombose	

Thrombophilie

Welche Test sollten durchgeführt werden?:

- „Strongly thrombophilic“:
 - Faktor V Leiden Mutation (APC-Resistenz; 5 % Heterozygote)
 - Prothrombin-(G20210A)-Mutation
 - Protein S
 - Protein C
 - Antithrombin III
 - Anti-Phospholipidantikörper
 - (Faktor VIII)
- „Weakly thrombophilic“:
 - Faktor V Leiden Mutation (APC-Resistenz)
 - Prothrombin-(G20210A)-Mutation
 - Anti-Phospholipidantikörper

Tiefe Venenthrombose

Initiale und Erhaltungstherapie mit DOACs

Single-drug approach

Rivaroxaban (Xarelto®)
EINZELSUBSTANZ¹

2x 15 mg
3 Wochen

1x 20 mg Rivaroxaban

Apixaban (Eliquis®)
EINZELSUBSTANZ²

2x 10 mg
1 Wo

2x 5 mg Apixaban

Switching

Dabigatran (Pradaxa®)
NMH AKUTTHERAPIE³

NMH
mind. 5 T

2x 150 mg Dabigatran

Edoxaban (Lixiana®)
NMH AKUTTHERAPIE⁴

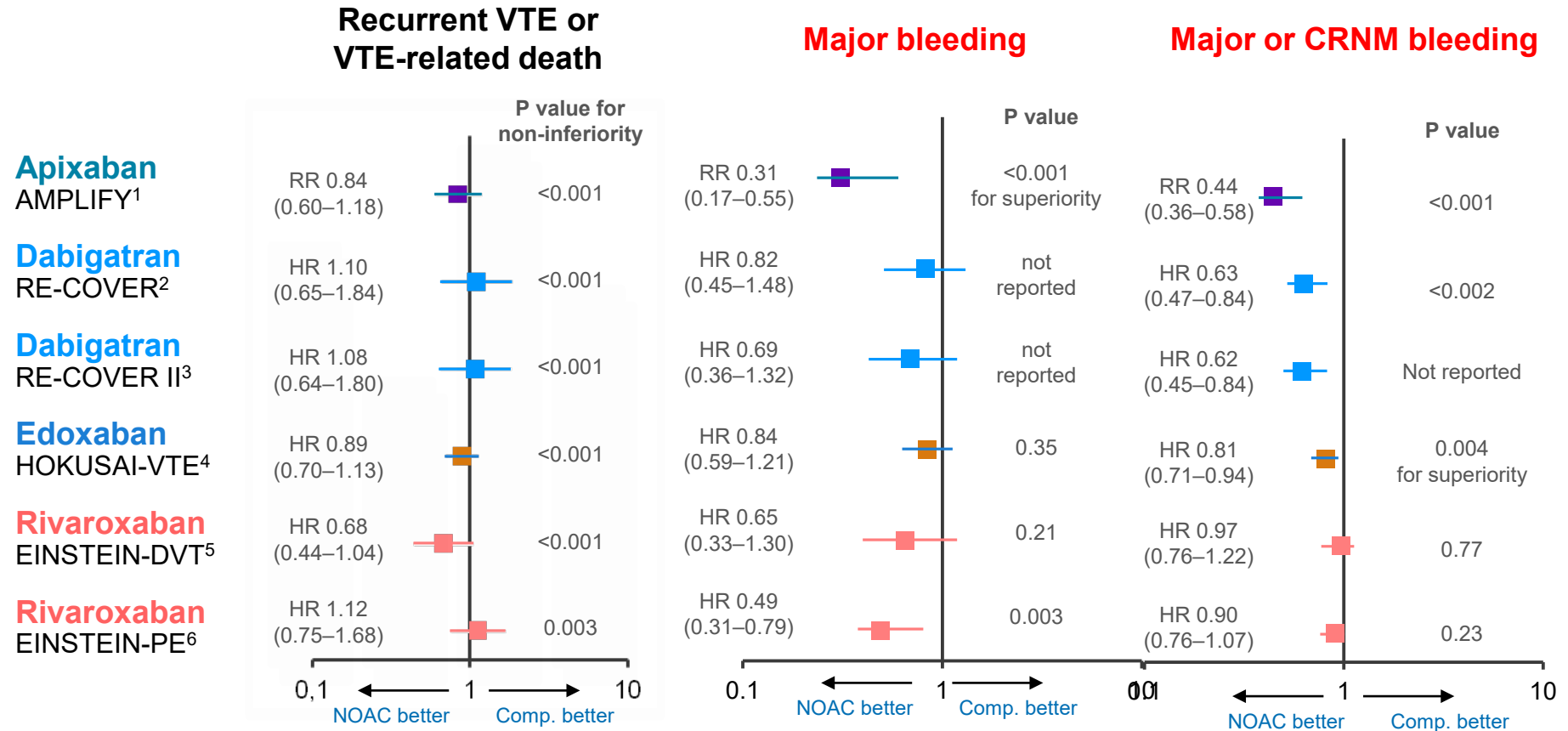
NMH
mind. 5 T

1x 60 mg Edoxaban

Wo: Wochen, T: Tage, NMH: niedermolekulares Heparin

1. The EINSTEIN Investigators, N Engl J Med 2010;363:2499–2510., 2. Agnelli et al. N Engl J Med. 2013;369:799-808., 3. Schulman S et al. N Engl J Med 2009;361:2342–2352 und Schulman et al. Circulation 2014;129:764–772., 4. Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med. 2013;369:1406-14150.

NOAC Studien in der VTE Therapie: Ergebnisse



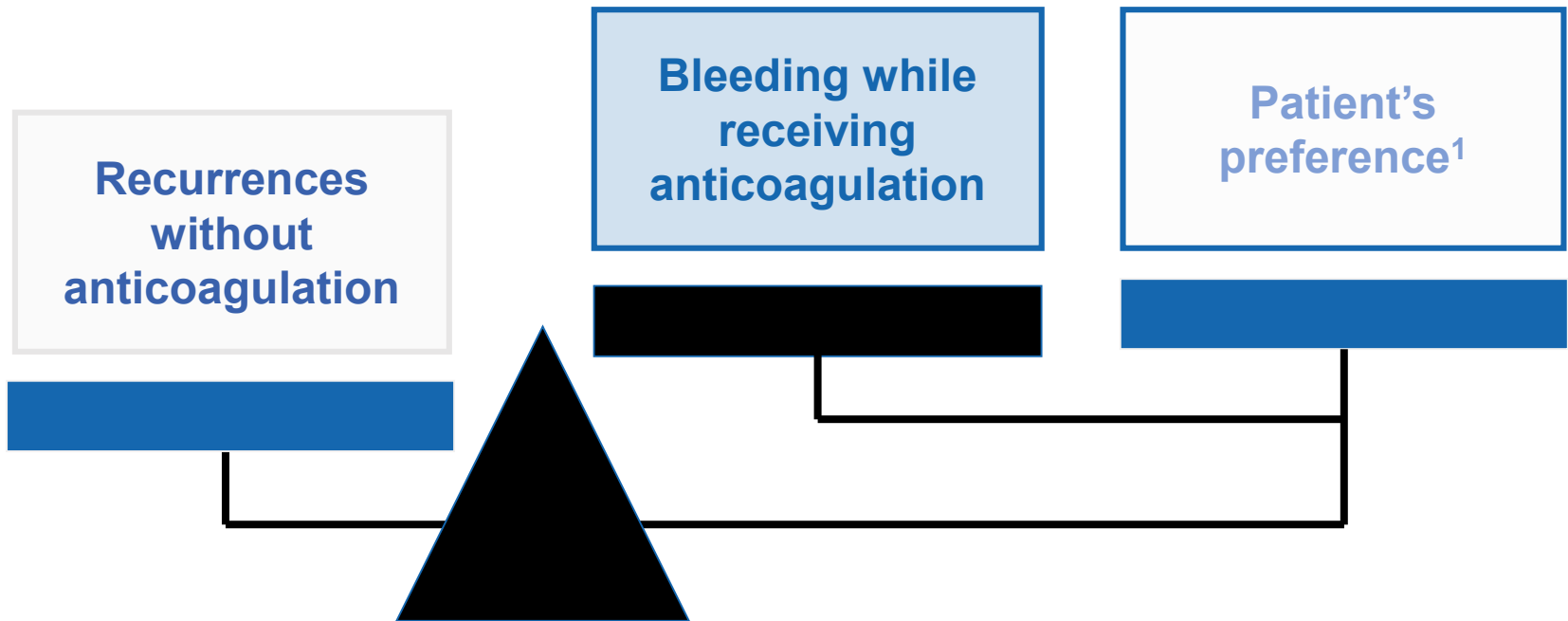
Head-to-head studies do not exist, therefore comparisons between agents cannot be made

RR, relative risk; HR, hazard ratio; CRNM, clinically relevant non-major; comp, comparator

1. Agnelli *et al.* *N Engl J Med* 2013;369:799-808. 2. Schulman *et al.* *N Engl J Med* 2009;361:2342-52; 3. Schulman *et al.* *Circulation* 2014;129:764-72; 4. Büller *et al.* *N Engl J Med* 2013;369:1406-15; 5. Bauersachs *et al.* *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510. 6. Büller *et al.* *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.



Balancing the Risk of Recurrent VTE Versus Bleeding Is Critical for Deciding to Extend Treatment



- NOACs significantly reduced the risk of recurrent VTE by >80% with major bleeding risk comparable to placebo in extended treatment of VTE²
- Attempts to reduce bleeding risk include lower dose anticoagulant therapy or ASA^{2,3}

1. Haxaire C *et al*, *PLoS One* 2015;10:e0142070; 2. Weitz JI *et al*, *Thromb Hemost* 2015;114:645–650;
3. Weitz JI *et al*, *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518



Deutsche Leitlinien: Dauer der OAK

Nach 3 bis 6 Monaten soll eine Entscheidung über die Beendigung oder Fortführung der Antikoagulation getroffen werden: Abschätzung von Rezidivrisiko versus Blutungsrisiko.

