fresh up
Innere Medizin

Hämostaseologie, Angiologie, Ernährungsmedizin/ Adipositas & Endokrinologie

Inhalt

1. Blutungsneigung und Thromboseneigung im klinischen Alltag
   Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last, Frankfurt am Main
2. Venöse Thromboembolie, Venenthrombosen
   Prof. Dr. Rupert Bauersachs, Frankfurt am Main
3. Atherosklerose, Vaskulitis, Embolie, Aneurysmen u. v. m.
   PD Dr. Emilia Stegemann, Kassel
4. Ernährung/Gesundheit, Epidemiologie, Therapie, Adipositaschirurgie
   Prof. Dr. Jens Aberle, Hamburg
5. Schilddrüse: Über-/Unterfunktion, Schwangerschaft, Knoten
   Prof. Dr. Jörg Bojunga, Frankfurt am Main
6. Hypophyse, Nebennieren, Endokrin bedingte Hypertonie, Nebenschilddrüsen, Osteoporose
   Prof. Dr. Jörg Bojunga, Frankfurt am Main

fresh up
Innere Medizin

Impressum

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg
Prof. Dr. Felix Herth, Heidelberg
Prof. Dr. Lothar Kanz, Tübingen
Prof. Dr. Bernhard Manger, Erlangen
Prof. Dr. Werner A. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. Dr. Stephan Schirmer, Kaiserslautern

Organisation/Veranstalter

wikonect GmbH
Hagenauer Str. 53
65203 Wiesbaden
Tel.: +49 611 204809–0
freshup@wikonect.de
www.wikonect.de

Konzept

Prof. Dr. Christian Ell

fresh up
Innere Medizin

Hämostaseologie

Blutungsneigung und Thromboseneigung im klinischen Alltag

Edelgard Lindhoff-Last, Frankfurt a. M.

1

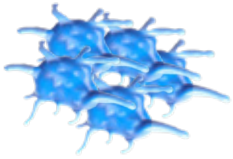
fresh up
Innere Medizin

Blutungsneigung

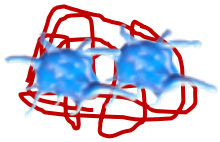
fresh up
Innere Medizin

Ursachen für eine vermehrte Blutungsneigung

Primäre Hämostase
Thrombozytenaggregation



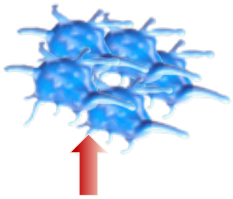
Sekundäre Hämostase
Fibrinbildung



Luxembourg B et al., Dtsch Ärztebl. 2007; 104(21): A 1489 - 1498

Ursachen für eine vermehrte Blutungsneigung

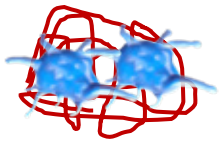
Primäre Hämostase
Thrombozytenaggregation



Thrombozyt

Fibrin

Sekundäre Hämostase
Fibrinbildung

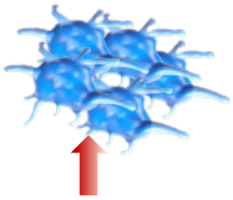


Erworben:
z. B. durch ASS, NSAR
Thrombozytopenien
Angeboren:
Thrombozytopathie

Luxembourg B et al., Dtsch Ärztebl. 2007; 104(21): A 1489 - 1498

Ursachen für eine vermehrte Blutungsneigung

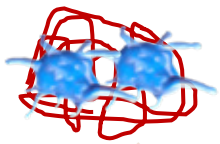
Primäre Hämostase
Thrombozytenaggregation



Thrombozyt

Fibrin

Sekundäre Hämostase
Fibrinbildung



Erworben:
z. B. durch ASS, NSAR
Thrombozytopenien
Angeboren:
Thrombozytopathie

Erworben:
Antikoagulantien-Therapie, z. B. DOAK
Angeboren:
z.B. Hämophilie A und B

Luxembourg B et al., Dtsch Ärztebl. 2007; 104(21): A 1489 - 1498

Ursachen für eine vermehrte Blutungsneigung

Primäre Hämostase
Thrombozytenaggregation

Sekundäre Hämostase
Fibrinbildung

Erworben:
z. B. durch ASS, NSAR
Thrombozytopenien
Angeboren:
Thrombozytopathie

Erworben:
Verlustkoagulopathie
Verbrauchskoagulopathie
Hyperfibrinolyse
Angeboren:
Von Willebrand Syndrom

Erworben:
Antikoagulantien-
Therapie, z. B. DOAK
Angeboren:
z.B. Hämophilie A und B

Luxembourg B et al., Dtsch Ärztebl. 2007; 104(21): A 1489 - 1498

Ursachen für eine vermehrte Blutungsneigung

Erworbene Störungen der primären und sekundären Hämostase sowie das angeborene von Willebrand-Syndrom sind am häufigsten Ursache von Blutungen

Primäre Hämostase
Thrombozytenaggregation

Sekundäre Hämostase
Fibrinbildung

Erworben:
z. B. durch ASS, NSAR
Thrombozytopenien
Angeboren:
Thrombozytopathie

Erworben:
Verlustkoagulopathie
Verbrauchskoagulopathie
Hyperfibrinolyse
Angeboren:
Von Willebrand Syndrom

Erworben:
Antikoagulantien-
Therapie, z. B. DOAK
Angeboren:
z.B. Hämophilie A und B

Luxembourg B et al., Dtsch Ärztebl. 2007; 104(21): A 1489 - 1498

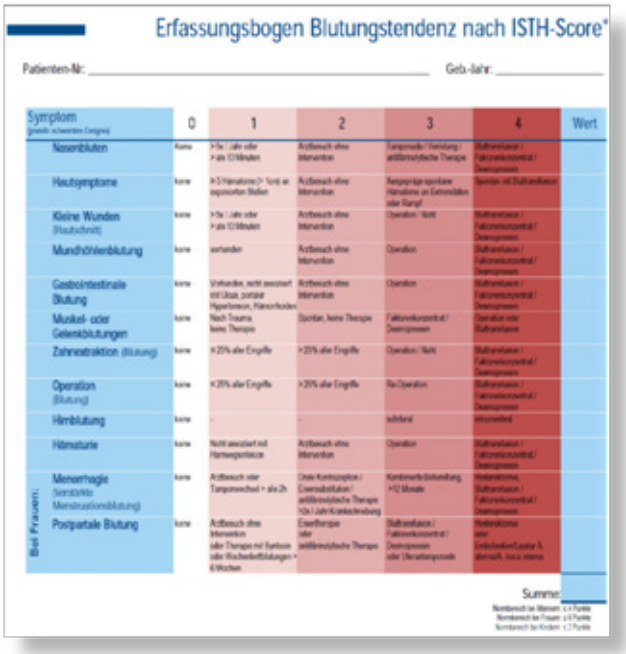
Erhebung der Blutungsanamnese gut investierte 5 Minuten!

Erfassungsbogen für eine vermehrte Blutungsneigung:

Modifizierter ISTH-Blutungsscore
(International Society of thrombosis and Hemostasis)

Dadurch Quantifizierung der generellen Blutungsneigung möglich:

Klinisch relevante vermehrte Blutungsneigung
> 6 Punkte bei Frauen
> 4 Punkte bei Männern
> 2 Punkte bei Kindern


Erfassungsbogen Blutungstendenz nach ISTH-Score*

Patienten-Nr.: Geb.-Jahr:

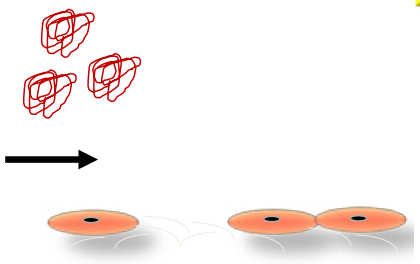
Symptom	0	1	2	3	4	Wert
Nasenbluten	keine	>1x / Jahr oder >als 10 Minuten	Arztbesuch ohne Intervention	Tamponade / Tranexamsäure / antifibrinolytische Therapie	Bluttransfusion / Faktorenkonzentrat / Desmopressin	
Hautsymptome	keine	>5 Hämatome (>1cm) an exponierten Stellen	Arztbesuch ohne Intervention	Ausgeprägte spontane Hämatome an Extremitäten oder Rumpf	Spontan mit Blutkonserven	
Kleine Wunden (Hautschnitt)	keine	>1x / Jahr oder >als 10 Minuten	Arztbesuch ohne Intervention	Operation / Naht	Bluttransfusion / Faktorenkonzentrat / Desmopressin	
Mundhöhlenblutung	keine	vorhanden	Arztbesuch ohne Intervention	Operation	Bluttransfusion / Faktorenkonzentrat / Desmopressin	
Gastrointestinale Blutung	keine	Vorhanden, nicht assoziert mit Ulcus, portaler Hypertension, Hämorrhoiden	Arztbesuch ohne Intervention	Operation	Bluttransfusion / Faktorenkonzentrat / Desmopressin	
Muskel- oder Gelenkblutungen	keine	Nach Trauma keine Therapie	Spontan, keine Therapie	Faktorenkonzentrat / Desmopressin	Operation oder Bluttransfusion	
Zahnextraktion (Blutung)	keine	<25% aller Eingriffe	>25% aller Eingriffe	Operation / Naht	Bluttransfusion / Faktorenkonzentrat / Desmopressin	
Operation (Blutung)	keine	<25% aller Eingriffe	>25% aller Eingriffe	Re-Operation	Bluttransfusion / Faktorenkonzentrat / Desmopressin	
Hirnblutung	keine	-	-	tödlich!	verstorben!	
Hämaturie	keine	Nicht assoziiert mit Harnwegsinfekt	Arztbesuch ohne Intervention	Operation	Bluttransfusion / Faktorenkonzentrat / Desmopressin	
Bei Frauen: Menorrhagie (sistierte Menstruationsblutung)	keine	Arztbesuch oder Tamponwechsel > als 2h	Orale Kontrazeption / Eisensubstitution / antifibrinolytische Therapie >2x / Jahr Krankenhausbehandlung	Kombinierte Behandlung >12 Monate	Hysterektomie, Bluttransfusion / Faktorenkonzentrat / Desmopressin	
Bei Frauen: Postpartale Blutung	keine	Arztbesuch ohne Intervention oder Therapie mit Tranexam oder Wochenbettblutungen > 6 Wochen	Eisentherapie oder antifibrinolytische Therapie	Bluttransfusion / Faktorenkonzentrat / Desmopressin oder Uterustamponade	Hysterektomie oder Embolisation/Ligatur A. uterina/A. iliaca interna	
					Summe:	

Nomenklatur bei Männern: ≥ 4 Punkte
Nomenklatur bei Frauen: ≥ 6 Punkte
Nomenklatur bei Kindern: ≥ 2 Punkte

Rodighiero et al; J Thromb Haemost 2010; (9): 2063-22065
Pathare et al; Int J Lab Hematol 2018; 40 (2): 175-180

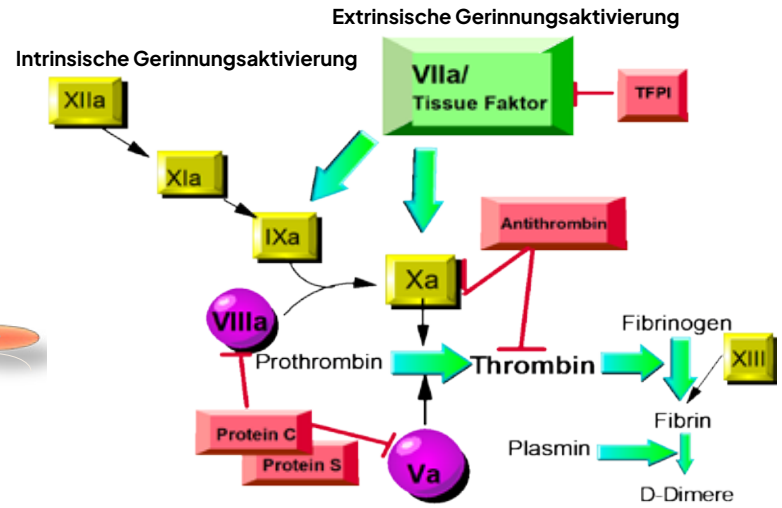
Diagnostik primärer und sekundärer Hämostasestörungen

Primäre Hämostase



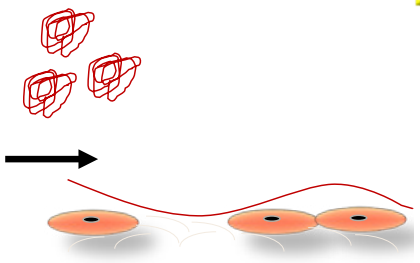
Von Willebrand Faktor

Sekundäre Hämostase



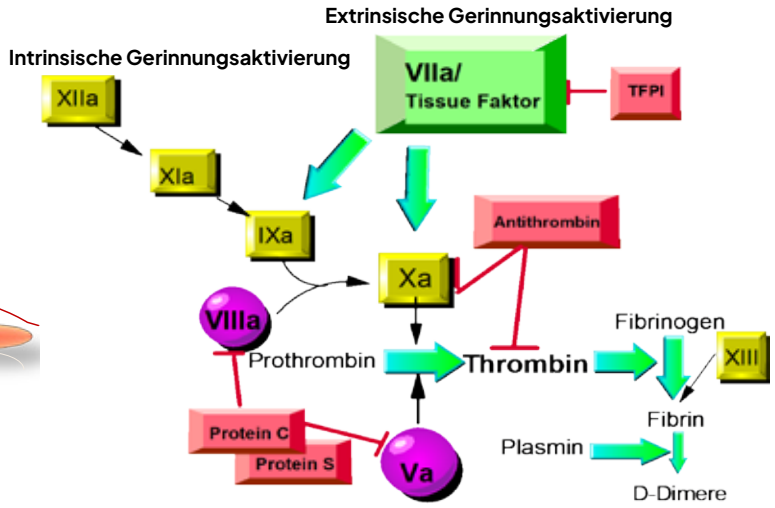
Diagnostik primärer und sekundärer Hämostasestörungen

Primäre Hämostase



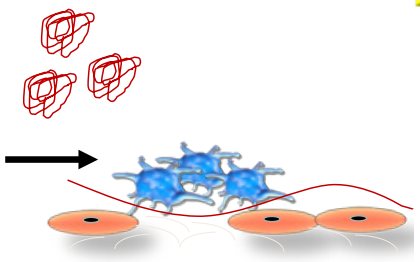
Von Willebrand Faktor

Sekundäre Hämostase



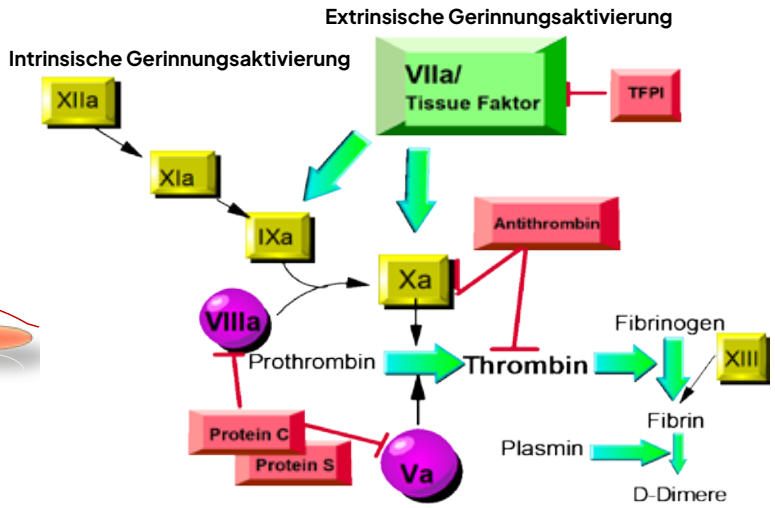
Diagnostik primärer und sekundärer Hämostasestörungen

Primäre Hämostase



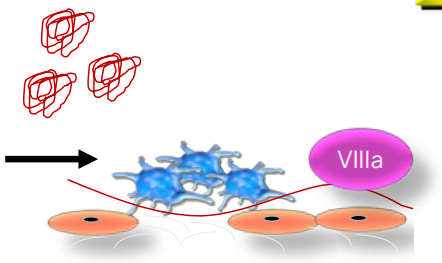
Von Willebrand Faktor

Sekundäre Hämostase



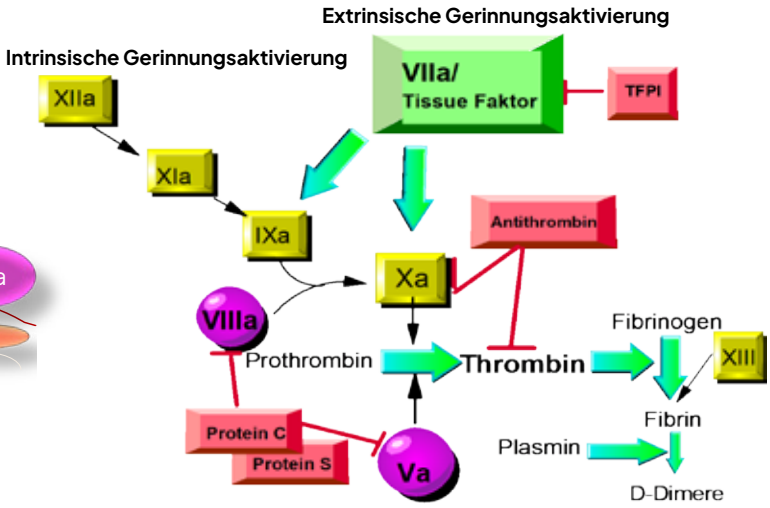
Diagnostik primärer und sekundärer Hämostasestörungen

Primäre Hämostase



Von Willebrand Faktor

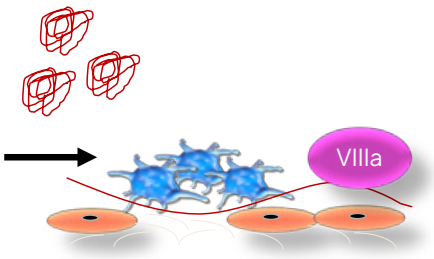
Sekundäre Hämostase



Diagnostik von Blutungen

Primäre Hämostase

Gestörte Thrombozytenadhäsion und -aggregation

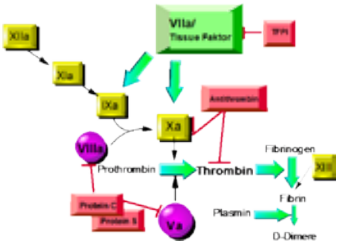


Thrombozytenaggregation

Von Willebrand-Diagnostik
(von Willebrand-Antigen, von Willebrand Faktor Aktivität, Faktor VIII)

Sekundäre Hämostase

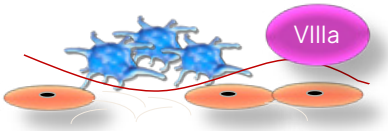
Gestörte plasmatische Gerinnung (Fibrinbildung)



TPZ, PTT, Einzelfaktoren

Das von Willebrand-Syndrom – die häufigste angeborene Gerinnungsstörung

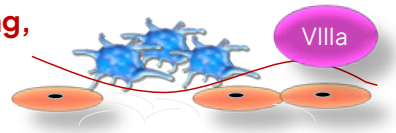
- **Mangel an von Willebrand-Faktor**
- Bildung in Endothelzellen und Megakaryozyten
- **Prävalenz 1:100 – 1:10.000**
- **Insgesamt 6 Subtypen:**
  Typ 1 und **Typ 2: autosomal dominanter Erbgang**
  Typ 3: **autosomal rezessiver Erbgang**
- **80% der Patienten haben einen Typ 1**



Ng et al, Blood 2015; 125: 2029-2037

Das von Willebrand-Syndrom – die häufigste angeborene Gerinnungsstörung

- **Klinik:** **Schleimhautblutungen:**
  Epistaxis, Zahnfleischbluten, Hämatomneigung, Nachblutung nach Zahnextraktionen
  Menorrhagien: Eisenmangelanämie
  Blutungen häufig durch Traumata oder Operationen getriggert
- **Cave:**
  Routinegerinnungsdiagnostik TPZ, PTT normal
  gezielte Diagnostik im Spezialgerinnungslabor erforderlich
- **Akute Phase-Protein**, intraindividuell schwankende Konzentrationen abhängig von Stress, Infektionen, Menstruationszyklus etc.
  Bei Verdacht ggbf. Wiederholung der Diagnostik!



Ng et al, Blood 2015; 125: 2029-2037

Fazit für die Praxis und Klinik

- Das von Willebrand-Syndrom ist die häufigste angeborene Blutungsneigung
- TPZ und PTT sind meist normal
- Klinik: Epistaxis, Menorrhagien und Eisenmangelanämie
- Spezifische Diagnostik veranlassen bzw. bei Verdacht Patient*in in einem Gerinnungszentrum vorstellen
- der von Willebrand-Faktor steigt im höheren Lebensalter an, daher ist ein mildes von Willebrand-Syndrom Typ 1 im höheren Lebensalter häufig nicht mehr klinisch relevant (im Zweifelsfall von Willebrand-Diagnostik wiederholen!)
- Bei auffälliger Blutungsneigung unbedingt daran denken! Wird im klinischen Alltag sehr häufig nicht erkannt

Erworbene Blutungsneigung unter Antikoagulation

- 30 % aller Patienten ≥ 65 Jahre stürzen mind. 1 x/Jahr
- die Sturzrate steigt mit dem Lebensalter und liegt in Altenheimen > 50 %
- in den USA werden jährlich etwa 2,5 Millionen ältere Patienten wegen sturzbedingten Verletzungen in Notaufnahmen behandelt
- 9 % der wiederholt stürzenden alten Patienten erhalten Antikoagulantien
- die Rate blutender Verletzungen ist ähnlich hoch wie bei nicht antikoagulierten Patienten (12,8 % vs. 12,7 %)
- die Mortalitätsrate liegt jedoch bei antikoagulierten Patienten nach Stürzen bei 21,5 % vs. 6,9 % ohne Antikoagulation (p < 0,01)

Patel D et al., FP Essent. 2018; 468: 18-25; Chiu AS et al., World J Surg. 2018; 42 (12): 3932-3938; Hagerty T et al., Cleve Clin J Med. 2017 Jan; 84(1): 35-40

Deutschlandweites Register: Auftreten schwerer Blutungen unter DOAKs im Vgl. zu Vitamin K Antagonisten – Blutungslokalisationen

Alter (Median): 79 Jahre;
bei 28,5% schwere Blutungen nach Stürzen;
VKA (n=97): INR < 2,0 oder 2,0-3,0: 58,5% !

Blutungslokalisationen (Mehrfachnennungen sind möglich)

Lokalisation	gesamt (n = 193)	VKA (n = 97)	DOAK (n = 96)	p-Wert*[1]
intrakraniell/intraspinal	109 (56,5 %)	64 (66,0 %)	45 (46,9 %)	0,009
intrazerebral	57 (29,5 %)	32 (33,0 %)	25 (26,0 %)	0,344
subdural	37 (19,2 %)	23 (23,7 %)	14 (14,6 %)	0,143
subarachnoidal	12 (6,2 %)	7 (7,2 %)	5 (5,2 %)	0,767
epidural	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	–
intraspinal	1 (0,5 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	–
unbekannt	1 (0,5 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	–
Gastrointestinaltrakt	50 (25,9 %)	19 (19,6 %)	31 (32,3 %)	0,050
oberer	40 (20,7 %)	16 (16,5 %)	24 (25,0 %)	0,159
untere	7 (3,6 %)	1 (1,0 %)	6 (6,2 %)	0,065
unbekannt	3 (1,5 %)	2 (2,1 %)	1 (1,0 %)	1,000

Lindhoff-Last et al., Dtsch Ärztebl Int 2020, 117: 312-319

Deutschlandweites Register: Auftreten schwerer Blutungen unter DOAKs im Vgl. zu Vitamin K Antagonisten – Blutungslokalisationen

Alter (Median): 79 Jahre;
bei 28,5% schwere Blutungen nach Stürzen;
VKA (n=97): INR < 2,0 oder 2,0-3,0: 58,5% !

Blutungslokalisationen (Mehrfachnennungen sind möglich)

Lokalisation	gesamt (n = 193)	VKA (n = 97)	DOAK (n = 96)	p-Wert*[1]
intrakraniell/intraspinal	109 (56,5 %)	64 (66,0 %)	45 (46,9 %)	0,009
intrazerebral	57 (29,5 %)	32 (33,0 %)	25 (26,0 %)	0,344
subdural	37 (19,2 %)	23 (23,7 %)	14 (14,6 %)	0,143
subarachnoidal	12 (6,2 %)	7 (7,2 %)	5 (5,2 %)	0,767
epidural	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	–
intraspinal	1 (0,5 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	–
unbekannt	1 (0,5 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	–
Gastrointestinaltrakt	50 (25,9 %)	19 (19,6 %)	31 (32,3 %)	0,050
oberer	40 (20,7 %)	16 (16,5 %)	24 (25,0 %)	0,159
untere	7 (3,6 %)	1 (1,0 %)	6 (6,2 %)	0,065
unbekannt	3 (1,5 %)	2 (2,1 %)	1 (1,0 %)	1,000

Lindhoff-Last et al., Dtsch Ärztebl Int 2020, 117: 312-319

Deutschlandweites Register: Auftreten schwerer Blutungen unter DOAKs im Vgl. zu Vitamin K Antagonisten – Blutungslokalisationen

Alter (Median): 79 Jahre;
bei 28,5% schwere Blutungen nach Stürzen;
VKA (n=97): INR < 2,0 oder 2,0-3,0: 58,5% !

Blutungslokalisationen (Mehrfachnennungen sind möglich)

Lokalisation	gesamt (n = 193)	VKA (n = 97)	DOAK (n = 96)	p-Wert*[1]
intrakraniell/intraspinal	109 (56,5 %)	64 (66,0 %)	45 (46,9 %)	0,009
intrazerebral	57 (29,5 %)	32 (33,0 %)	25 (26,0 %)	0,344
subdural	37 (19,2 %)	23 (23,7 %)	14 (14,6 %)	0,143
subarachnoidal	12 (6,2 %)	7 (7,2 %)	5 (5,2 %)	0,767
epidural	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	–
intraspinal	1 (0,5 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	–
unbekannt	1 (0,5 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	–
Gastrointestinaltrakt	50 (25,9 %)	19 (19,6 %)	31 (32,3 %)	0,050
oberer	40 (20,7 %)	16 (16,5 %)	24 (25,0 %)	0,159
untere	7 (3,6 %)	1 (1,0 %)	6 (6,2 %)	0,065
unbekannt	3 (1,5 %)	2 (2,1 %)	1 (1,0 %)	1,000

Lindhoff-Last et al., Dtsch Ärztebl Int 2020, 117: 312-319

Krankenhausmortalität und Todesursachen innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Aufnahme

	Total (n=193)	DOAK (n=96)	VKA (n=97)	p-Werte[1] (DOAK vs VKA)
30-Tage Krankenhausmortalität (primärer Endpunkt)	**25 (13,0%)**	**8 (8,3%)**	**17 (17,5%)**	**0,085**
Blutungsassoziierte Mortalität (sekundärer Endpunkt)	**19 (9,8%)**	**4 (4,2%)**	**15 (15,5%)**	**0,014**
Andere Todesursachen*				
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,5%)	0	1 (1,0%)	1,000
Akutes Herzversagen	2 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	>0,20
Sepsis	2 (1,0%)	2 (2,1%)	0	>0,20
Andere	1 (0,5 %)	1 (1,0%)	0	>0,20

Lindhoff-Last et al., Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 312-9. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0312

Krankenhausmortalität und Todesursachen innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Aufnahme

	Total (n=193)	DOAK (n=96)	VKA (n=97)	p-Werte[1] (DOAK vs VKA)
30-Tage Krankenhausmortalität (primärer Endpunkt)	**25 (13,0%)**	**8 (8,3%)**	**17 (17,5%)**	**0,085**
Blutungsassoziierte Mortalität (sekundärer Endpunkt)	**19 (9,8%)**	**4 (4,2%)**	**15 (15,5%)**	**0,014**
Andere Todesursachen*				
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,5%)	0	1 (1,0%)	1,000
Akutes Herzversagen	2 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	>0,20
Sepsis	2 (1,0%)	2 (2,1%)	0	>0,20
Andere	1 (0,5 %)	1 (1,0%)	0	>0,20

Lindhoff-Last et al., Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 312-9. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0312

Krankenhausmortalität und Todesursachen innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Aufnahme

	Total (n=193)	DOAK (n=96)	VKA (n=97)	p-Werte[1] (DOAK vs VKA)
30-Tage Krankenhausmortalität (primärer Endpunkt)	**25 (13,0%)**	**8 (8,3%)**	**17 (17,5%)**	**0,085**
Blutungsassoziierte Mortalität (sekundärer Endpunkt)	**19 (9,8%)**	**4 (4,2%)**	**15 (15,5%)**	**0,014**
Andere Todesursachen*				
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,5%)	0	1 (1,0%)	1,000
Akutes Herzversagen	2 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	>0,20
Sepsis	2 (1,0%)	2 (2,1%)	0	>0,20
Andere	1 (0,5 %)	1 (1,0%)	0	>0,20

Lindhoff-Last et al., Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 312-9. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0312

Blutungen unter oraler Antikoagulation: Fazit für die Praxis

- Intrakraniale/intraspinale Blutungen traten signifikant häufiger bei VKA-Patienten auf

- Gastrointestinale Blutungen wurden signifikant häufiger bei DOAK-Patienten beobachtet

- Die blutungsassoziierte 30-Tage in Hospital Mortalität war bei den VKA-Patienten signifikant höher als bei den DOAK-Patienten (15,5% vs 4,2%; p=0,014) trotz der signifikant häufigeren Gabe von PPSB bei den VKA-Patienten

Lindhoff-Last et al., Dtsch Ärztebl Int 2020, 117: 312-319

Thromboseneigung

Pathogenese arterieller und venöser Thrombosen

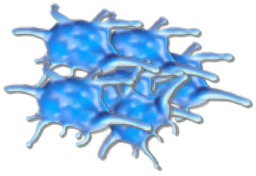
Virchowsche Trias:

- **Veränderung der Blutzusammensetzung**
- **Veränderung der Blutströmung**
- **Veränderung der Gefäßwand**

Pathogenese arterieller und venöser Thrombosen

Virchowsche Trias:

- **Veränderung der Blutzusammensetzung**
- **Veränderung der Blutströmung**
- **Veränderung der Gefäßwand**



Thrombozyt

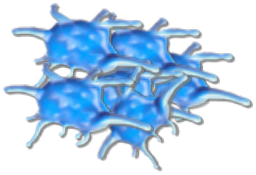
Arterieller Thrombus:
Veränderung der Gefäßwand
Thrombozytenthrombus

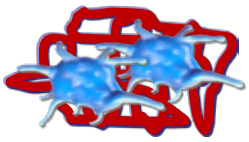
Thrombophilie meist nicht relevant, da Thrombozytenaggregation wesentlicher Pathomechanismus

Pathogenese arterieller und venöser Thrombosen

Virchowsche Trias:

- ➢Veränderung der Blutzusammensetzung
- ➢Veränderung der Blutströmung
- ➢Veränderung der Gefäßwand





Arterieller Thrombus:
Veränderung der Gefäßwand
Thrombozytenthrombus

Thrombophilie meist nicht relevant, da Thrombozytenaggregation wesentlicher Pathomechanismus

Venöser Thrombus:
Veränderung von Blutströmung und -zusammensetzung
Fibrinreicher Thrombus

Thrombophilie relevant, da Verstärkung der Fibrinbildung

Venöse Thromboembolien – Epidemiologie

Inzidenz in den westlichen Industrienationen

- ca 1,6 / 1000 / Jahr
- ca 2/3 tiefe Venenthrombose
  ca 1/3 Lungenembolie
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen

Konstantinides et al, E Heart Journal 2014; doi:10.1093

Venöse Thromboembolien – Epidemiologie

Inzidenz in den westlichen Industrienationen

- ca 1,6 / 1000 / Jahr
- ca 2/3 tiefe Venenthrombose
  ca 1/3 Lungenembolie
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen

Thromboserisiko: 1:100.000/Jahr	Thromboserisiko: 1:1.000/Jahr	Thromboserisiko: 1:100/Jahr

Konstantinides et al, E Heart Journal 2014; doi:10.1093

Venöse Thromboembolien – Epidemiologie

Inzidenz in den westlichen Industrienationen

- ca 1,6 / 1000 / Jahr
- ca 2/3 tiefe Venenthrombose
  ca 1/3 Lungenembolie
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen

Thromboserisiko: 1:100.000/Jahr	Thromboserisiko: 1:1.000/Jahr	Thromboserisiko: 1:100/Jahr

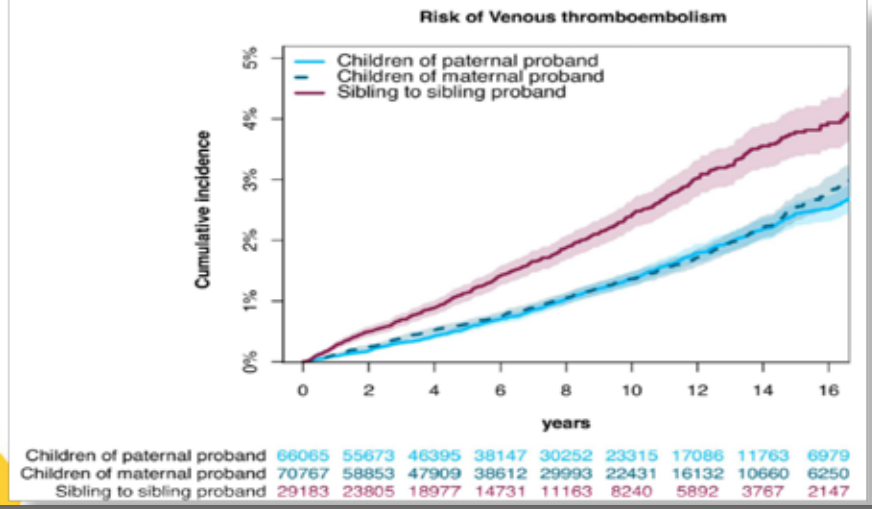
70% der venösen thrombotischen Ereignisse treten nach dem 60. Lebensjahr auf

Konstantinides et al, E Heart Journal 2014; doi:10.1093

Familienanamnese und venöse Thromboseneigung

Sindet-Petersen et al. Plos One 2016; 11 (12): e0169055

Nationales dänisches Register; Pat. mit venösen Thrombosen (VT) 1978 – 2012, Relative Rate von VT bei 70.767 Kindern von VT-Müttern, 66.065 Kindern von VT-Vätern und 29.183 Geschwistern



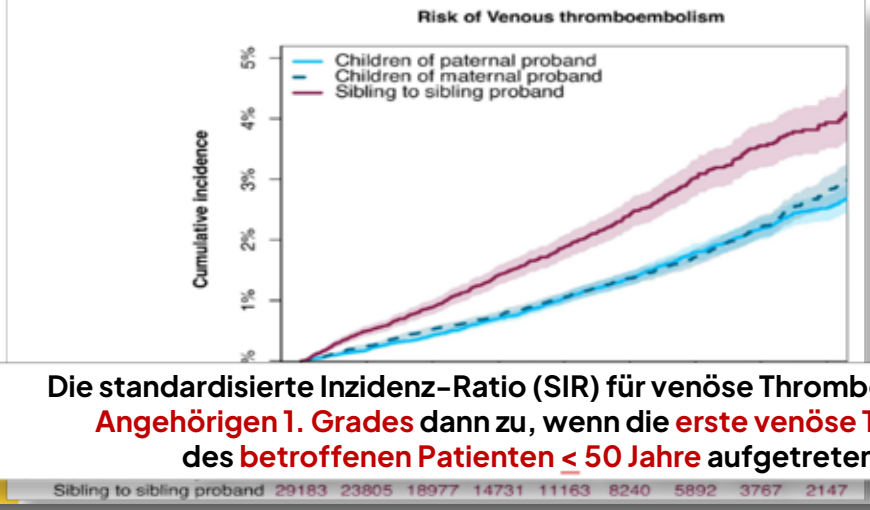
Bei Kindern von betroffenen Eltern 2,15-fache Risikoerhöhung

Bei betroffenen Geschwistern 2,6-fache Risikoerhöhung

Familienanamnese und venöse Thromboseneigung

Sindet-Petersen et al. Plos One 2016; 11 (12): e0169055

Nationales dänisches Register; Pat. mit venösen Thrombosen (VT) 1978 – 2012, Relative Rate von VT bei 70.767 Kindern von VT-Müttern, 66.065 Kindern von VT-Vätern und 29.183 Geschwistern

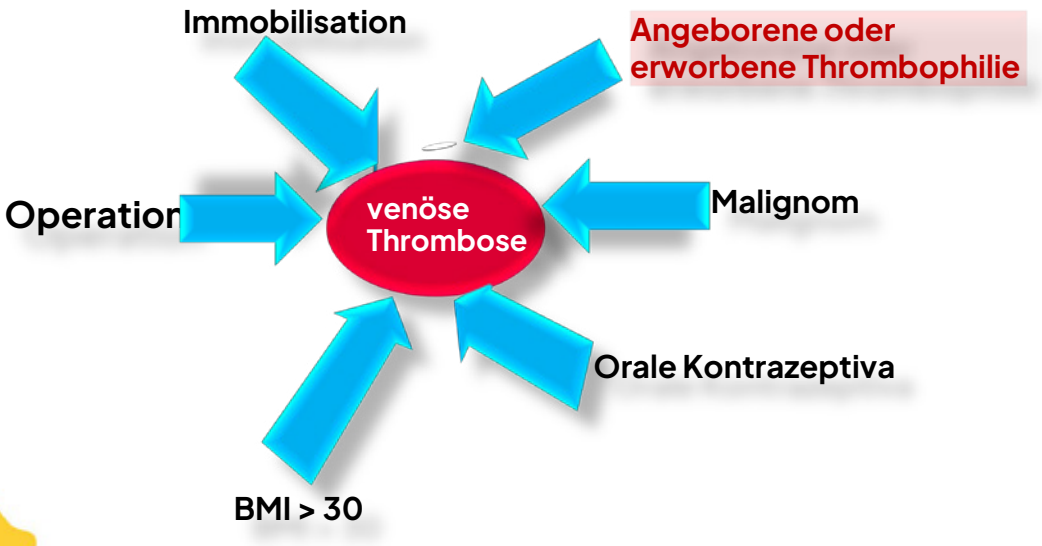


Bei Kindern von betroffenen Eltern 2,15-fache Risikoerhöhung

Bei betroffenen Geschwistern 2,6-fache Risikoerhöhung

Die standardisierte Inzidenz-Ratio (SIR) für venöse Thrombosen nahm bei Angehörigen 1. Grades dann zu, wenn die erste venöse Thrombose des betroffenen Patienten ≤ 50 Jahre aufgetreten war

Venöse Thrombose als multifaktorielles Geschehen



Evidenzbasierte Thromboseneigung

Consolidated evidence	Weak evidence	Lack of evidence
Loss-of-function mechanisms • Antithrombin deficiency • Protein S deficiency • Protein C deficiency Gain-of-function mechanisms • Factor V Leiden • Prothrombin G20210A • Non-O blood group • High levels of FVIII • Dysfibrinogenaemia • Hyperhomocysteinaemia	• High TAFI plasma plasma levels • High coagulation factor levels (fibrinogen, FIX, FXI) • EPCR polymorphisms	• Plasminogen deficiency • High PAI-1 levels • FXIII leu34val • Lp(a) • MTHFR C677T and A1298C polymorphisms • Low TFPI levels • High coagulation factor levels (FV, FVII, FX) • Thrombomodulin polymorphisms • ACE polymorphisms • PZ/ZPI polymorphisms • ADAMTS13 polymorphisms

Abbreviations: MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; Lp(a), lipoprotein a; EPCR, endothelial protein C receptor; ACE, angiotensin-converting enzyme; ADAMTS, A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains; PZ, protein Z; ZPI, protein Z-dependent protease inhibitor.