Kriterien für bzw. gegen eine verlängerte Antikoagulation		
Kriterium	FÜR	GEGEN
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Genese	unklar	getriggert
Rezidiv	ja	nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapieende)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombus-Ausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombus-Lokalisation	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	ja*	Nein**
Patientenpräferenz	dafür	dagegen

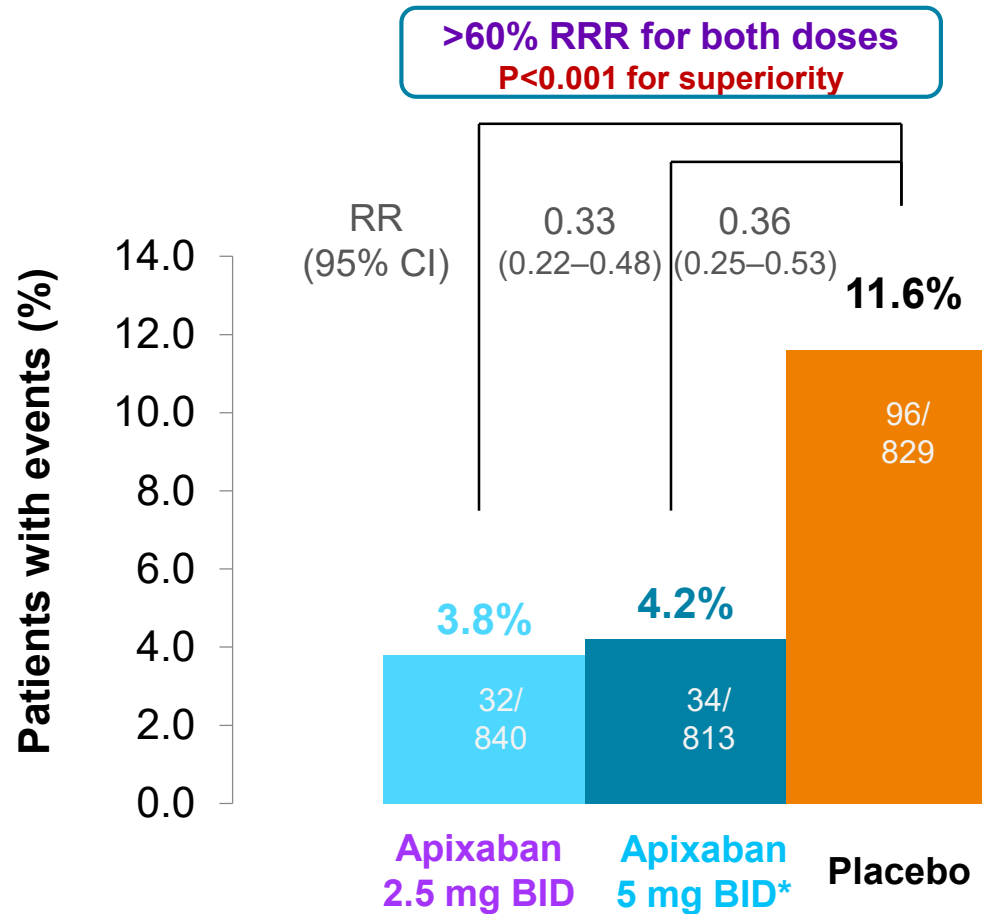
* z. B. Antiphospholipid-Syndrom; **z.B. Heterozygote Faktor V oder heterozygote Prothrombinmutation

Dt. Gesellschaft für Angiologie: AWMF Interdisziplinäre S2k-Leitlinie 065-002 vom 1.9.2015



AMPLIFY-EXT:

Apixaban 2.5 mg BID and 5 mg BID* waren im Vergleich zu Placebo in der Prävention des VTE Rezidivs und der Mortalität überlegen

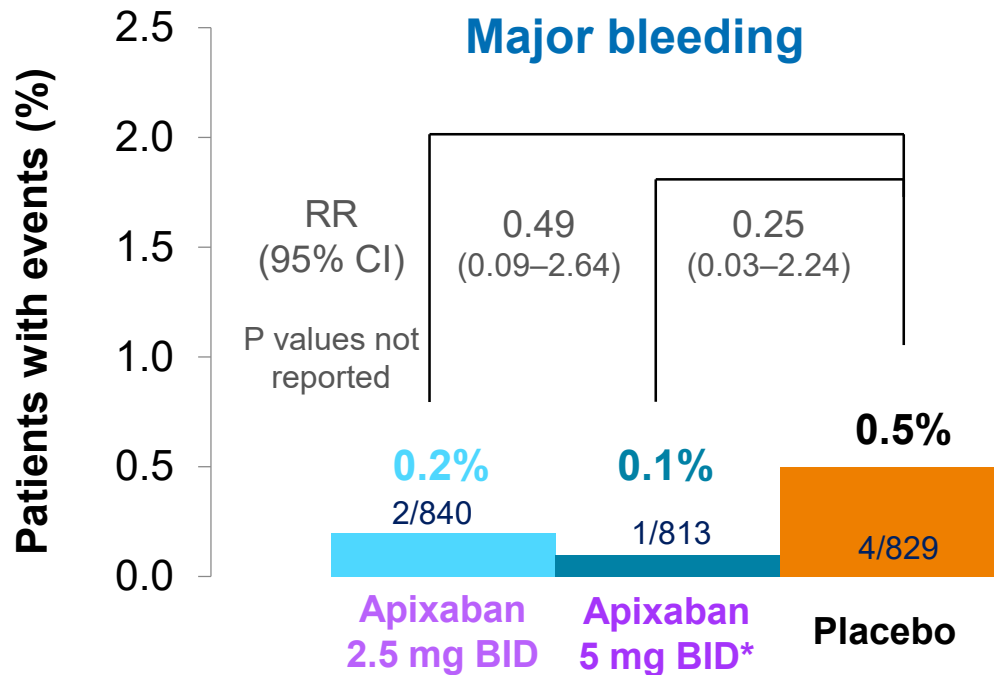


* Only the 2.5 mg dose, taken twice-daily, is approved for the prevention of recurrent DVT/PE in the EU



AMPLIFY-EXT:

Apixaban 2.5 mg BID and 5 mg BID* hatten vergleichbare Raten an schweren Blutungen im Vergleich zu Placebo



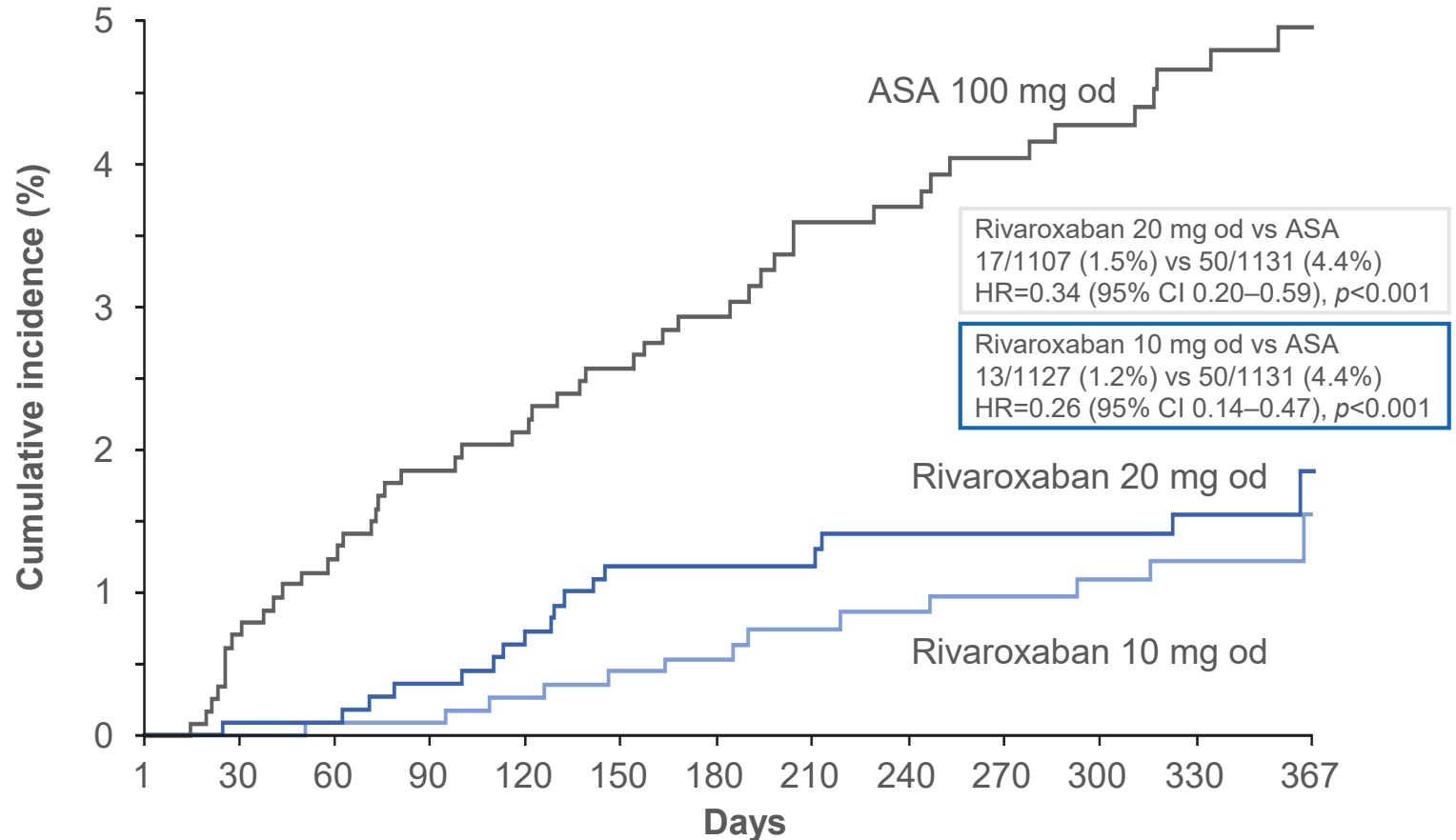
* Only the 2.5 mg dose, taken twice-daily, is approved for the prevention of recurrent DVT/PE in the EU

Agnelli *et al.* *N Engl J Med* 2013;368:699-708

CI, confidence interval; RR, relative risk



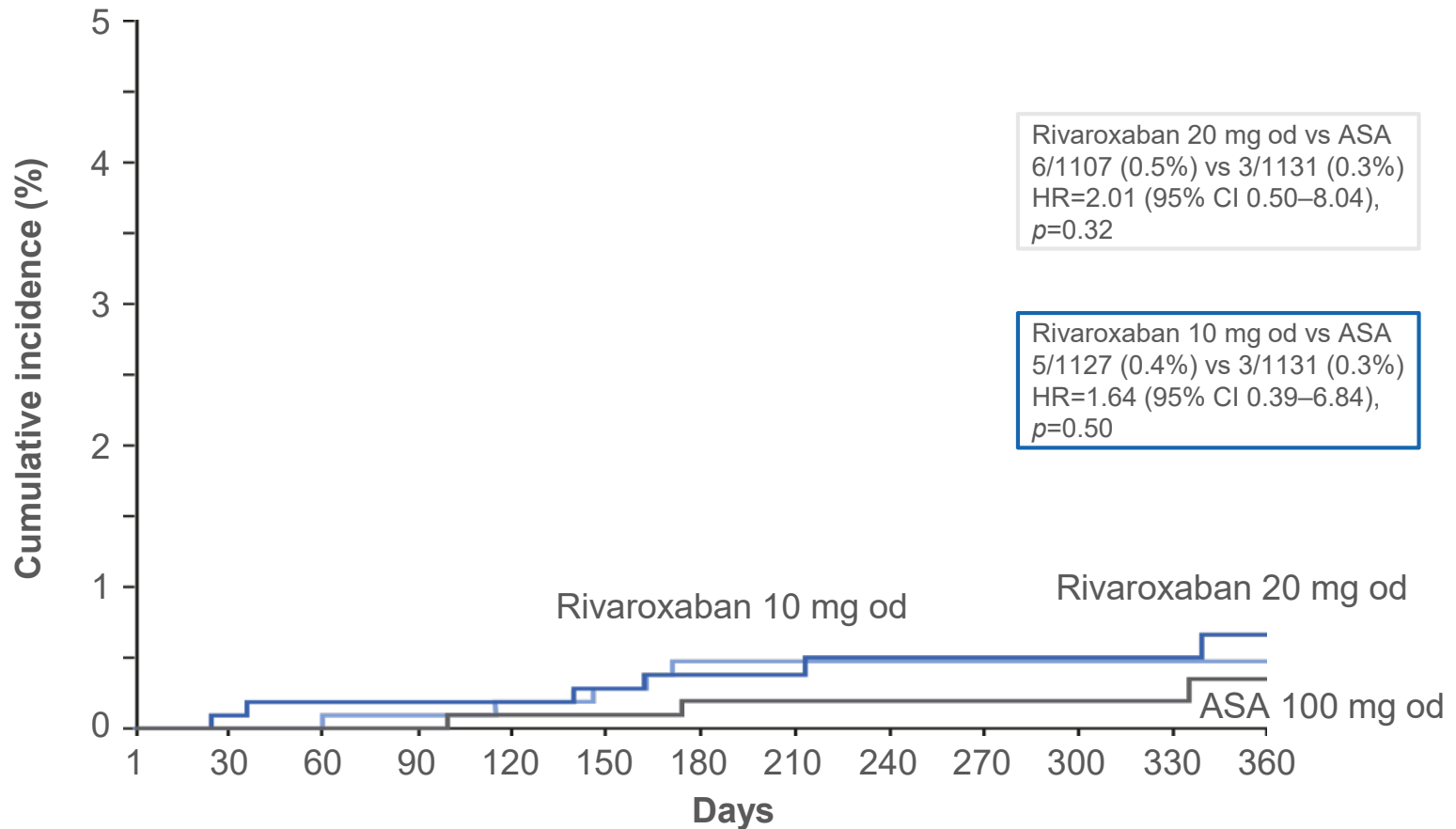
Both Rivaroxaban Doses Provided Superior Reduction in Recurrent VTE Rates Compared with ASA



Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
ASA 100 mg od	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0



Rates of Major Bleeding Under Rivaroxaban Were $\leq 0.5\%$ and Similar to ASA



Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1081	1063	1048	1036	1024	963	818	801	780	712	642	449
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1103	1080	1070	1058	1046	988	823	812	790	733	653	469
ASA 100 mg od	1131	1096	1075	1058	1040	1023	970	800	791	768	709	645	445

Duration of anticoagulation therapy for VTE

Table 2 Main new recommendations 2019 (ESC)

Chronic treatment and prevention of recurrence in patients without cancer	
Indefinite treatment with a VKA is recommended in patients with the antiphospholipid antibody syndrome.	I
Extended anticoagulation should be considered for patients with no identifiable risk factor for the index PE event.	IIa
Extended anticoagulation should be considered in patients with a persistent risk factor other than the antiphospholipid antibody syndrome.	IIa
Extended anticoagulation should be considered for patients with a minor transient/reversible risk factor for the index PE event.	IIa
Reduced dose of apixaban or rivaroxaban should be considered after the first 6 months.	IIa

©ESC

The diagram illustrates the coagulation cascade, showing the conversion of Prothrombin to Thrombin and Fibrinogen to Fibrin. The cascade is initiated by Factor XII, which is converted to XIIa. XIIa activates Factor XI to XIa, which then activates Factor IX to IXa. IXa, along with VIIIa and Xa, activates Factor X to Xa. Xa, along with Va and VIIa, activates Factor II (Prothrombin) to IIa (Thrombin). Thrombin then activates Factor I (Fibrinogen) to Ia (Fibrin). The diagram also shows the activation of Factor VII to VIIa by Xa, and the activation of Factor VIIa to VIIa by TF. The diagram includes a list of inhibitors: Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban (inhibitors of Xa); Dabigatran and Eteplirudin (inhibitors of Thrombin); and Vitamin-K-Antagonisten (inhibitors of the synthesis of Factors II, VII, IX, and X). The diagram also shows the role of LA/LAA (Lipid-A/Lipid-A) in the activation of Factor VII to VIIa.

Coagulation Cascade:

- Factor XII** → **XIIa**
- XIIa** → **XI** → **XIa**
- XIa** → **IX** → **IXa**
- IXa** + **VIIIa** + **Xa** → **X** → **Xa**
- Xa** + **Va** + **VIIa** → **II** (Prothrombin) → **IIa** (Thrombin)
- Thrombin** → **I** (Fibrinogen) → **Ia** (Fibrin)
- Thrombin** → **VII** → **VIIa**
- TF** + **VIIa** → **VIIa**

Inhibitors:

- Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban** (inhibitors of **Xa**)
- Dabigatran, Eteplirudin** (inhibitors of **Thrombin**)
- Vitamin-K-Antagonisten** (inhibitors of the synthesis of **II, VII, IX, X**)

LA / LAA (Lipid-A / Lipid-A) is shown as a cofactor in the activation of **VII** to **VIIa**.

DOACs Interaktionen

EHRA. Europace 2013;15:625-51.

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12–180% (reduce dose and take simultaneously)	No data yet	+53% (SR) (reduce dose by 50%) ^a	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	No data yet	+80% (reduce dose by 50%) ^b	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12–60%	No data yet	No effect	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70–100% (US: 2x75mg)	No data yet	+85% (reduce dose by 50%) ^a	No data yet
Ketoconazole; itraconazole, voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140–150% (US: 2x 75 mg)	+100%	No data yet	Up to +160%
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition	No data yet	No data yet	No data yet	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15–20%	No data yet	No data yet	+30–54%
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase	No data yet	Up to +153%
Rifampicin; St John's wort; carbamazepin; phenytoin; phenobarbital	P-gp/BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	–66%	–54%	–35%	Up to –50%
Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide)	GI absorption	-12–30%	No data yet	No effect	No effect

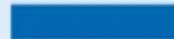
Perioperatives Management mit DOACs

Letzte Dosis vor OP:

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban		Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local hemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 or 24 h after last intake)							
Creatinin clearance	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
≥ 80 ml/min	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
50–80 ml/min	≥ 36h	≥ 72h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
30–50 ml/min	≥ 48h	≥ 96h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
15–30 ml/min	n.i.	n.i.	≥ 36h	≥ 48h	≥ 36h	≥ 48h	≥ 36h	≥ 48h
<15 ml/min	No official indication for use							

EHRA. Europace 2013;15:625-51.

DOAK	Präoperatives Absetzen von DOAK						Patienten mit Plasma- konzentration < 30 ng/ml ^a Tag 0
	Tag -5	Tag -4	Tag -3	Tag -2	Tag -1	Tag 0	
Dabigatranetexilat Krea-Cl. ≥ 50 ml/min						kein DOAK am Op.-Tag	98,9 %
Dabigatranetexilat Krea-Cl. < 50 ml/min							
Apixaban							93,1 %
Rivaroxaban							85,3 %

 Medikamentengabe

Korrektur einer entgleisten INR

- INR 4.0 - 5.0 (keine Blutung)
 - 1 mg Vitamin K p.o., VKA-Dosis reduzieren oder aussetzen, häufigere INR-Kontrollen
- INR 5.0 - 9.0 (keine Blutung)
 - VKA-Stopp, 2-3 mg Vitamin K per os, täglich INR
- INR > 9.0 (keine oder leichte Blutung)
 - VKA-Stopp, 5 mg Vitamin K p.o. resp. i.v., täglich INR
- INR > 5 mit Blutung
 - VKA-Stopp; Hospitalisation, 10mg Vitamin K i.v. allenfalls repetitiv; evtl. FFP oder Prothromplex-Konzentrat, allenfalls Fibrinolysehemmer gemäss individueller Risikoabschätzung.

Perinterventionelles Management /Bridging (I)

Vorgehen bei Patienten mit VKA vor Operationen:

- Stopp VKA 5 Tage präoperativ
- Wenn INR 1-2 Tage präoperativ immer noch über 1,5: 1 bis 2 mg Vitamin K per os.
- Wiederaufnahme der VKA 12 bis 24 Stunden postoperativ (je nach Blutungsrisiko)

Perinterventionelles Management /Bridging (II)

Bridging mit LMWH/UFH bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, Vorhofflimmern oder VTE:

- Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko für VTE
 - therapeutische Dosen LMWH/UFH
 - letzte Dosis LMWH 24 h vor der OP
 - letzte Dosis UFH 4 h vor OP
 - letzte Dosis 50% der totalen Tagesdosis
 - Fortsetzung LMWH/UFH 12 bis 24 Stunden nach der OP, je nach Schwere des Eingriffes und Blutungsrisiko
 - Parallel dazu Wiederaufnahme der VKA

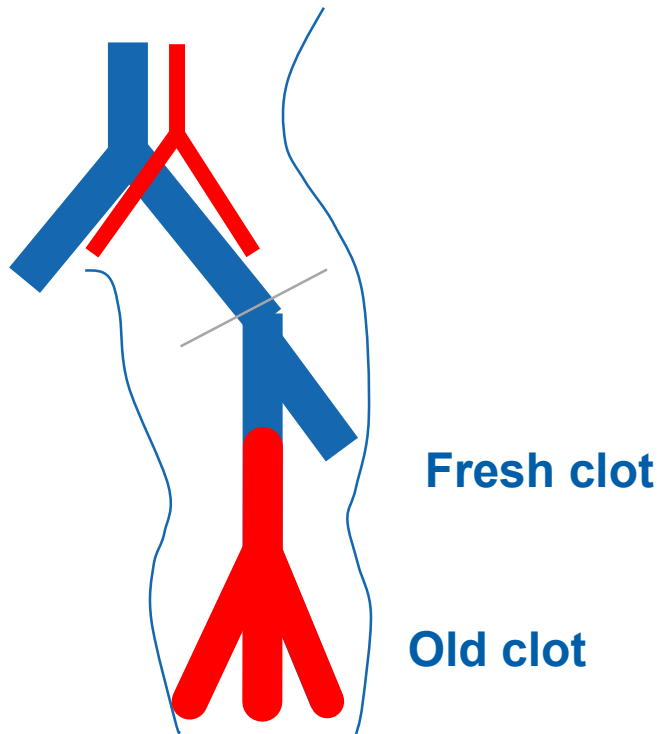
Perinterventionelles Management /Bridging (III)

Bridging mit LMWH/UFH bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, Vorhofflimmern oder VTE:

- Patienten mit tiefem Risiko für VTE:
 - tiefe Dosen LMWH oder kein Bridging
 - bei Operationen mit hohem VTE-Risiko: Start therapeutische Dosen LMWH/UFH 12 bis 24 Stunden nach der OP
 - Wiederaufnahme der VKA 12 bis 24 Stunden postoperativ (je nach Blutungsrisiko)