Franchini et al, Thromb Haemost 2016; 115: 25-30; 180: 335-345; Linnemann et al, Haemostaseologie 2019; 39: 49-61

fresh up
Innere Medizin

Evidenzbasierte Thromboseneigung

Consolidated evidence	Weak evidence	Lack of evidence
Loss-of-function mechanisms • Antithrombin deficiency • Protein S deficiency • Protein C deficiency Gain-of-function mechanisms • Factor V Leiden • Prothrombin G20210A • Non-O blood group • High levels of FVIII • Dysfibrinogenaemia • Hyperhomocysteinaemia	• High TAFI plasma plasma levels • High coagulation factor levels (fibrinogen, FIX, FXI) • EPCR polymorphisms	• Plasminogen deficiency • High PAI-1 levels • FXIII leu34val • Lp(a) • MTHFR C677T and A1298C polymorphisms • Low TFPI levels • High coagulation factor levels (FV, FVII, FX) • Thrombomodulin polymorphisms • ACE polymorphisms • PZ/ZPI polymorphisms • ADAMTS13 polymorphisms

Abbreviations: MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; Lp(a), lipoprotein a; EPCR, endothelial protein C receptor; ACE, angiotensin-converting enzyme; ADAMTS, A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains; PZ, protein Z; ZPI, protein Z-dependent protease inhibitor.

Franchini et al, Thromb Haemost 2016; 115: 25-30; 180: 335-345; Linnemann et al, Haemostaseologie 2019; 39: 49-61

fresh up
Innere Medizin

Evidenzbasierte Thromboseneigung

Consolidated evidence
Loss-of-function mechanisms
• Antithrombin deficiency
• Protein S deficiency
• Protein C deficiency
Gain-of-function mechanisms
• Factor V Leiden
• Prothrombin G20210A
• Non-O blood group
• High levels of FVIII
• Dysfibrinogenaemia
• Hyperhomocysteinaemia

Weak evidence
• High TAFI plasma plasma levels
• High coagulation factor levels (fibrinogen, FIX, FXI)
• EPCR polymorphisms

Lack of evidence
• Plasminogen deficiency
• High PAI-1 levels
• FXIII leu34val
• Lp(a)
• MTHFR C677T and A1298C polymorphisms
• Low TFPI levels
• High coagulation factor levels (FV, FVII, FX)
• Thrombomodulin polymorphisms
• ACE polymorphisms
• PZ/ZPI polymorphisms
• ADAMTS13 polymorphisms

Abbreviations: MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; Lp(a), lipoprotein a; EPCR, endothelial protein C receptor; ACE, angiotensin-converting enzyme; ADAMTS, A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains; PZ, protein Z; ZPI, protein Z-dependent protease inhibitor.

Franchini et al, Thromb Haemost 2016; 115: 25-30; 180: 335-345; Linnemann et al, Haemostaseologie 2019; 39: 49-61

Evidenzbasierte Thromboseneigung

Consolidated evidence	Weak evidence	Lack of evidence
Loss-of-function mechanisms • Antithrombin deficiency • Protein S deficiency • Protein C deficiency Gain-of-function mechanisms • Factor V Leiden • Prothrombin G20210A • Non-O blood group • High levels of FVIII • Dysfibrinogenaemia • Hyperhomocysteinaemia	• High TAFI plasma plasma levels • High coagulation factor levels (fibrinogen, FIX, FXI) • EPCR polymorphisms	• Plasminogen deficiency • High PAI-1 levels • FXIII leu34val • Lp(a) • MTHFR C677T and A1298C polymorphisms • Low TFPI levels • High coagulation factor levels (FV, FVII, FX) • Thrombomodulin polymorphisms • ACE polymorphisms • PZ/ZPI polymorphisms • ADAMTS13 polymorphisms

Abbreviations: MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; Lp(a), lipoprotein a; EPCR, endothelial protein C receptor; ACE, angiotensin-converting enzyme; ADAMTS, A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains; PZ, protein Z; ZPI, protein Z-dependent protease inhibitor.

Franchini et al, Thromb Haemost 2016; 115: 25-30; 180: 335-345; Linnemann et al, Haemostaseologie 2019; 39: 49-61

Evidenzbasierte Thromboseneigung

Consolidated evidence	Weak evidence	Lack of evidence
Loss-of-function mechanisms • Antithrombin deficiency • Protein S deficiency • Protein C deficiency Gain-of-function mechanisms • Factor V Leiden • Prothrombin G20210A • Non-O blood group • High levels of FVIII • Dysfibrinogenaemia • Hyperhomocysteinaemia	• High TAFI plasma plasma levels • High coagulation factor levels (fibrinogen, FIX, FXI) • EPCR polymorphisms	• Plasminogen deficiency • High PAI-1 levels • FXIII leu34val • Lp(a) • MTHFR C677T and A1298C polymorphisms • Low TFPI levels • High coagulation factor levels (FV, FVII, FX) • Thrombomodulin polymorphisms • ACE polymorphisms • PZ/ZPI polymorphisms • ADAMTS13 polymorphisms

Abbreviations: MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; Lp(a), lipoprotein a; EPCR, endothelial protein C receptor; ACE, angiotensin-converting enzyme; ADAMTS, A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains; PZ, protein Z; ZPI, protein Z-dependent protease inhibitor.

Franchini et al, Thromb Haemost 2016; 115: 25-30; 180: 335-345; Linnemann et al, Haemostaseologie 2019; 39: 49-61

fresh up
Innere Medizin

Evidenzbasierte Thromboseneigung

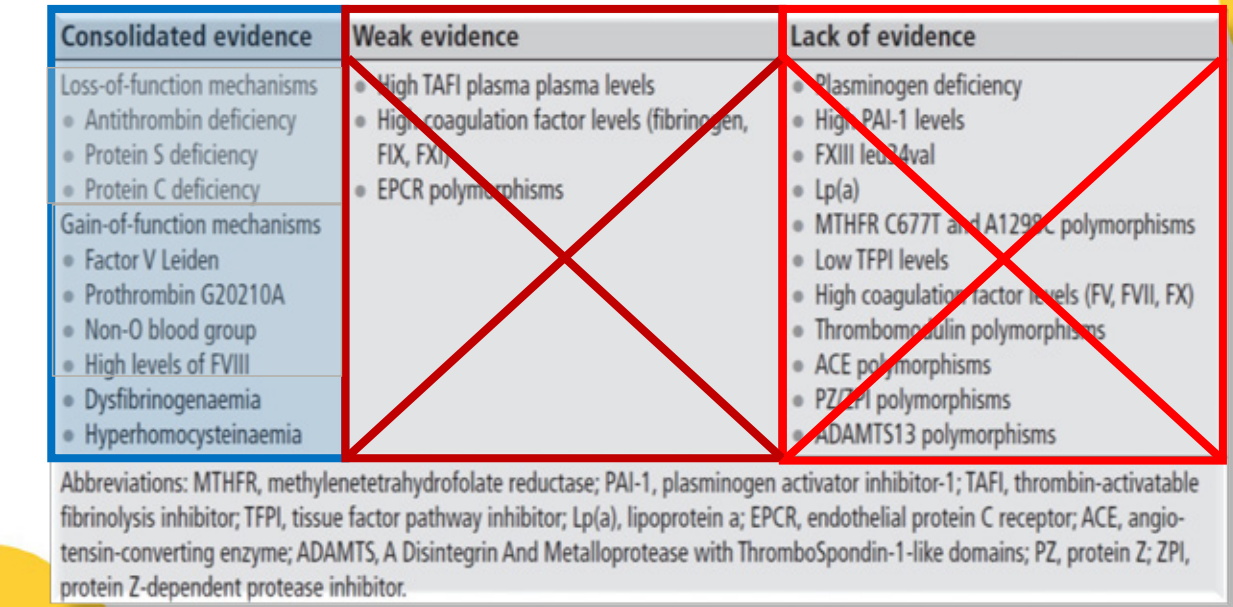
Consolidated evidence	Weak evidence	Lack of evidence
Loss-of-function mechanisms • Antithrombin deficiency • Protein S deficiency • Protein C deficiency	• High TAFI plasma plasma levels • High coagulation factor levels (fibrinogen, FIX, FXI) • EPCR polymorphisms	• Plasminogen deficiency • High PAI-1 levels • FXIII leu34val • Lp(a) • MTHFR C677T and A1298C polymorphisms • Low TFPI levels • High coagulation factor levels (FV, FVII, FX) • Thrombomodulin polymorphisms • ACE polymorphisms • PZ/ZPI polymorphisms • ADAMTS13 polymorphisms
Gain-of-function mechanisms • Factor V Leiden • Prothrombin G20210A • Non-O blood group • High levels of FVIII		
• Dysfibrinogenaemia • Hyperhomocysteinaemia		

Abbreviations: MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; Lp(a), lipoprotein a; EPCR, endothelial protein C receptor; ACE, angiotensin-converting enzyme; ADAMTS, A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains; PZ, protein Z; ZPI, protein Z-dependent protease inhibitor.

Franchini et al, Thromb Haemost 2016; 115: 25-30; 180: 335-345; Linnemann et al, Haemostaseologie 2019; 39: 49-61

fresh up
Innere Medizin

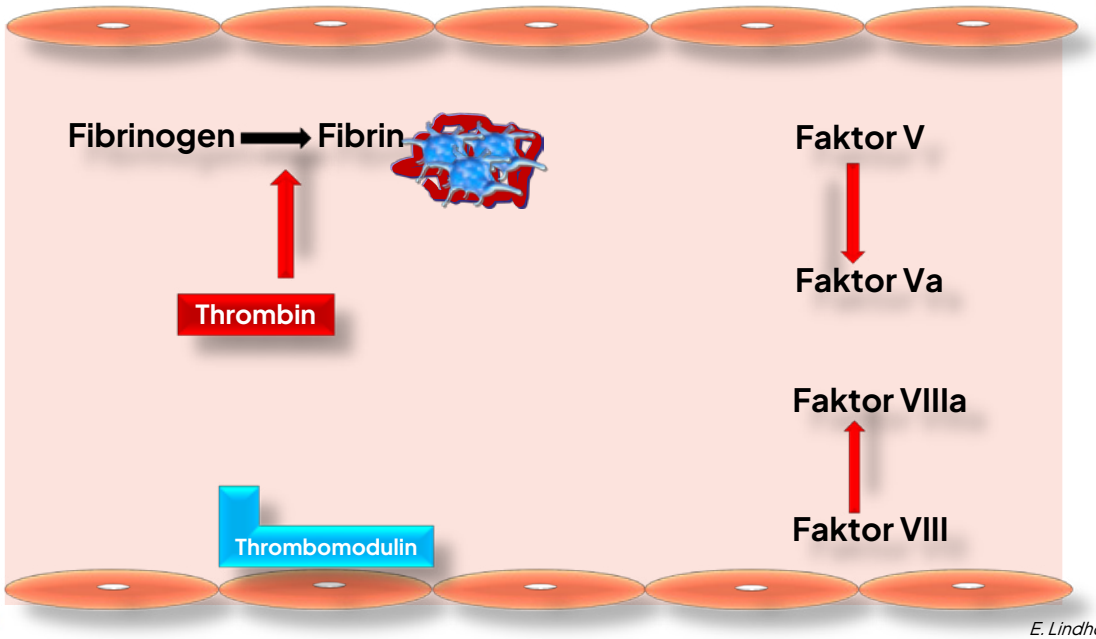
Evidenzbasierte Thromboseneigung



Abbreviations: MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; Lp(a), lipoprotein a; EPCR, endothelial protein C receptor; ACE, angiotensin-converting enzyme; ADAMTS, A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains; PZ, protein Z; ZPI, protein Z-dependent protease inhibitor.

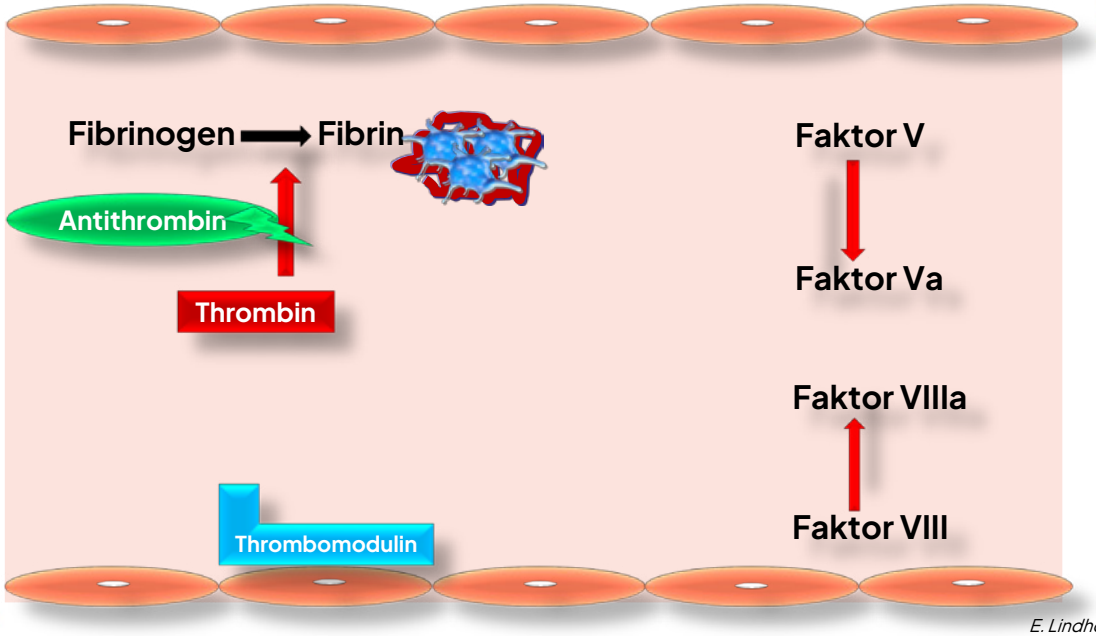
Franchini et al, Thromb Haemost 2016; 115: 25-30; 180: 335-345; Linnemann et al, Haemostaseologie 2019; 39: 49-61

Zusammenspiel von Gerinnungs-inhibitoren und Gerinnungsfaktoren



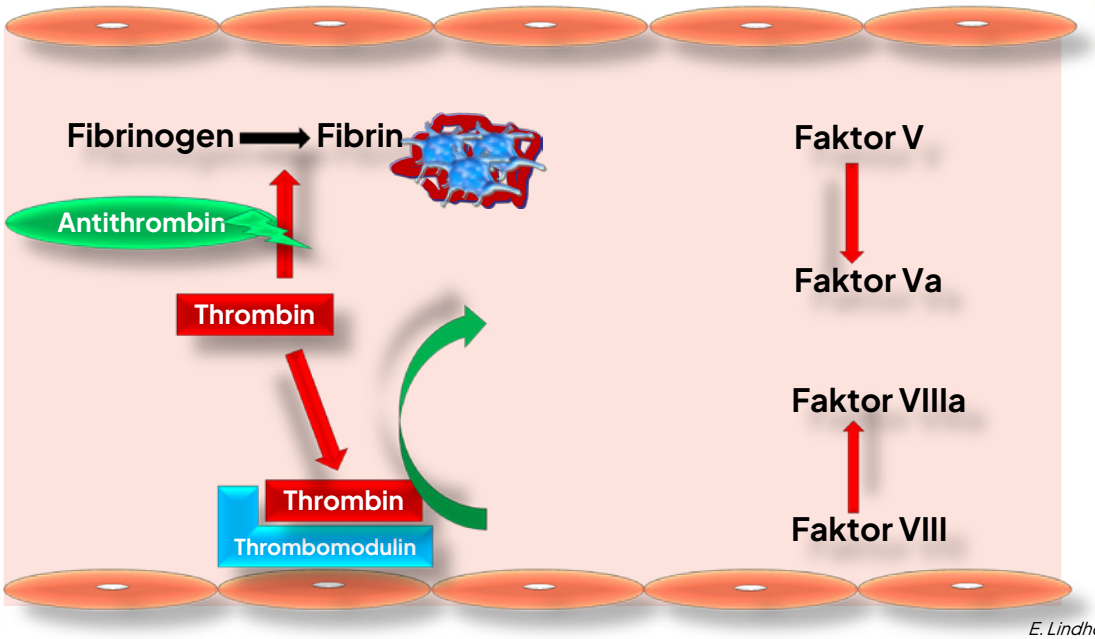
E. Lindhoff-Last 2017

Zusammenspiel von Gerinnungs-inhibitoren und Gerinnungsfaktoren



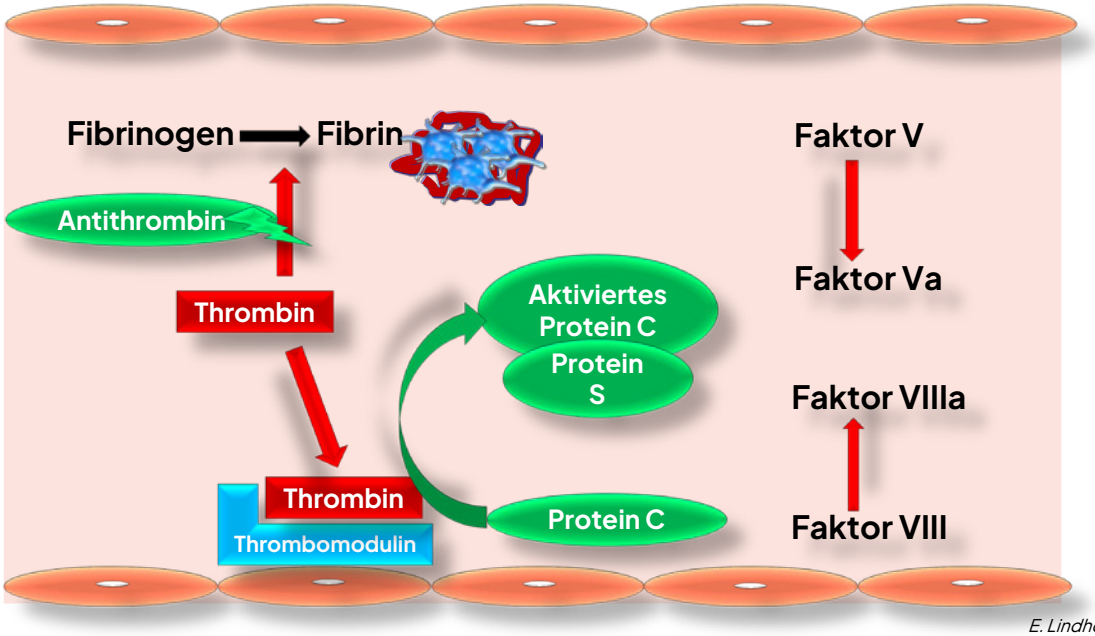
E. Lindhoff-Last 2017

Zusammenspiel von Gerinnungs-inhibitoren und Gerinnungsfaktoren



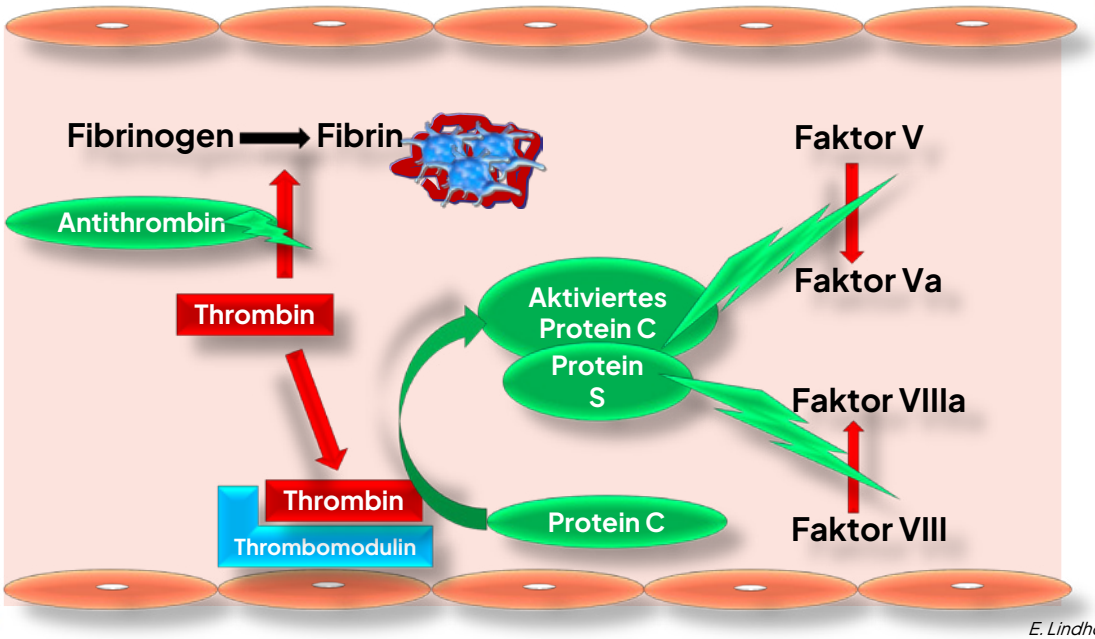
E. Lindhoff-Last 2017

Zusammenspiel von Gerinnungs-inhibitoren und Gerinnungsfaktoren



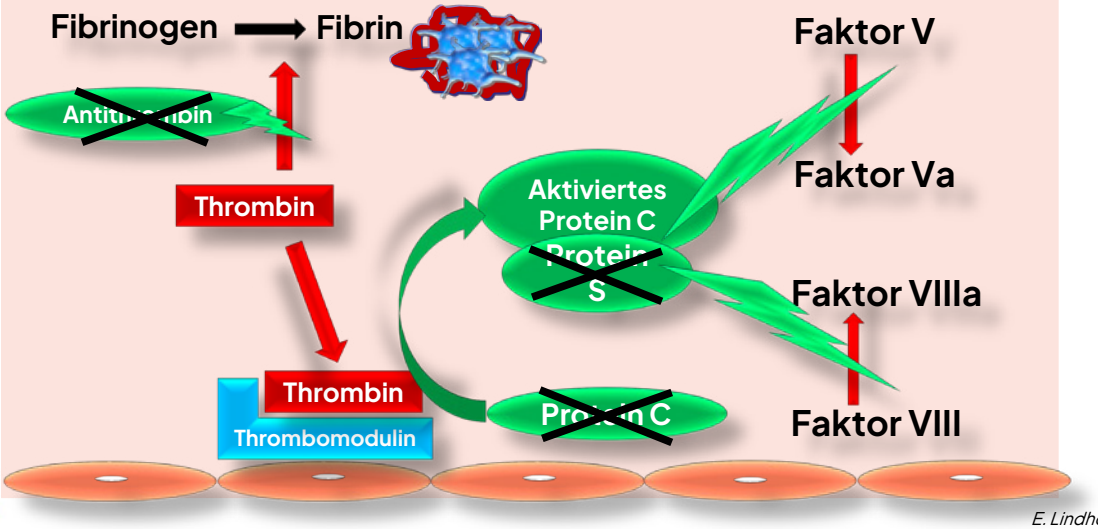
E. Lindhoff-Last 2017

Zusammenspiel von Gerinnungs-inhibitoren und Gerinnungsfaktoren

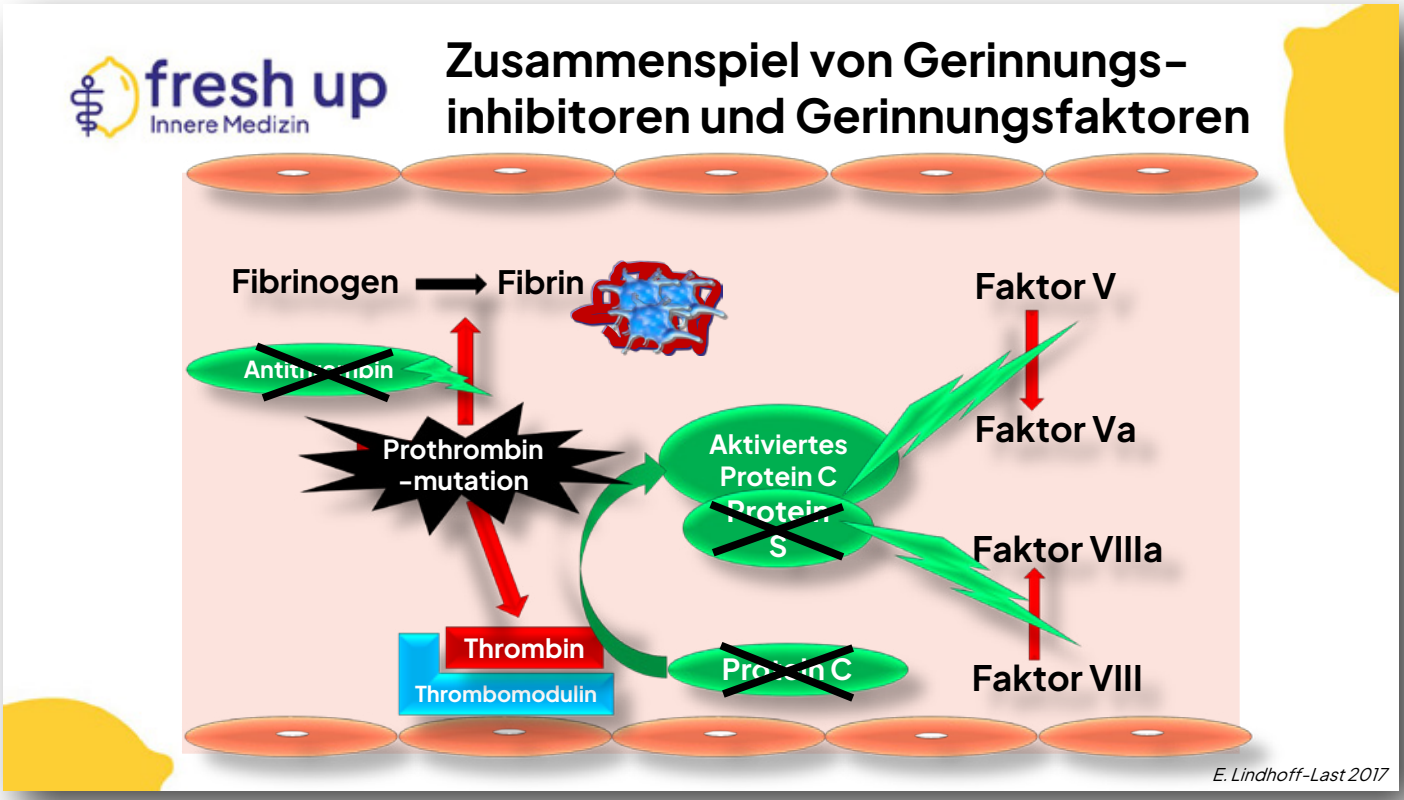


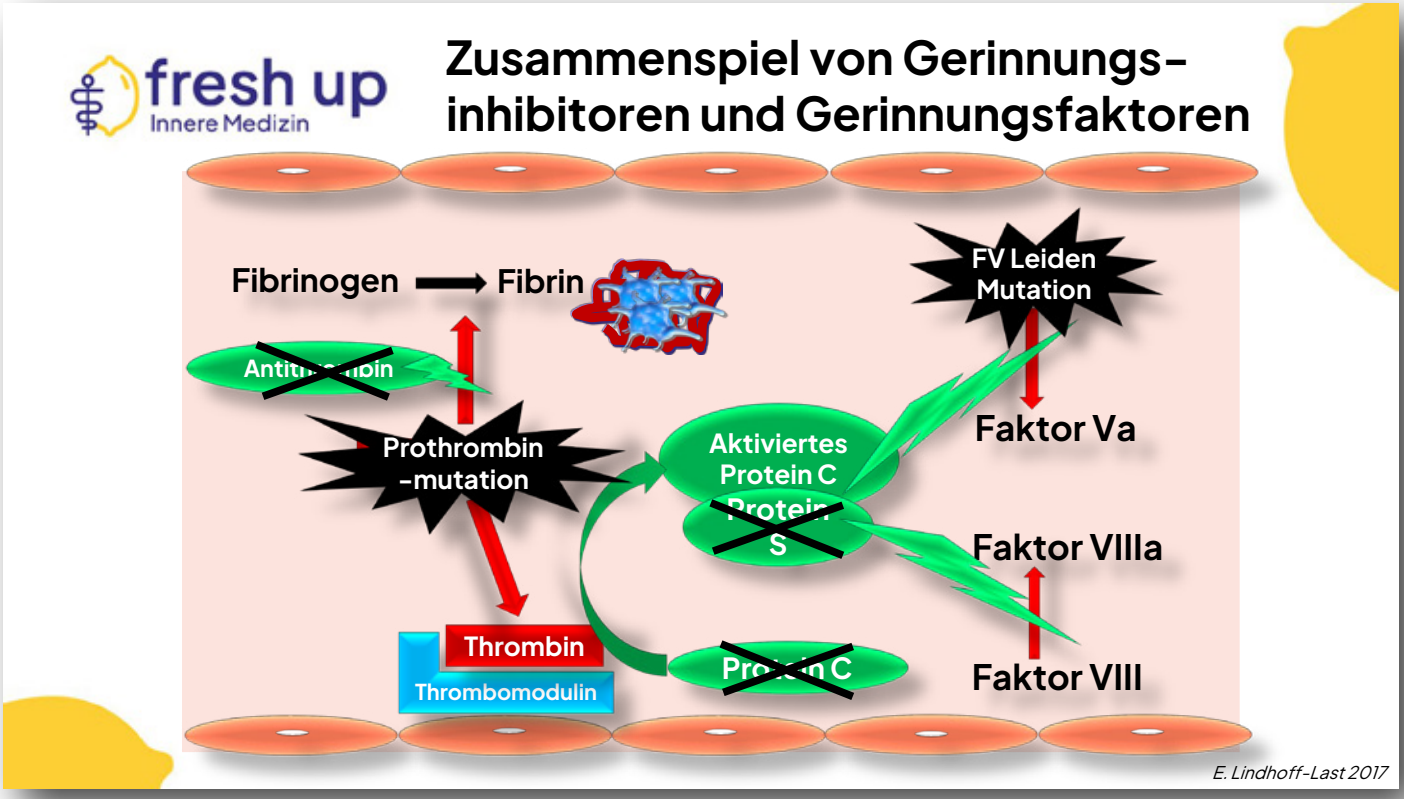
E. Lindhoff-Last 2017

Zusammenspiel von Gerinnungs-inhibitoren und Gerinnungsfaktoren

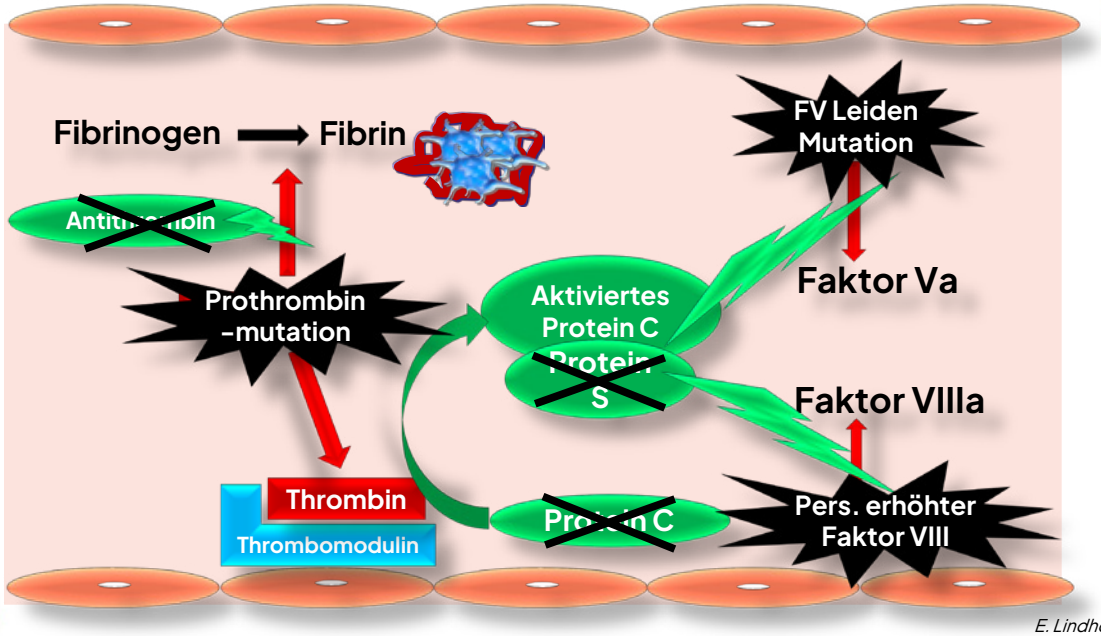


E. Lindhoff-Last 2017


fresh up
Innere Medizin
Zusammenspiel von Gerinnungs-
inhibitoren und Gerinnungsfaktoren
Fibrinogen
Fibrin
Prothrombin
-mutation
Thrombin
Thrombomodulin
Aktiviertes
Protein C
Faktor V
Faktor Va
Faktor VIIIa
Faktor VIII
E. Lindhoff-Last 2017


fresh up
Innere Medizin
Zusammenspiel von Gerinnungs-
inhibitoren und Gerinnungsfaktoren
Fibrinogen
Fibrin
Prothrombin
-mutation
Thrombin
Thrombomodulin
Aktiviertes
Protein C
FV Leiden
Mutation
Faktor Va
Faktor VIIIa
Faktor VIII
E. Lindhoff-Last 2017

Zusammenspiel von Gerinnungs-inhibitoren und Gerinnungsfaktoren



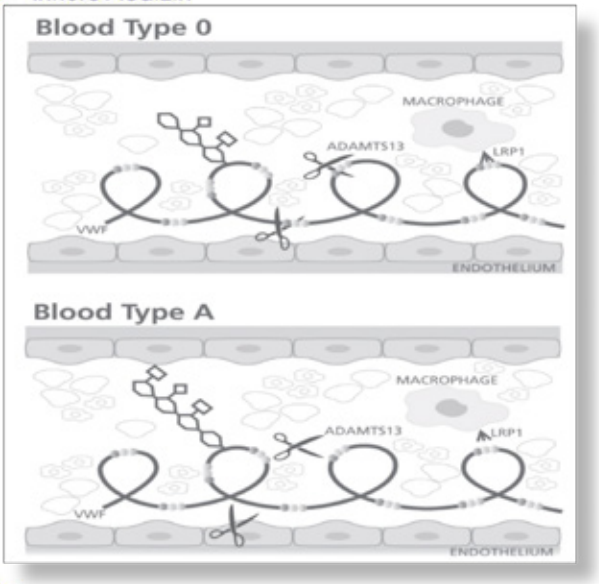
E. Lindhoff-Last 2017

Häufigkeit von Thrombophilien bei erstmaligem Auftreten einer venösen Thrombose

Gerinnungsstörung	Prävalenz Bevölkerung (%)	Anteil an ven. Thrombosen (%)	Absolutes jährliches Risiko (%)
Keine Thrombophilie	–	–	0,1
Het. Faktor V Leiden Mutation	5	19–40	0,7
Het. Prothrombinmutation	2–3	7–16	0,3
Hom. Faktor V Leiden Mutation	0,02	1–3	4,0
Persist. erhöhter Faktor VIII	11	25	0,5
Blutgr. A, B oder AB („non-0“)	55	75	0,2
Het. Protein C-Mangel	0,2–0,4	3–5	1,5
Het. Protein S-Mangel	0,03–0,1	2–4	0,5–1,1
Het. Antithrombin-Mangel	0,02–0,2	1,5 –3	0,4–5,0
Erworben: Antiphospholipid-Syndrom	1–5	? 2–10	0,5–1,0

Lindhoff-Last E et al., Vasa. 2008, 37(1): 19–30; Manucchi et al., Thromb Haemost. 2015; 114(05): 885–889; Longo et al., N Engl J Med. 2017; 377: 1177–1187; Linnemann et al., Hämostaseologie. 2019; 39: 49–61; Rietveld et al, J Thromb. Haemost. 2019; 17: 99-109

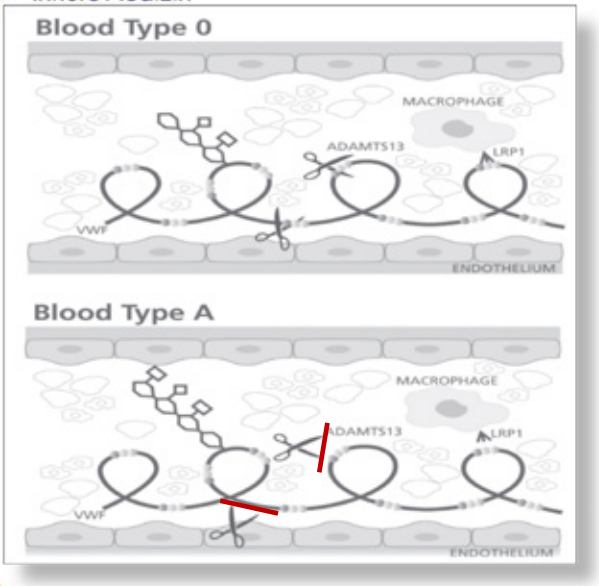
Faktor VIII und von Willebrand-Faktor Aktivität: abhängig von Blutgruppe und Alter



Blutgruppe 0:
Von Willebrand Faktor 25% niedriger

Franchini et al, Thromb Haemost 2014; 112: 1103-1109

Faktor VIII und von Willebrand-Faktor Aktivität: abhängig von Blutgruppe und Alter

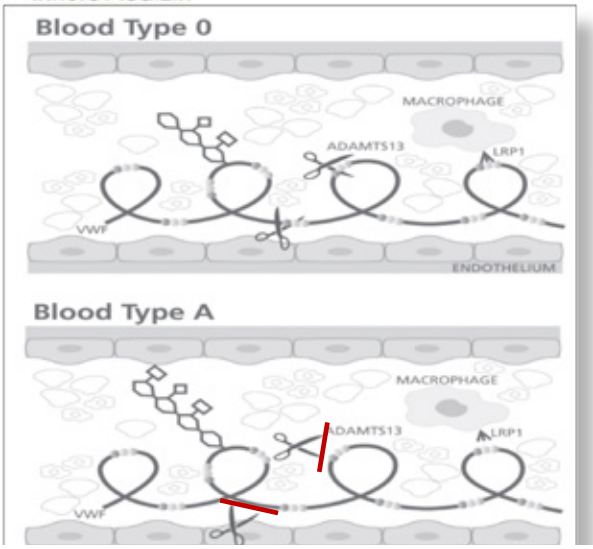


Blutgruppe 0:
Von Willebrand Faktor 25% niedriger

Blutgruppen AB, A + B:
von Willebrand Faktor (und dadurch indirekt Faktor VIII) vor Abbau durch ADAMTS 13 geschützt
Dadurch **2fach erhöhtes venöses Thromboserisiko**!