Interventionelle Therapie der Thrombose

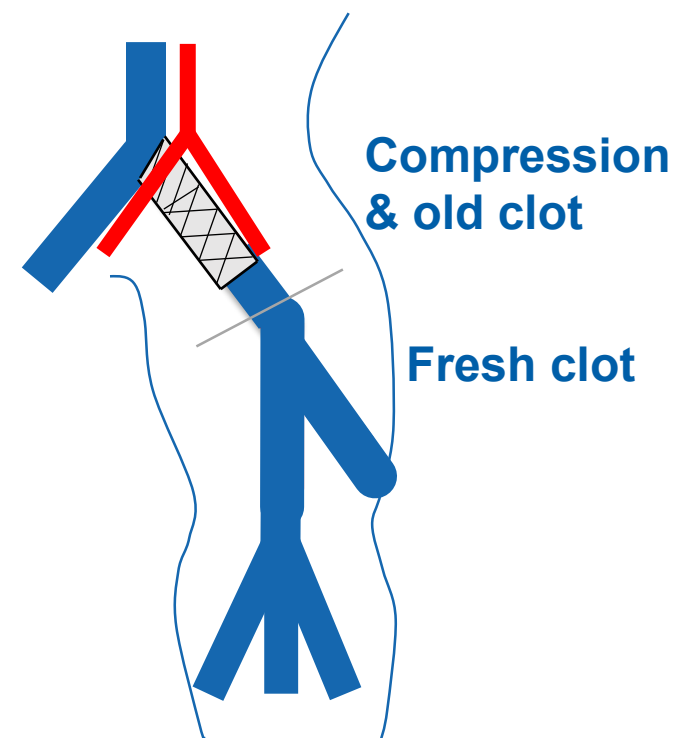
Ascending femoropopliteal DVT



Keine Kathethertherapie

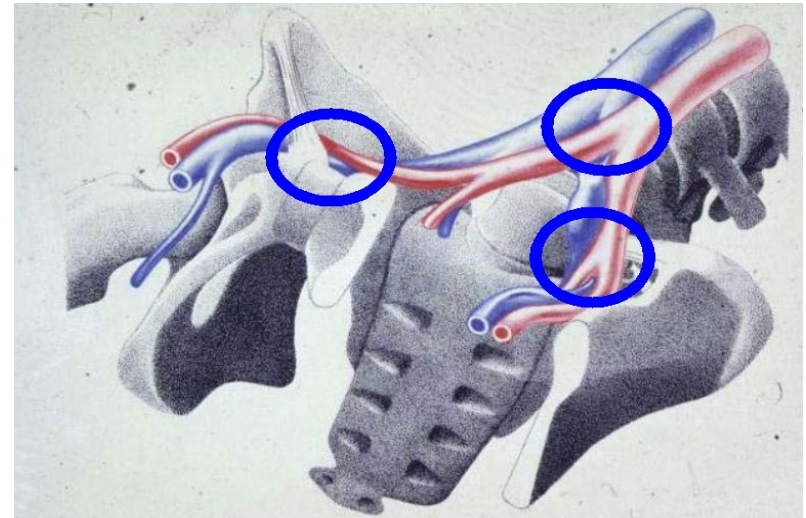
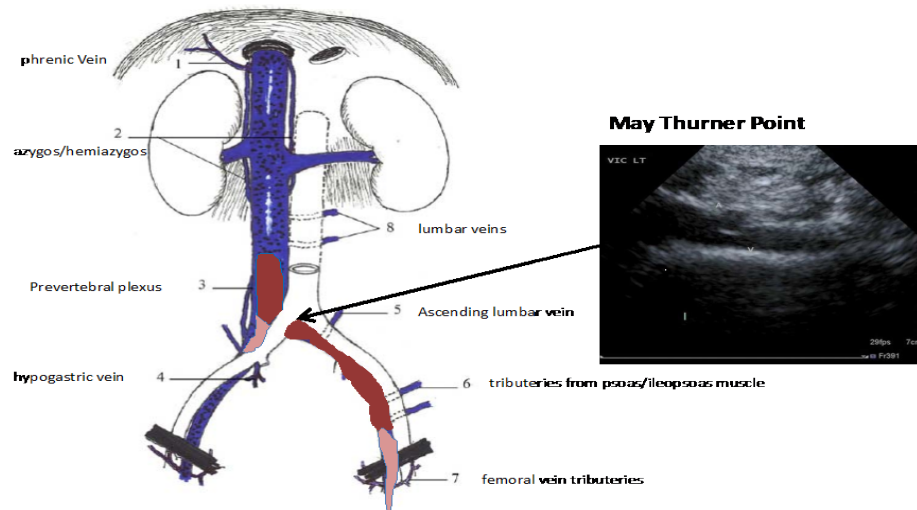
Copyright nilskucher.com

Descending iliofemoral DVT



**Kathethertherapie
(Thrombektomie, Lyse, Stent)**

Iliofemoral DVT: Underlying Venous Stenosis



Conservative Management of Iliofemoral DVT

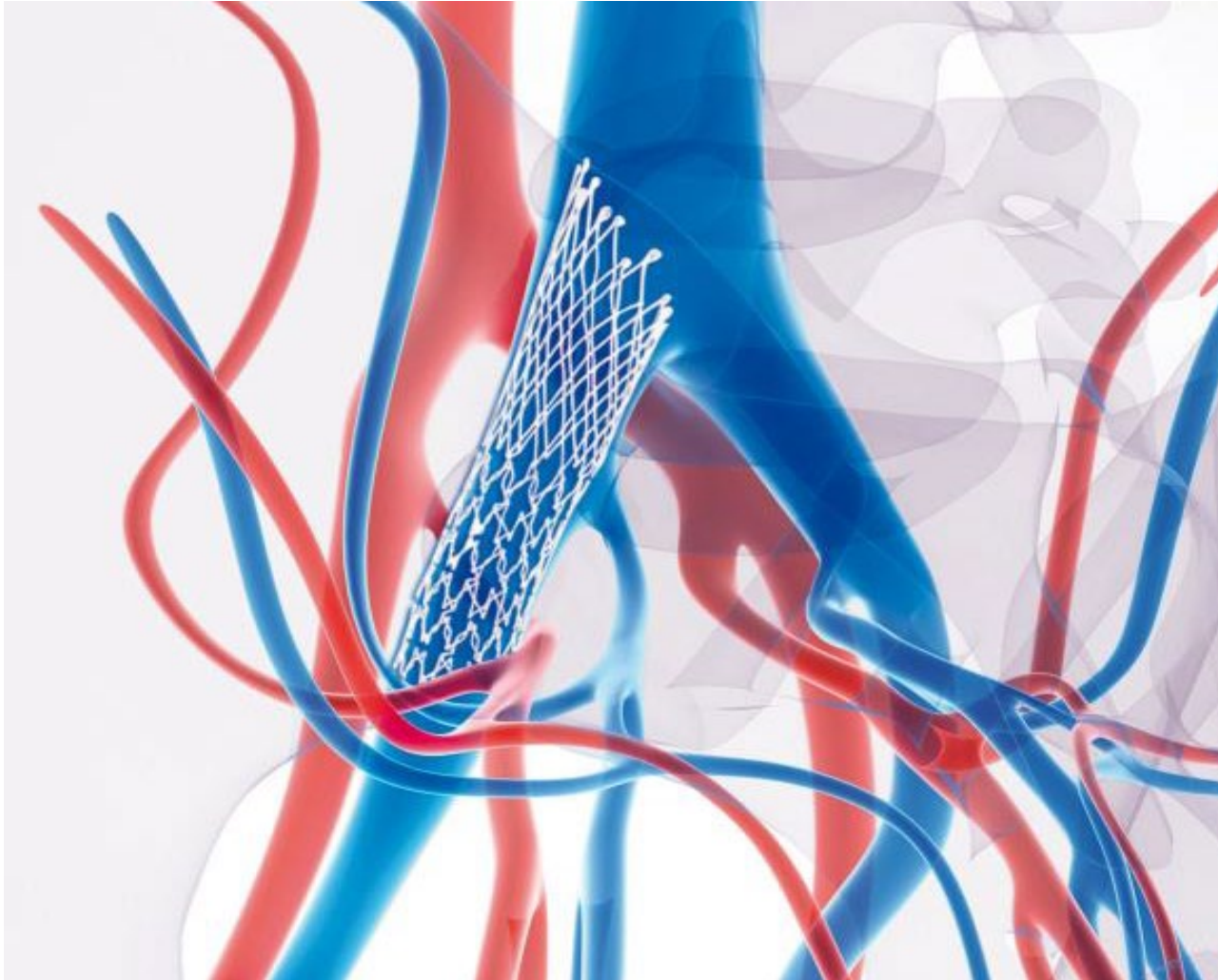
- In less than 50%, venous patency is achieved with anticoagulation therapy alone
- Up to 30% suffer recurrent DVT after stopped anticoagulation thereapy
- More than 50% suffer the post-thrombotic syndrome (PTS)
- 15% develop venous ulcers



Akesson H, J Vasc Surg 1990

May Thurner Syndrome: oblique hybrid stents

Preserved contralateral iliac vein inflow



DVT Response Team Angiology University Hospital Zurich

```
graph TD; Title[DVT Response Team Angiology University Hospital Zurich] --> NonMassive[Non-Massive DVT<br/>Definition: no or minor swelling,<br/>No or minor decrease in mobility]; Title --> Massive[Massive DVT<br/>Definition: moderate or severe swelling<br/>and decrease in mobility]; NonMassive --> Duplex1[Diagnosis: Duplex]; Duplex1 --> Therapy1[No Revascularisation: Outpatient therapy]; Massive --> Angiology[Angiology 24/7: 076 563 3444]; Angiology --> Duplex2[Diagnosis: Duplex Angiology (< 90 min)<br/>± CT Abdomen]; Duplex2 --> Therapy2[Catheter therapy vs.<br/>Conservative management];
```

Non-Massive DVT

Definition: no or minor swelling,
No or minor decrease in mobility

Diagnosis: Duplex

No Revascularisation: Outpatient therapy

Massive DVT

Definition: moderate or severe swelling
and decrease in mobility

Angiology 24/7: 076 563 3444

Diagnosis: Duplex Angiology (< 90 min)
± CT Abdomen

Catheter therapy vs.
Conservative management

Endovascular Therapy of the Postthrombotic Syndrome:

Clinical & Anatomical Criteria

- Presence of the post-thrombotic syndrome
 - Quality-of-life limiting venous claudication and other symptoms of venous hypertension, or
 - Skin changes (Varicosis, Hyperpigmentation, Lipodermatosclerosis), or
 - Ulcers
 - Pelvic congestion syndrome or varicocele
- Occlusion of common femoral vein, or iliac vein, or inferior vena cava

Initial bei frischer TVT / nach OP: Kompressionsverband

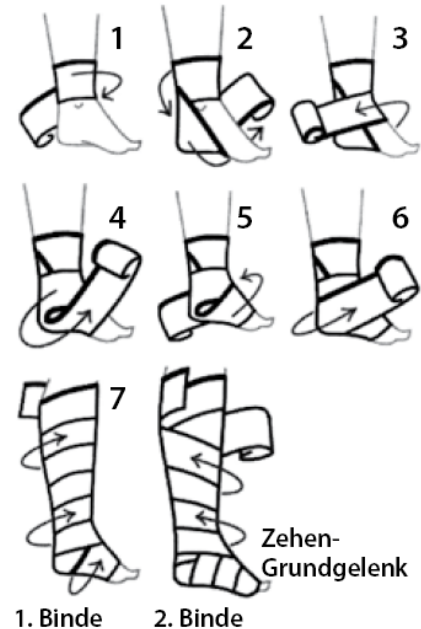
Material:

Elastische Kurzzugbinden 8 cm und 12 cm,
Pflaster.

Technik:

Der Verband sollte nur bei einer Sprunggelenkstellung von 90° angelegt werden. Die Ferse wird miteingebunden. Zunächst wird eine erste Binde in der Knöchelgend beginnend entsprechender Abbildung von innen nach aussen bis Unterhalb des Knies gewickelt.

Der Oberschenkelverband sollte bis zum oberen Oberschenkeldrittel reichen. Der Druck des Verbandes nimmt von den Zehen nach oben ab. Zur Vermeidung von Druckstellen müssen Knochenkanten oder -vorsprünge (z. B. Schienbeinkante) gepolstert werden. Vertiefungen wie hinter den Knöcheln müssen mit Polstermaterial ausgefüllt werden, um eine gleichmässige Druckverteilung zu erreichen. Der Verband wird auf sich selbst mittels Klebestreifen fixiert. Dann wird eine zweite Binde ebenfalls in der Knöchelgend beginnend, jedoch gegenläufig, also von aussen nach innen bis unterhalb des Knies gewickelt und fixiert. Wichtig ist, dass die zweite Binde das Zehengrundgelenk mit einschliesst.



Quelle: www.venenratgeber.de/therapie/kompressionsverband.htm

Take Home DVT

- VTE is frequent and increases with age.
- VTE often is not a single event, 10% suffer from a recurrent event at 12 months, 30% at 10 years.
- Unprovoked VTE is associated with the greatest risk of recurrence
- DOACs are the preferred treatment modality for the initial, long-term, and extended phase of anticoagulation therapy
- The risk of the postthrombotic syndrome after an episode of iliofemoral DVT managed conservatively is 50%-please send to hospital for evaluation of catheter treatment

Management der oberflächlichen Venenthrombose OVT

Prof. Nils Kucher
Klinikdirektor

Klinik für Angiologie, Fortbildung IHAMZ / mediX, Zürich, 04.03.2021

Epidemiologie

- Inzidenz auf ca. 125000 Neuerkrankungen pro Jahr (USA)
- Basler Studie 6% der Männer und bei 14% der Frauen mit Hinweisen auf eine akute oder durchgemachte Phlebitis

Epidemiologie der Thrombophlebitis. DMW
1914;22:122–3. Epidemiologie der Thrombophlebitis. DMW
1914;22:122–3.



Differentialdiagnose

- **Variköse Vene** Varikophlebitis; rund 62% der Phlebitiden treten in einer varikös veränderten Vene auf
- **Fluktuation, Abszess, Lymphadenitis** Septische Phlebitis, i.v. Drogen
- **Phlebitis + Allgemeinsymptome** Infekt, syst. Vasculitis, CMV, M. Behcet, Sarkoidose
- **Phlebitis in nichtvariköser Vene** iatrogen, häufigste: bei länger liegenden Venenverweilkathetern, Tumor, Gerinnungsstörung, M. Bürger

Klinik

Schwellung
Verhärtung
Schmerzen
Überwärmung
Rötung



In schweren Fällen erysipelartig



Klinische Diagnose oder weitere Abklärung sinnvoll ?

Bei ausgedehnten oberflächlichen Thrombosen liegen nach der POST-Studie in bis zu 30% der Fälle asymptomatische tiefe Thrombosen und in bis zu 4% Lungenembolien vor.

[Decousus et al. 2010].

Prävalenz einer gleichzeitigen tiefen Beinvenenthrombose 18,1 %, Lungenembolie auf 6,9 %

Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F, *et al.* Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2016;14:964–72.



Klinische Diagnose oder weitere Abklärungen sinnvoll ? Nicht variköse Venen

76,0% Thrombophilie

- 65% heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation
- 15% Protein-C-Mangel
- 10% Protein-S-Mangel
- 10% Hyperhomozysteinämie
- 5% Antiphospholipidantikörper

5,4% Tumorleiden im Gesamtkollektiv

12,3% TVT zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

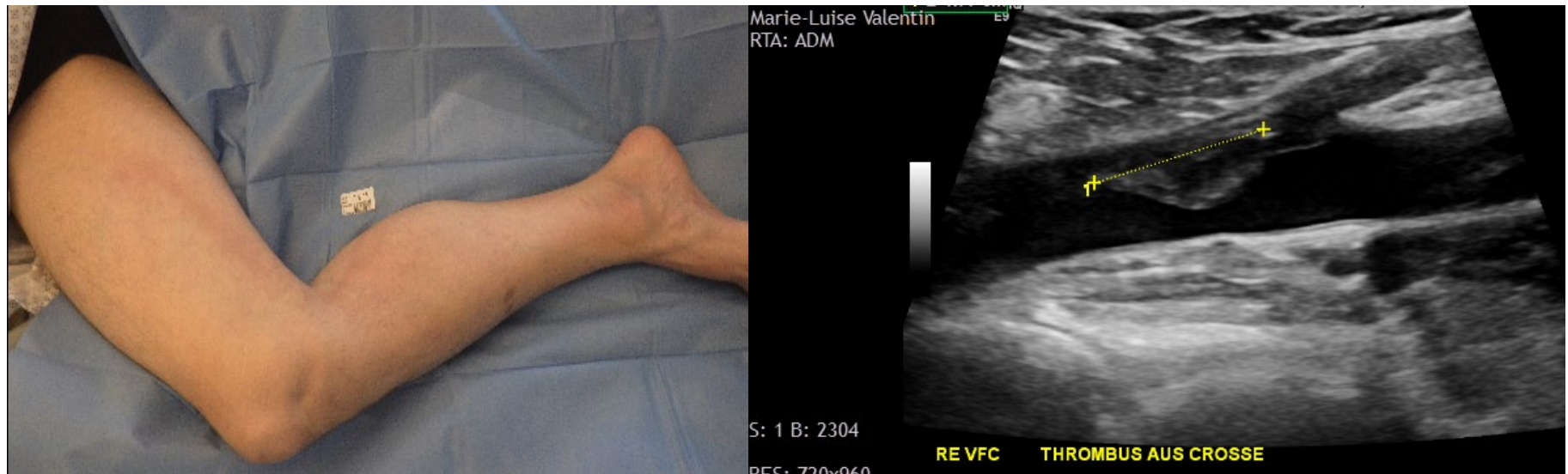
Lucchi et al., Phlebology 2018; 33: 278-281

Klinische Diagnose oder weitere Abklärung sinnvoll - Sonographie?

Ausdehnung ?

Mitbeteiligung des tiefen Venensystems ?

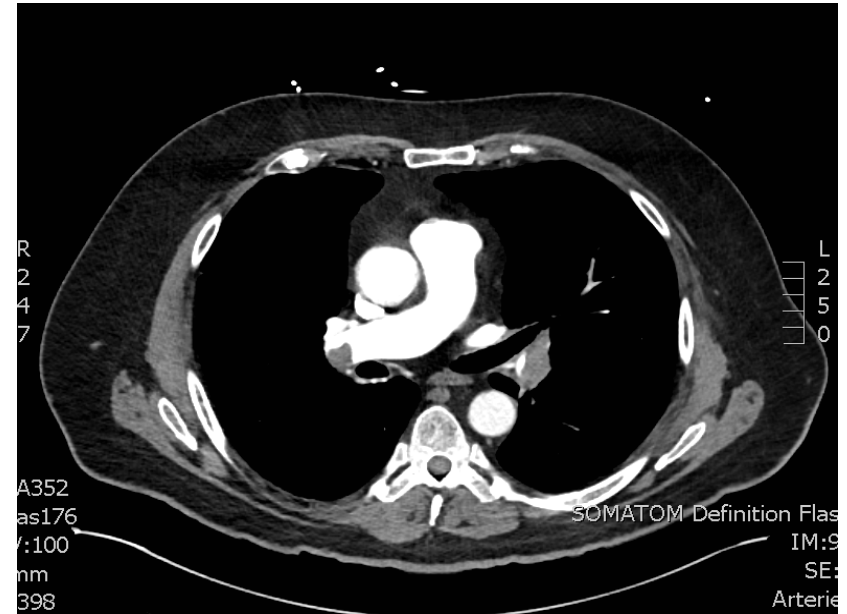
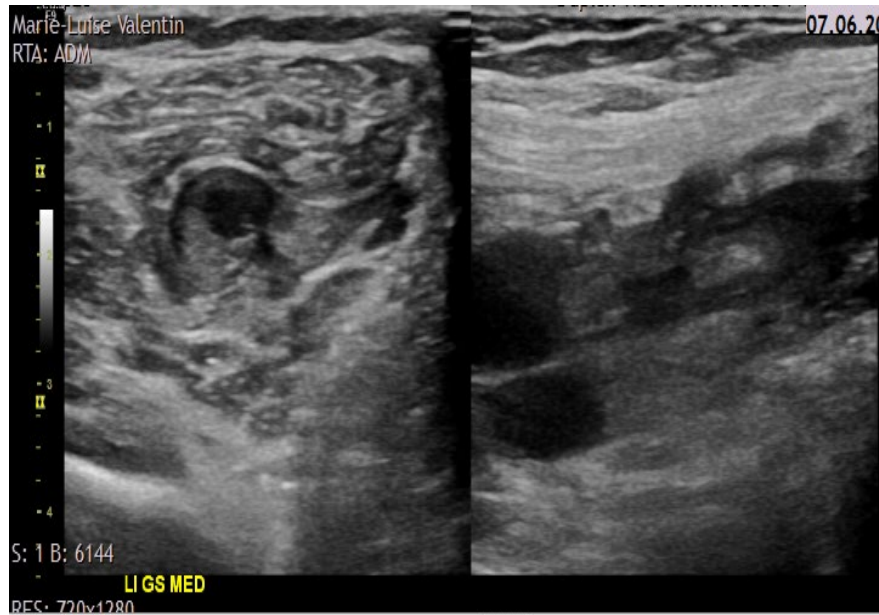
Auswirkung des sonographischen Befundes auf die Therapie



Therapie der OVT

Ziel:

- lokale Schmerzen lindern oder beseitigen
- Thromboembolische Komplikationen vermeiden





Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs

Hervé Decousus, M.D., Paolo Prandoni, M.D., Ph.D., Patrick Mismetti, M.D., Ph.D., Rupert M. Bauersachs, M.D., Zoltán Boda, M.D., Benjamin Brenner, M.D., Silvy Laporte, Ph.D., Lajos Matyas, M.D., Saskia Middeldorp, M.D., Ph.D., German Sokurenko, M.D., and Alain Leizorovicz, M.D. for the CALISTO Study Group*