Franchini et al, Thromb Haemost 2014; 112: 1103-1109

Faktor VIII und von Willebrand-Faktor Aktivität: abhängig von Blutgruppe und Alter



Blutgruppe 0:
Von Willebrand Faktor 25% niedriger

Blutgruppen AB, A + B:
von Willebrand Faktor (und dadurch indirekt Faktor VIII) vor Abbau durch ADAMTS 13 geschützt
Dadurch **2fach erhöhtes venöses Thromboserisiko**!

Faktor VIII und von Willebrand-Faktor steigen mit dem Lebensalter an, möglicherweise dadurch höheres Thromboserisiko im Alter

Franchini et al, Thromb Haemost 2014; 112: 1103-1109

Prävalenzen angeborener und erworbener Thrombophilien in USA und Europa

Prävalenz einer milden venösen Thromboseneigung in der deutschen Gesamtbevölkerung: 20%

Prävalenz thrombophiler Neigungen bei Patienten < 50 Jahre mit venösen Thrombosen: 65-70%

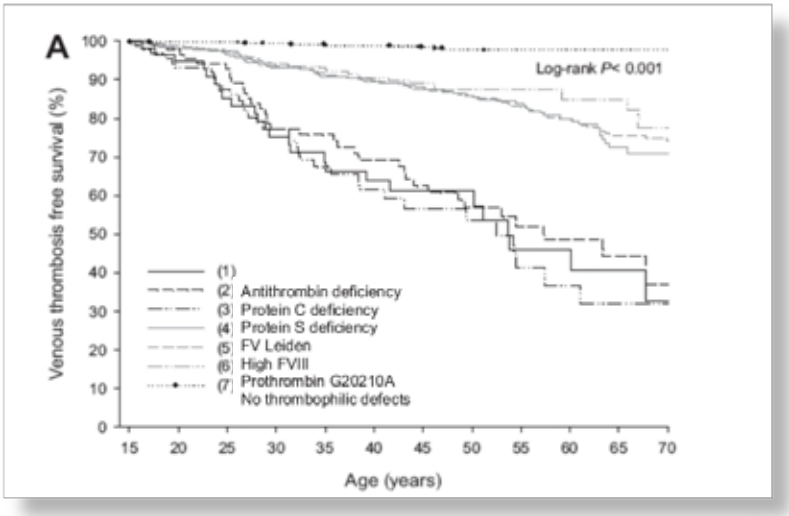
ABER: in 30-35% keine Thrombophilie trotz venösen Thrombosen in jungen Jahren nachweisbar –

Viele Mutationen noch unbekannt!
Daher schließt ein negatives Thrombophiliescreening eine angeborene Thromboseneigung nicht aus

fresh up Innere Medizin

Thrombophilie – Welche Familienangehörige sollen untersucht werden?

Retrospektive Familienkohortenuntersuchung: 2479 Familienangehörige von Patienten mit venösen Thrombosen mit Thrombophilie

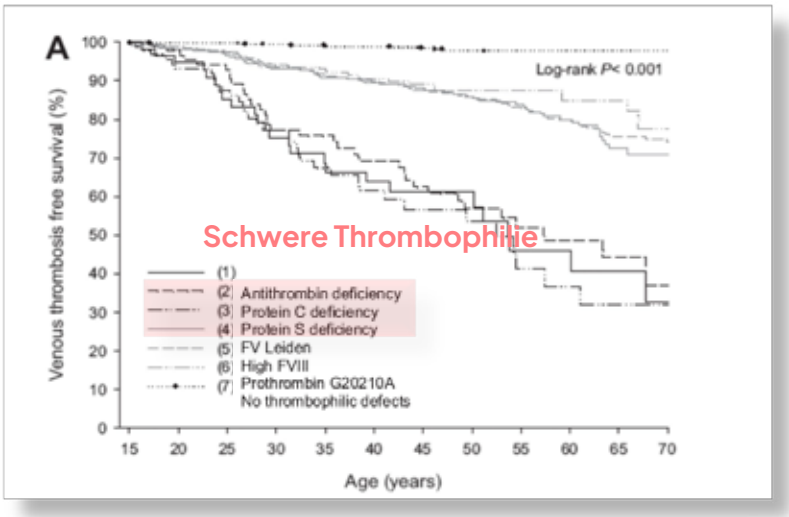


Lindhoff-Last et al., Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 312-9. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0312

fresh up Innere Medizin

Thrombophilie – Welche Familienangehörige sollen untersucht werden?

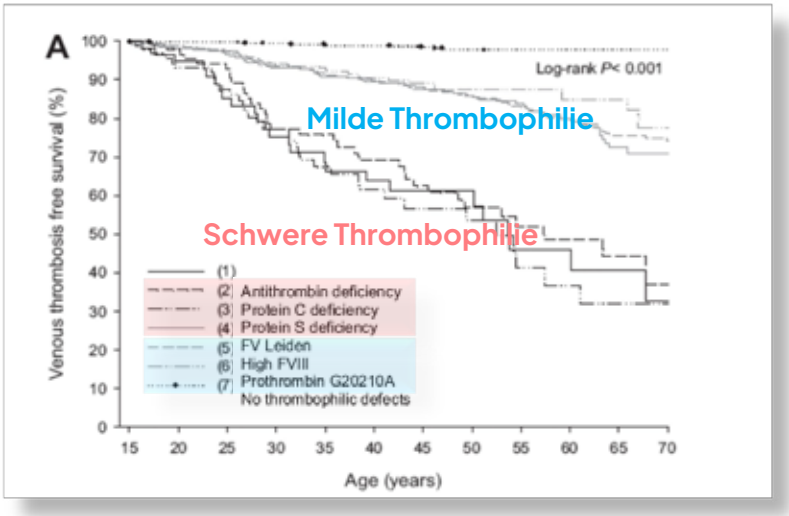
Retrospektive Familienkohortenuntersuchung: 2479 Familienangehörige von Patienten mit venösen Thrombosen mit Thrombophilie



Lindhoff-Last et al., Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 312-9. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0312

Thrombophilie – Welche Familienangehörige sollen untersucht werden?

Retrospektive Familienkohortenuntersuchung: 2479 Familienangehörige von Patienten mit venösen Thrombosen mit Thrombophilie



Lindhoff-Last et al., Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 312-9. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0312

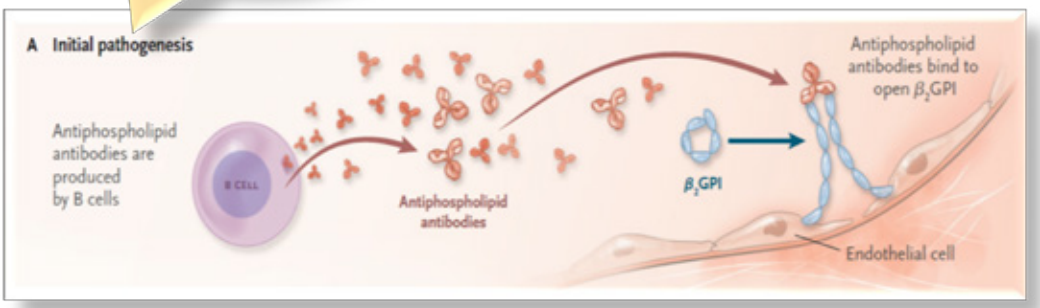
Das Antiphospholipid-Syndrom (APS)

- **Antiphospholipid-Antikörper: heterogene, polyklonale, autoimmune** Antikörper, die **gegen Plasmaproteine mit Affinität zu anionischen Phospholipiden** gerichtet sind
- Die Patienten entwickeln **venöse und/oder arterielle antikörper-induzierte Thrombosen** und/oder **Schwangerschaftskomplikationen**
- Gehäuftes Auftreten bei **Autoimmunerkrankungen**, z.B. **systemischer Lupus erythematodes (SLE)**, meist **erworben**, in **10% familiär gehäuft**
- **Frauen**/Männer (**5**:1) mittleres Erkrankungsalter: **34 Jahre**

Svenungsson et al, J Intern Med 2020; 287 (4): 349-372

Pathophysiologie des Antiphospholipid-Syndroms

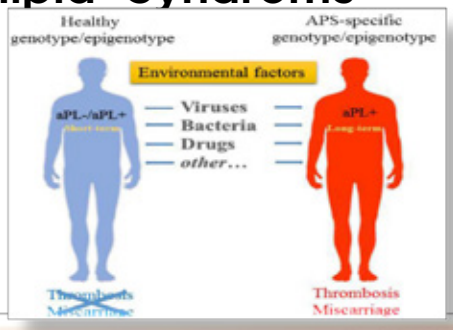
„First HIT“:
Infektionen z.B. HIV, Hepatitis B und C, COVID 19, CMV, EBV, Bakterien, Vakzinationen

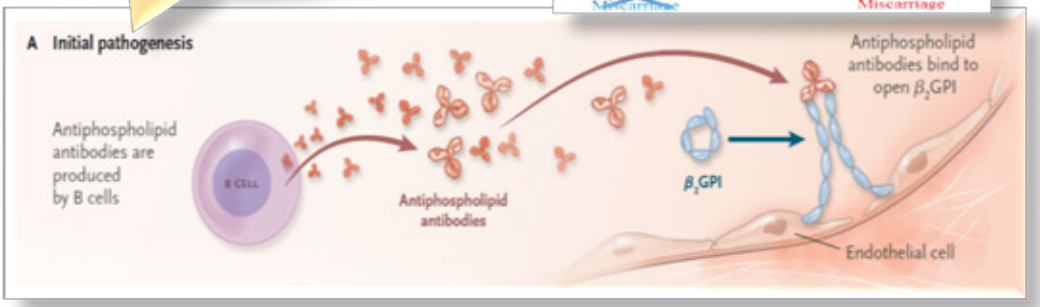


Garcia et al, NEJM 2018; 378:2010-2021 (Abb. unten); Martirosyan et al, Front Immunol 2019; Jul 10;10:1609 (Abb. oben); Zhang et al, N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):e38

Pathophysiologie des Antiphospholipid-Syndroms

„First HIT“:
Infektionen z.B. HIV, Hepatitis B und C, COVID 19, CMV, EBV, Bakterien, Vakzinationen





Garcia et al, NEJM 2018; 378:2010-2021 (Abb. unten); Martirosyan et al, Front Immunol 2019; Jul 10;10:1609 (Abb. oben); Zhang et al, N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):e38

Labordiagnostik des Antiphospholipid-Syndroms

Gerinnungstest

Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306; Garcia et al, NEJM 2018; 378: 2010-2021

Labordiagnostik des Antiphospholipid-Syndroms

Gerinnungstest

Indirekter Nachweis durch Lupusantikoagulans—Phänomen

Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306; Garcia et al, NEJM 2018; 378: 2010-2021

Labordiagnostik des Antiphospholipid-Syndroms

Gerinnungstest

Indirekter Nachweis durch Lupusantikoagulans—Phänomen

Lupus Antikoagulans (LA)
Mind. 2 Screeningteste, bei pos. Ergebnis mind. 1 Mischtest und 2 Bestätigungsteste

Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306; Garcia et al, NEJM 2018; 378: 2010-2021

Labordiagnostik des Antiphospholipid-Syndroms

Gerinnungstest

Immunologisches Testverfahren

Indirekter Nachweis durch Lupusantikoagulans—Phänomen

Lupus Antikoagulans (LA)
Mind. 2 Screeningteste, bei pos. Ergebnis mind. 1 Mischtest und 2 Bestätigungsteste

Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306; Garcia et al, NEJM 2018; 378: 2010-2021

Labordiagnostik des Antiphospholipid-Syndroms

Gerinnungstest

Indirekter Nachweis durch Lupusantikoagulans—Phänomen

Lupus Antikoagulans (LA)
Mind. 2 Screeningteste, bei pos. Ergebnis mind. 1 Mischtest und 2 Bestätigungsteste

Immunologisches Testverfahren

Gezielter Nachweis der Subklassen IgG, IgM

Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306; Garcia et al, NEJM 2018; 378: 2010-2021

Labordiagnostik des Antiphospholipid-Syndroms

Gerinnungstest

Indirekter Nachweis durch Lupusantikoagulans—Phänomen

Lupus Antikoagulans (LA)
Mind. 2 Screeningteste, bei pos. Ergebnis mind. 1 Mischtest und 2 Bestätigungsteste

Immunologisches Testverfahren

Gezielter Nachweis der Subklassen IgG, IgM

Antiphospholipid-Antikörper

Anti-Cardiolipin
Anti-β2-Glykoprotein I

Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306; Garcia et al, NEJM 2018; 378: 2010-2021

Labordiagnostik des Antiphospholipid-Syndroms

Gerinnungstest

Indirekter Nachweis durch Lupusantikoagulans—Phänomen

Immunologisches Testverfahren

Gezielter Nachweis der Subklassen IgG, IgM

6 Screening-Teste erforderlich!
Wiederholter Nachweis nach 3 Monaten

Lupus Antikoagulans (LA)
Mind. 2 Screeningteste, bei pos. Ergebnis mind. 1 Mischtest und 2 Bestätigungsteste

Antiphospholipid-Antikörper

Anti-Cardiolipin
Anti-β2-Glykoprotein I

Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306; Garcia et al, NEJM 2018; 378: 2010-2021

Definition eines Antiphospholipid-Syndroms

Persistierend positiver Test:
- Lupus anticoagulans
- Antikardiolipin IgG/IgM
- Anti-β2-Glykoprotein I IgG/IgM

Triplett DA. Lupus 1996; McNeil HP, Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; Tripodi, Clin Chem 2007; 53:9: 1629-1635

Definition eines Antiphospholipid-Syndroms

Persistierend positiver Test:
- Lupus anticoagulans
- Antikardiolipin IgG/IgM
- Anti-β2-Glykoprotein I IgG/IgM

Arterielle und/oder venöse Thrombose
Schwangerschaftskomplikationen:
>1 Abort ≥10. SSW
≥3 Aborte <10. SSW
Frühgeburt <34. SSW
Präeklampsie, Eklampsie, Plazentainsuffizienz

Triplett DA. Lupus 1996; McNeil HP, Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; Tripodi, Clin Chem 2007; 53:9: 1629-1635

Definition eines Antiphospholipid-Syndroms

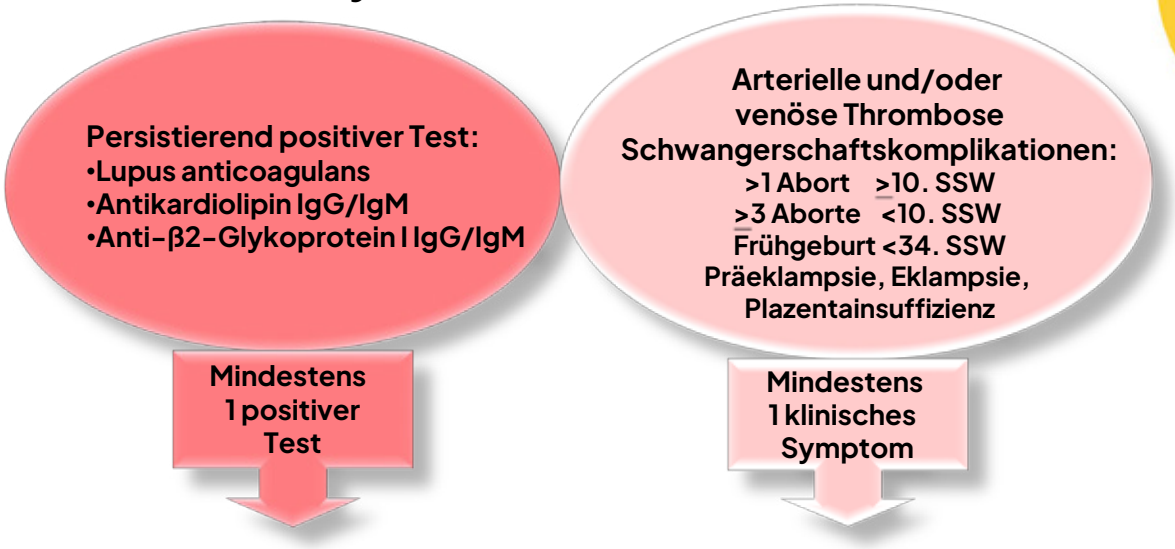
Persistierend positiver Test:
- Lupus anticoagulans
- Antikardiolipin IgG/IgM
- Anti-β2-Glykoprotein I IgG/IgM

Arterielle und/oder venöse Thrombose
Schwangerschaftskomplikationen:
>1 Abort ≥10. SSW
≥3 Aborte <10. SSW
Frühgeburt <34. SSW
Präeklampsie, Eklampsie, Plazentainsuffizienz

Mindestens 1 positiver Test

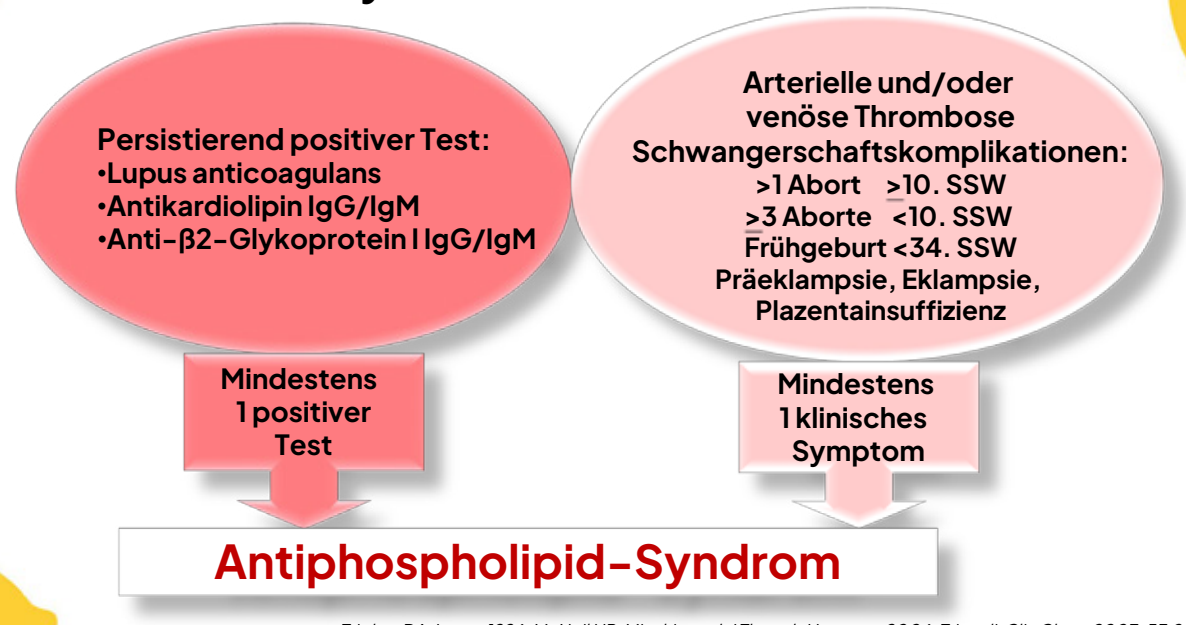
Triplett DA. Lupus 1996; McNeil HP, Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; Tripodi, Clin Chem 2007; 53:9: 1629-1635

Definition eines Antiphospholipid-Syndroms



Triplett DA. Lupus 1996; McNeil HP, Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; Tripodi, Clin Chem 2007; 53:9: 1629-1635

Definition eines Antiphospholipid-Syndroms



Triplett DA. Lupus 1996; McNeil HP, Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006; Tripodi, Clin Chem 2007; 53:9: 1629-1635

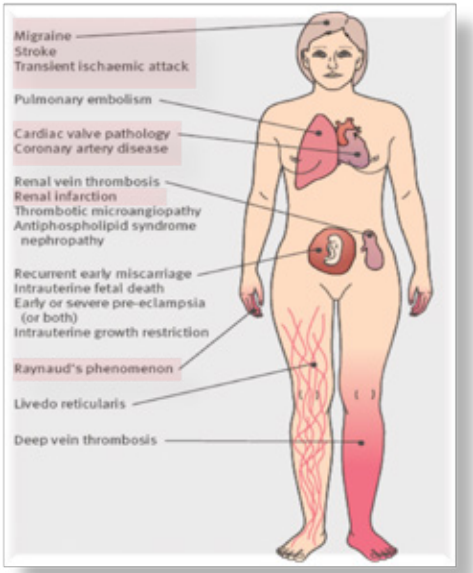
Risikoprofile der Antiphospholipid-Antikörper

Risikoprofil	Laborergebnisse
Hoch	1) **Dreifach positiv** Lupusantikoagulantien + Anticardiolipin-Antikörper + β2-Glykoprotein I-Antikörper 2) **positive Lupusantikoagulantien** mit oder ohne Antikardiolipinantikörper oder β2-Glykoprotein I-Antikörper (einfache oder zweifache Positivität **mit** Lupusantikoagulantien)
Mittel	**negative Lupusantikoagulantien** **moderate oder hohe Titer von Anticardiolipinantikörpern und/oder** **β2-Glykoprotein I-Antikörpern** (einfache oder zweifache Positivität **ohne** Lupusantikoagulantien)
Niedrig	**negative Lupusantikoagulantien** **niedrige Titer von Anticardiolipinantikörpern und/oder** **β2-Glykoprotein I-Antikörpern** (einfache oder zweifache Positivität **ohne** Lupusantikoagulantien)

Modifiziert nach Bauersachs, Lindhoff-Last et al. Hämostaseologie 2019: ;39:298-300;

Arterielle und venöse Thromboembolien bei Antiphospholipid-Syndrom

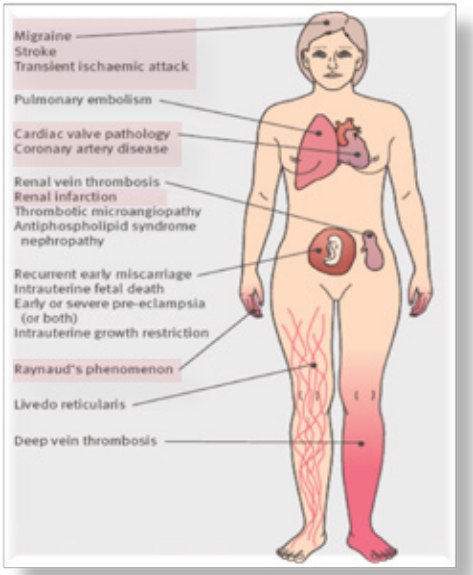
Arterielle Thromboembolien



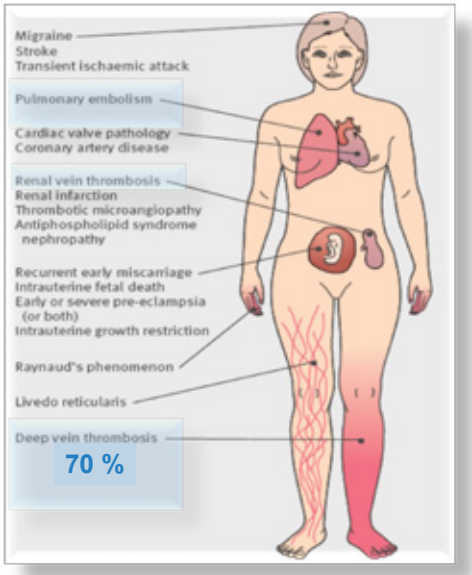
Cohen et al, BMJ 2010; 340:c2541 (Abb.); Ruiz-Irastorza et al, Lancet 2010; 376: 1498-1509

Arterielle und venöse Thromboembolien bei Antiphospholipid-Syndrom

Arterielle Thromboembolien



Venöse Thromboembolien



Cohen et al, BMJ 2010; 340:c2541 (Abb.); Ruiz-Irastorza et al, Lancet 2010; 376: 1498-1509

Therapie arterieller und venöser Thrombosen bei Antiphospholipid-Syndrom – Fazit für Klinik und Praxis

* GTH: Society of Thrombosis and Haemostasis Research, DGA: German Society of Vascular Medicine, DGP: German Society of Phlebology, DGK: German Cardiac Society, BDDH: Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen, GLVD: German League of Vascular Diseases

Severity of the antiphospholipid syndrome	DOAC treatment (use only therapeutic doses)	VKA treatment	Addition of aspirin
APS with arterial events	No use of DOACs	VKA is gold standard	Consider additional aspirin with vascular risk factors
Severe APS with triple positivity and venous thromboembolism (LA and ACA-Ab and β2-GPI-Ab)	No use of DOACs	VKA is gold standard	Not required
Moderate APS with double antibody positivity, negative LA and venous thromboembolism (ACA-Ab and β2-GPI-Ab)*	DOACs possible	VKA alternatively	Not required
Mild APS with single antibody positivity, negative LA and venous thromboembolism (ACA-Ab or β2-GPI-Ab)*	DOACs possible	VKA alternatively	Not required
No APS (e.g. falsely positive LA)	DOACs	VKA alternatively	Not required

*Regular follow up (clinically and antibody testing) e.g. annually is recommended, as underlying diseases, such as systemic lupus erythematosus may develop, or antiphospholipid antibodies may diminish over time (especially low titer antibodies). DOAC: direct oral anticoagulant; VKA: vitamin K antagonist.

Bauersachs, Lindhoff-Last et al. VASA 2019; 48: 483-486

fresh up
Innere Medizin

Therapie arterieller und venöser Thrombosen bei Antiphospholipid-Syndrom – Fazit für Klinik und Praxis

* GTH: Society of Thrombosis and Haemostasis Research, DGA: German Society of Vascular Medicine, DGP: German Society of Phlebology, DGK: German Cardiac Society, BDDH: Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen, GLVD: German League of Vascular Diseases

Severity of the antiphospholipid syndrome	DOAC treatment (use only therapeutic doses)	VKA treatment	Addition of aspirin
APS with arterial events	No use of DOACs	VKA is gold standard	Consider additional aspirin with vascular risk factors
Severe APS with triple positivity and venous thromboembolism (LA and ACA-Ab and β2-GPI-Ab)	No use of DOACs	VKA is gold standard	Not required
Moderate APS with double antibody positivity, negative LA and venous thromboembolism (ACA-Ab and β2-GPI-Ab)*	DOACs possible	VKA alternatively	Not required
Mild APS with single antibody positivity, negative LA and venous thromboembolism (ACA-Ab or β2-GPI-Ab)*	DOACs possible	VKA alternatively	Not required
No APS (e.g. falsely positive LA)	DOACs	VKA alternatively	Not required

*Regular follow up (clinically and antibody testing) e.g. annually is recommended, as underlying diseases, such as systemic lupus erythematosus may develop, or antiphospholipid antibodies may diminish over time (especially low titer antibodies). DOAC: direct oral anticoagulant; VKA: vitamin K antagonist.

Bauersachs, Lindhoff-Last et al. VASA 2019; 48: 483-486

fresh up
Innere Medizin

Therapie arterieller und venöser Thrombosen bei Antiphospholipid-Syndrom – Fazit für Klinik und Praxis

* GTH: Society of Thrombosis and Haemostasis Research, DGA: German Society of Vascular Medicine, DGP: German Society of Phlebology, DGK: German Cardiac Society, BDDH: Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen, GLVD: German League of Vascular Diseases

Severity of the antiphospholipid syndrome	DOAC treatment (use only therapeutic doses)	VKA treatment	Addition of aspirin
APS with arterial events	No use of DOACs	VKA is gold standard	Consider additional aspirin with vascular risk factors
Severe APS with triple positivity and venous thromboembolism (LA and ACA-Ab and β2-GPI-Ab)	No use of DOACs **or positive LA**	VKA is gold standard	Not required
Moderate APS with double antibody positivity, negative LA and venous thromboembolism (ACA-Ab and β2-GPI-Ab)*	DOACs possible	VKA alternatively	Not required
Mild APS with single antibody positivity, negative LA and venous thromboembolism (ACA-Ab or β2-GPI-Ab)*	DOACs possible	VKA alternatively	Not required
No APS (e.g. falsely positive LA)	DOACs	VKA alternatively	Not required

*Regular follow up (clinically and antibody testing) e.g. annually is recommended, as underlying diseases, such as systemic lupus erythematosus may develop, or antiphospholipid antibodies may diminish over time (especially low titer antibodies). DOAC: direct oral anticoagulant; VKA: vitamin K antagonist.

Bauersachs, Lindhoff-Last et al. VASA 2019; 48: 483-486

Therapie arterieller und venöser Thrombosen bei Antiphospholipid-Syndrom – Fazit für Klinik und Praxis

* GTH: Society of Thrombosis and Haemostasis Research, DGA: German Society of Vascular Medicine, DGP: German Society of Phlebology, DGK: German Cardiac Society, BDDH: Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen, GLVD: German League of Vascular Diseases

Severity of the antiphospholipid syndrome	DOAC treatment (use only therapeutic doses)	VKA treatment	Addition of aspirin
APS with arterial events	No use of DOACs	VKA is gold standard	Consider additional aspirin with vascular risk factors
Severe APS with triple positivity and venous thromboembolism (LA and ACA-Ab and β2-GPI-Ab)	No use of DOACs **or positive LA**	VKA is gold standard	Not required
Moderate APS with double antibody positivity, negative LA and venous thromboembolism (ACA-Ab and β2-GPI-Ab)*	DOACs possible	VKA alternatively	Not required
Mild APS with single antibody positivity, negative LA and venous thromboembolism (ACA-Ab or β2-GPI-Ab)*	DOACs possible	VKA alternatively	Not required
No APS (e.g. falsely positive LA)	DOACs	VKA alternatively	Not required

*Regular follow up (clinically and antibody testing) e.g. annually is recommended, as underlying diseases, such as systemic lupus erythematosus may develop, or antiphospholipid antibodies may diminish over time (especially low titer antibodies). DOAC: direct oral anticoagulant; VKA: vitamin K antagonist.

Bauersachs, Lindhoff-Last et al. VASA 2019; 48: 483-486

Wann Thrombophiliescreening bei venösen Thrombosen?

Modifiziert nach Linnemann et al; Hämostaseologie 2019; 39: 49-61

Thrombophilie	Akute Thrombose	Direkter FII-Inhibitor	Direkter FX-Inhibitor	Vitamin K Antagonist
Prothrombin Mutation	↔	↔	↔	↔
Faktor V Leiden Mutation	↔	↔	↔	↔
APC-Resistenz	↔	↑	↑	↔
Lupusantikoagulantien	↔	↑↑	↑↑	↑
Antithrombin (FII-Inhibitionstest)	↓	↑	↔	↔
Antithrombin (FX-Inhibitionstest)	↓	↔	↑	↔
Protein C (chromogener Test)	↓	↔	↔	↓
Protein C (Aktivitätstest)	↓	↑	↑	↓
Protein S (immunologischer Test)	↓	↔	↔	↓
Protein S (Aktivitätstest)	↓	↑	↑	↓
Gerinnungsfaktoren z.B. Faktor VIII-Aktivität	↑	↓	↓	↔

Wann Thrombophiliescreening bei venösen Thrombosen?

Modifiziert nach Linnemann et al; Hämostaseologie 2019; 39: 49-61

Thrombophilie	Akute Thrombose	Direkter FII-Inhibitor	Direkter FX-Inhibitor	Vitamin K Antagonist
Prothrombin Mutation	↔	↔	↔	↔
Faktor V Leiden Mutation	↔	↔	↔	↔
APC-Resistenz	↔	↑	↑	↔
Lupusantikoagulantien	↔	↑↑	↑↑	↑
Antithrombin (FII-Inhibitionstest)	↓	↑	↔	↔
Antithrombin (FX-Inhibitionstest)	↓	↔	↑	↔
Protein C (chromogener Test)	↓	↔	↔	↓
Protein C (Aktivitätstest)	↓	↑	↑	↓
Protein S (immunologischer Test)	↓	↔	↔	↓
Protein S (Aktivitätstest)	↓	↑	↑	↓
Gerinnungsfaktoren z.B. Faktor VIII-Aktivität	↑	↓	↓	↔

Wann Thrombophiliescreening bei venösen Thrombosen?

Modifiziert nach Linnemann et al; Hämostaseologie 2019; 39: 49-61

Thrombophilie	Akute Thrombose	Direkter FII-Inhibitor	Direkter FX-Inhibitor	Vitamin K Antagonist
Prothrombin Mutation	↔	↔	↔	↔
Faktor V Leiden Mutation	↔	↔	↔	↔
APC-Resistenz	↔	↑	↑	↔
Lupusantikoagulantien	↔	↑↑	↑↑	↑
Antithrombin (FII-Inhibitionstest)	↓	↑	↔	↔
Antithrombin (FX-Inhibitionstest)	↓	↔	↑	↔
Protein C (chromogener Test)	↓	↔	↔	↓
Protein C (Aktivitätstest)	↓	↑	↑	↓
Protein S (immunologischer Test)	↓	↔	↔	↓
Protein S (Aktivitätstest)	↓	↑	↑	↓
Gerinnungsfaktoren z.B. Faktor VIII-Aktivität	↑	↓	↓	↔

fresh up Innere Medizin

Wann Thrombophiliescreening bei venösen Thrombosen?

Modifiziert nach Linnemann et al; Hämostaseologie 2019; 39: 49-61

Thrombophilie	Akute Thrombose	Direkter FII-Inhibitor	Direkter FX-Inhibitor	Vitamin K Antagonist
Prothrombin Mutation	↔	↔	↔	↔
Faktor V Leiden Mutation	↔	↔	↔	↔
APC-Resistenz	↔	↑	↑	↔
Lupusantikoagulantien	↔	↑↑	↑↑	↑
Antithrombin (FII-Inhibitionstest)	↓	↑	↔	↔
Antithrombin (FX-Inhibitionstest)	↓	↔	↑	↔
Protein C (chromogener Test)	↓	↔	↔	↓
Protein C (Aktivitätstest)	↓	↑	↑	↓
Protein S (immunologischer Test)	↓	↔	↔	↓
Protein S (Aktivitätstest)	↓	↑	↑	↓
Gerinnungsfaktoren z.B. Faktor VIII-Aktivität	↑	↓	↓	↔

fresh up Innere Medizin

Wann Thrombophiliescreening bei venösen Thrombosen?