3000 Pat (randomisierte doppelblinde, Multicenter Studie)

Fondaparinux 2.5 mg oder Plazebo für 45 d

Kombinierter Endpunkt: Tod, Symptomatische LE oder TVT, symptomatische Ausdehnung der OTP oder Rezidiv

0.9 % versus 5.9 %

TABELLE

Wirksamkeit von Fondaparinux vs. Placebo bei oberflächlichen Venenthrombosen (am Tag 47)

Endpunkt	Placebo (n = 1 500) in %	Fonda- parinux (n = 1 502) in %	Relatives Risiko mit Fondaparinux [in %] (95%-KI)	Absolute Risiko- reduktion mit Fondaparinux [in Prozentpunkten]	p-Wert	NNT*
Primärer kombinierter Endpunkt	5,9	0,9	0,15 (0,08–0,26)	–5,0	< 0,001	20
Lungenembolie	0,3	0		–0,3	1,0	500
Tiefe Venenthrombose	1,2	0,2	0,17	–1,0	< 0,001	100
Ausdehnung auf die saphenofemorale Krosse	3,4	0,3	0,08	–3,1	< 0,001	32
Rezidiv	1,6	0,3	0,21	–1,3	< 0,001	79
Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose	20	3	0,15	–1,1	< 0,001	88



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



Interdisziplinäre S2-Leitlinie/AWMF 2015

- Bei einer Thrombophlebitis des Beins soll die Indikation zu einer Antikoagulation geprüft werden
- Bei transfaszialem Thrombuswachstum soll wie bei einer Venenthrombose vorgegangen werden
- Antikoagulation wenn VSM/VSP oder Äste > 5cm (CALISTO, STEFLUX)
- Behandlung wie TVT, falls < 3 cm bis zur Crosse

Lokaltherapie bei OVT

- Bei oberflächlichen Venenthrombosen in kleinkalibrigen Astvarizen werden zur Linderung der Beschwerden Kühlung, Kompressionstherapie und nicht-steroidale Antiphlogistika nach Bedarf eingesetzt.
- Eine Stichinzision mit Thrombusexpression kann zur rascheren Schmerzfreiheit führen.



Effekte der Lokalthherapie bei OVT

- Heparin Gel: Signifikante Reduktion der Schmerzen und des Erythems gegenüber Placebo
- Diclofenac Gel: Reduktion der lokalen Symptome besser als Placebo und als Heparin Gel

Di Nisio et al., Cochrane Database Syst Rev. 2018; 25: 2

Effekte der Lokalthherapie bei OVT (Varikophlebitis)

- Sanierung im Verlauf sollte angestrebt werden, da erhöhte Rezidivrate
- Die Komplikationsrate bei zunächst konservativer Therapie und nachfolgender Sanierung im beschwerdefreien Intervall erwies sich als geringer im Vergleich zur sofortigen Behandlung.

[Sullivan et al. 2001]



AMMF Leitlinie 10 Okt 2015

Wann bildgebende Untersuchungen bei Oberflächenthrombose OVT?

De Almeida MJ et al. J Vasc Bras. 2019 epub

- **Sonographie des Beins:**
 - Immer – wegen hoher Inzidenz tiefer Beinvenenthrombose bei OVT
- **Lungenembolie-Diagnostik:**
 - Bei klinischem Verdacht auf Lungenembolie
- **Durchuntersuchung auf maligne Grunderkrankung:**
 - OVT ohne Assoziation zu Varikose
 - Sehr ausgedehnte OVT
 - Rezidivierender oder idiopathische OVT

Wann Thrombophilie bei Oberflächenthrombose abklären?

De Almeida MJ et al. J Vasc Bras. 2019 epub

- Nicht erklärbare Oberflächenthrombose in nichtvarikösen Venen nach Ausschluss einer malignen Grunderkrankung.
- Thrombusprogression trotz adäquater Antikoagulation
- Oberflächenthrombose bei Menschen unter 45 Jahren
- Rezidivierende tiefe Thrombose oder Oberflächenthrombosen
- Patienten mit einer eindeutigen Familienanamnese tiefer Beinvenenthrombosen

Fazit für Klinik und Praxis

- Keine harmlose Erkrankung
- Mitbeteiligung des tiefen Venensystemes häufig
- Weiterführende Abklärungen bei OVT in nicht-varikösen Venen: **Red Flag!**
- Sonographie sinnvoll und gefordert; Diagnosesicherung, Ausdehnung, Therapiekonsequenz

Fazit für Klinik und Praxis

Aktuelle Leitlinie:

- (Kleine) Astvarizen: keine Antikoagulation
- Saphenavenen und große Astvarizen: Fondaparinux in Prophylaxedosierung über 30-45 Tage
- Bei < 3 cm Abstand zur Crosse: therapeutische Antikoagulation

Kompressionstherapie und lokal symptomatische Massnahmen sinnvoll

Pelvic Congestion Syndrom und Varikozele:

Diagnose oft jahrelang verschleppt

Prof. Nils Kucher
Klinikdirektor

Klinik für Angiologie, Fortbildung IHAMZ / mediX, Zürich, 04.03.2021

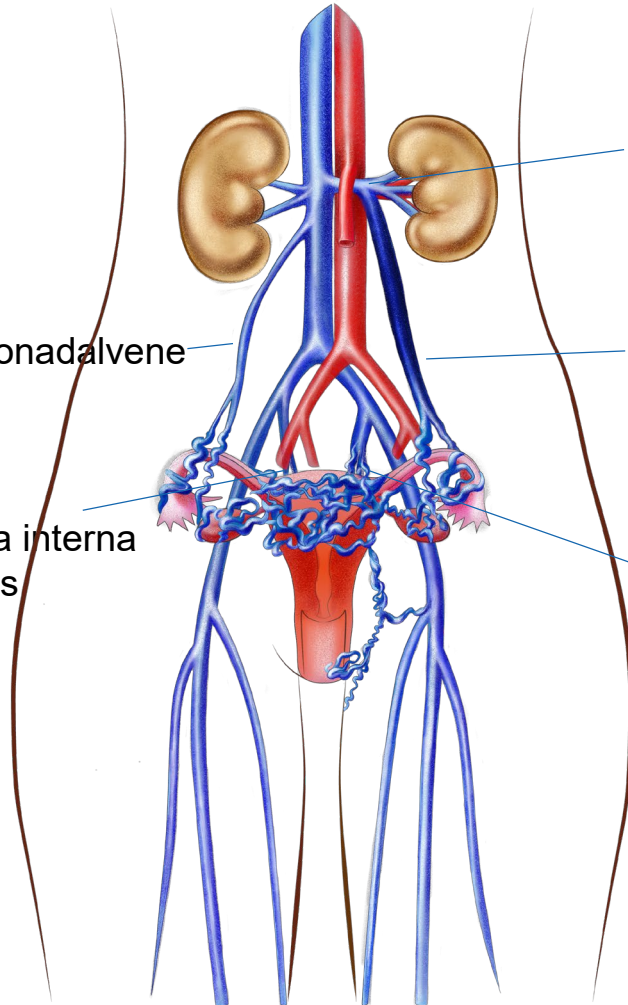
Pelvic Congestion Syndrom & Varikozele

Definition & Aetiologie

- Beckenvenenstauungssyndrom mit proximalem Veneninsuffizienzpunkt im Abdomen/Becken mit Nachweis von refluxiven Venen
- Gelegentlich ist eine Obstruktion im tiefen Venensystem der Auslöser der Erkrankung, z.B. May Thurner Syndrom, Nutcracker Syndrom, Obstruktion der Vena cava inferior

2 Hauptformen PCS & Varikozele

Typ Gonadalvene

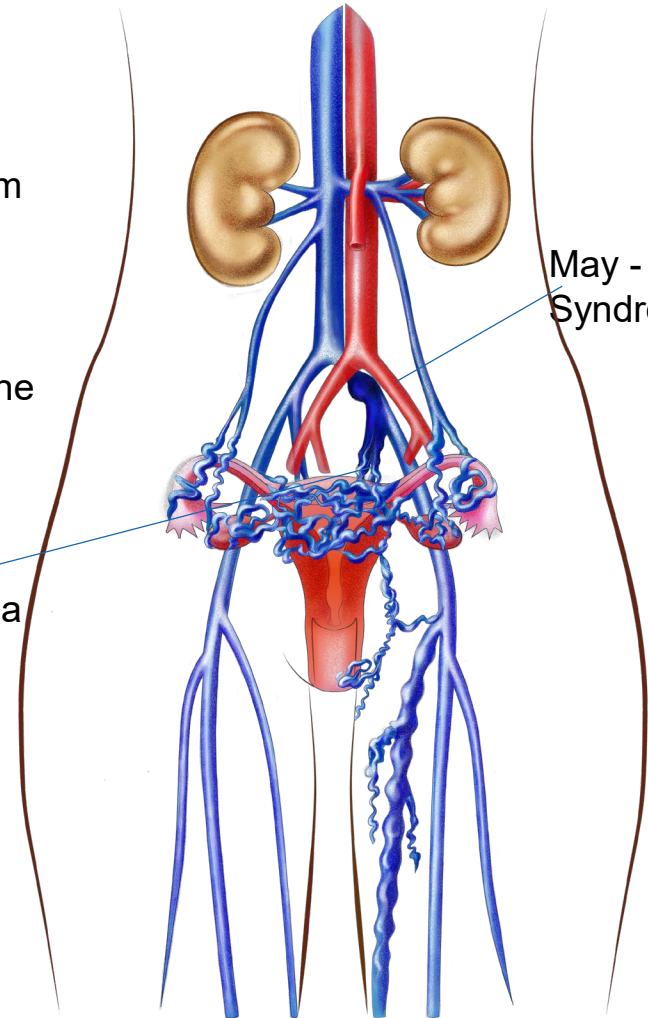


Nutcracker
Anatomie/Syndrom

70-80% Linke Gonadalvene

30-40% Vena iliaca interna Äste links

Typ innere Beckenvene



Pelvic Congestion Syndrom

Klinik

- Meist Multipara, gebärfähig
- Unterbauchschmerzen, oft orthostase-abhängig, oft verstärkt perimenstruell, aggraviert nach Schwangerschaften
- Mögliche Begleitsymptome:
 - Dyspareunie
 - Miktionsstörungen, Harndrang
 - Obstipation, Meteorismus
 - Hämorrhoidalleiden, Enddarmbeschwerden
 - Rückenschmerzen, Hüftschmerzen, Leistenschmerzen, Flankenschmerzen
 - Atypische Varikose Oberschenkel mit CVI
 - Depression

Varikozele

Klinik

- Schmerzen im Hoden, Unfruchtbarkeit, Hodenatrophie
- Mögliche Begleitsymptome:
 - Schmerzen Unterbauch
 - Schmerzen Leiste und Oberschenkel durch Beinvarikosis (venöse Claudicatio)
 - Miktionsstörungen
 - Obstipation
 - Hämorrhoiden

Inzidenz PCS

- Inzidenz: 31% bei chronischen Unterbauchschmerzen
- Nach Endometriose ist PCS die zweithäufigste Ursache von Unterbauchbeschwerden

Hum Reprod. 2001 May; 16(5):931-9.

Inzidenz Varikozele

- 15% der gesunden Männer
- Häufigste (35%) korrigierbare Ätiologie bei erwachsenen Männern mit primärer Infertilität
- Inzidenz bis 50% bei Männern mit sekundärer Infertilität
- Meist linksbetont
- In 50% beidseits (li > re)
- Häufig vererbt

Urology. 1998 Aug; 52(2):294-300.

Wahrscheinlichkeit für Pelvic Congestion Syndrom

PCS Score* nach Prof. Nils Kucher

SYMPTOME / BEFUNDE	PUNKTE
☐ Unterbauchschmerz mehr als 3 Monate	3
☐ Krampfadern am Scheideneingang	2
☐ Krampfadern an den Beinen (behandelt/unbehandelt)	2
☐ Verstärkung des Schmerzes z.B. durch aufrechte Körperposition, Geschlechtsverkehr oder Regelblutung	1
☐ Eine oder mehrere Geburten	1
☐ Erkrankungen der Gebärmutter, Eierstöcke, Blase und Darm unwahrscheinlich	1
Anzahl Punkte	

maximal mögliche Punktzahl = 10

< 3 Punkte

3 - 5 Punkte

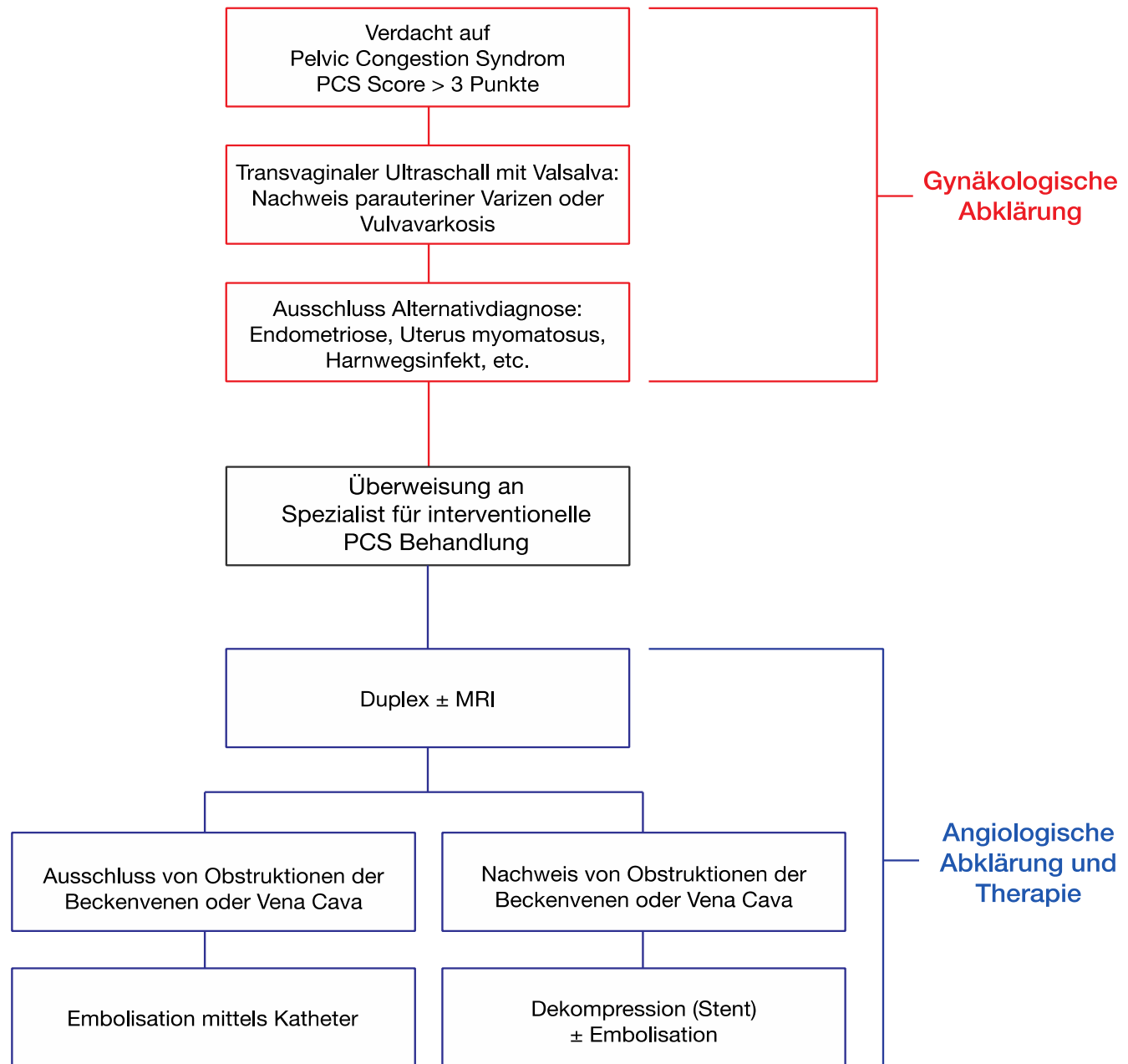
> 5 Punkte

PCS wenig wahrscheinlich

PCS möglich

PCS wahrscheinlich

*Dieser Score beruht auf Erfahrungswerten und wurde noch nicht wissenschaftlich validiert



COVID-19 and venous thromboembolism

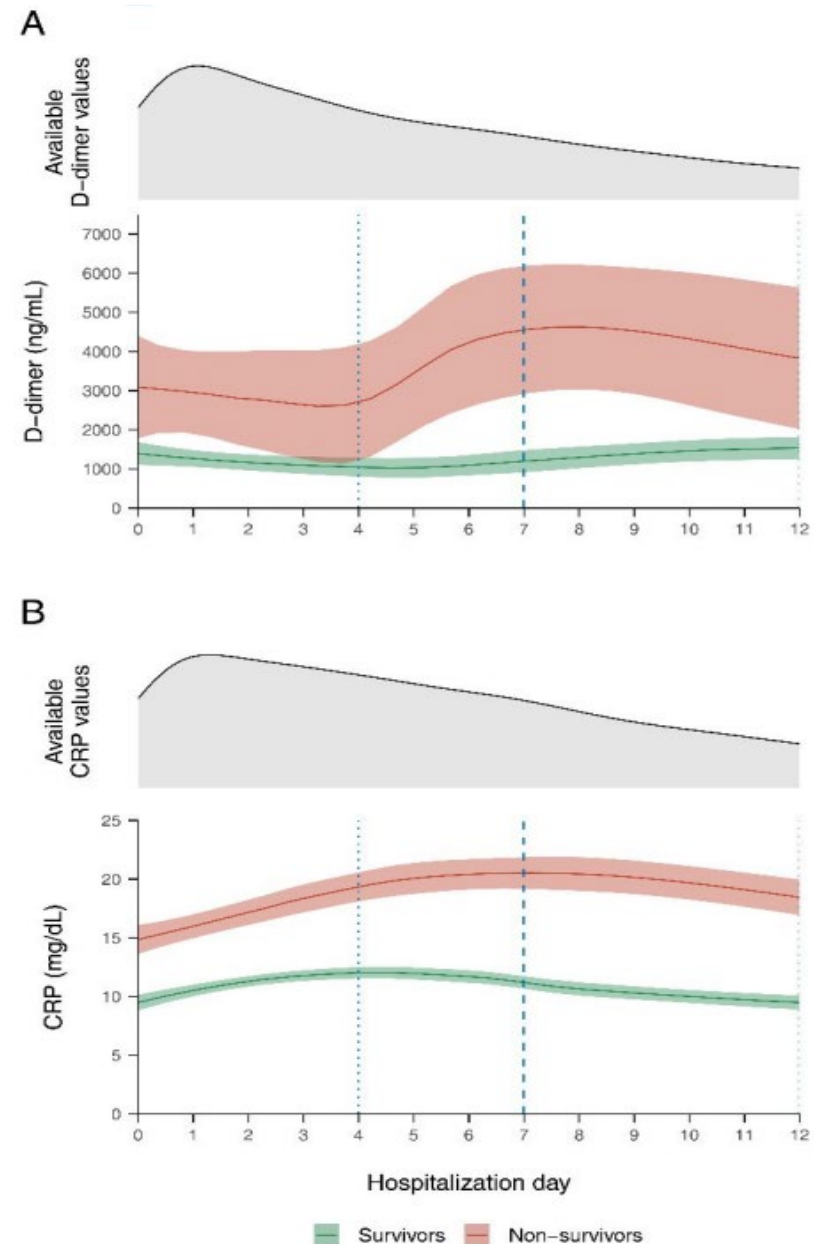
Prof. Nils Kucher
Klinikdirektor

Klinik für Angiologie, Fortbildung IHAMZ / mediX, Zürich, 04.03.2021

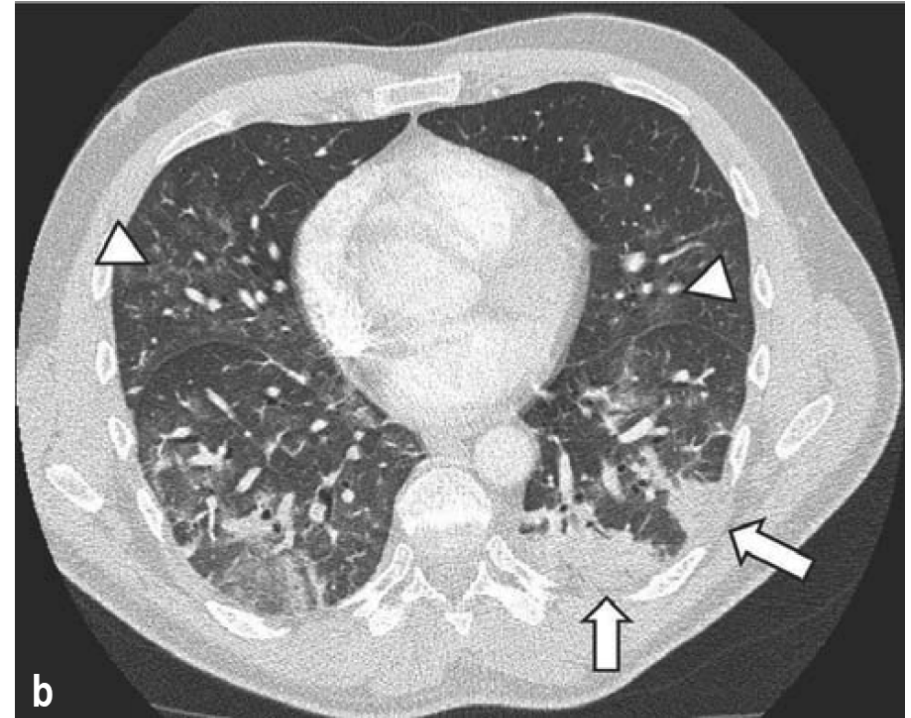
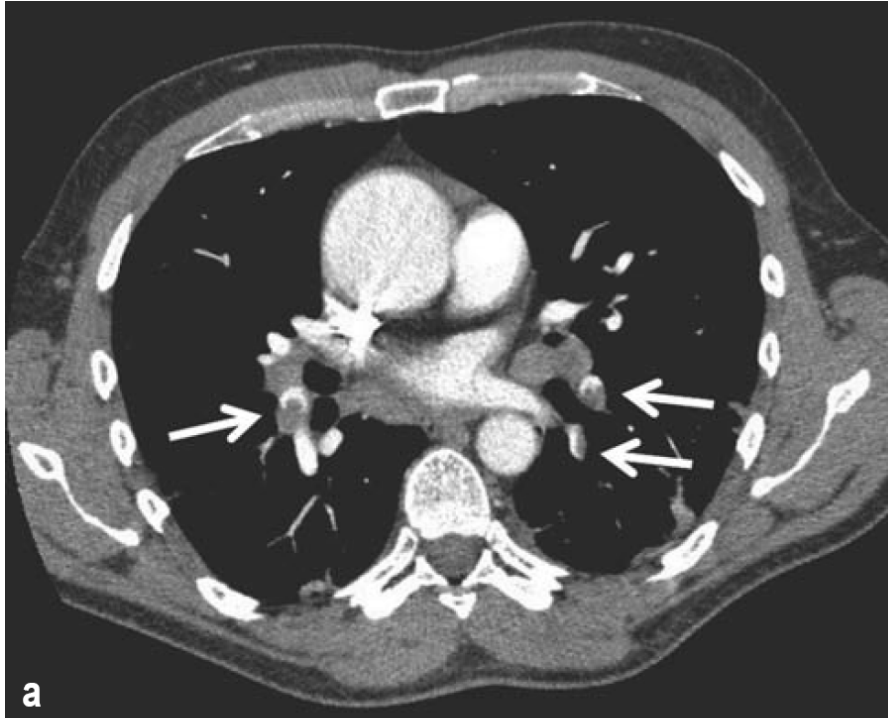
COVID-19