Modifiziert nach Linnemann et al; Hämostaseologie 2019; 39: 49-61

Thrombophilie	Akute Thrombose	Direkter FII-Inhibitor	Direkter FX-Inhibitor	Vitamin K Antagonist
Prothrombin Mutation	↔	↔	↔	↔
Faktor V Leiden Mutation	↔	↔	↔	↔
APC-Resistenz	↔	**Interferenzen mit DOAKs können durch in vitro Zugabe von DOAK-Stopp (Kohletablette) verhindert werden**		↔
Lupusantikoagulantien	↔			↑
Antithrombin (FII-Inhibitionstest)	↓			↔
Antithrombin (FX-Inhibitionstest)	↓			↔
Protein C (chromogener Test)	↓			↓
Protein C (Aktivitätstest)	↓			↓
Protein S (immunologischer Test)	↓			↓
Protein S (Aktivitätstest)	↓			↓
Gerinnungsfaktoren z.B. Faktor VIII-Aktivität	↑			↔

Thrombophilie: Risikoklassifikationen

Parameter	Milde Thrombophilie	Schwere Thrombophilie
Persistierend erhöhter Faktor VIII	+	
Heterozygote Faktor V-Leiden Mutation	+	
Heterozygote Prothrombinmutation	+	
Homozygote Faktor V Leiden Mutation		+
Homozygote Prothrombinmutation		+
Compound heterozygote Faktor V-Mutation /Prothrombinmutation		+
Antithrombin-Mangel		+
Protein C-Mangel		+
Protein S-Mangel		+
Antiphospholipid-Syndrom		+

Relatives und absolutes Risiko für venöse Rezidivthrombosen

Absolutes Risiko einer venösen Erstthrombose: 0,1- 0,2% /Jahr

→ Absolutes Risiko eines Rezidivs nach 1. venöser Thrombose 2,0 – 5,0% /Jahr (20-50fach erhöht!)

Modifiziert nach Dentali et al, Thromb Haemost 2013; 110: 1110-1111; Gandara et al, Thromb Haemost 2013; 110: 1172-1179; Weingarz et al, VASA 2015; 44: 313-323; Manucchi et al, Thromb Haemost 2015

Relatives und absolutes Risiko für venöse Rezidivthrombosen

Absolutes Risiko einer venösen Erstthrombose: 0,1- 0,2% /Jahr → **Absolutes Risiko eines Rezidivs nach 1. venöser Thrombose 2,0 – 5,0% /Jahr (20-50fach erhöht!)**

Gerinnungsstörung	Relatives Risiko für Rezidive	Absolutes jährliches venöses Rezidivrisiko (%)
Venöse Thrombose in der Vorgeschichte	1	2
Faktor V Leiden (heterozygot) G1691A	1,4	2,8
Prothrombinmutante (heterozygot) G20210A	1,4	2,8
Blutgruppe A, B oder AB („non-0“)	2	4
Heterozygoter Protein C-Mangel	2,5	5
Heterozygoter Protein S-Mangel	2,5	5
Heterozygoter Antithrombin-Mangel	2,5 - 5	5 - 10
Erworben: Antiphospholipid-Syndrom	3,1 – 6,7	6,2 – 13,4

Modifiziert nach Dentali et al, Thromb Haemost 2013; 110: 1110-1111; Gandara et al, Thromb Haemost 2013; 110: 1172-1179; Weingarz et al, VASA 2015; 44: 313-323; Manucchi et al, Thromb Haemost 2015

Relatives und absolutes Risiko für venöse Rezidivthrombosen

Absolutes Risiko einer venösen Erstthrombose: 0,1- 0,2% /Jahr → **Absolutes Risiko eines Rezidivs nach 1. venöser Thrombose 2,0 – 5,0% /Jahr (20-50fach erhöht!)**

Gerinnungsstörung	Relatives Risiko für Rezidive	Absolutes jährliches venöses Rezidivrisiko (%)
Venöse Thrombose in der Vorgeschichte	1	2
Faktor V Leiden (heterozygot) G1691A	1,4	2,8
Prothrombinmutante (heterozygot) G20210A	1,4	2,8
Blutgruppe A, B oder AB („non-0“)	2	4
Heterozygoter Protein C-Mangel	2,5	5
Heterozygoter Protein S-Mangel	2,5	5
Heterozygoter Antithrombin-Mangel	2,5 - 5	5 - 10
Erworben: Antiphospholipid-Syndrom	3,1 – 6,7	6,2 – 13,4

Modifiziert nach Dentali et al, Thromb Haemost 2013; 110: 1110-1111; Gandara et al, Thromb Haemost 2013; 110: 1172-1179; Weingarz et al, VASA 2015; 44: 313-323; Manucchi et al, Thromb Haemost 2015

Prolongierte Antikoagulation bereits nach der ersten Thrombose?

Fazit für die Praxis
Unsinnige Indikationen

- Unselektioniertes Screening aller Familienmitglieder von Patienten mit milden Thrombophilieformen wie heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation
- Unselektioniertes Screening von jungen Frauen vor der ersten Einnahme oraler Kontrazeptiva
  sehr niedriges absolutes Risiko venöser Thrombosen:
  < 0,01 % pro Jahr
- Unselektioniertes Screening von Patienten mit einer ersten venösen Thrombose im hohen Lebensalter

Fazit für die Praxis
Welche Familienangehörige sollten getestet werden?

Patienten	Therapeutische Konsequenz
Verwandte von Patienten mit venösen Thrombosen < 50. Lebensjahr + schwerer Thrombophilie (z.B. Inhibitormangel)	Heparinprophylaxe in Risikosituationen kann bei Verwandten mit Inhibitormangel risikoassoziierte Thrombosen verhindern Mahmoodi et al, J Thromb Haemost 2010
Junge weibliche Verwandte von Patienten mit venösen Thrombosen < 50. Lebensjahr, die eine Schwangerschaft planen	Milde Thrombophilie: Heparinprophylaxe in Risikosituationen während der Schwangerschaft + kontinuierliche Heparinbehandlung für 6 Wochen nach Entbindung Schwere Thrombophilie: kontinuierliche Heparinbehandlung während der Schwangerschaft + 6 Wochen nach Entbindung Hach-Wunderle et al, VASA 2016 Gerhard et al, Blood 2016

Fazit für die Praxis
Welche Patienten mit Thrombosen testen?

- Sinnvoll bei venösen Thrombosen vor dem 50. Lebensjahr
- Wiederholte venöse (und/oder arterielle) Thrombosen, insbesondere bei Auftreten trotz Antikoagulation (Antiphospholipid-Syndrom?)
- Risiko wiederholter venöser Thrombosen erhöht bei Patienten mit seltenen Formen der Thrombophilie:
  kombinierte Thrombophilie,
  angeborener Gerinnungsinhibitormangel,
  homozygote Mutationen oder Antiphospholipidantikörper
- *Dann verlängerte orale Antikoagulation bereits nach der 1. venösen Thrombose erforderlich*

fresh up
Innere Medizin

Angiologie

Angio-venös

Rupert Bauersachs, Frankfurt

CCB HERZ GEFÄSSE RHYTHMUS

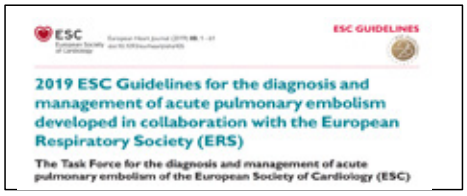
CTH Centrum für Thrombose und Hämostase

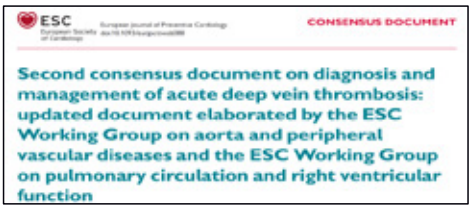
2

fresh up
Innere Medizin

Venöse Thromboembolie

- Diagnostik
- Therapie
  - Akuttherapie
  - Dauer der Antikoagulation
- Besondere Patienten
  - Krebsassoziierte TVT





Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, , Bauersachs R et al: Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

Konstantinides SV , et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603 Mazzolai L,, et al Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.

Stevens SM, Woller SC, et al. Chest. 2021 Aug 2.2021/08/06

Klinische Diagnostik

einseitige Schwellung, Schmerz, Zyanose
Wadendruckschmerz, Fußsohlendruckschmerz

Jeder klinische Verdacht auf Venenthrombose soll umgehend soweit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung erfolgen kann.

Cave: Anamnese und klinische Untersuchung … haben allein eine zu geringe Sensitivität und Spezifität, um eine Thrombose zu diagnostizieren bzw. auszuschließen. Daher müssen zusätzlich andere Untersu-chungsmethoden eingesetzt werden

S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie Registernummer 065 - 002. VASA 2016;45(Suppl. 90): 1-48
c

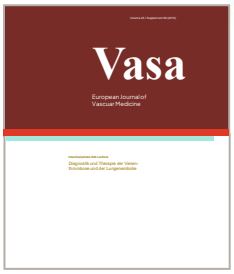
Diagnostik Venenthrombosen

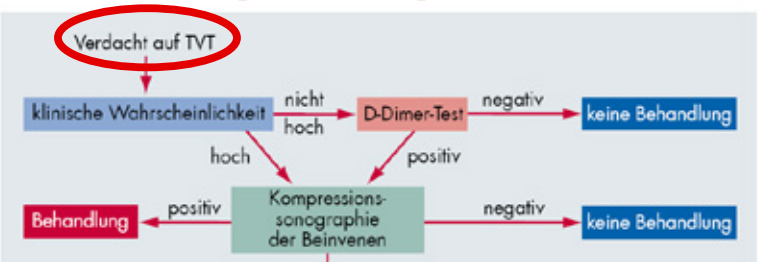
Klinische Wahrscheinlichkeit (KW nach Wells-Score)

- Tumor
- Lähmung/Immobilisation
- Bettlägrig > 3d / größere OP
- Schmerz im Venenverlauf
- Schwellung ges. Bein
- einseitige (> 3cm) US-Schwellung
- Ödem
- Venenzeichnung
- Z.n. VTE

Alternative Diagnose: -2

Score ≥ 2 => KW hoch





2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

Hach-Wunderle V et.al., VASA 2016;45 (Suppl. 90):1-48

Günther W, 58 Jahre, Controller bei Telekom

- Vor 3 Wochen Verletzung im Bereich des rechten Knöchels
- Allmähliche Besserung, aber seit Anfang der Woche zunehmende Schwellung und Muskelkater in der rechten Wade
- 96 kg, 186 cm, Hypertonus, sonst Ø Erkrankungen

› D-Dimer 1.240 ng/ml (Norm < 500)

› **Was tun am Freitag nachmittag?**

1. Einweisung Klinik
2. Überweisung Angiologin
3. Bein wickeln; Kontrolle in 1-2 Tagen
4. Apixaban 5 mg 2-0-2
5. Enoxaparin 40 mg s.c. bis Diagnostik läuft

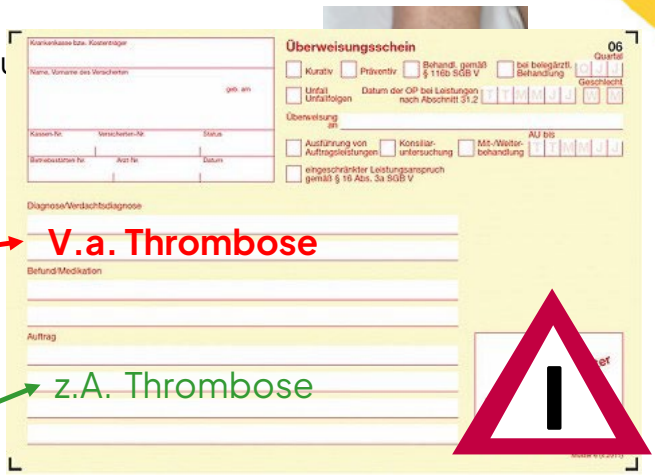
Günther W, 58 Jahre, Controller bei Telekom

- Vor 3 Wochen Verletzung im Bereich des rechten Knöchels
- Allmähliche Besserung, aber seit Anfang der Woche zunehmende Schwellung und Muskelkater in der rechten Wade
- 96 kg, 186 cm, Hypertonus, sonst Ø Erkranku

› D-Dimer 1.240 ng/ml (Norm < 500)

› **Was tun am Freitag nachmittag?**

1. Einweisung Klinik
2. Überweisung Angiologin
3. Bein wickeln; Kontrolle in 1-2 Tagen
4. Apixaban 5 mg 2-0-2
5. Enoxaparin 40 mg s.c. bis Diagnostik läuft



Diagnostik Venenthrombosen

- Bildgebende Diagnostik steht nicht zur Verfügung:

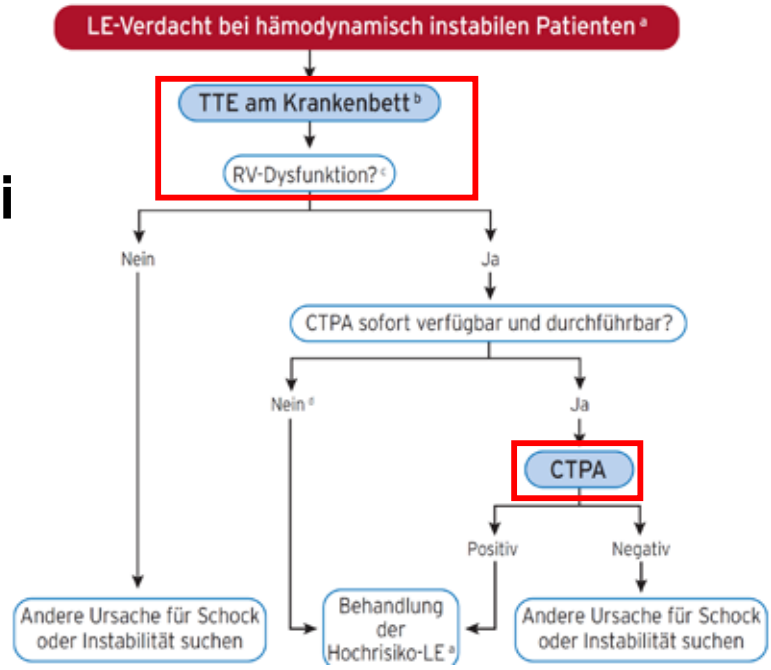
→bei hoher Wahrscheinlichkeit überbrückend Antikoagulation beginnen

- Dosis richtet sich nach klinischem Befund & Blutungsrisiko
- Prophylaxedosis i.d.R. nicht ausreichend
- Später muss definitiver Nachweis/ Ausschluss erfolgen

→bei niedriger Wahrscheinlichkeit kann meist bis zur Verfügbarkeit der weiteren Diagnostik (D-Dimer / Bildgebung) ohne Antikoagulation abgewartet werden.

Hach-Wunderle V et.al., VASA 2016;45(Suppl. 90):1-48

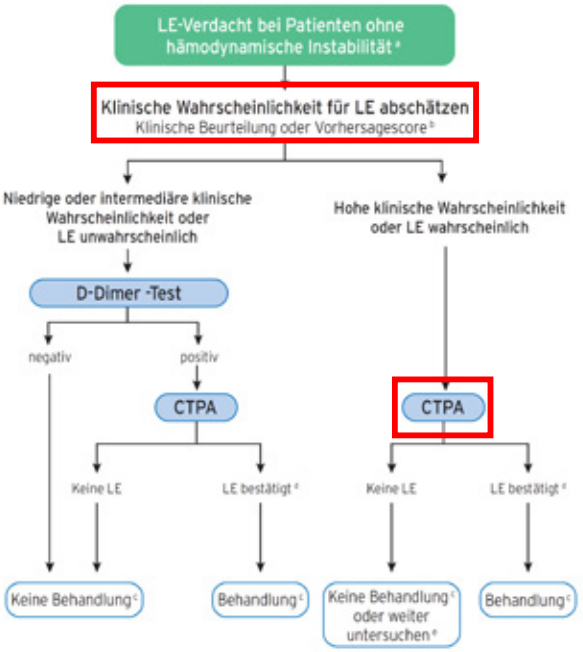
Diagnostik Lungenemboli (instabil)



Konstantinides SV, et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603

Diagnostik Lungenembolie (stabil)

frühere VTE	1
HF 75-94/min	1
>95 /min	2
OP oder Fraktur < 1 Monat	1
Hämoptysen	1
aktiver Krebs	1
einseitiger Beinschmerz	1
Beinschmerzen bei tiefer Palpation oder einseitiges Ödem	1
>65 Jahre	1
Klinische Wahrscheinlichkeit	
LE unwahrscheinlich	0-2
LE wahrscheinlich	≥3



Konstantinides SV, et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603

Risiko-Stratifizierung Lungenembolie

Früh-Mortalität		Risikoparameter /Scores				Therapie
		Schock / Hypo-tension		RV↑ CT /Echo	Troponin	
Hoch > 15 %		+		+	+	Reperfusion
Inter-mediär 3–15 %	Intermediär-hoch	–		+	+	Reperfusion?
	Intermediär-niedrig	–		0–1 positiv		Stationär
Niedrig (≤ 1 %)		–		–	optional	Frühe Entlassung? ambulant?

Konstantinides SV, et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603

Empfohlene Kontrollen

In den ersten 5 - 21 Tagen

- z.B. bei Umstellung von NMH auf ein OAK (Kumarin, Dabigatran, Edoxaban) bzw.
- Dosisreduktion bei NOAK
- nach 1 Woche (Apixaban 5 mg : 2-0-2 auf 5 mg 1-0-1) bzw.
- nach 3 Wochen (Rivaroxaban 15 mg: 1-0-1 auf 20 mg 0-0-1)

- Überprüfung: Verträglichkeit, Lokalbefund, Kompressionstherapie
- Sonographische Kontrollen i.d.R. nicht erforderlich

Hach-Wunderle V et.al., VASA 2016;45(Suppl. 90):1-48

fresh up
Innere Medizin

Therapie

fresh up
Innere Medizin

Phasen der Therapie

Initial
0–21 d

- -Parenteral + VKA
- -Parenteral 5d vor Dabigatran, Edoxaban
- -Apixaban 2x 10 mg 7d
- -Rivaroxaban 2x15 mg für 21d

Erhaltungstherapie

Haupttherapie
≈ 3–6 Monate

- -VKA
- -Dabigatran, Edoxaban
- -Apixaban, Rivaroxaban
- -NMH

Verlängerte

Sekundärprophylaxe
> 3–6 Monate ohne definiertes Enddatum

- - VKA
- - Dabigatran, Edoxaban
- -Apixaban, Rivaroxaban
- -NMH

Für alle Patienten (nach Möglichkeit)

Bei hohem Rezidivrisiko

Wahl des Antikoagulans (Nicht-Krebs-Patienten)

Empfehlungen 16 / 19		
Für Patienten mit provozierter und unprovoziert proximaler TVT wird für die Haupt-Behandlungsphase ein DOAK empfohlen statt Behandlung mit NMH/VKA.	I	A

Akute Phase		
Wenn OAK bei Patienten eingeleitet wird, bei denen eine Indikation für ein NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) gegeben ist, wird NOAK empfohlen. Auswahl: Patienten-Präferenz, ggf. auch Kosten, Applikations-weg, Monitoring-Möglichkeiten	I	A

Behandlungsphase		
Für VTE empfehlen wir Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban vs VKA (erste 3 Mon.) Obwohl Evidenz moderat, wählten wir eine starke Empfehlung (Sehr starke Betonung von Vermeidung eines grösseren Schadens bei vergleichbarem Benefit)	strong	moderate

Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, , Bauersachs R et al: Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

Konstantinides SV , et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603 Mazzolai L,, et al Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.

Stevens SM, Woller SC, et al. Chest. 2021 Aug 2.2021/08/06 in press.

NOAKs und Niere (Therapeutischer Einsatz – VTE)*

Creatinin-Clearance (ml/min)		15	20	30	30–50
Pradaxa	Dabigatran	Kontraindiziert			2x150 / 2x110 Überwachung
Xarelto*	Rivaroxaban	2x 15mg, dann 1x 20 mg oder 1x 15 mg (mit Vorsicht)			
Eliquis*	Apixaban	2x 10 mg, dann 2x 5 mg (mit Vorsicht)			
Lixiana	Edoxaban	1x30 mg			
Marcumar	Phenprocoumon	Kontraindiziert: manifeste Niereninsufizienz			

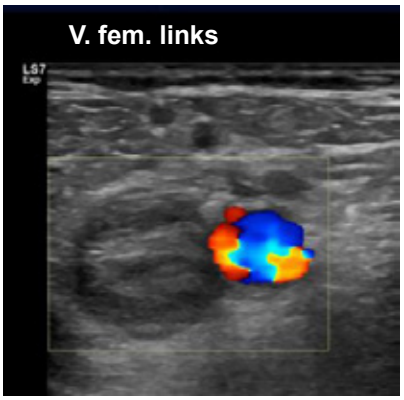
***Dosisanpassung anders als bei Vorhofflimmern!**

Stand 6/2022

fresh up
Innere Medizin

Johanna U. *4.3.1991

- Sportlehrerin
- Canyoning in Bled, Slowenien
- Jetzt Beinschmerzen und Schwellung links
- V. femoralis-Thrombose links
- Pille seit 6 Monaten

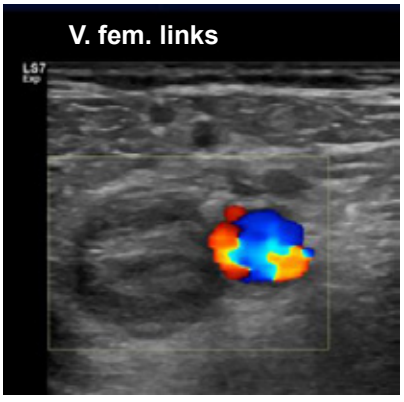


This is a fictional case created by R. Bauersachs

fresh up
Innere Medizin

Johanna U. *4.3.1991

- Sportlehrerin
- Canyoning in Bled, Slowenien
- Jetzt Beinschmerzen und Schwellung links
- V. femoralis-Thrombose links
- Pille seit 6 Monaten



Wie lange OAK?
a) 3 Monate
b) 6 Monate
c) 1 Jahr
d) Langfristig

Womit starten Sie?
a) NOAK
b) NMH
c) NMH/VKA

Pille?
a) Stopp
b) Weiter

This is a fictional case created by R. Bauersachs

Hormonelle Empfängnisverhütung AWMF- 015/015 Leitlinienklasse S3

Evidenzbasiertes Statement 1.S4

Evidenzgrad **2-**

Für Frauen mit **therapeutischer AK** nach VTE gibt es aktuell **keine Evidenz**, dass eine hormonelle Kontrazeption **das VTE-Rezidivrisiko unter fortgesetzter AK** erhöht.

Literatur: Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2012;10(4):698-702.
Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. Blood. 2016;127(11):1417-25.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E7

Expertenkonsens

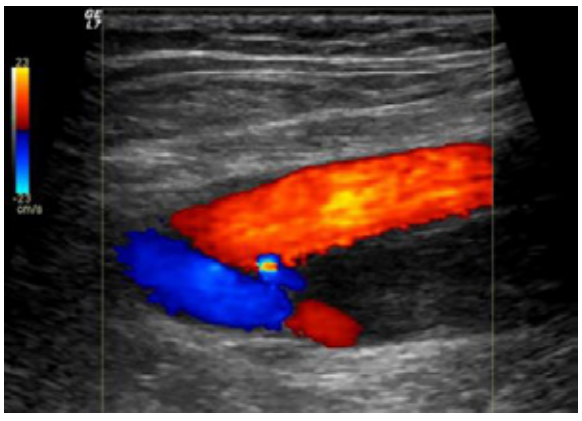
Da der Nutzen einer hormonellen Kontrazeption (sichere Empfängnisverhütung; Reduktion vaginaler Blutungen unter AK) das (bisher nicht belegte) Risiko übersteigt, **sollte eine bestehende hormonelle Kontrazeption für die Dauer der AK weitergeführt werden.**
.. eine **östrogenhaltige Kontrazeption soll spätestens 6 Wochen** vor Absetzen der AK **auf eine östrogenfreie** Kontrazeption **umgestellt werden**.

Literatur: Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2012;10(4):698-702.
Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. Blood. 2016;127(11):1417-25.

Stute P, Kiesel L, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bühling K. Hormonal Contraception. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S3-Level, AWMF Registry No. 015/015, December 2018). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften eV (AWMF). 2019.

Horst B. *24.10.1948

- Seit letzter Woche: Wadenschmerzen rechts, nach Spiel mit dem Enkel
- Ultraschall: OS-Thrombose rechts

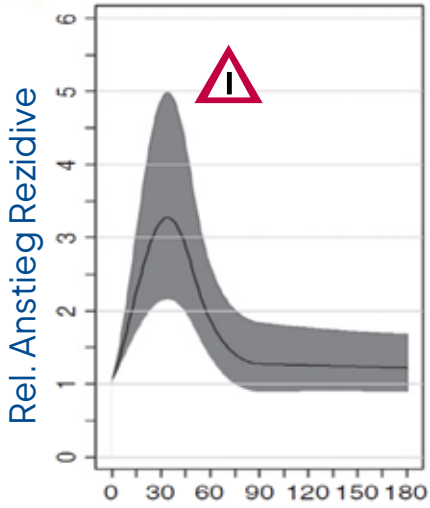


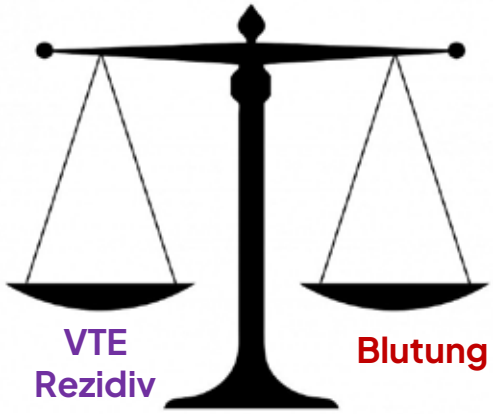
Wie lange OAK?

a) 3 Monate
b) 6 Monate
c) 1 Jahr
d) Langfristig

This is a fictional case created by R. Bauersachs

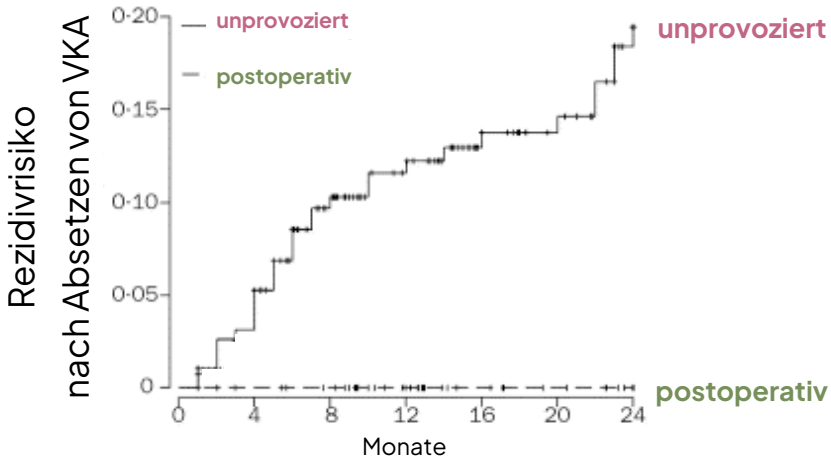
Wie lange antikoagulieren? Wann absetzen => Rezidive?





Martinez C et al., J Thromb Haemost 2016;14:1374-1383

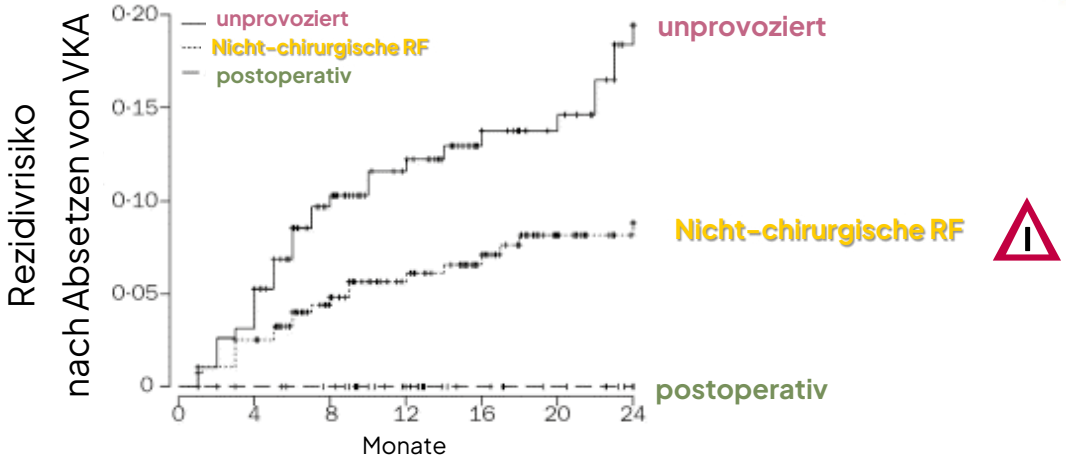
Problem: Wie lange Antikoagulation?



Baglin T et al., Lancet 2003;362:523-526

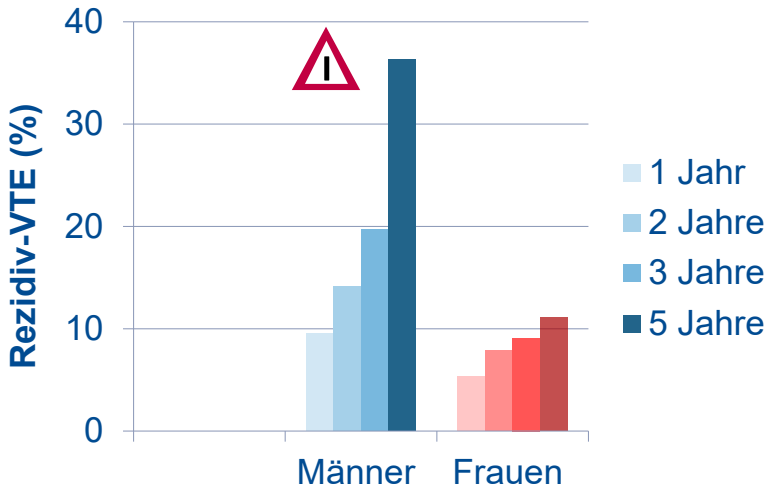
21

Problem: Wie lange Antikoagulation?



22 Baglin T et al., Lancet 2003;362:523-526

Rezidivrisiko nach unprovozierter VTE: Männliches Geschlecht



23 *Baglin T et al., J Thromb Haemost 2010;8:2436-2442, Kyrle PA et al., N Engl J Med 2004;350:2558-63*

Scores als Prädiktor für Blutungen

These findings do not support their use in clinical practice …when deciding on continuing anticoagulation

de Winter et al.: A systematic review Thromb Res 2021;199:85-96
Frei AN, et al. Thromb Haemost 2021;121:1512-1522..

Anämie als Prädiktor für Blutungen

- Prospektives, nicht interventionelles VTE-Register
- Wie wirkt sich Anämie bei Einschluss und Verlauf aus?
- Hb <12 g/dl (♀)
  Hb <13 g/dl (♂)

Anämie vs keine Anämie	Adjustierte* HR		
Ereignis (24 Monate)	HR	95% KI	p
Gesamtmortalität	1.84	1.56-2.18	<0.0001
Schwere Blutung	**2.83**	**2.14-3.75**	**<0.0001**
Jegliche Blutung	1.41	1.23-1.62	<0.0001
Rezidiv VTE	0.96	0.79-1.16	0.6440

Goto S, et al: Results from GARFIELD-VTE. Thromb Res 2021;203:155-162

*Adjustiert für Krebs, Alter, Rasse und BMI

Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe

Unbefristete Antikoagulation empfohlen (solange keine Kontraindikation)	**Persistierende RF** (zB aktiver Tumor, APS[d], schwere Thrombophilie Rezidive [a] ohne Risikofaktor)
Stop nach 3(-6) Monaten[e] **3 Monate**	**Harter, transienter RF** z.B. OP, Immobilisation, Hospitalisierung, Trauma, Hormonwirkung Unterschenkel-TVT[f]

Konstantinides SV, C, et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603

Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe

Unbefristete Antikoagulation empfohlen (solange keine Kontraindikation)	**Persistierende RF** (zB aktiver Tumor, APS[d], schwere Thrombophilie Rezidive [a] ohne Risikofaktor)
Verlängerte Antikoagulation erwägen Überweisung an Spezialistin Antikoagulation mit möglichst niedrigem Blutungsrisiko	**Kein /schwacher Risikofaktor** • CEDE • Kleine OP (<30 min) • Akuter Krankenhausaufenthalt <3 d • Akute Bettlägrigkeit • Beinverletzung ohne Fraktur • Langstreckenflug
Stop nach 3(-6) Monaten[e] **3 Monate**	**Harter, transienter RF** z.B. OP, Immobilisation, Hospitalisierung, Trauma, Hormonwirkung Unterschenkel-TVT[f]

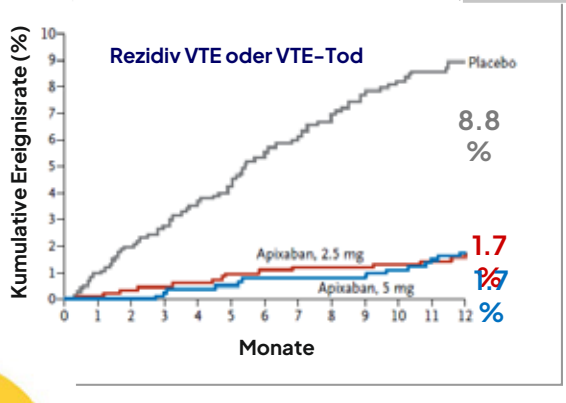
Konstantinides SV, C, et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603

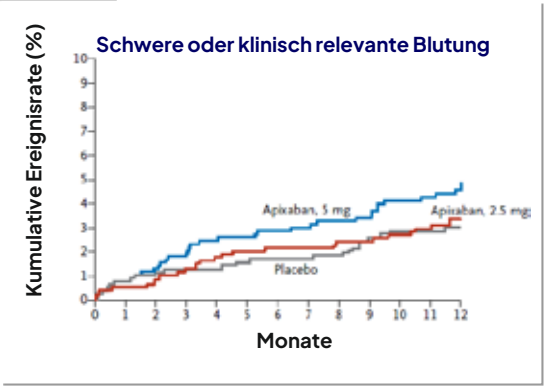
Langzeittherapie der VTE mit Apixaban AMPLIFY-EXT Studie

N=2.486

VTE-Patienten nach 6- bis 12-Monaten OAK

- Apixaban 2x5 mg
- Apixaban 2x2.5 mg
- Placebo



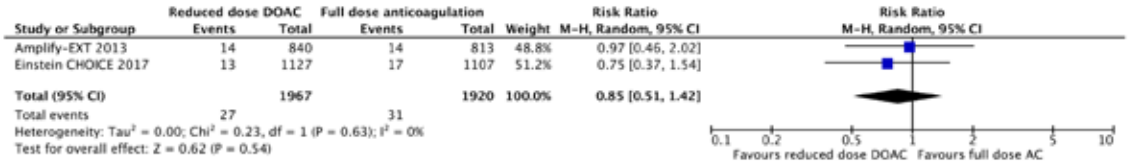


Adaptiert aus Agnelli G et al. N Engl J Med. 2013;368(8):699-708

Meta-Analyse: Reduzierte DOAK-Dosis in der verlängerten Sekundärprophylaxe

Rezidiv VTE

Reduzierte Dosis vs *volle* Antikoagulation



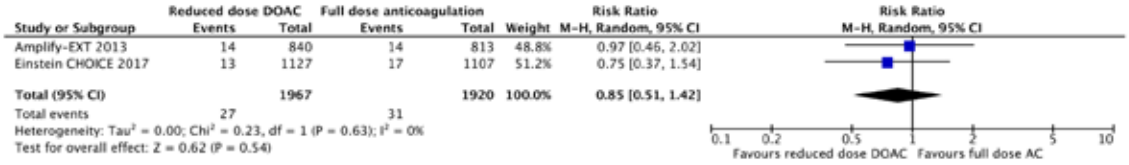
0.85 (0.51-1.42)

Herold J, Bauersachs R. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2357-8.2021/08/2
Vasanthamohan L, Boonyawat K et al. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2359-60.2021/08/27.

Meta-Analyse: Reduzierte DOAK-Dosis in der verlängerten Sekundärprophylaxe

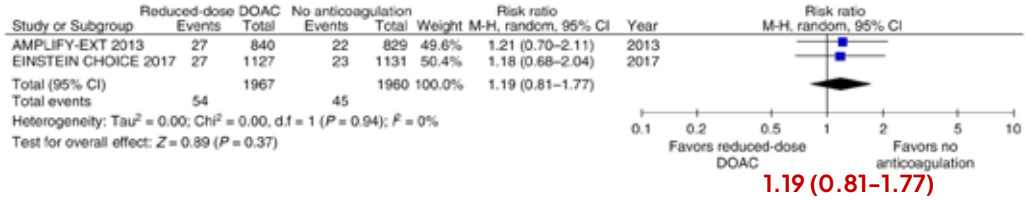
Rezidiv VTE

Reduzierte Dosis vs *volle* Antikoagulation



Schwere und nicht-schwere Blutungen **0.85 (0.51-1.42)**

Reduzierte Dosis vs *keine* Antikoagulation



1.19 (0.81-1.77)

Herold J, Bauersachs R. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2357-8.2021/08/2
Vasanthamohan L, Boonyawat K et al. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2359-60.2021/08/27.

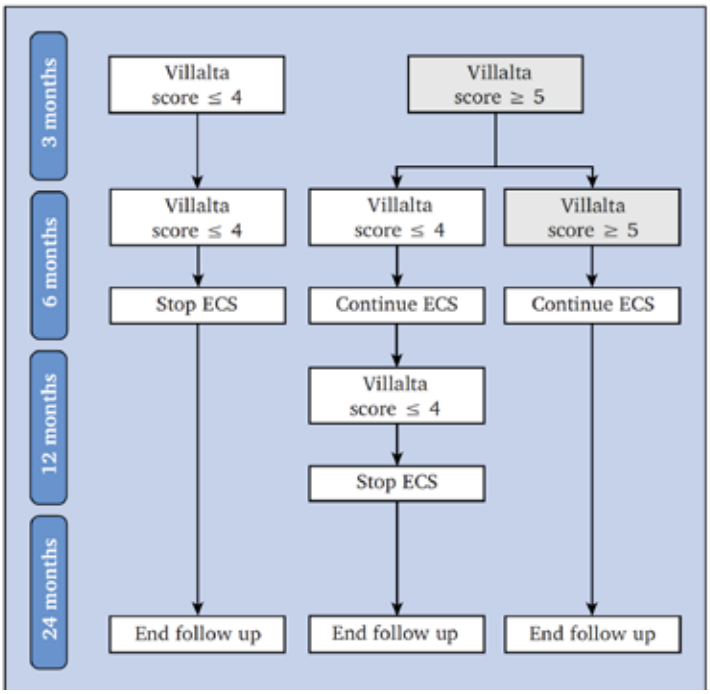
Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe

Unbefristete Antikoagulation (solange keine Kontraindikation)	**Persistierende Risikofaktoren** (z.B. aktiver Tumor, APS[d] schwere Thrombophilie, Rezidive[a] ohne Risikofaktor)
Wenn verlängerte Antikoagulation, dann ▪ **Apixaban 2 x 2,5 mg oder** ▪ **Rivaroxaban 1 x 10 mg nach 6 Monaten AK erwägen (IIa A)**	
Stopp nach 3 (– 6) Monaten[e]	**Harter, transienter Risikofaktor** z.B. OP, Immobilisation, Hospitalisierung, Trauma, Hormonwirkung
3 Monate	Unterschenkel-TVT[f]

Konstantinides SV, C, et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603

Kompression

- Frühe Kompression (30-40 mmHg) (Kompressionsverband oder -Strümpfe) < 24 h empfohlen (1A)
- Proximale TVT: US-Kompressionsstrümpfe erwägen (IIaA)
- Proximale TVT und begrenzte Symptome und Befunden => 6-12 Monate Dauer (1A)



Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, , Bauersachs R et al: Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, et al Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.

Tumorassoziierte Thrombosen

Tumorassoziierte Thrombosen – Das unterschätzte Risiko

Tumor

Malignancy and thrombosis:
a double-sided clinical relationship

VTE

Ay C. et al., Thromb Haemost. 2017;117(2):219-230; Grilz E. GTH 2018 (P118)
Luxembourg B, Bauersachs R: Malignancy and thrombosis: A double-sided clinical relationship VASA 2005; 34:225-234

Tumorassoziierte Thrombosen – Das unterschätzte Risiko

- 20% bekommen eine VTE
- VTE erstes Tumor-Zeichen
- VTE- Prophylaxe und Therapie weniger effektiv

Tumor

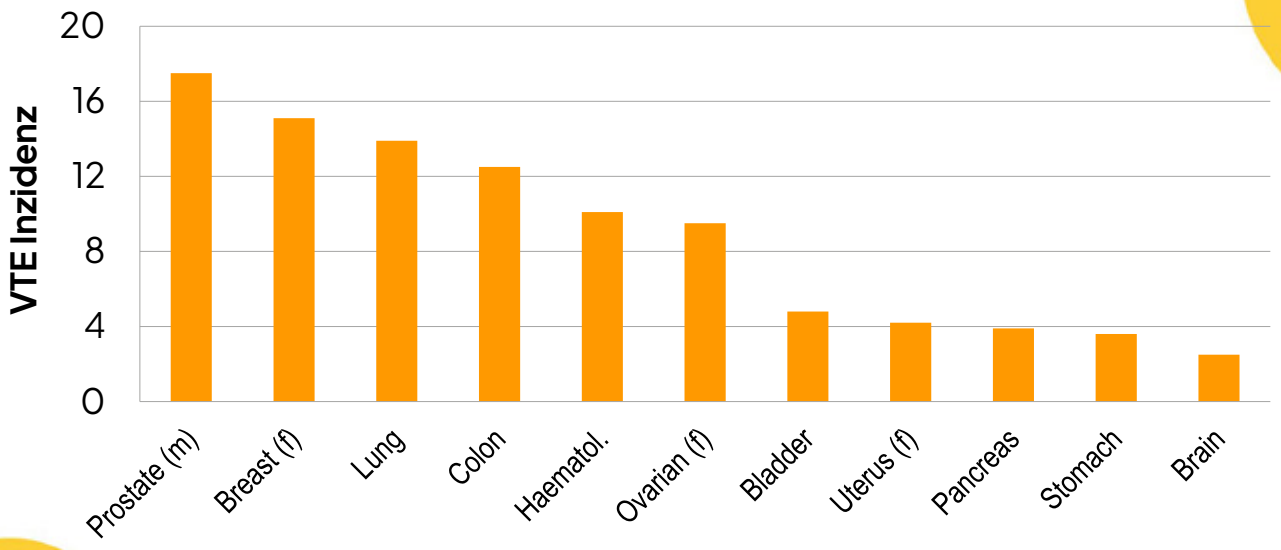
Malignancy and thrombosis:
a double-sided clinical relationship

VTE

- 20% aller VTE =Tumorpat.
- VTE: führende Todesursache
- 50% VTE bei der Autopsie
- VTE: schlechtere Prognose

Ay C. et al., Thromb Haemost. 2017;117(2):219-230; Grilz E. GTH 2018 (P118)
Luxembourg B, Bauersachs R: Malignancy and thrombosis: A double-sided clinical relationship VASA 2005; 34:225-234

VTE Inzidenz bei verschiedenen Krebsarten



Cohen AT et al, Thromb Haemost 2017;117:57-65
UK Clinical Practice Research Datalink, with additional information on hospitalisation and cause of death, between 2001 and 2011

Chest Guidelines 2021: Empfehlungen zur Antikoagulation mit DOAKs bei CAT

- Bei CAT („krebsassoziierter Thrombose“) wird ein oraler Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) gegenüber NMH empfohlen (starke Empfehlung, Evidenz von mittlerer Sicherheit) .
- **Edoxaban und Rivaroxaban** scheinen bei CAT und luminaler GI- Malignität mit einem höheren Risiko für schwere GI-Blutungen als NMH verbunden zu sein, **Apixaban** hingegen nicht.
- **Apixaban oder NMH** können bei Patienten mit luminalen GI-Malignomen die bevorzugte Option sein.

Stevens SM et al; Chest online 2021 August 02; doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.056

Wahl des Antikoagulans bei Krebs

NMH	**Instabil Hohes Blutungsrisiko**	Akute Leukämien Gastrointestionale Läsion, v.a. nicht reseziert CrCl < 30 ml/min Cerebral: primär und Metastasen	Stark reduzierter Status akute Chemotherapie Sepsis, Erbrechen, Mukositis Thrombos < 50.000 Post-OP < 2 Wochen Wechselwirkungen erwartet
DOAK	**Stabil Niedriges Blutungsrisiko**	Pankreas Leber- /Nierenzell-Ca Prostata Schilddrüsen Lunge, Ovarial CLL, CML Cervix, Mamma Melanom	Prophyl. Strahlentherapie Chron. Chemotherapie Keine aktive Anti-Tumortherapie Stabile Tumorerkrankung

fresh up
Innere Medizin

Angiologie – arteriell

Atherosklerose, Vaskulitis
Embolie, Aneurysmen
Akutes Aortensyndrom, Kompressionssyndrome

Emilia Stegemann, Kassel und Marburg

3

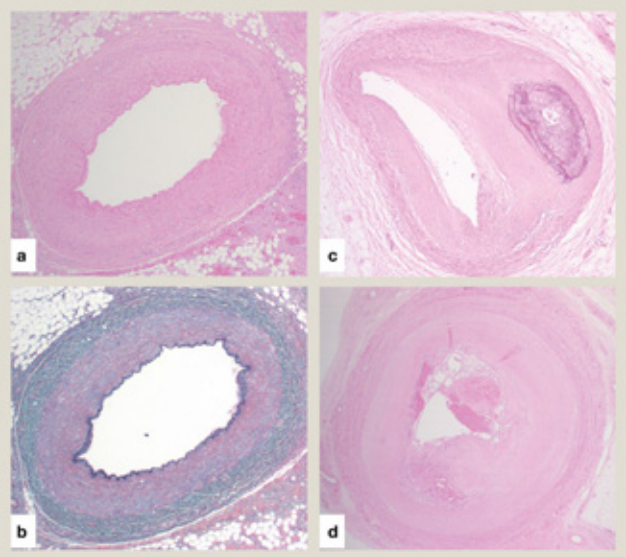
fresh up
Innere Medizin

Atherosklerose

fresh up
Innere Medizin

Atherosklerose

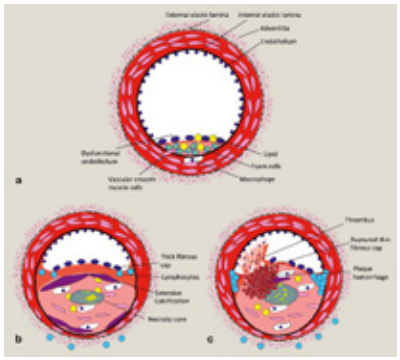
- Risikofaktoren
- chronisch/akut



Wang T: Pathogenesis of Atherosclerosis 2017

fresh up
Innere Medizin

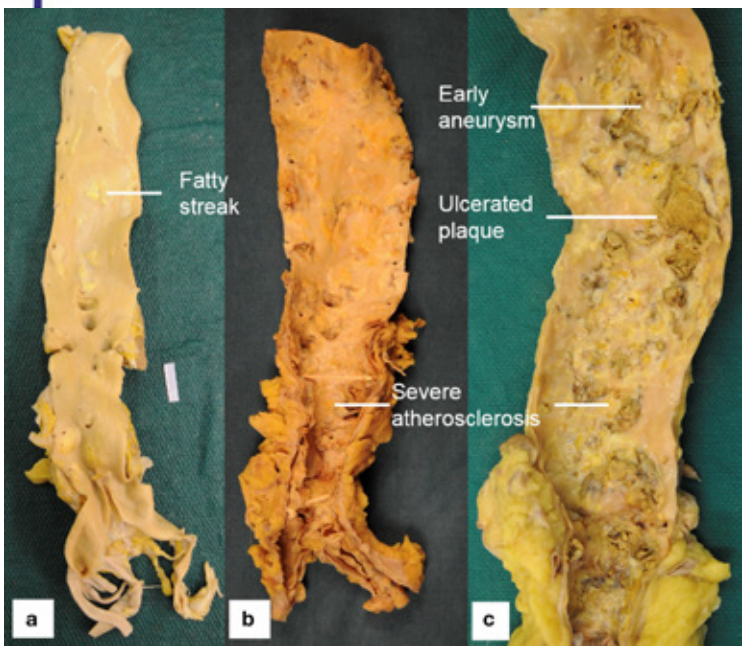
Atherosklerose



- LDL-Ablagerungen in der Gefäßwand
- Inflammatorische Prozesse: Schaumzellen
- Ausbildung einer fibrösen Kappe
- Ausdünnung der fibrösen Kappe (instabiler Plaque) mit Ruptur
- Thrombusapposition auf der Rupturstelle mit konsekutivem Verschluss der Arterie
- Alternativ: Umbau des Plaques mit sekundärer Kalzifizierung

Wang T: Pathogenesis of Atherosclerosis 2017

fresh up
Innere Medizin



Wang T: Pathogenesis of Atherosclerosis 2017

Gefäßregionen Atherosklerose

- Kraniell (extrakraniell, intrakraniell)
- Periphere Arterien (Arme, Beine)
- Aorta
- Koronararterien
- Aortenabgänge (Viszeral-, Nieren-, Lumbalarterien)

Diagnostik

- In den meisten Fällen reicht (erst einmal):
  - Anamnese
  - Körperliche Untersuchung (Pulse tasten, Auskultation)
  - Ultraschall

fresh up
Innere Medizin

Diagnostik

- In den meisten Fällen reicht (erst
  - Anamnese
  - Körperliche Unte
  - Ultrasch
  - itation)

Therapieziel nicht aus den Augen verlieren
Kritische Situationen erkennen!

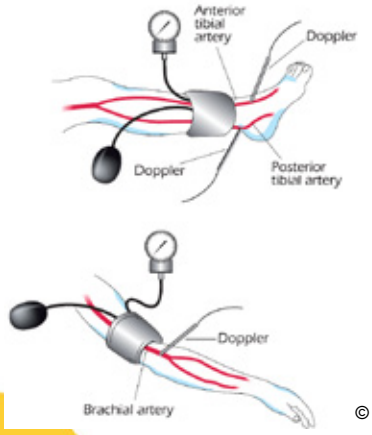
fresh up
Innere Medizin

Diagnostik der PAVK der Beine

- Informationen über Schweregrad der Erkrankung über die Klinik (Fontaine-Stadien) und Messung der peripheren Durchblutung
- Stufendiagnostik
  - Körperliche Untersuchung
  - ABI/KAI-Bestimmung
  - Duplex
  - Ggf weitere Bildgebung (nur wenn nicht aussagekräftig)

fresh up
Innere Medizin

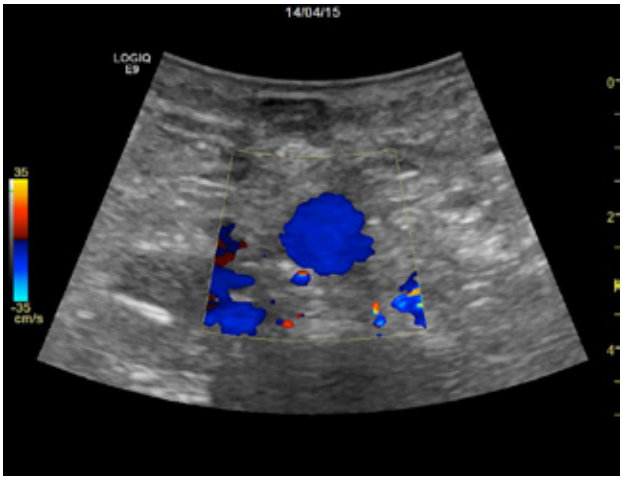
Ankle**B**rachial**I**ndex/**K**nöchel**A**rm**I**ndex

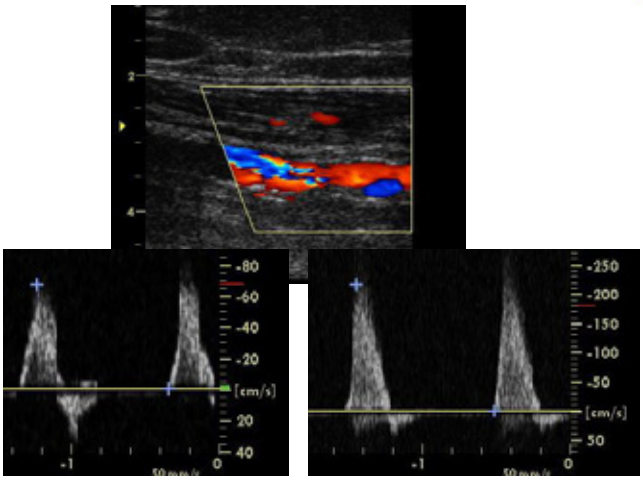


© ESC 2017

fresh up
Innere Medizin

Ultraschall bei Atherosklerose





fresh up
Innere Medizin

Ultraschall bei Atherosklerose

Bestimmung der PSV-Ratio

fresh up
Innere Medizin

Therapie

- Stadium I und II: Gehtraining, TAH, Statin, Kontrolle der Risikofaktoren
  - Überleben nach 5 Jahren ca 75%
- Stadium III und IV: Revaskularisieren zur Vermeidung einer Amputation
  - Überleben nach 1 Jahr ca 75%

fresh up
Innere Medizin

Therapie

- Stadium I und II: Gehtraining, TA… …der Risikofaktoren
  - Überleben nach… …
- Stadium… …en zur Vermeidung einer Amputa…
  - Überle… …ahr ca 75%

Stadium III (Ruheschmerz) und Stadium IV (Nekrose/Gangrän) sind kritisch

fresh up
Innere Medizin

Zusammenfassung Atherosklerose

fresh up
Innere Medizin

Vaskulitis

fresh up
Innere Medizin

Vaskulitis

Jennette JC 2013

fresh up
Innere Medizin

Vaskulitis der großen Gefäße (RZA – TA)

- Hauptunterscheidungsmerkmale:
  - Alter der Patienten
  - Lokalisation der Arteriitis
- systemische Vaskulitis, immunvermittelt (dendritische Zellen, Makrophagen, T-Lymphozyten)
- VZV-Reaktivierung?
- TA Diskussion genetische Disposition (HLA-B 52 bzw HLA-B 51)

fresh up
Innere Medizin

Vaskulitis der großen Gefäße

- Hauptunterscheidungsmerkmale
  - Alter der Patienten
  - Lokalisation
- systemische Vaskulitis, immunvermittelt (dendritische Zellen,
- TA Diskussion genetische Disposition (HLA-B 52 bzw HLA-B 51)

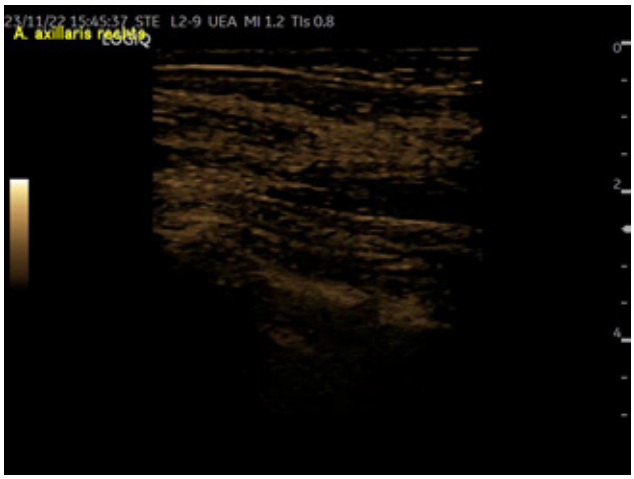
Selten!
Bei Patienten ohne Risikofaktoren mit Progredienten Durchblutungsstörungen dran denken

Diagnostik der Großgefäßvaskulitis

- Klinik (Achtung unspezifisch: man muss dran denken!)
- Labor (BB, CRP, BSG)
- Ultraschall
- Ggf PET-CT
- Biopsie nur noch in Ausnahmefällen

Quinn EM: Ann Vasc Surg 2012; 26: 649–654, Dejaco C: Ann Rheum Dis 2018; 77: 636–643
Diamantopoulos AP: Arthritis Care Res 2014; 66: 113–119, Lottspeich C: Ultraschall Med 2019; 40: 638–645

Beispiele



fresh up
Innere Medizin

Therapie

- Immunsuppression (Prednisolon, Tocilizumab, MTX)
- Therapie ausreichend lange
- Lebenslange Kontrolle auf Komplikationen (Ausbildung von Aneurysmen)

fresh up
Innere Medizin

Fallbeispiel

- Patientin, 63 Jahre, Vorstellung wegen belastungsabhängiger Schmerzen im Bereich der rechten Wade
- Symptomatik seit etwa zwei Jahren. Aktuell schmerzfreie Gehstrecke in der Ebene ca 100m. Kein Ruheschmerz, keine Sensibilitätsstörungen.
- Orthopädische Vorstellung erfolgt. Infiltration lumbal ohne wesentlich Befundänderung. Verordnung von Schmerzmitteln. Aktuell Hydromorphon 4mg 2x tgl

fresh up
Innere Medizin

Differentialdiagnose Beinschmerz

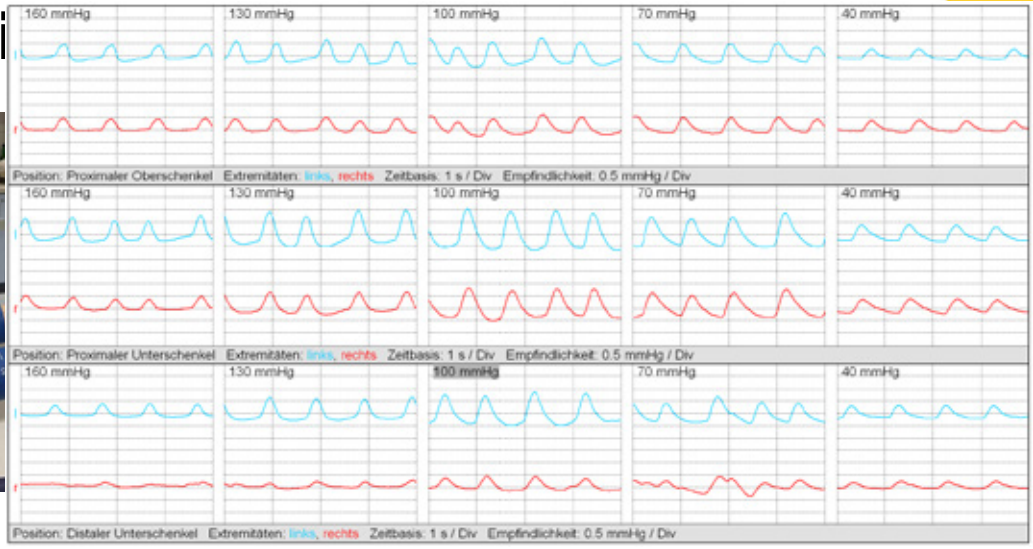
- vaskulär
- muskuloskelettal
- neurologisch

fresh up
Innere Medizin

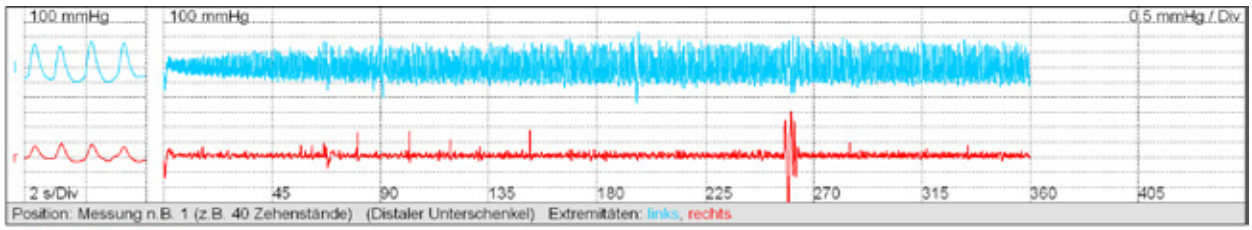
Diagnostik

fresh up
Innere Medizin

Diagnosti



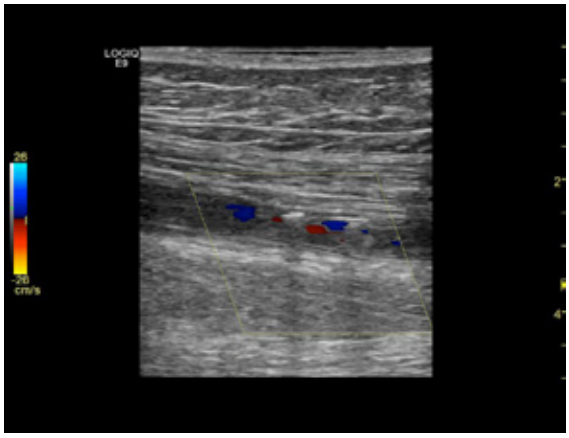
fresh up
Innere Medizin

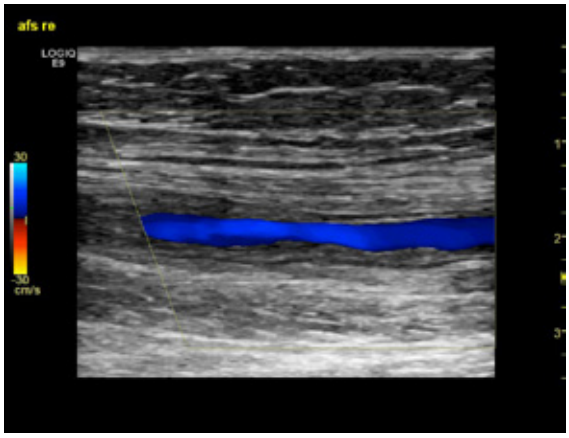


Untersuchungs-Text

Laufbandergometrie12%Steigung,3,2km/h: Beginn der Beschwerden nach 60m rechte Wade, Abbruch nach 90 m wg. Beschwerden im Beckenbereich,

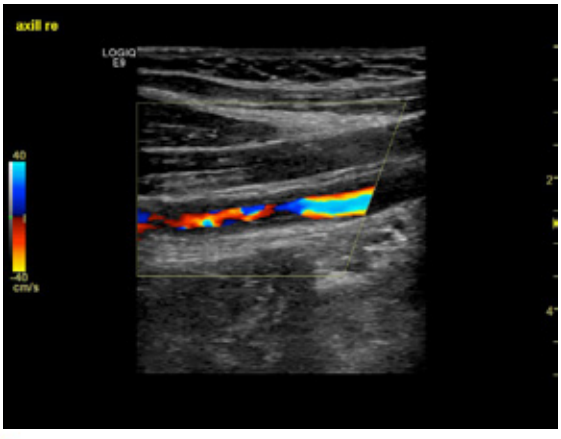
fresh up
Innere Medizin

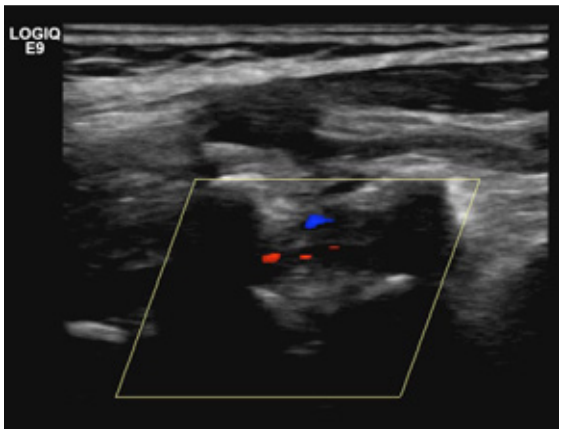




fresh up
Innere Medizin

A. axillaris, A. vertebralis





fresh up
Innere Medizin

Arterielle Embolie

fresh up
Innere Medizin

Embolie

- Materialverschleppung in die Peripherie mit (Teil-)Okklusion der peripheren Strombahn
- Meist **akutes** Ereignis

Embolіequellen:

- Kardial
- Große Gefäße (Aneurysmen)
- Paradoxe Embolie

fresh up
Innere Medizin

Akut bedeutet…

fresh up
Innere Medizin

Klinische Untersuchung

- **D**urchblutung
- **M**otorik
- **S**ensibilität

Diagnostik

- Vergleichbar der PAVK

Diagnostik

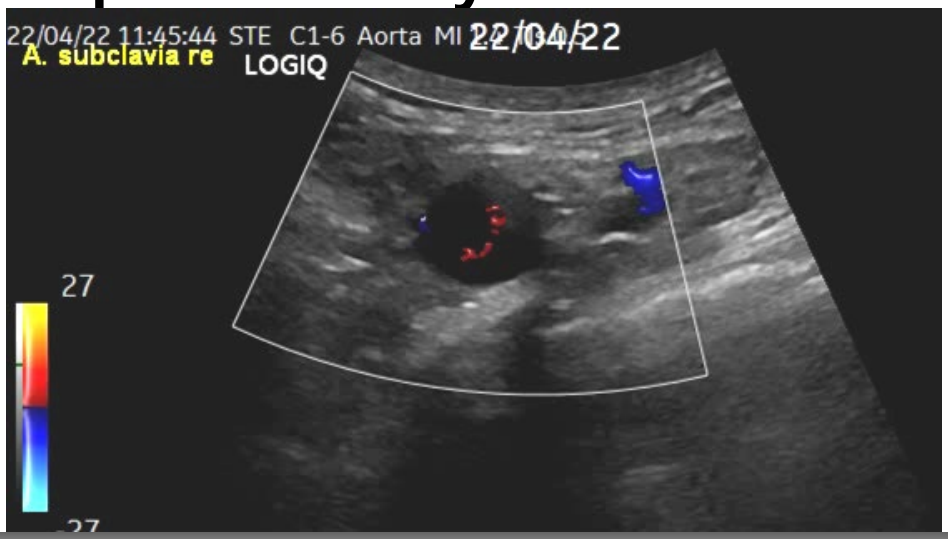
- Vergleichbar der PAVK
- Ultraschall mit „Längsbewegung“ der Arterien

Therapie

- Je nach Dauer der Ischämie („time is Bein“)
  - Nach Möglichkeit Revaskularisieren (interventionell/operativ)
  - In der Regel Lysetherapie und im weiteren Verlauf PTA/OP
- Embolliequelle suchen und ggf beseitigen

fresh up
Innere Medizin

Embolieguelle Aneurysma



fresh up
Innere Medizin

Aneurysma

- Irreversible Aufweitung der Gefäßwand häufig auf Grundlage einer Atherosklerose
- Seltener bei Bindegewebserkrankungen, dann häufiger Dissektionen
- Arten: verum, dissecans, spurium
- Formen: fusiform, sacciform

fresh up
Innere Medizin

Klinik

- Meist erst durch Komplikationen symptomatisch (Embolie, Verschluss, Ruptur, Dissektion)
- Screening auf Bauchaortenaneurysma inzwischen Kassenleistung. (Nur für Männer)

fresh up
Innere Medizin

Klinik

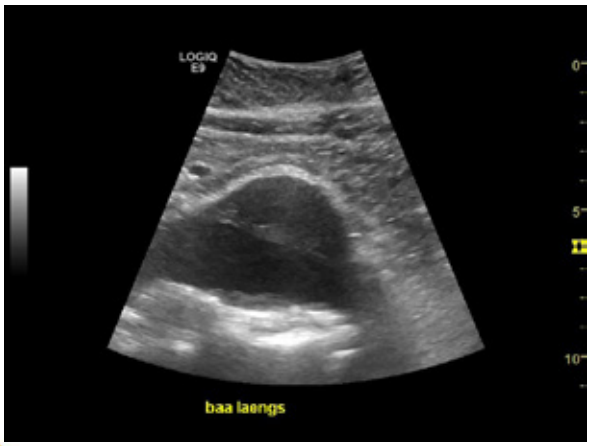
Bei jungen Patienten mit peripheren Embolien nach proximalen Aneurysmen suchen

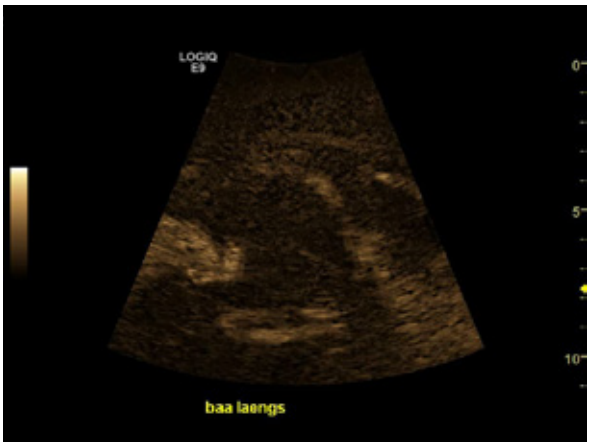
Lokalisationen

- Aorta
- Iliakalarterien
- Poplitealarterien

- Hirnarterien
- Viszeralarterien

Beispiele

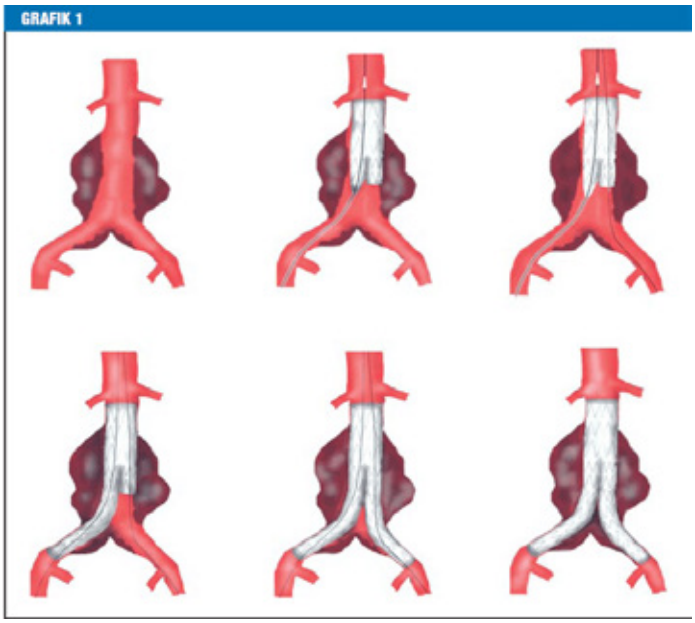




Therapie

- TAH, Statin, Blutdruckeinstellung, Nikotinstop
- Je nach Klinik und Größe operative Therapie: offen oder endovaskulär

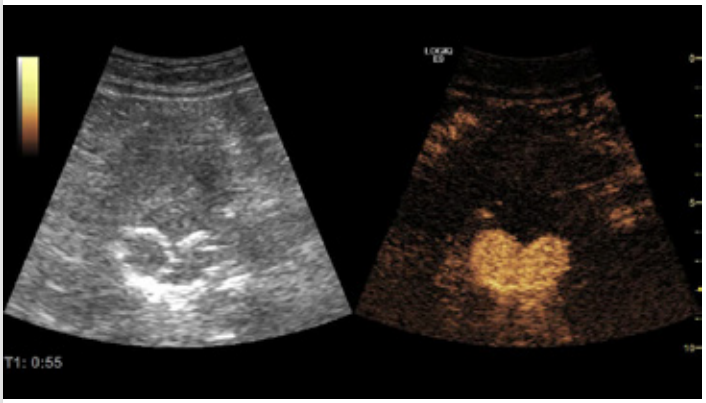
E ndo
V askulärer
A orten
R epair



DÄB 2013

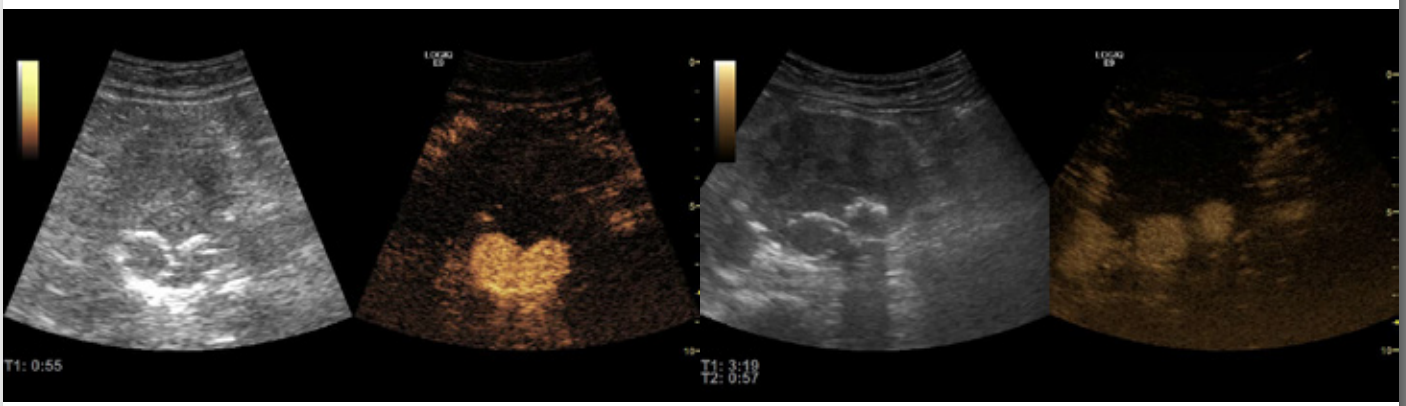
fresh up
Innere Medizin

Nicht erschrecken, wenn Ihnen so etwas über den Weg läuft…



fresh up
Innere Medizin

Nicht erschrecken, wenn Ihnen so etwas über den Weg läuft…



fresh up
Innere Medizin

Akutes Aortensyndrom

Wichtige Komplikation des Aortenaneurysmas

fresh up
Innere Medizin

Akutes Aortensyndrom

- **Aortendissektion** (im engeren Sinn): Aufspaltung der Wandschichten durch Einriss in die Intima (Entry) und konsekutiv Ausdehnung in Längsrichtung unter Entstehung eines falschen Lumens, ggf Reentry
  - In der Klinik Einteilung nach Stanford A und B
- Penetrierendes Aortenulcus (**PAU**)
- **Intramurales Hämatom**

fresh up
Innere Medizin

Therapie

- Wenn Aorta ascendens betroffen, dann SCHNELL
  - Gefahr einer Beteiligung der Koronarien, der Karotiden, Hämoperikard…
- operativ

fresh up
Innere Medizin

Therapie

- Wenn Aorta ascend
  - Gefahr ein
- ope

ACHTUNG!
Typ A Dissektionen haben eine hohe Sterblichkeit
Sofortige Operation!

fresh up
Innere Medizin

Kompressionssyndrome

fresh up
Innere Medizin

Arterielle Kompressionssyndrome

- Passagere (provozierbare) oder permanente Kompression (vaskulärer) Strukturen
  - physiologische Engen
  - Pathologien der umgebenden Strukturen (Verstärker)
  - Gefäßkompressionen durch Muskeln und Bänder bei Fehlbelastungen oder Muskelhypertrophie

Unterscheidung Syndrom/Phänomen

- dauerhafte oder immer wieder kehrende Kompression der Gefäßwände

  ➔morphologische Veränderungen

- intermittierend oder permanent turbulenter Fluss hinter der Stenose
  - Konsekutiv HINTER der Stenose Erweiterung („Spindel“, Aneurysma)
  - Durch den verlangsamten Blutfluss hinter der Stenose Ausbildung von Thromben (mit peripheren Embolien)

Lokalisationen

- Obere Thoraxapertur (Thoracic-Outlet-Syndrome)
- Kompression des Truncus coeliacus (Dunbar-Syndrom)
- Popliteales Entrapment

fresh up
Innere Medizin

Lokalisationen

- Obere Thorax[illegible]-Syndrome)
- Kompr[illegible]us (Dunbar-Syndrom)
- [illegible]

ACHTUNG: SELTEN!

fresh up
Innere Medizin

Lokalisationen

- Obere Thorax[illegible]-Syndrome)
- Kompr[illegible]us (Dunbar-Syndrom)
- [illegible]

ACHTUNG: SELTEN!

Bei arteriellen Embolien bei jungen Patienten aber immer daran denken

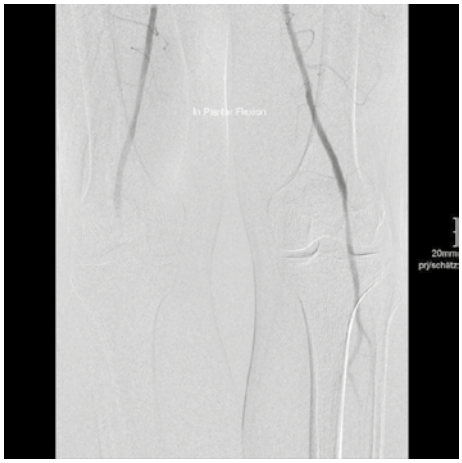
fresh up
Innere Medizin

Beispiel TOS

fresh up
Innere Medizin

Beispiel TOS

Beispiel Popliteales Entrapment



Therapie

- Operativ
- Bei Kompressionssyndromen nie interventionell!!!!

fresh up
Innere Medizin

Ernährungsmedizin/Adipositas

Ernährung und Gesundheit, Epidemiologie der Adipositas, Versorgungssituation in Deutschland, konservative Therapie der Adipositas, Adipositaschirurgie

Jens Aberle, Hamburg

4

fresh up
Innere Medizin

Basiswissen Adipositas

fresh up
Innere Medizin

Definition und Kriterien nach WHO 2000

Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Gad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Zusatzkriterien Fettverteilungs-muster, Taillenumfang

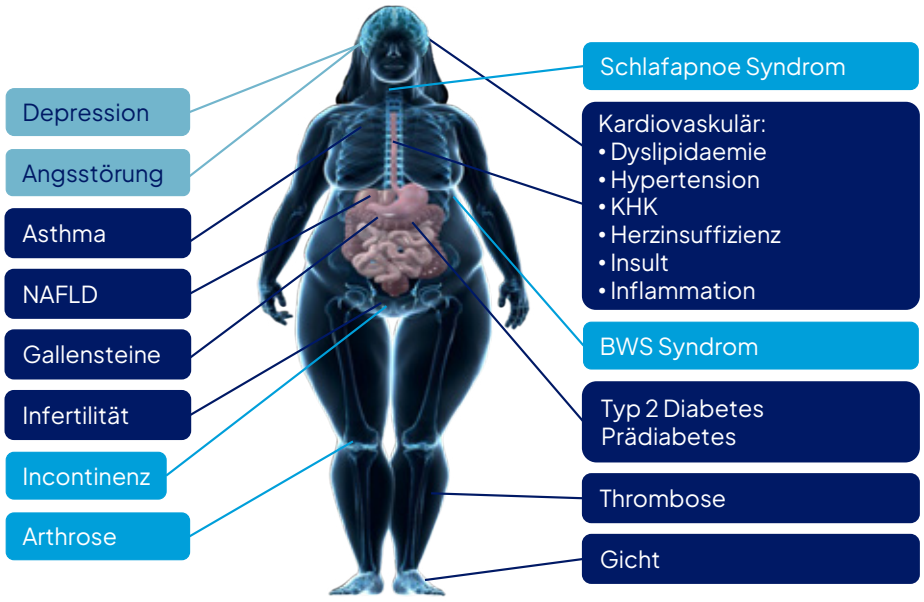
Bei Personen mit BMI ≥ 25 kg/m² sollte stets Taillenumfang gemessen werden.
Bei Männern ≥ 102 und bei Frauen ≥ 88 liegt eine abdominelle Adipositas vor

Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte Komplikationen*

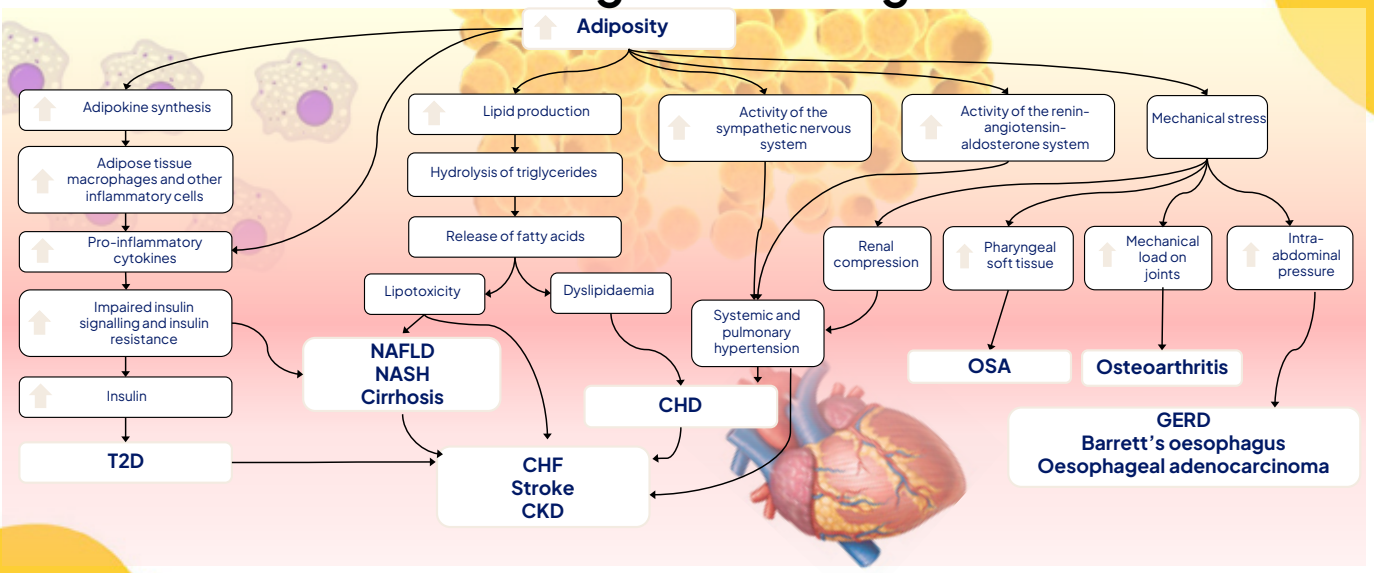
Risiko für metabolische und Kardiovaskuläre Erkrankungen	Taillenumfamg (in cm)	
	Männer	Frauen
erhöht	≥ 94	≥ 80
deutlich erhöht	≥ 102	≥ 88

Lean et al. 1995

Häufige Folgeerkrankungen

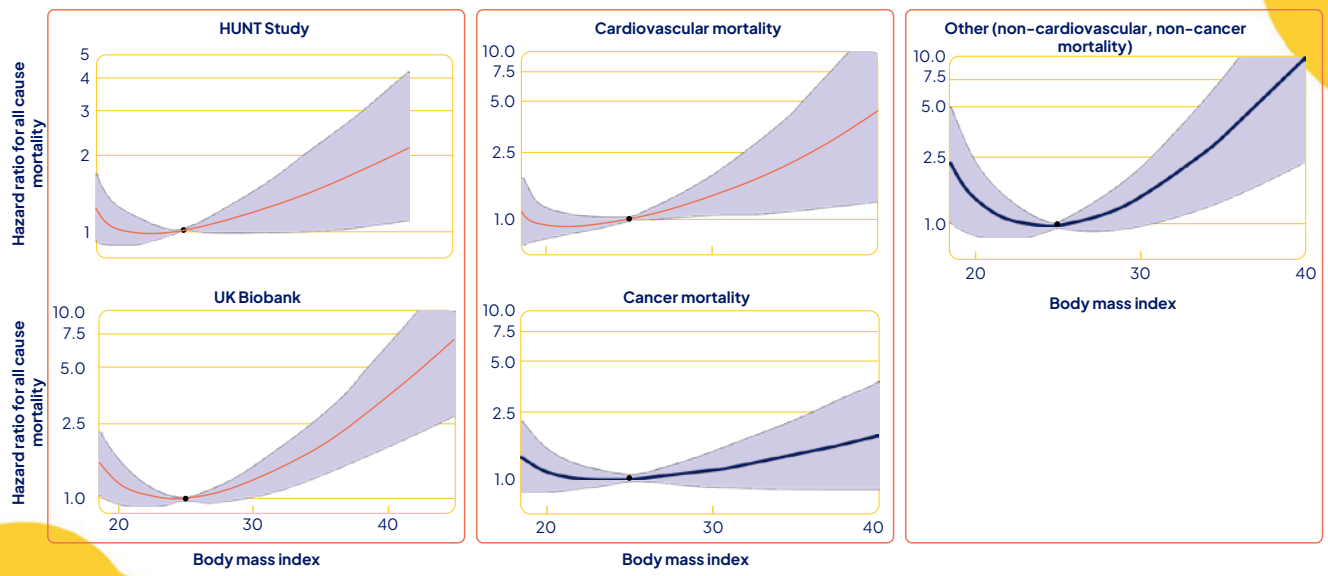


Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Exzess von Fettgewebe und Folgeerkrankungen



Heymsfield SB, Wadden TA. NEJM 2017;376:254-66

BMI und Mortalität
HUNT und UK Biobank studies



Sun et al. BMJ 2019; 364: l1042

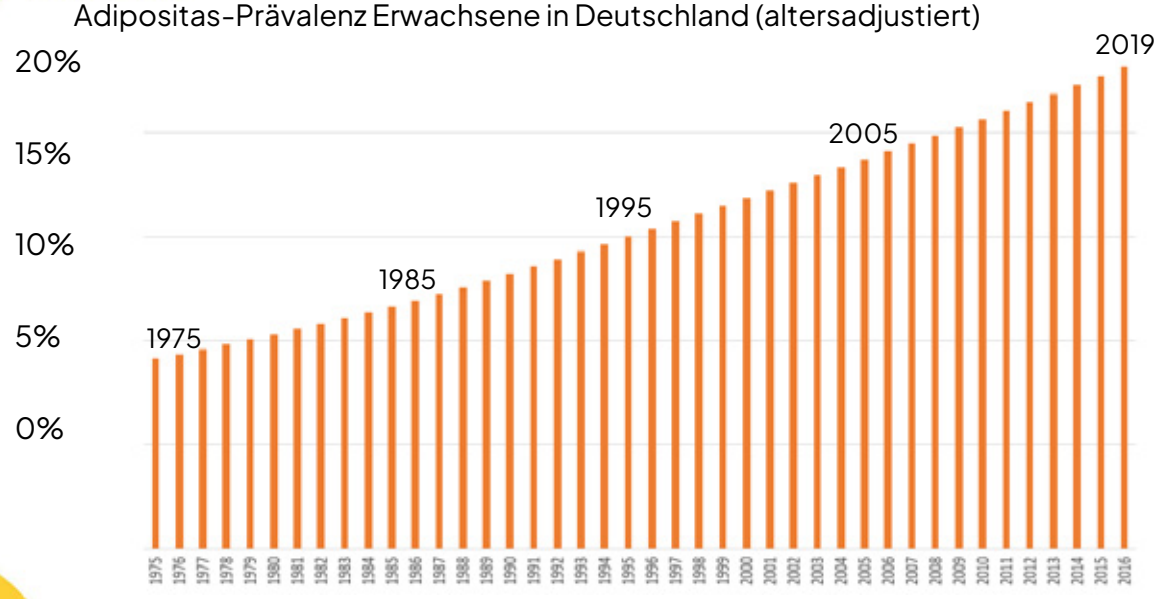
fresh up
Innere Medizin

Epidemiologie

fresh up
Innere Medizin

Adipositas hat sich seit 1970ern fast verdreifacht

Adipositas-Prävalenz Erwachsene in Deutschland (altersadjustiert)



NCD Risk Collaboration, Lancet 2017, 390:2627–2642, Online: http://ncdrisc.org/data-downloads.html, Zugriff: 20.10.2019.

Anzahl Betroffene in Deutschland (18–79 Jahre)

Nach BMI[1]

Adipositas
(BMI ≥ 30)
15 Mio.

Adipositas Grad II + III
(BMI ≥ 35)
4,2 Mio.

Nach BMI + Taillenumfang/WHR[1]

Adipositas + abdominale Adipositas
(BMI ≥ 30 sowie Taillenumfang ≥ 88 cm bzw. 102 cm)
13,7 Mio.

Adipositas + stark erhöhte WHR
(BMI ≥ 30 sowie WHR Frauen ≥ 0,85; Männer ≥ 1,0)
9,5 Mio.

Nach BMI + Begleiterkrankungen[2]

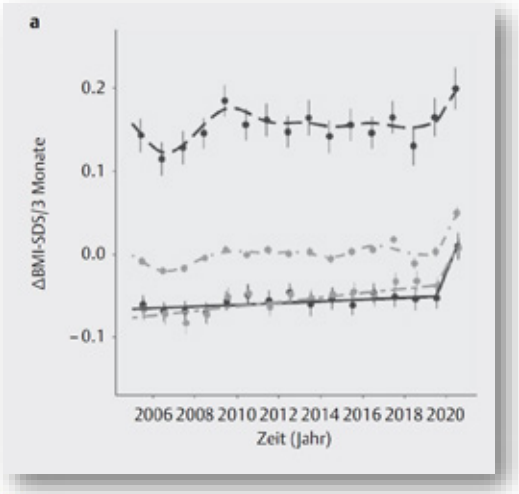
Adipositas + Prädiabetes
(BMI ≥ 30 sowie HbA_{1c} ≥ 39–47 mmol/mol)
4,2 Mio.

Adipositas + T2DM (bekannt oder unbekannt)
(BMI ≥ 30 sowie HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol)
3,2 Mio.

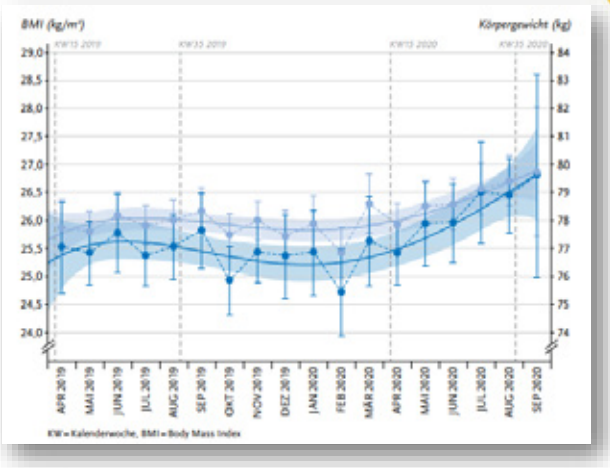
1: Berechnung des RKI auf Anfrage der DAG auf Basis von RKI, DEGS1, 2008-11; 2: Berechnung des RKI auf Anfrage der DAG auf Basis von RKI, DEGS1, 2008-11 und Heidemann et al. (2015)

Pandemie hat Gewichtszunahme beschleunigt

- Kinder und Jugendliche (CrescNet)



- Erwachsene (RKI GEDA)



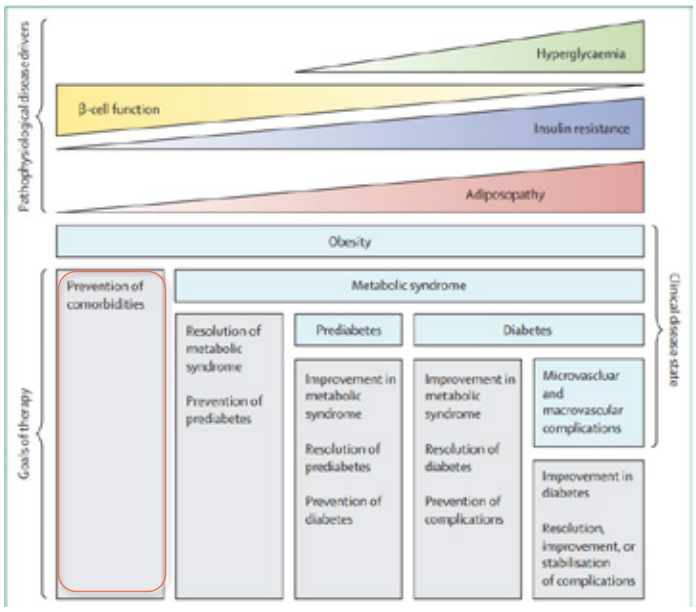
Journal of Health Monitoring · 2020 5(4) DOI 10.25646/7171.2Robert Koch-Institut, Berlin; Vogel M et al. Gewichtszunahme bei Kindern. Adipositas 2021; 15: 206–211

fresh up
Innere Medizin

Gewichtskontrolle und körperliche Aktivität zur Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen

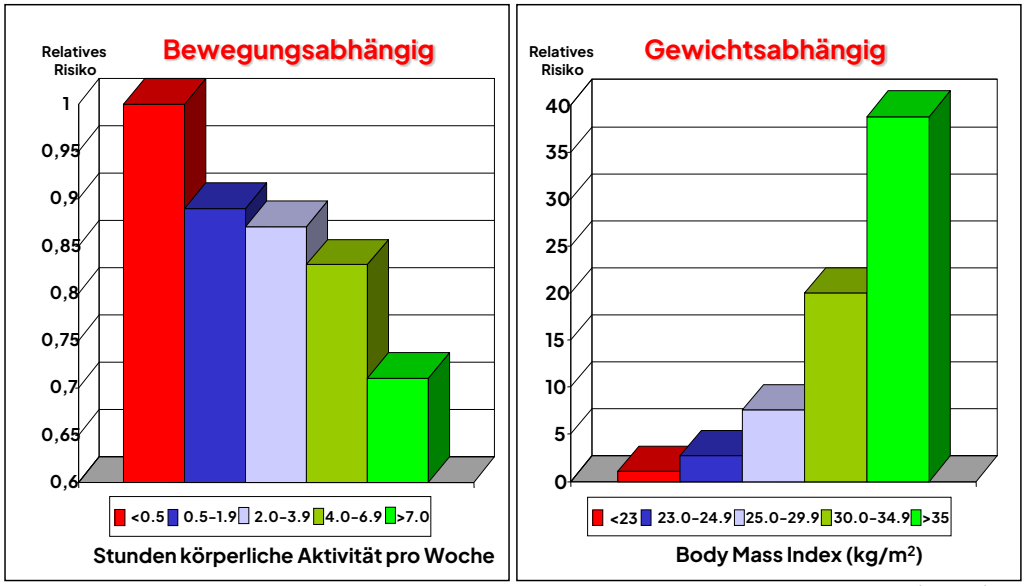
fresh up
Innere Medizin

Frühe Behandlung verhindert Ko-Morbiditäten



Lingvay I et al. Lancet. 2022;399:394-405

Senkung des Diabetes-Risikos

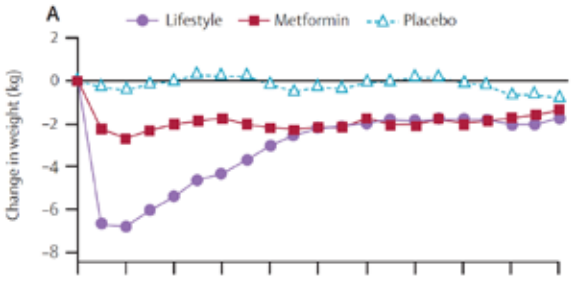


Hu et al., N Engl J Med 2001: 345:790-797

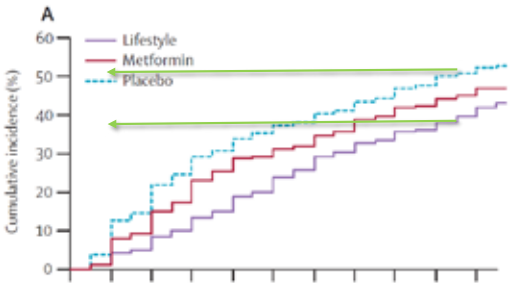
Prävention des Diabetes durch Gewichtsreduktion

Diabetes Prevention Program (DPP) 10 Jahres Daten

Gewichtsveränderung



Kumulative Diabetesinzidenz



DPP Research Group, Lancet 2009; 374:77-86

Studien zur Assoziation zwischen Gewichtsreduktion und Verbesserung Adipositas assoziierter Folgeerkrankungen

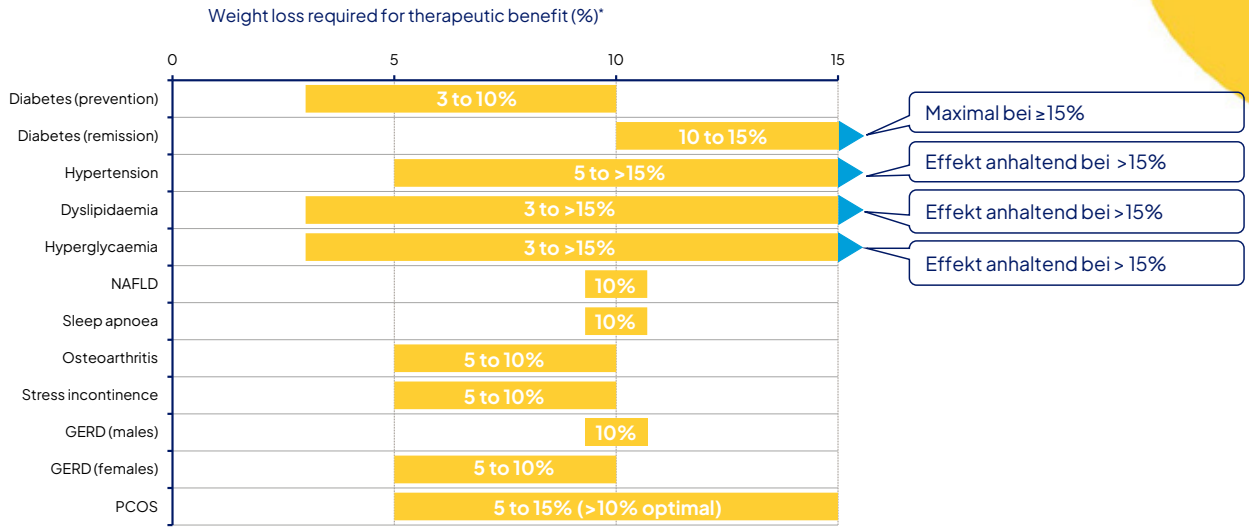
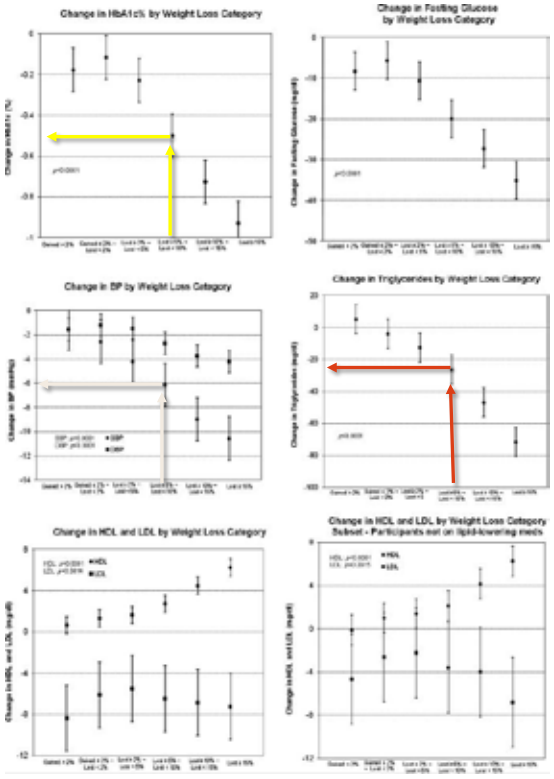


*Figure displays weight loss ranges examined in the studies (impact of >10% weight on NAFLD, and sleep apnoea symptoms was not reported). BP, blood pressure; TG, triglycerides; GERD, gastroesophageal reflux disease; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; PCOS, polycystic ovary syndrome; TG, triglycerides

Cefalu et al. Diabetes Care 2015;38:1567–82; Lean et al. Lancet 2018;391:541–51

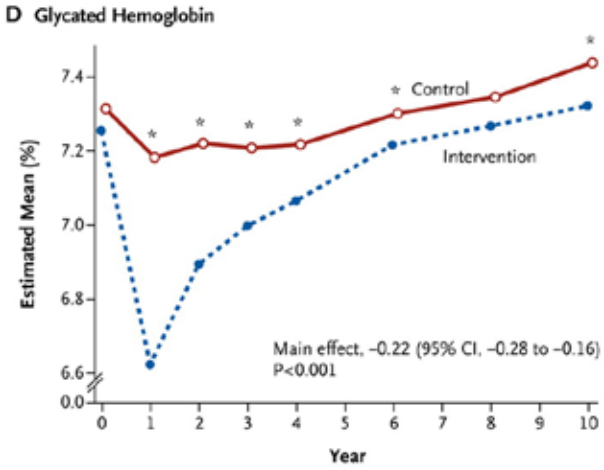


Look Ahead Studie –
Effekt der Gewichtsreduktion nach 1 Jahr

Wing RR et al, Diab Care 2011

Lebensstilintervention bei Typ-2-Diabetes

Look AHEAD – Studie
Änderung des HbA1c

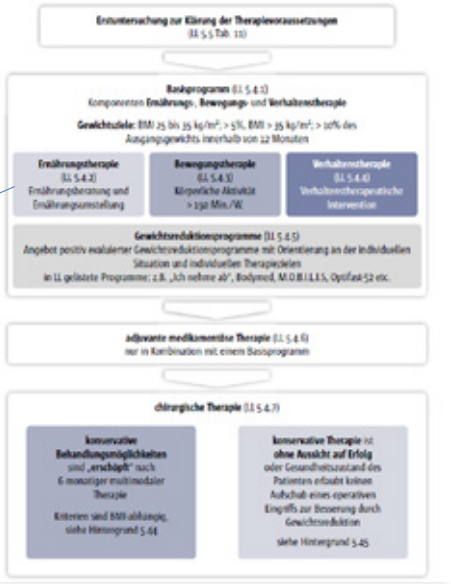


Look AHEAD Reseach Group. N Engl J Med 2013; 369:145-154

Therapie der Adipositas

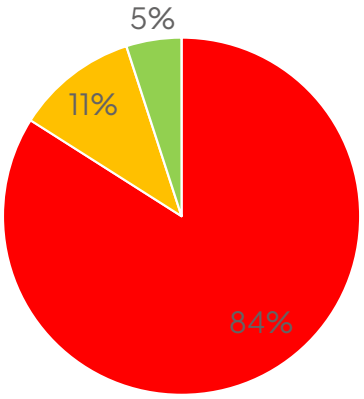
Therapie der Adipositas Behandlungsalgorithmus

Ärztliche Notwendigkeitsbescheinigung einer ernährungstherapeutischen Beratung nach § 43 Satz 1 Nr. 2 SGB V „Ergänzende Leistungen zur Rehabilitation“ („Regelleistungen, welche nach pflichtgemäßen Ermessen erbracht werden müssen“)



Basistherapie der Adipositas

95 % der Menschen mit Adipositas schaffen es nicht,
ihr Körpergewicht längerfristig um ≥ 10% zu reduzieren



N = 14.502

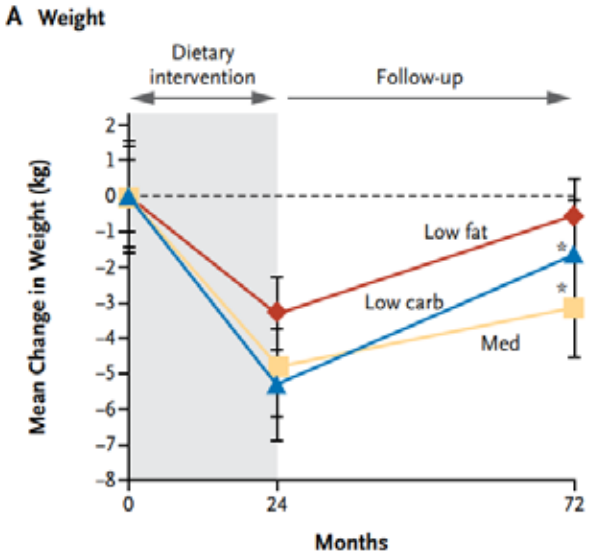
- Kein Gewichtsverlust oder <10% Gewichtsverlust in den letzten 3 Jahren
- ≥ 10% Gewichtsverlust in den letzten 3 Jahren, über <1 Jahr gehalten

Caterson ID, et al.. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1914–1924. https://doi.org/10.1111/dom.13752

Diätkonzepte zur Gewichtsreduktion

low fat – low carb – mediterran im Vergleich

N= 322
BMI: 31 kg/qm
Gewicht: 91 kg

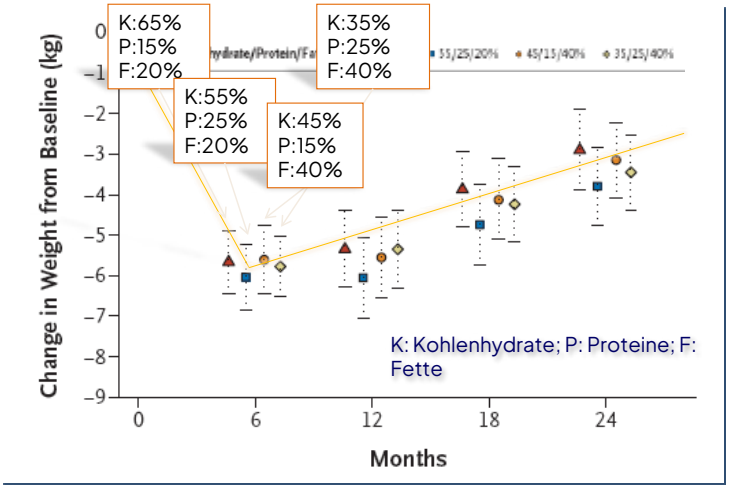


Shai I et al., N Engl J Med. 2016

Diätetische Therapien über 2 Jahre

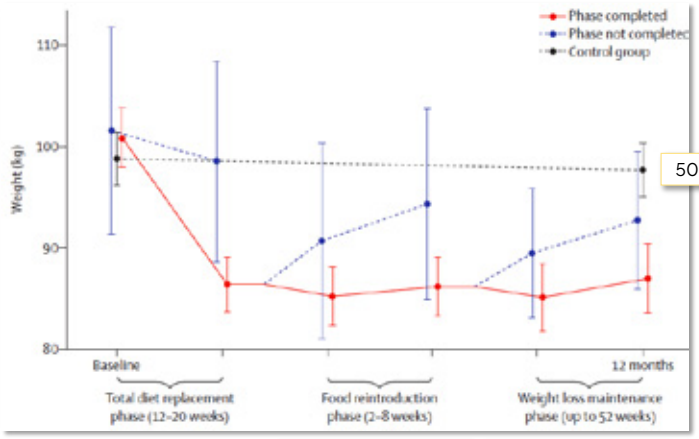
Identischer Verlauf trotz unterschiedlicher Makronährstoff-Anteile

n=811
BMI: 33 kg/m²
Gewicht: 94 kg



Sacks FM et al, NEJM 2009

Remission eines T2DM durch Lebensstil Intervention



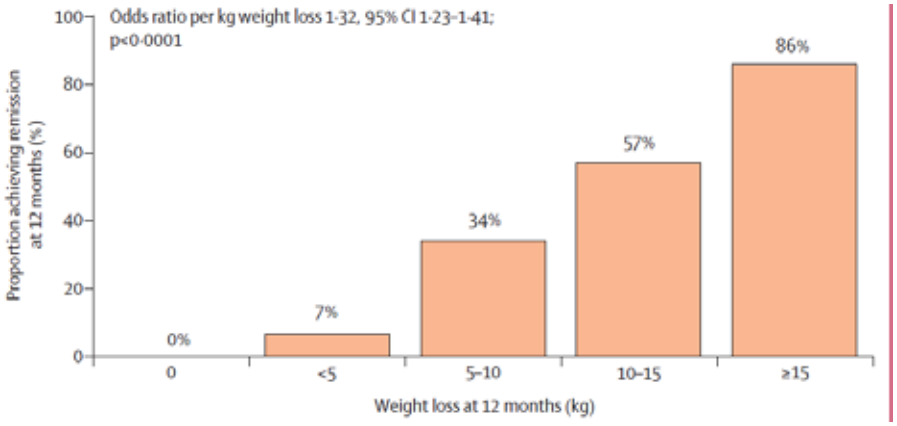
850 kcal für 3 Monate

"food re-introduction"

15000 Schritte/d

50 £ amazon Gutschein

Lancet 2017 Dec 4. pii: S0140-6736(17)33102-1



Lean MEJ et al. Lancet 2018, 391: 541–551

Bausteine der Adipositas-Therapie (Erwachsene)

Basistherapie

- Ernährung
- Bewegung
- Verhalten
- Begleitend: DiGAs*

BMI ≥ 30 kg/m² oder
BMI 25 < 35 kg/m² +
Begleiterkrankungen

Arzneimitteltherapie

- Orlistat
- Liraglutid 3.0 mg
- Semaglutid 2.4 mg

BMI ≥ 30 kg/m² oder
BMI ≥ 28 kg/m² +
Begleiterkrankungen

Chirurgie

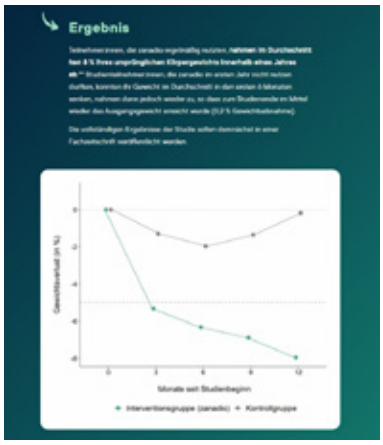
- Biliopankreatische Diversion
- Magenbypass
- Magenband
- Schlauchmagen

BMI ≥ 40 kg/m² oder
BMI ≥ 35 kg/m² +
Begleiterkrankungen

Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) in der Gesundheitsversorung

- Seit Oktober 2020 können Ärztinnen/Ärzte Apps auf Rezept verschreiben
- Deutschland ist das erste Land, das digitale Gesundheitsanwendungen („DiGAs“) über die gesetzliche Krankenversicherung anbietet
- Die Verordnung erfolgt pro Quartal, Versicherte erhalten auch über ihre KK direkten Zugang zur App

Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) in der Gesundheitsversorung



12-monatige Studie bestätigt Wirksamkeit

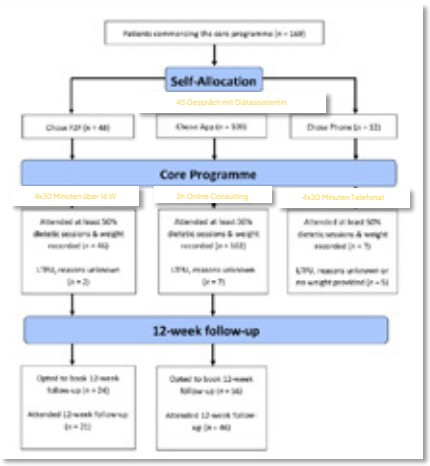
Die Wirksamkeit von zanadio wurde in Zusammenarbeit mit der Universität Leipzig in einer unabhängigen 12-monatigen klinischen Studie nachgewiesen.* Insgesamt nahmen 150 erwachsene Personen mit einem BMI zwischen 30 und 40 kg/m² an der Studie teil.

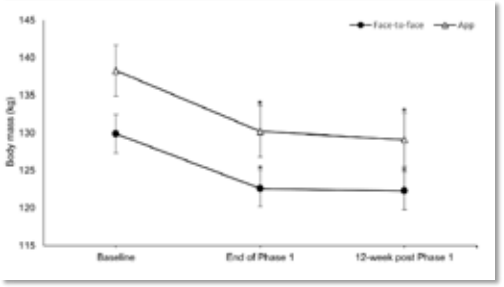
Zu Beginn wurden die Teilnehmer:innen nach dem Zufallsprinzip in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Interventionsgruppe nutzte zanadio, die Kontrollgruppe erhielt keine Behandlung, konnte aber – wenn gewünscht – andere Methoden zur Gewichtsreduktion nutzen (Versorgungsrealität).

https://zanadio.de/studienergebnisse/

DiGA bei der Indikation Adipositas & Komorbidität Endpunkt: Gewichtsreduktion

Patienten mit BMI > 45
oder > 40 mit
Komorbidität





	Face-to-face (n = 48) (female = 37; male = 11)		App (n = 109) (female = 88; male = 21)		Phone (n = 52) (female = 9; male = 3)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Stature (m)	1.65	0.09	1.66	0.09	1.65	0.10
Age (years)	52.7	14.1	43.3*	12.4	51.9	13.6
Baseline mass (kg)	126.8	16.5	125.9	21.9	123.2	16.2
Endmass (kg)	123.5*	16.4	129.8*	21.5	119.2*	18.2
Change in mass (kg)	-5.3	5.5	-4.5	4.9	-4	5.3

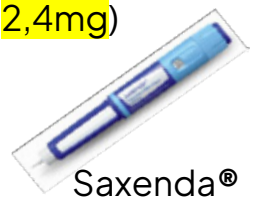
Huntriss R et al, Clin Obes 2022

Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Adipositas-Therapie

zugelassene Präparate in Deutschland

Wegovi® (Semaglutid 2,4mg)



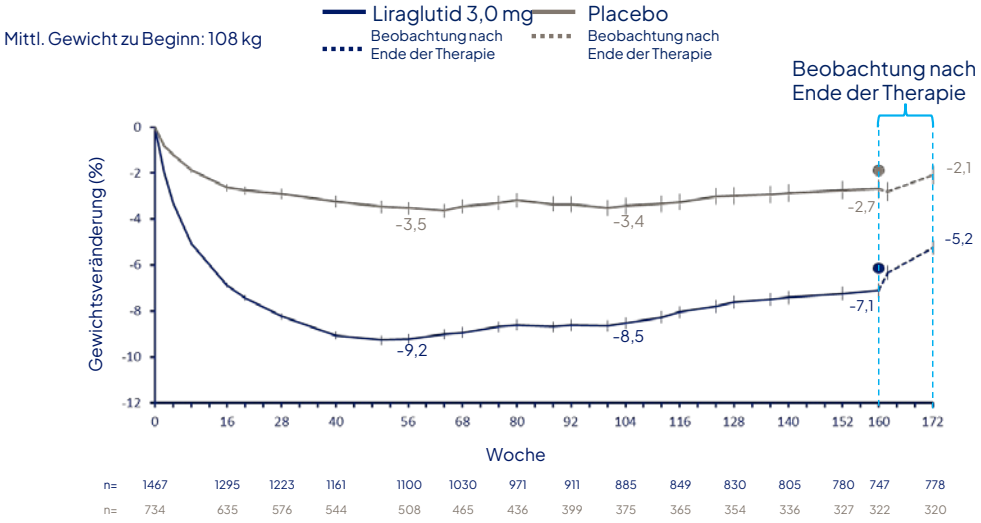
Saxenda® (Liraglutid)

Orlistat®

Xenical®

Imcivree® (Setmelatonide)

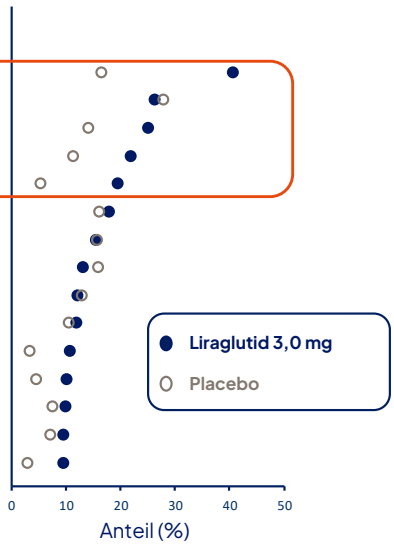
Veränderung des Körpergewichts (%) unter Liraglutid 0-172 Wochen



Fujioka et al. Endocrine Society 2016, 1-4 April 2016, Abstract 24365

Unerwünschte Ereignisse unter Liraglutid 0-162 Wochen

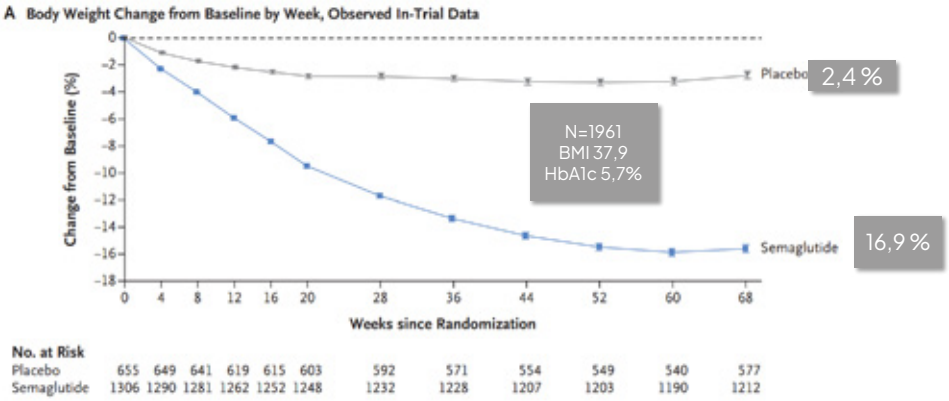
	Liraglutid 3,0 mg		Placebo	
	%	R	%	R
Übelkeit	40,9	29,9	16,7	11,3
Nasopharyngitis	26,4	23,5	28,0	27,5
Diarrhö	25,2	19,0	14,3	9,9
Obstipation	22,1	13,0	11,4	6,8
Erbrechen	19,7	14,7	5,4	3,6
Kopfschmerzen	18,0	13,3	16,3	14,9
Infektion der oberen Atemwege	15,7	12,1	15,9	14,4
Rückenschmerzen	13,3	8,9	16,1	11,0
Arthralgie	12,3	7,1	13,0	9,2
Influenza	12,1	7,8	10,6	8,3
Verminderter Appetit	10,9	5,5	3,5	1,8
Dyspepsie	10,3	6,0	4,7	2,7
Müdigkeit	10,1	5,8	7,6	4,5
Schwindel	9,7	6,1	7,2	4,9
Lipase-Anstieg	9,7	6,5	3,1	1,7



Sicherheitspopulation. %, Anteil der Patienten, der ≥1 Episode berichtet; R, Ereignisrate auf 100 Jahre Beobachtung

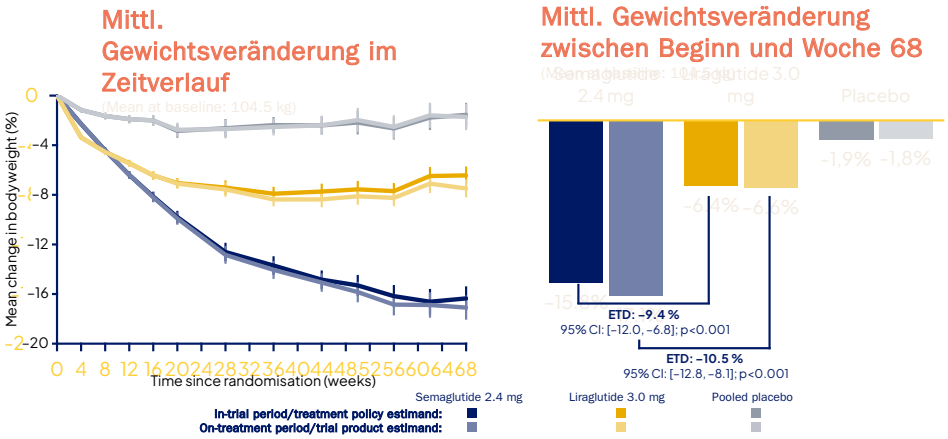
Fujioka et al. Endocrine Society 2016, 1-4 April 2016, Abstract 24365

Adipositastherapie: Semaglutid im Vgl. zu Plazebo (Step 1 Studie)



JPH Wilding et al. N Engl J Med. 2021 Feb 10. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.

Adipositastherapie: STEP 8 Studie (über 28 Wochen) Semaglutid 2,4 mg vs. Placebo vs. Liraglutid 3,0 mg



Rubino DM et al., JAMA 2022; 327: 138-150

Medikamentöse Therapie – Fazit und Perspektive

- Die GLP1-Reeptoragonisten **Liraglutid** und **Semaglutid** sind die bisher wirklich wirksamen und bezüglich des Nebenwirkungsprofils vertretbaren Medikamente zur Gerichtsreduktion.
- Nach Absetzen dieser Medikamente kommt es leider wieder zur Gewichtszunahme
- Der noch nicht auf dem Markt verfügbare duale GIP-/GLP1-Rezeptoragonist **Tirzepatid** übertrifft die Wirksamkeit von Semaglutid 2,4 mg bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil

Adipositas – Chirurgie

Bariatrische/Metabolische Chirurgie Indikationen (Auszug)

1. Patienten mit BMI > 40 Kg/m2 ohne Begleiterkrankungen nach Erschöpfung der konservativen Therapie

2. Patienten mit BMI > 35 kg/m2 mit einer oder mehreren assoziierten Begleiterkrankungen (z.B. Typ-2-Diabetes, KHK, Herzinsuffizienz, Hypertonie, oSAS)

3. Evtl. Primärindikation bariatrische Chirurgie bei BMI >50 kg/m2 ohne besondere Begleit- oder Folgeerkrankungen

S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen

Präoperative Diagnostik

Klinische Untersuchung
Körperlänge, Körpergewicht, Taillenumfang, Blutdruck, Puls und evtl. Körperzusammensetzung bestimmen

Nüchtern BZ, HbA1c, evtl. oGTT und Mikroalbuminurie, Kreatinin, Elektrolyte
Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride
Mikronährstoffe
TSH, evtl. andere endokrinologische Parameter (Cortisol)
EKG, evtl. Ergometrie, Herzecho, 24-h-RR, Schlafapnoe-Screening
evtl. Oberbauchsonographie, Doppler-Sonographie
Ösophagogastroduodenoskopie

Bariatrische/Metabolische Chirurgie
Operative Verfahren

Magenband

(GB)

Schlauchmagen

(SG)

RYGB

(pRYGB)

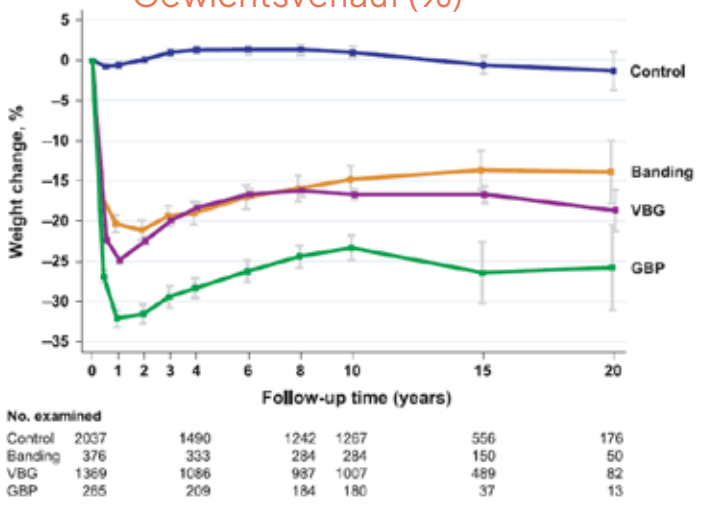
Biliopanreatische Diversion

(BPD-DS)

Adipositas-Chirurgie
Banding vs. vertikale Gastroplastik vs. Bypass (SOS-Studie)

n= 2010/2037
Alter: 46 Jahre
BMI 41 kg/m²
w/m: 3:1

Gewichtsverlauf (%)



No. examined

Control	2037	1490	1242	1267	556	176
Banding	376	333	284	284	150	50
VBG	1369	1086	987	1007	489	82
GBP	265	209	184	180	37	13

Sjöström L. et al., NEJM 2007

Metabolische Chirurgie

konservative Therapie vs. Schlauchmagen vs. Magenbypass

(STAMPEDE-Studie), Ergebnisse nach 5 Jahren

Einschlusskriterien

- T2DM
- 20-60 Jahre alt
- $HbA_{1c} \geq 7{,}0\ \%$
- BMI 27-43 kg/m^2

150 Patienten

1:1:1 unverblindet

- Nur intensive antidiabetische Therapie*
- Roux-en-Y-Magenbypass + intensive antidiabetische Therapie*
- Schlauchmagen + intensive antidiabetische Therapie*

134 Patienten

Screening

5 Jahre Follow-up

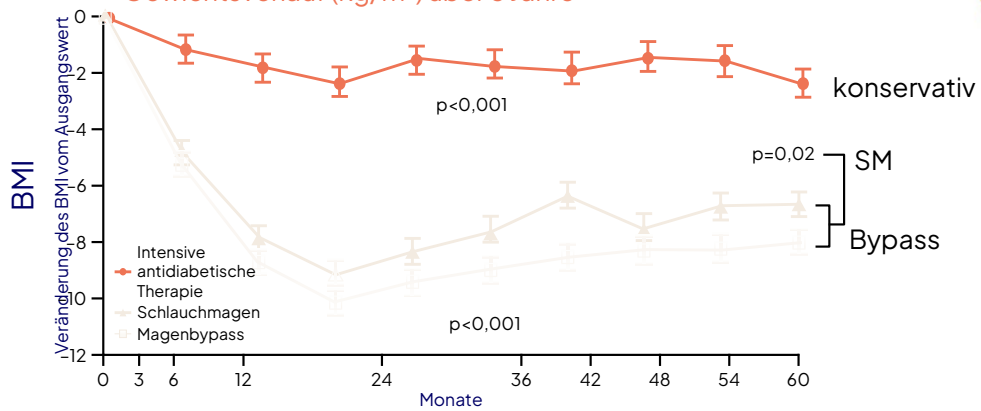
Prim. Outcome:
HbA1c 6% oder tiefer mit oder ohne Antidiabetika

Schauer PR et al, NEJM 2017; 376: 641-51

Metabolische Chirurgie

konservative Therapie vs. Schlauchmagen vs. Magenbypass

Gewichtsverlauf (kg/m^2) über 5 Jahre



Mittelwert (Median) Wert bei Studienbesuch						
Intensive antidiabetische Therapie	36,4	34,1	35,0	34,8	35,1	34,0
Magenbypass	37,0	26,9	27,4	28,2	28,6	28,9
Schlauchmagen	36,0	26,9	27,7	28,1	28,2	29,3

Schauer PR et al, NEJM 2017; 376: 641-51

fresh up
Innere Medizin

Diabetesremission nach chirurgischer vs. konservativer Therapie

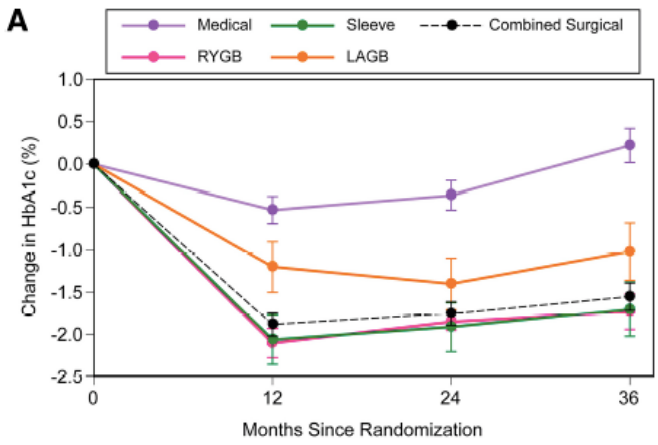
- Gepoolte Analyse aus randomisierten Studien, die den Effekt von metabolischer Chirurgie vs. Lebensstil-intervention bzw. medikamentöser Therapie bei Patienten mit Adipositas + Typ-2-Diabetes untersuchen
- 316 Patienten, davon 195 nach OP vs. 121 mit konservativer Therapie
- Primärer Endpunkt: Diabetesremission mit HbA1c < 6,5 % nach 3 Jahren über 3 Monate ohne medikamentöse antidiabetische Therapie

Kirwan JP et al., Diabetes Care 2022; 45: 1574-1583

fresh up
Innere Medizin

Diabetesremission nach chirurgischer vs. kons. Therapie

HbA1c-Verlauf nach chirurgischer vs. unter konservativer Therapie



Diabetesremission:

37,5 % nach chirurgischer Therapie

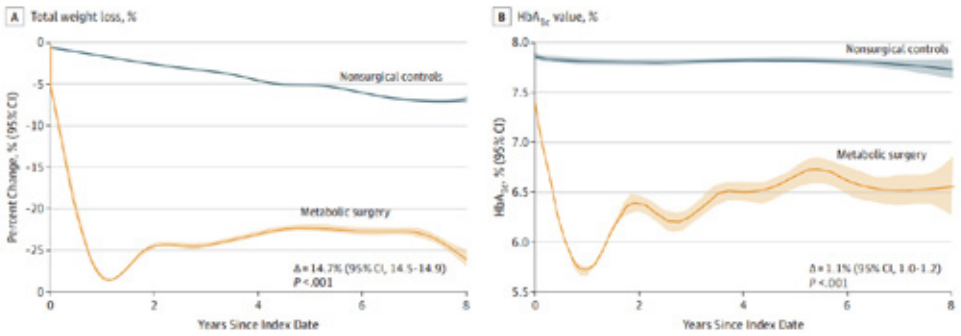
2,6 % nach konservativer Therapie

Kirwan JP et al., Diabetes Care 2022; 45: 1574-1583

Metabolische Chirurgie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes

Primärer Endpunkt: MACE 6

Retrospektive Kohortenstudie der Cleveland Clinic aus Unterlagen 1998-2017
N=2287, OP versus 22435 gematchte Kontrollen
Alter 52/54 Jahre, BMI 42/45, HbA1c 7,6, Insulin 33%



Nissen S et al, JAMA. 2019;322(13):1271-1282. doi:10.1001/jama.2019.14231

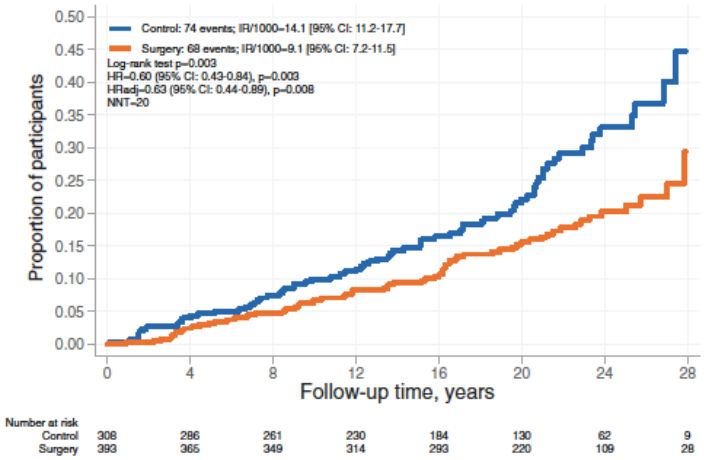
Krebsinzidenz nach bariatrischer Chirurgie bei Patienten mit Adipositas und Diabetes

- Analyse von Langzeitdaten aus der Swedish Obese Subjects (SOS) Study
- 701 Patienten mit Adipositas und Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn, davon 393 nach OP vs. 121 mit konservativer Therapie
- Mediane Beobachtungszeit 21,3 Jahre
- Daten zur Krebsinzidenz aus nationalem schwedischen Krebsregister

Sjöholm K et al., Diabetes Care 2022; 45: 444-450

Krebsinzidenz nach bariatrischer Chirurgie bei Patienten mit Adipositas und Diabetes

Kumulative Inzidenz einer erstmaligen Krebserkrankung



Sjöholm K et al., Diabetes Care 2022; 45: 444-450

Fazit für die Praxis

- Metabolische Chirurgie ist der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes bei Adipositas auch langfristig deutlich überlegen.
- Bei vorhandenem Diabetes scheint der Nutzen einer bariatrischen Intervention größer als ohne Diabetes (Kirwan et al. 2022).
- Erhöhte Suizidrate, Substanzgebrauchsstörungen und andere psychische Komplikationen nach Adipositaschirurgie erfordern weitere Klärung und sorgfältige Patientenauswahl für die chirurgische Adipositastherapie.

fresh up
Innere Medizin

Nachsorge

fresh up
Innere Medizin

Bariatrische Chirurgie – Empfehlungen zur Nachsorge

Empfehlung 7.4

Jeder Patient soll innerhalb der ersten 3 – 6 Monate mindestens einmal von einem in der Adipositas- bzw. metabolischen Chirurgie erfahrenen Chirurgen an der operierenden Einrichtung gesehen werden.

LAGB	SG	pRYGB	BPD-DS
Nach 6 und 12 Mo, dann jährlich		Nach 3, 6 und 12 Mo, bei proximalen Bypässen dann jährlich, bei distalen Bypässen dann halbjährlich	

Bariatrische Chirurgie – Nachsorge

Supplementationsempfehlungen

	SG	pRYGB	BPD-DS
Protein (gesamt pro Tag)	>60g/d	>60g/d	>90g/d
Eisensulfat, -fumarat, -gluconat	MVM-Präparat 2x/d	50 mg/d	2x 100 mg/d
Vitamin B12	oral: 1000 µg/d oder i.m.: 1000-3000 µg/d alle 3 bis 6 Monate		
Folsäure	MVM-Präparat 2x/d	600 µg/d	
Vitamin B1	MVM-Präparat 2x/d, keine Dosis-Empfehlung		
Vitamin D	Mind. 3000 IU/d, Serumkonzentration >30ng/ml		
Calciumcitrat	1200-1500 mg/d		
Vitamin A	MVM-Präparat 2x/d	MVM-Präparat 2x/d	1-2x25000 IU/d
Vitamin E, K	MVM-Präparat 2x/d, keine Dosisempfehlung		
Zinkglukonat,-sulfat, -acetat	MVM-Präparat 2x/d	MVM-Präparat 2x/d	8-15 mg/d
Magnesiumcitrat	200 mg/d		
Kupferglukonat,-oxid, -sulfat Natriumselenit (Selen)	Keine Empfehlung	MVM-Präparat 2x/d mit 2 mg/d Kupfer	

Bariatrische Chirurgie – Nachsorge

Empfehlung Laborkontrollen

	LAGB	SG	pRYGB	BPD-DS
	Nach 6 und 12 Monaten, dann jährlich		Nach 3,6 und 12 Monaten, Bei proxim. Bypässen: dann 1-jährlich Bei distalen Bypässen: dann ½-jährlich	
Protein	X	X	X	X
Ferritin	X	X	X	X
Vitamin B 12	X	X	X	X
Folsäure	X	X	X	X
Vitamin B1	X	X	X	X
Vitamin D-25 (OH)			X	X
Calcium	X	X	X	X
Vitamin E			X	X
Vitamin K			X	X
Kupfer				X
Parathormon			X	X
Vitamin A			X	X
Selen				X
Zink			X	X
Knochendichte	Fakultativ, in Abhängigkeit vom Verfahren u. individuellem Risiko			

fresh up
Innere Medizin

Adipositas – Take Home Message

- Adipositas ist als Krankheit einzuordnen (ICD 10: E66.-)
- Durch Gewichtsreduktion werden Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen positiv beeinflusst
- Verordnung von konservativen Maßnahmen DiGA über Rezept
- Neue Möglichkeiten der medikamentösen Therapie
- Bariatrische Operation effektiv aber teuer und nur bei gezielter Indikationsstellung und mit sorgfältiger Nachsorge

fresh up
Innere Medizin

Endokrinologie

Schilddrüse: Über-/Unterfunktion, Schwangerschaft, Knoten

Jörg Bojunga, Frankfurt a. M.

5

Schilddrüse: subklinische Funktionsstörungen

Falldarstellung

- Managerin, 49 J, ungewollte Gewichtszunahme, abgeschlagen, abnehmendes sexuelles Verlangen
- TSH 3,7 U/ml, TPO 60 U/l (<35)
- Schilddrüsenpraxis: Hashimoto, Unterfunktion, Thyroxin notwendig, Schilddrüse muss entlastet werden

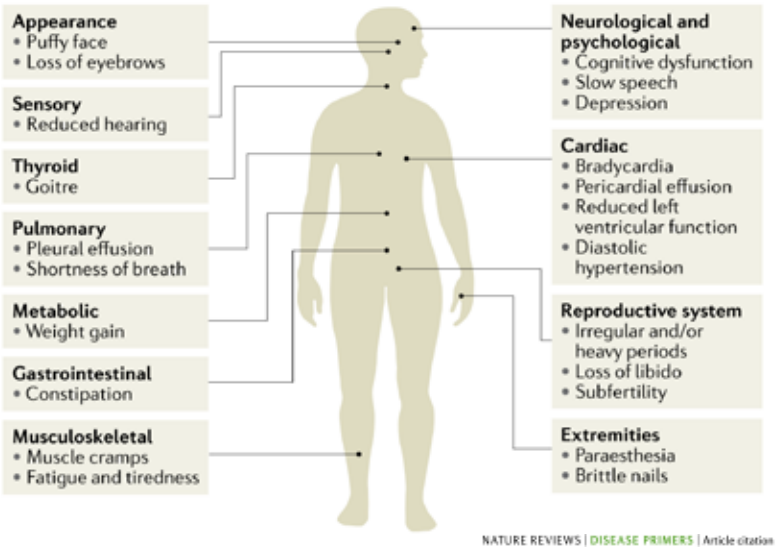
fresh up
Innere Medizin

Falldarstellung

- Rentnerin, 70J, seit 40 Jahren „Hashimoto“
- TSH 0,35 U/ml unter LT4 125µg, TPO 300 U/l
- Sono: atrophe, schwächer echogene Schilddrüse, Vol. 2ml
- Vorbefunde (ca. 50 Stück): SD gut entlastet, weiter so

fresh up
Innere Medizin

Hypothyreose – Symptome



Subklinische Hypothyreose

- **Symptome:** kein Zusammenhang zwischen SHypo und BMI, Depression, Fatigue, Aktivität, Wohlbefinden, Gehstrecke, Handkraft, Kognition, kardiovaskulären Erkrankungen, sexueller Aktivität nachweisbar, solange TSH nicht > 7mU/l

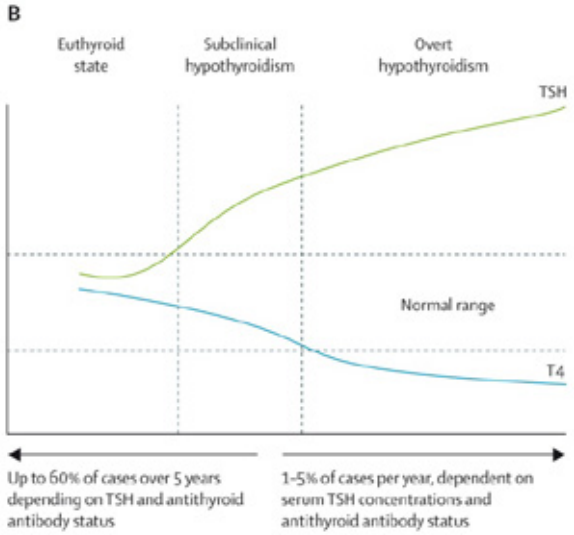
- **Therapie:** kein Effekte von LT4 bei SHypo auf BMI, Depression, Fatigue, Aktivität, Wohlbefinden, Gehstrecke, Handkraft, Kognition, kardiovaskuläre Erkrankungen nachweisbar, solange TSH nicht > 7mU/l

Subklinische Hyperthyreose

- **Symptome:** eindeutiger Zusammenhang zwischen SHpyer und Vorhofflimmern, Schlafstörungen, depressiven Episoden (!), erhöhter kardiovaskulärer und Gesamtmortalität bei älteren Menschen, teilweise auch schon bei TSH im unteren Referenzbereich

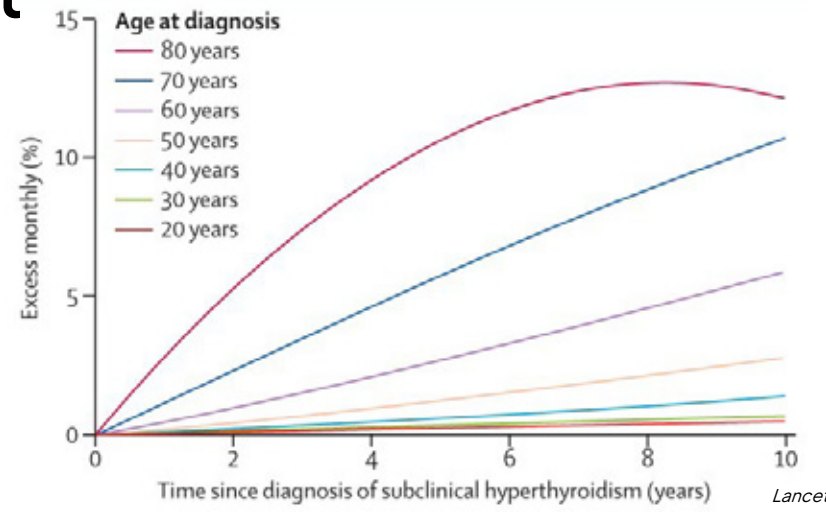
- **Ursachen:** in 50% iatrogen (LT4-Therapie!, Initiierung oft bei TSH zwischen 4,5mU/l und 7mU/l), bei jüngeren Menschen häufiger M. Basedow, bei älteren Menschen häufiger Autonomien

Subklinische Hypothyreose – Verlauf



Lancet 2012; 379: 1142–54

Subklinische Hyperthyreose – Mortalität



Lancet 2012; 379: 1142–54

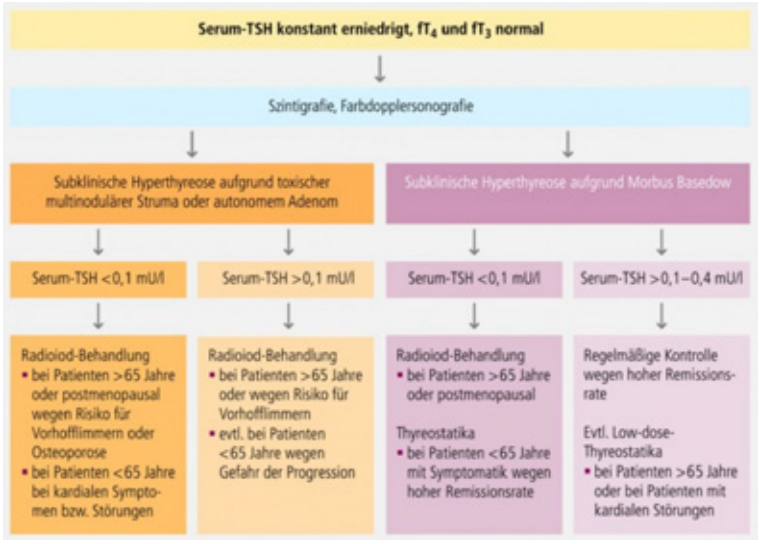
Subklinische Hypothyreose – Therapie

	Alter < 65 Jahre	Alter ≥ 65 Jahre
TSH 4,5–6,9 mIU/l	– Bestimmung Anti-TPO-AK – Bei asymptomatischen Patient*innen jährliche TSH-Bestimmung **LT_4-Substitutionstherapie erwägen bei:** – Hypothyreosesymptomen – Erhöhten Anti-TPO-AK – Im Verlauf ansteigenden TSH-Werten – Kinderwunsch – Struma nodosa	Keine Behandlungsempfehlung
TSH 7–9,9 mIU/l	LT_4-Therapieempfehlung, um das Risiko für einen tödlichen Apoplex und die kardiovaskulare Mortalität zu reduzieren	LT_4-Substitutionstherapie erwägen, insbesondere bei hohem kardiovaskulären Risiko
TSH ≥ 10 mIU/l	LT_4-Therapieempfehlung, so dass das Risiko für einen Progress in eine manifeste Hypothyreose sowie das Auftreten einer Herzinsuffizienz, von KHK-Ereignissen und die kardiovaskuläre Mortalität reduziert werden.	

Koehler, Bojunga, Dtsch Med Wochenschr 2021; 146: 1–8

Subklinische Hyperthyreose – Therapie

Häufigste Ursache:
– iatrogen durch L-Thyroxin !



Falldarstellung

- Managerin, 49 J, ungewollte Gewichtszunahme, abgeschlagen, abnehmendes sexuelles Verlangen
- TSH 3,7 U/ml, TPO 60 U/l (<35)
- Schilddrüsenpraxis: Hashimoto, Unterfunktion, Thyroxin notwendig, Schilddrüse muss entlastet werden
- **Sono**: Normalbefund; Kein TRH-Test, keine Szinti !
- **Therapie**: Empfehlung sportliche Betätigung, kein Thyroxin
- **Kontrolle 3 Monate**: Wohlbefinden, TSH 2,1 U/l
- **Empfehlung**: TSH-Kontrolle nach 6 Monaten, dann 1x/Jahr oder bei Beschwerden. Normale alimentäre Jodzufuhr. HT?

Falldarstellung

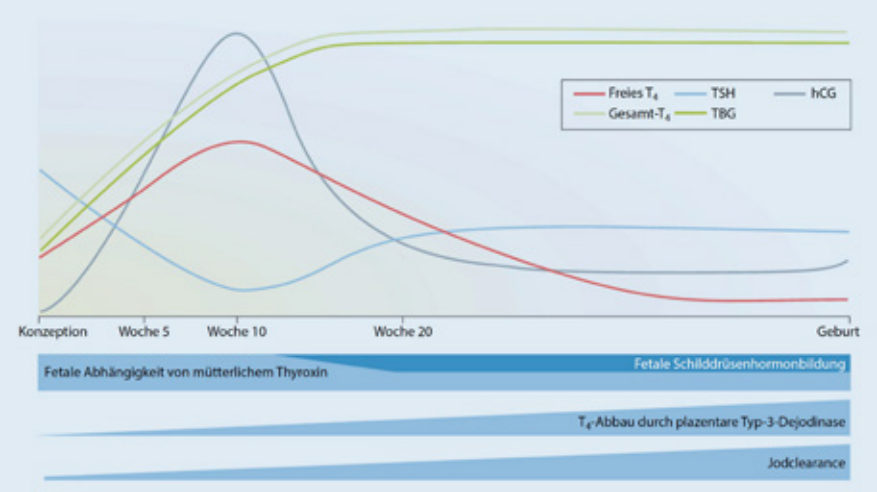
- Rentnerin, 70J, seit 40 Jahren „Hashimoto“
- TSH 0,35 U/ml unter LT4 125µg, TPO 300 U/l
- Sono: atrophe, schwächer echogene Schilddrüse, Vol. 2ml
- Vorbefunde (ca. 50 Stück): SD gut entlastet, weiter so

- **Therapie**: Thyroxin mutmaßlich notwendig, aber gefährliche Übertherapie, TSH langsam an das Alter adaptieren
- Ziel TSH um 4-6 U/l (?), langsame Dosisreduktion, subtile Anamnese
- **Kontrolle** TSH 8-12 Wochen nach Dosisänderung

Schilddrüse und Schwangerschaft

- Soll man screenen oder case finding?
- Was tun bei pos. TPO-Antikörpern vor einer Schwangerschaft?
- Was tun bei bestehender LT4-Therapie?
- Was tun bei subklinischer Hypothyreose bei pos. Schwangerschaftstest?
- Was tun bei manifester Hyperthyreose in der Schwangerschaft?

Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft



Bojunga et al., J. Gynäkol. Endokrinol. 2021, 24:82–92

fresh up
Innere Medizin

Interpretation von TSH, fT3, fT4 während der Schwangerschaft

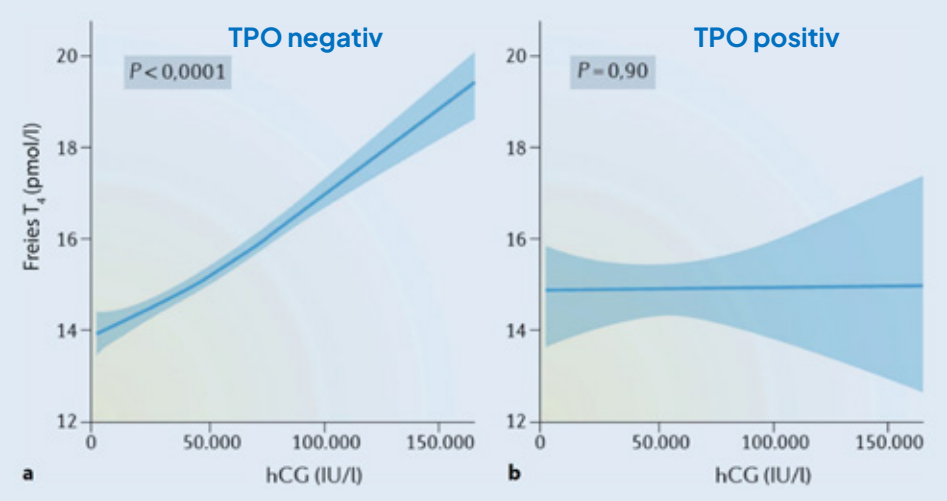
Trimester	TSH [mIU/l]*	FT4 [pg/ml]**	FT3 [pg/ml]**
1	0,1–2,5	9,4–15,3	2,46–3,89
2	0,2–3,0	7,5–13,2	2,09–3,55
3	0,3–3,0	6,5–12,1	2,01–3,27

* ATA Empfehlungen 2011, **Angaben für die von den Autoren verwendete Methode

Barthel et al. Dtsch Med Wochenschr 2012; 1370

fresh up
Innere Medizin

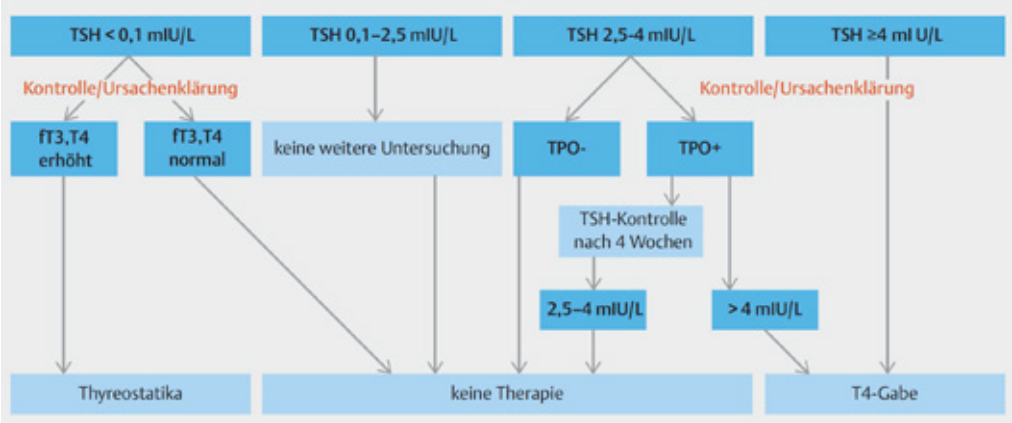
Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft



Bojunga et al., J. Gynäkol. Endokrinol. 2021, 24:82–92

fresh up
Innere Medizin

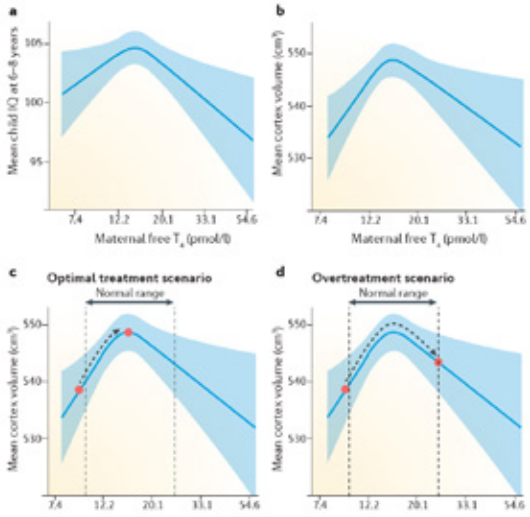
Behandlungsalgorithmus Schwangerschaft und Schilddrüse



Frank-Raue K., Klinikarzt 2019; 48: 541–545

fresh up
Innere Medizin

LT4– in der Schwangerschaft – Übertherapie vermeiden



Nat Rev Endocrinol. 2017 Oct;13(10):610-622.

Fazit für Klinik und Praxis I

- Die bisherigen Empfehlungen haben Bestand: LT4 ab einem TSH >4mU/l
- Jodid in der SS: Zufuhr durch Substitution sinnvoll (auch bei AIT und behandeltem Basedow!), natürliche Quellen sind kein Ersatz
- Präkonzeptionelle LT4-Gabe bei SH: offenbar kein Vorteil vs. Frühschwangerschaft
- Bei bereits bestehender LT4-Therapie: TSH <2,5mU/l präkonzeptionell (ggf. <1,2mU/l)

Fazit für Klinik und Praxis II

- Frühgeburtlichkeit: Risikofaktoren subklinische Hypothyreose (SH), Hypothyroxinämie, pos. TPO-AK
- LT4 vor Schwangerschaft bei pos. TPO-AK: kein Effekt auf Lebendgeburtsrate (ggf. nach 2 Aborten sinnvoll?)
- Überbehandlung einer SH in der SS: Verhaltensauffälligkeiten bei den Kindern

fresh up
Innere Medizin

Fazit für Klinik und Praxis – Basedow in der Schwangerschaft

- Bei TRAK > 3,7x ULN: Monitoring des Fetus
- Thyreostatika in der SS: möglichst vermeiden, ggf. absetzen
- PTU weniger Geburtsfehler als MMI
- Umsetzen auf PTU wenn möglich vor der Schwangerschaft (Zeitpunkt unklar), nach dem 1. Trimenon Umsetzen von PTU auf MMI; Stillen: MMI

fresh up
Innere Medizin

KLUG ENTSCHEIDEN

. . . in der Endokrinologie

3. Allen Schwangeren soll eine Jodsupplementation angeboten werden.

Positiv-Empfehlungen

fresh up
Innere Medizin

Schilddrüse: Knoten

fresh up
Innere Medizin

Schilddrüsenknoten in Deutschland

- Schilddrüsenknoten sind sehr häufig – bis 70% der Menschen
- Die Malignitätsrate ist sehr gering: 1%
- Songrafisches Screening verringert die Mortalität nicht, erhöht jedoch OP-Komplikationen
- Kein anderes Land der Welt führt eine derart hohe Anzahl an SD-OP durch wie Deutschland
- **Klinische Herausforderung**: aus den sehr vielen gutartigen die seltenen bösartigen Knoten einer weiteren Diagnostik und Therapie zuzuführen

fresh up
Innere Medizin

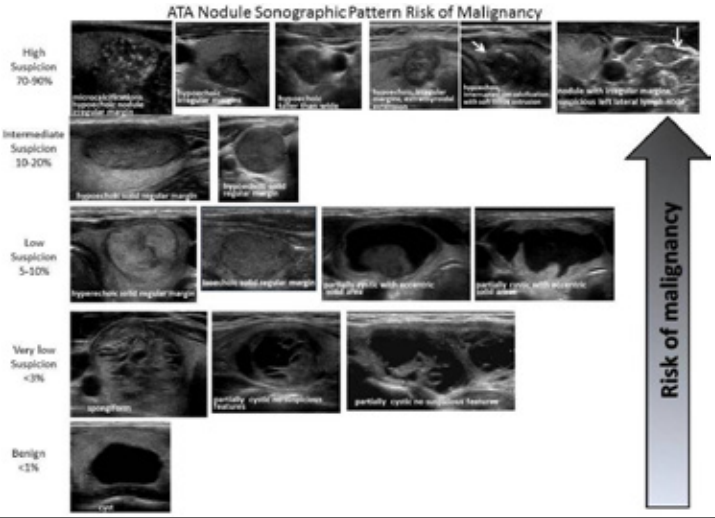
US-Amerikanische Empfehlung

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION The USPSTF recommends against screening for thyroid cancer in asymptomatic adults. (D recommendation)

JAMA. 2017;317(18):1882-1887. doi:10.1001/jama.2017.4011

fresh up
Innere Medizin

Standardisierter Ultraschallbefund – ATA



Haugen, Thyroid 2015 Oct 14.

fresh up
Innere Medizin

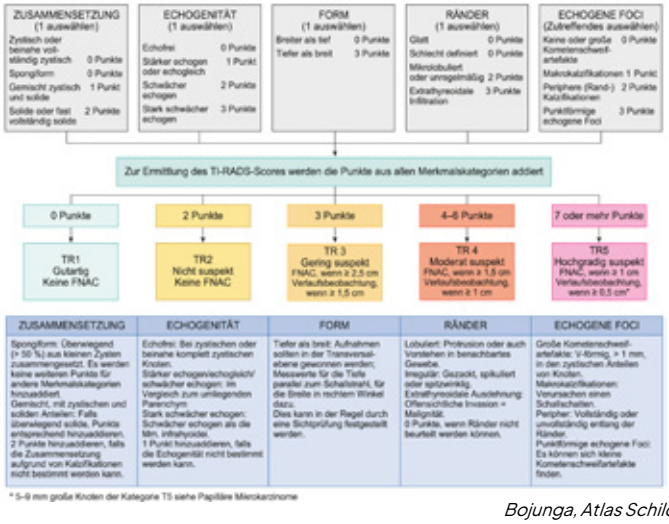
Indikationen zur Feinnadelpunktion

Sonographic Pattern	Estimated malignancy risk	Consider biopsy	Strength of rec	Quality of evidence
High suspicion	>70-90%	≥ 1 cm	Strong	Moderate
Intermediate suspicion	10-20%	≥ 1 cm	Strong	Low
Low suspicion	5-10%	≥ 1.5 cm	Weak	Low
Very low suspicion	< 3%	≥ 2 cm	Weak	Moderate
Benign	< 1%	No biopsy	Strong	Low
FNA is not recommended for nodules that do not meet the above criteria, including all nodules < 1 cm			Strong	Moderate

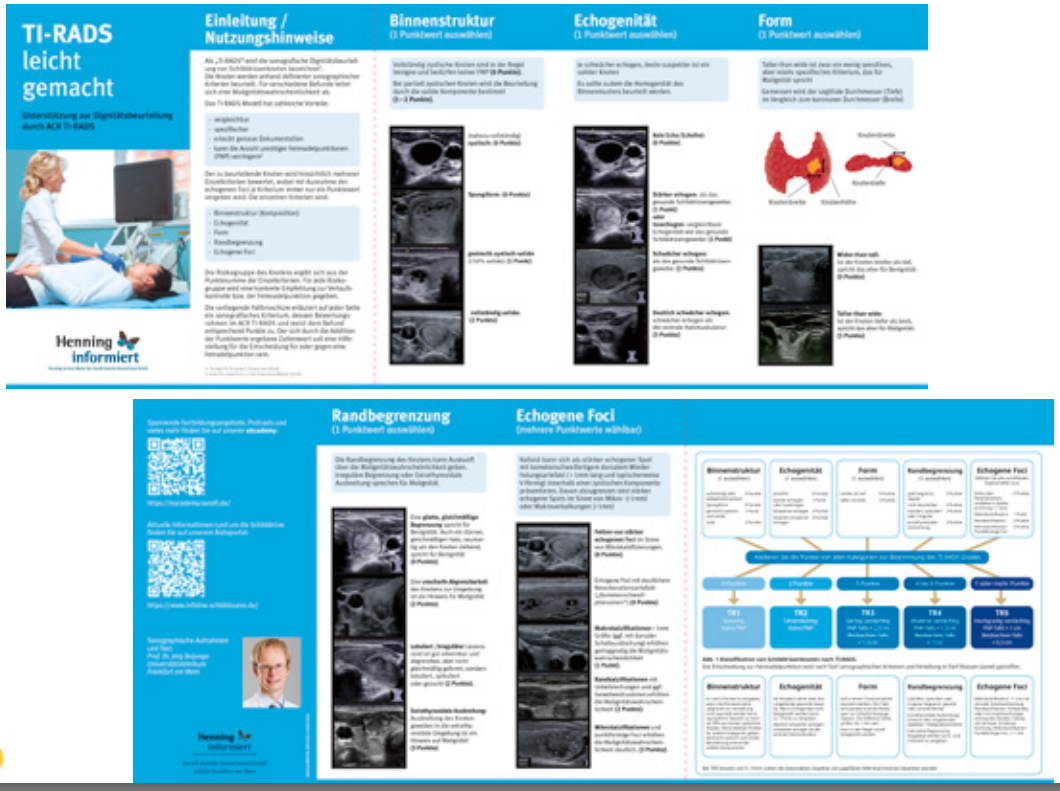
Haugen, Thyroid 2015 Oct 14.

fresh up
Innere Medizin

ACR-TIRADS: Einzelkriterien

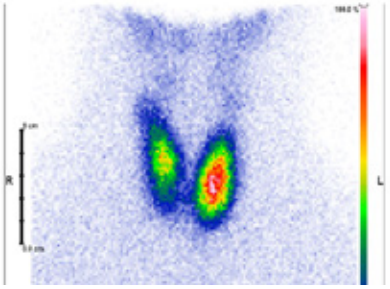


Bojunga, Atlas Schilddrüsensonografie, Elsevier 2022



fresh up
Innere Medizin

Autonomes Adenom: Szintigrafie notwendig

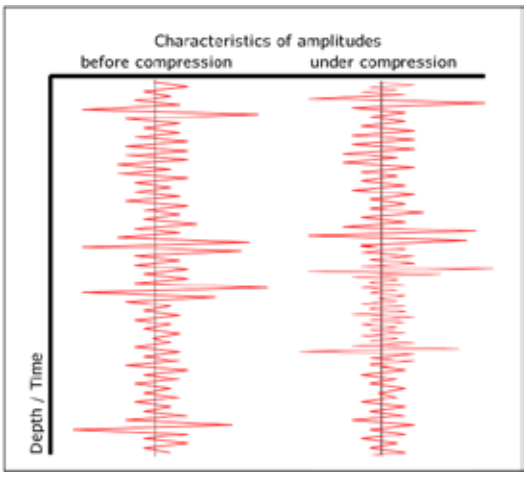


fresh up
Innere Medizin

Elastografie: ein neues Diagnosetool

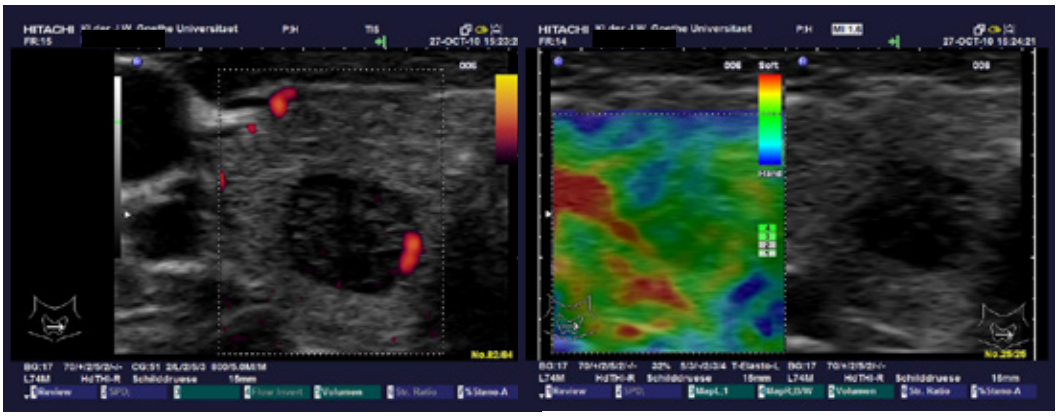
vor Kompression

unter Kompression



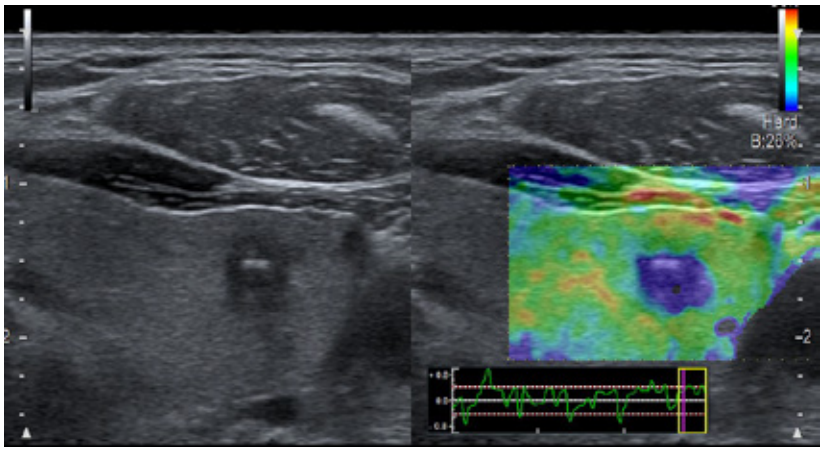
fresh up
Innere Medizin

Weiche Knoten – praktisch immer gutartig



fresh up
Innere Medizin

Elastografie – auch bei kleinen Knoten



fresh up
Innere Medizin

Calcitoninscreening – weiterhin empfohlen

▸ **Tab. 2** Korrelation des basalen Calcitonin-Wertes präoperativ mit der Tumorgröße des MTC, mit Lymphknotenfiliae und der biochemischen Heilungsrate bei 300 Patienten mit MTC (n = 175 sporadisch, n = 125 hereditär) [9].

basales Calcitonin (pg/ml)	MTC-Durchmesser (mm/Mittelwert)	Lymphknotenfiliae (n/Mittelwert)	biochemische Heilung (%)
10 – 20	3,3	0	100
20 – 50	4,5	0,5	100
50 – 100	6,2	0,3	100
100 – 200	8,9	1,5	81
200 – 500	11,4	2,3	81
500 – 1000	20,4	7,5	50
2000 – 10 000	27,5	9,3	18
> 10 000	34,9	35,5	0

Frank-Raue K et al. Empfehlung zum Calcitonin-Screening... Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1065–1069

fresh up
Innere Medizin

Calcitoninmessung – Graubereiche, Fehler

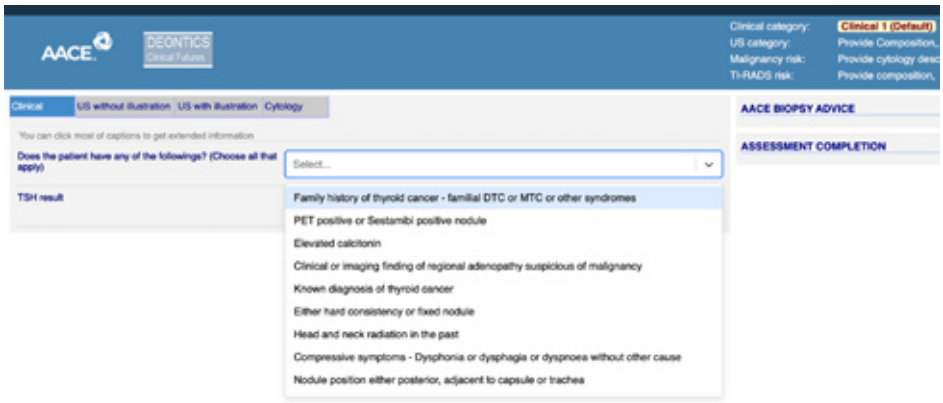
▸ **Tab. 4** Calcitonin-Screening bei der Struma nodosa: Vorschlag für klinische Graubereiche und Grenzwerte von Calcitonin-Basalwerten.

	Referenzbereich [7] (pg/ml)	klinischer Graubereich Calcitonin (pg/ml)	OP-Empfehlung Calcitonin (pg/ml)
Frauen	0,5 – 6,4	20 – 30	> 30
Männer	0,5 – 9,5	30 – 60	> 60

Frank-Raue K et al. Empfehlung zum Calcitonin-Screening... Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1065–1069

fresh up
Innere Medizin

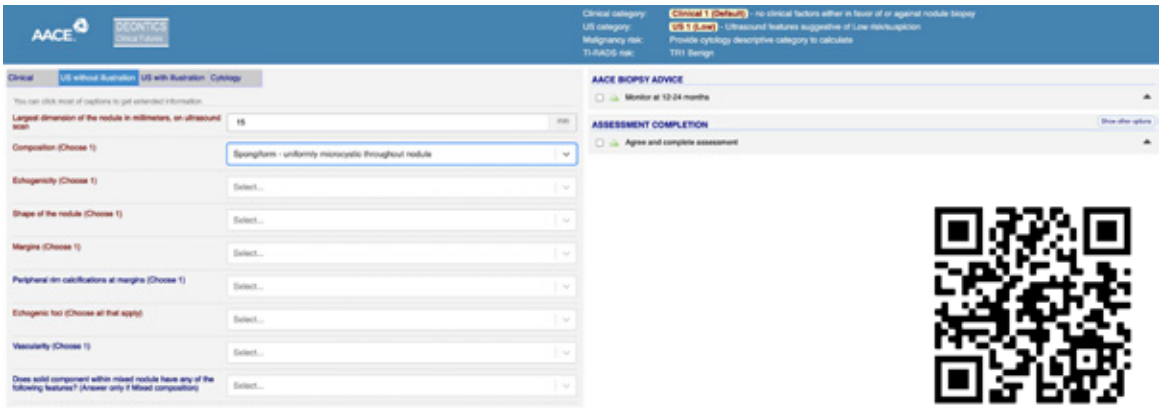
Onlinekalkulatoren verbessern die Diagnostik



https://aace-thyroid.deontics.com

fresh up
Innere Medizin

Onlinekalkulatoren verbessern die Diagnostik



https://aace-thyroid.deontics.com

Indikationen zur MIBI-Szintigrafie

▶ **Tab. 2** Negativer prädiktiver Wert der ^{99m}Tc-MIBI-Szintigrafie beim hypofunktionellen Schilddrüsenknoten.

Erstautor, Jahr der Publikation	Pat.-zahl	PTC oder FTC [Zahl]		Benigne Histologie [Zahl]		Negativer präd. Wert [%]
		MIBI pos.	MIBI neg.	MIBI pos.	MIBI neg.	
Flödes 1993	34[1]	3[1]	0	20[1]	10[1]	100
Sundram 1995	58	12	2	26	18	90
Nakahara 1996	25	13	0	8	4	100
Kresnik 1997	62	5	6	18	32	84
Alonso 1998	32	1	0	12	14	100
Mezosi 1999	56[1]	12[1]	0	39[1]	5[1]	100
Erdil 2000	40	21	0	14	5	100
Sarikaya 2001	25	6	0	13	6	100
Sathekge 2001	69[1]	20	1	11	37	97
Demirel 2003	43	8	0	31	3	100
Hurtado-L 2004	130	49	0	32	48	100
Theissen 2009	63	7	1	25	30	97
Giovanella 2010	74	3	0	8	63	100
Hernández 2010	69	25	3	29	12	80
Leidig-B. 2012	127	15	2	71	39	95
Onkendi 2012	≤371	54	9	248	60	87
Rizzi 2014	104	10	5	n.a.	n.a.	97
Schenke 2014	83	11 (12)	1 (0)	60 (55)	11 (16)	92
Wale 2014	108	17	0	64	27	100
Greilsamer 2015	137	22	14	22	79	85
Sager 2015	24	6	1	4	13	93
Campenni 2016	105	17	18	9	61	77
Piccardo 2016	87					82
SUMME	**1926**					**>94 %**

Pat.-zahl = Zahl der Patienten mit entweder papillärem (PTC) oder follikulärem (FTC) Schilddrüsenkarzinom oder benigner Histologie nach der Operation, Ausnahme MIBI pos. = positiv für MIBI-uptake, MIBI neg. = negativ für MIBI-uptake, n.a. = data not available
Rizzi 2014: 104 Patienten mit 162 HTN, 10 HTN mit vermehrtem und 5 HTN mit isointensem MIBI-uptake. 90 Patienten mit benignen Befunden.
Schenke 2014: planare Werte und [SPECT-Werte in Klammern]
Greilsamer 2015: Die mediane Knotengröße betrug 6,5 mm (0,3–22 mm) und 23 (16,7 %) der Patienten hatten Mikrokarzinome.
Sager 2015: 23 Patienten mit 24 Schilddrüsenknoten
Campenni 2016: 105 Patienten mit der zytologischen Diagnose einer follikulären Neoplasie. Pattern 2 wird als MIBI-negativ und Pattern 3 als MIBI-positiv bewertet.
[1] bedeutet nicht Zahl der Patienten, sondern Zahl der Schilddrüsenknoten
[1] Sathekge 2001: 71 Patienten – 1 medulläres Schilddrüsenkarzinom – 1 anaplastisches Karzinom = 69 Patienten

Schmidt Matthias et al. Update 2019 zur ... Der Nuklearmediziner 2019; 42: 174–182

Zusammenfassung Schilddrüsenknoten

- Die Charakterisierung von Schilddrüsenknoten (Sonographie & FNP) muss in Deutschland verbessert werden, die Häufigkeit von diagnostischen Operationen ist weiterhin zu hoch
- Eine Befundstandardisierung verbessert die Knotencharakterisierung und reduziert unnötige weitere Diagnostik und Therapie – neue Scores (TIRADS) sind hierzu evaluierte Optionen
- ATA ist einfach und gut evaluiert, nicht klassifizierbare Knoten haben ein signifikantes Malignitätrisiko

Zusammenfassung Schilddrüsenknoten

- ACR-TIRADS schneidet am besten ab und reduziert unnötige FNP am meisten
- Die Elastographie ist ein supplementäres Verfahren für ausgewählte Knoten: ein elastographisch weicher Knoten ist mit hoher Wahrscheinlichkeit gutartig
- Jodid/L-Thyroxin: bei Menschen >50 Jahre meist nicht sinnvoll, negative Effekte möglich

Schilddrüsenknoten – Therapie

- Der Routineeinsatz von L-Thyroxin bei Patienten mit Schilddrüsenknoten wird nicht empfohlen
- LT4-Therapie oder Jodid-Supplementierung kann erwogen werden: bei jungen Patienten mit kleinen Knoten in Jodmangelgebieten und Patienten mit Struma multinodosa nach Ausschluß einer Autonomie
- LT4-Therapie sollte vermieden werden bei Patienten mit großen Knoten, lang bestehender Struma; bei Patienten mit niedrig-normalen TSH-Werten; bei postmenopausalen Frauen; Männern über 60; bei Patienten mit Osteoporose, kardiovaskulären Erkrankungen oder relevanten Allgemeinerkrankungen
- DK: Kontraindikationen bei 84% der Patienten (DS: 63%;UNS:77%, MNS:91%)

Thyroid 2016 Jan;26(1):1-133; Clin Endocrinol 2008 Oct;69(4):653-8

fresh up
Innere Medizin

KLUG ENTSCHEIDEN

. . . in der Endokrinologie

Negativ-Empfehlungen

3. Ein Ultraschallscreening auf Schilddrüsenveränderungen bei älteren Menschen soll nicht durchgeführt werden.

4. Eine Dauertherapie mit Levothyroxin bei Struma nodosa soll nicht durchgeführt werden.

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 113 | Heft 17 | 29. April 2016

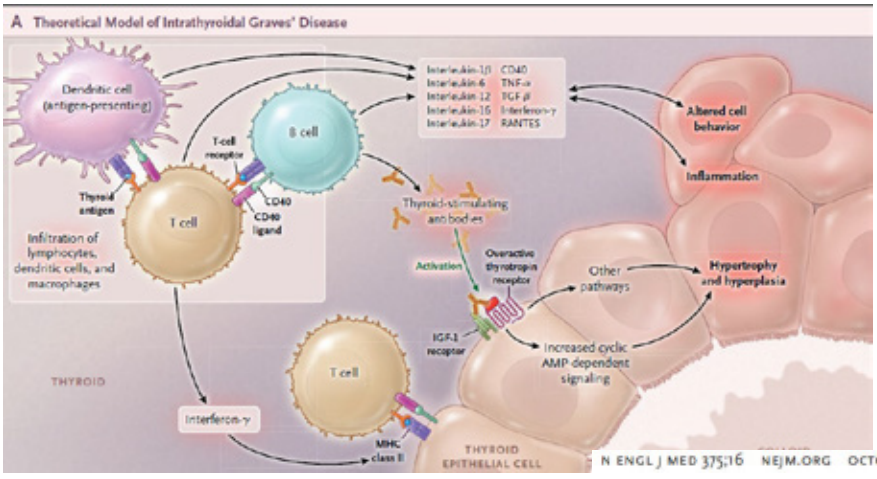
fresh up
Innere Medizin

Schilddrüse: M. Basedow

M. Basedow – klinisches Bild

N ENGL J MED 375;16 NEJM.ORG OCTOBER 20, 2016

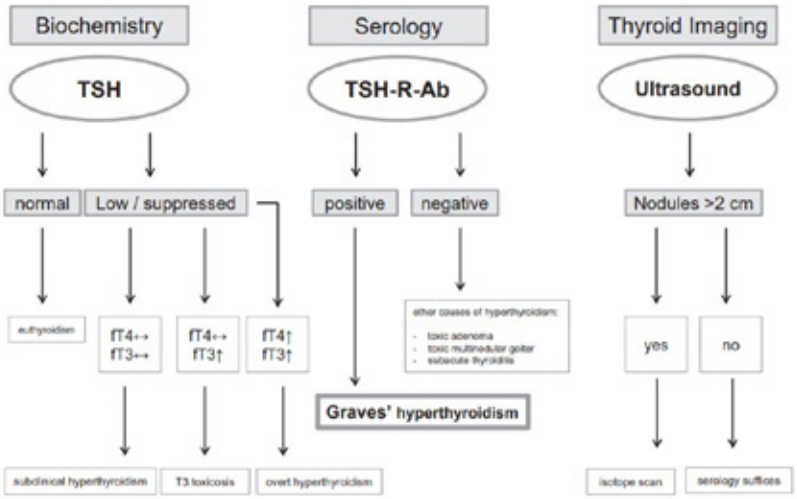
Wie entsteht ein M. Basedow?



N ENGL J MED 375;16 NEJM.ORG OCTOBER 20, 2016

fresh up
Innere Medizin

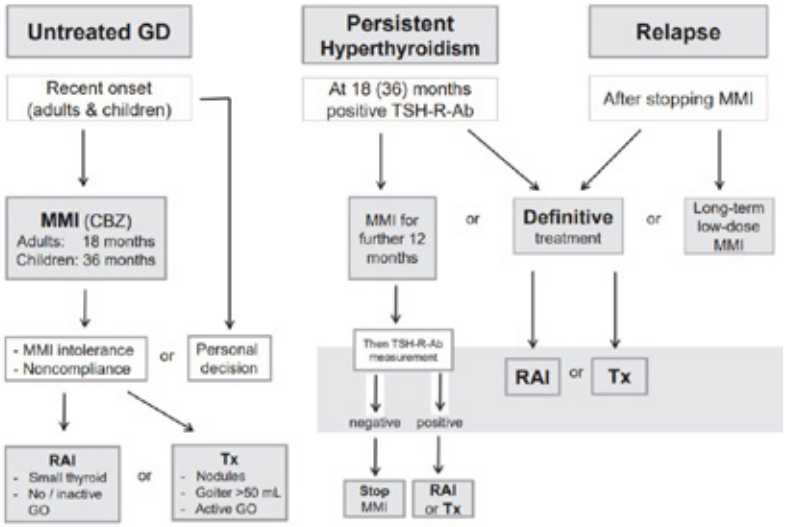
Diagnose des M. Basedow



Eur Thyroid J 2018;7:167–186
DOI: 10.1159/000490384

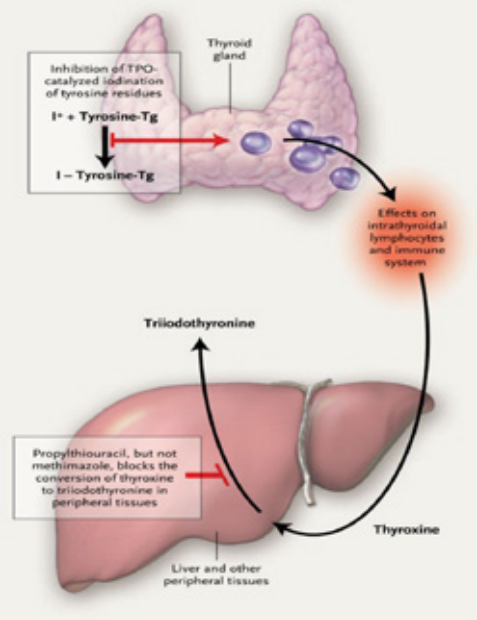
fresh up
Innere Medizin

Therapie des M. Basedow



Eur Thyroid J 2018;7:167–186
DOI: 10.1159/000490384

Thyreostatika



Cooper. NEJM 2005; 352: 905

06. Februar 2019

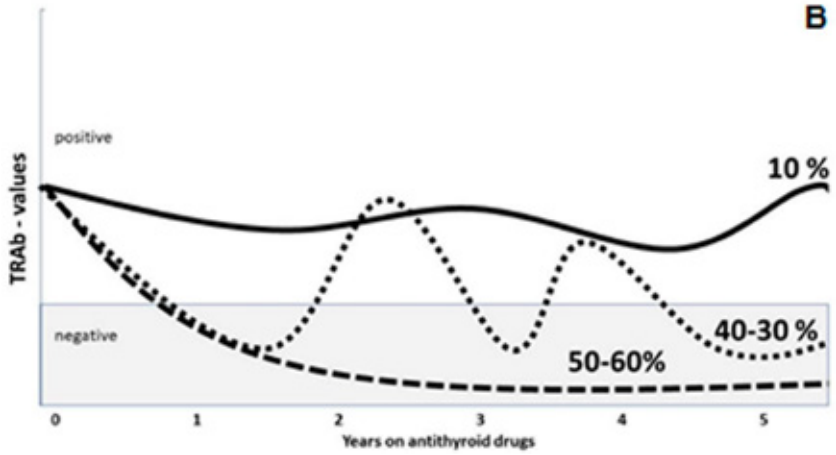
Carbimazol- oder Thiamazol (Synonym: Methimazol)- haltige Arzneimittel – (1) Risiko einer akuten Pankreatitis und (2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

M. Basedow – Äquivalenzdosen ATD

Äquivalenzdosen und Dosierung

	Propylthiouracil	Thiamazol	Carbimazol
Äquivalenzdosis	15 mg	1 mg	1,6 mg
Dosierung initial	150-300 mg	10-20 (40) mg	20-40 mg
Dosierung später	50-150 mg	2,5-10 mg	5-10 mg

TRAK-Verläufe unter Therapie



Journal of Endocrinological Investigation (2022) 45:1139–1150
https://doi.org/10.1007/s40618-021-01730-1

M. Basedow – wie lange therapieren?

Period	Findings
1941–1960	- Treatment duration of < 12 months - Variable modes of treatment and relapse rates of 0–85%
1961–1980	- Larger number of patients and longer follow-ups - Duration of ATD therapy mostly 6–24 months - Reports of few patients with 5–12 years of ATD treatment
1981–2000	- ATD treatment was the second choice for Graves' hyperthyroidism in the USA - Duration of 12–24 months was chosen for most studies - Few studies of > 24 months ATD therapy claimed lasting remission
2001–2021	- The duration of ATD therapy was arbitrarily chosen as 12–18 months - Methimazole was chosen as the first choice for Graves' disease therapy - Various trends of TRAb levels during and after ATD were identified - Safety and efficacy of long-term ATD treatment were established - Cure rate up to 85% was reported after long-term ATD therapy

ATD antithyroid drug; *TRAb* thyrotropin receptor antibody

M. Basedow – Zusammenfassung

- Ursachen des Basedow sind eine genetische Prädisposition und auslösende Faktoren (auch COVID19, ICI)
- Die Diagnose beruht auf Klinik, Labor, Ultraschall, selten Szintigraphie
- Ein TRAK-neg. Basedow ist selten, der TRAK ist jedoch auch bei anderen SD-Erkrankungen pos.
- Therapiedauer mit Thyreostatika bisher meist 18 Monate, jedoch auch deutlich länger möglich; in leichten Fällen Spontanremission insb. bei Jüngeren und Schwangeren möglich

fresh up
Innere Medizin

M. Basedow – Zusammenfassung

- Heute Titration bevorzugt vor "block and replace"
- Prognosefaktor Therapieansprechen, Struma, TRAK, Rauchen
- Typ. UAW: Agranulozytose, Lebertoxizität, Exanthem, auch andere wie Arthralgien und Pankreatitis; definitive Therapie: RJT (TRAK ↑↑), OP
- QoL bei einem Teil der Patienten auch nach erfolgreichen Therapie eingeschränkt

fresh up
Innere Medizin

Endokrinologie

Hypophyse, Nebennieren, Endokrin bedingte Hypertonie, Nebenschilddrüsen, Osteoporose

Jörg Bojunga, Frankfurt a. M.

6

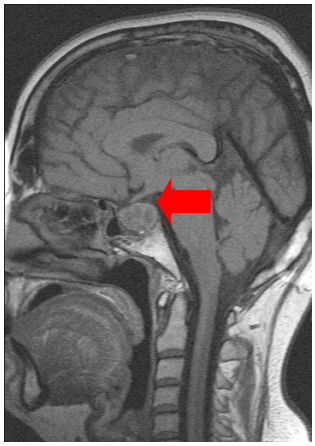
fresh up
Innere Medizin

Hypophyse: nicht-funktionelle Tumore

fresh up
Innere Medizin

Kasuistik Hypophysenadenom

- 43-jährige Patientin
- Seit mehreren Monaten Kopfschmerzen
- Im MRT 1,5 cm große Sella-Raumforderung
- Klinisch kein Hinweis auf eine Hormonstörung
- Sonst keine Symptome oder Vorerkrankungen



→ Häufiges Problem: Prävalenz ca. 10 %

→ Was muss nun alles (nicht) gemacht werden?

Deutsche Leitlinie Hypophysenadenome

Empfehlung 3.1:

Jeder Patient mit neu nachgewiesenem oder bekanntem Hypophysentumor **soll** von einem interdisziplinären Team aus in der Behandlung von Hypophysentumoren erfahrenen Ärzten* diagnostiziert und behandelt werden.

Starker Konsens

* Obligat unter Einbezug von Endokrinologie, Neurochirurgie und (Neuro-)Radiologie, je nach Tumorgröße oder geplanter Intervention zusätzlich auch noch (Neuro-)Pathologie, Ophthalmologie und Strahlentherapie, bei speziellen Fragestellungen ggf. auch andere Fachdisziplinen (z.B. Gynäkologie, Neurologie und Psychologie).

Hypophysenadenom – welche Diagnostik?

Empfehlung 4.1:

Bei Patienten mit einem Hypophysentumor **sollen** eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung zur Evaluation von Symptomen einer Hypophyseninsuffizienz bzw. eines Hormonexzesses sowie von lokalen Symptomen durch die Raumforderung durchgeführt werden.

Starker Konsens

Hypophysenadenom – welche Diagnostik?

Obligate Laborparameter bei Erstdiagnose eines Hypophysentumors
• **Prolaktin**
• **TSH, fT3, fT4**
• **IGF-1**
• **LH, FSH, geschlechtsspezifisches Sexualhormon** - bei prämenoplausalen Frauen Östradiol, bei Männer Gesamt-Testosteron
• **1 mg Dexamethason-Hemmtest**
• **Morgendliches basales Cortisol** - nur bei Adenomen ≥ 6 mm, bei grenzwertigen Befunden Funktionstests

Hormoninaktives Hypophysenadenom – wann beobachten?