- Wide clinical spectrum of severity
- Systemic inflammatory response
- Endothelial damage, coagulation activation
- High risk of venous thromboembolism

Valerio L, *Thromb Haemost* 2021; Levi M, *Lancet Haematol* 2020
Manson JJ, *Lancet Rheumatol* 2020; Roncon L, *Eur J Intern Med* 2020



COVID-19 & VTE

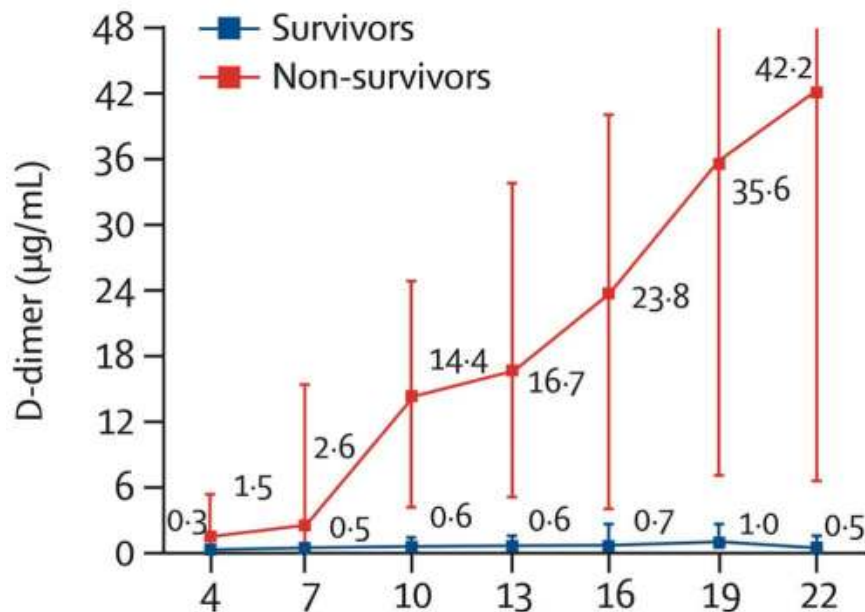


Axiale Rekonstruktion der Computertomografie des Thorax:

- a) Weichteilfenster: Umflossene Kontrastmittelaussparungen der Unterlappensegmentarterien beidseits (dünne Pfeile).
- b) Lungenfenster: Keilförmige, infarktpneumonische Infiltraten der Unterlappen (dicke Pfeile). Diffuse Milchglasinfiltrate passend zur COVID-19-Pneumonie (Pfeilköpfe).

COVID-19 and haemostatic abnormalities

- D-dimer as a surrogate parameter of systemic inflammation and coagulation activation
- Predictor of poor outcome
- D-dimer levels correlate with troponin, IL-2, LDH



D-dimer (ng/mL)	Days 1-3	Days 4-6	Days 7-9
Non-survivors	869 (479-2103)	943 (611-2618)	1494 (633-6320)
Survivors	353 (236-585)	389 (246-685)	529 (303-1138)

N=388 (Milan)

Progressive rise in D-dimer often portends death. This raises a question of whether treatment of DIC could be disease-modifying.

Zhou F et al. *Lancet* 3/9/20

Zhou et al., *Lancet*, 2020
Lodigiani, [...] Barco, *Thromb Res*, 2020

COVID-19 and VTE

- **Non-ICU patients** **8%**
- **ICU patients** **23%**
- 1 of 3 angio-CT positive for PE → underdiagnosis
- 0.5-3% VTE risk after discharge
- 50% of VTE events diagnosed upon hospital admission

Lodigiani C, *Thromb Res* 2020; Levi M, *Lancet Haematol* 2020
Klok FA, *Thromb Res* 2020; Planquette, *Thromb Res* 2021;
Roncon L, *Eur J Intern Med* 2020; Rashidi F, *Thromb Res* 2021
Nopp S, *RPTH* 2020

Gaps of knowledge

- High- vs. standard-dose thromboprophylaxis in hospital
- Extended thromboprophylaxis (after discharge)
- Primary outpatient thromboprophylaxis

Guidelines and Swiss Label COVID 19

- Thromboprophylaxis is currently recommended only in hospitalized patients
- Unclear benefit after discharge
- Thromboprophylaxis not routinely recommended in ambulatory patients with acute medical illnesses (no data), who represent the vast majority of COVID-19 patients
- Overall, no studies on COVID-19 ambulatory patients

High- vs. standard-dose thromboprophylaxis (ICU)

- Multiple-platform, randomized controlled REMAP-CAP, ACTIV-4, ATTACC prematurely stopped for futility/safety
- “Therapeutic anticoagulation drugs did not improve outcomes”
- No evidence supporting deviations from standard regimens

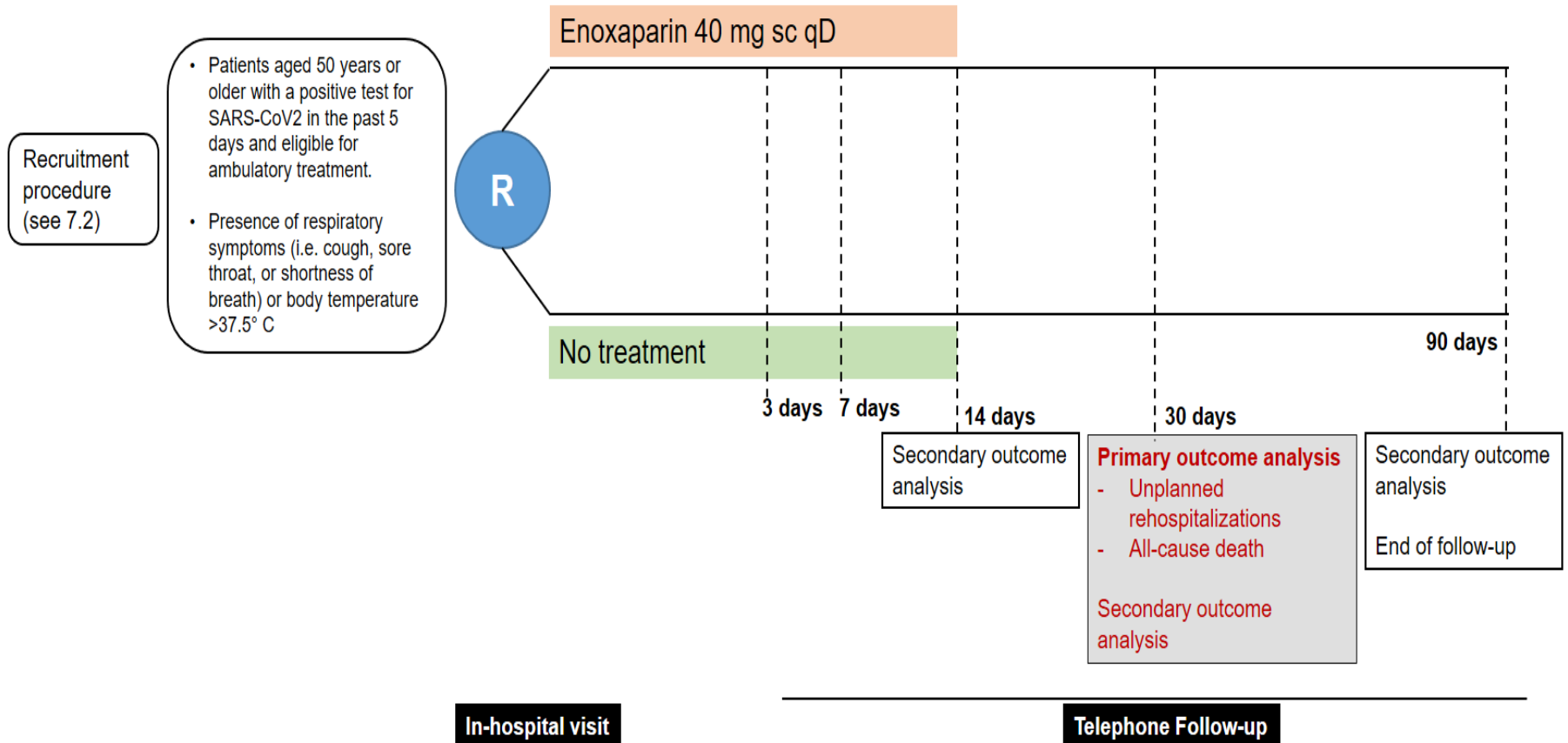
<https://news.umanitoba.ca/international-trials-of-blood-thinners-in-critically-ill-covid-19-patients-pause-due-to-futility/>

OVID phase III RCT

The OVID study will show whether a 14-day enoxaparin prophylaxis improves survival and reduces hospitalizations.

- >50 years and SARS-CoV2+ <5 days
- Eligible for ambulatory treatment
- Respiratory symptoms or Tc >37.5° C
- No contraindications to anticoagulation
- No other indications for an anticoagulant treatment

OVID phase III RCT



NCT02996305

Barco S, *Trials* 2020

OVID phase III RCT: status

- 6 active sites in Switzerland
- Approval in Germany and Italy pending
- Interim analysis (n=500) in ca. 3 months
- Very low overall event rates

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit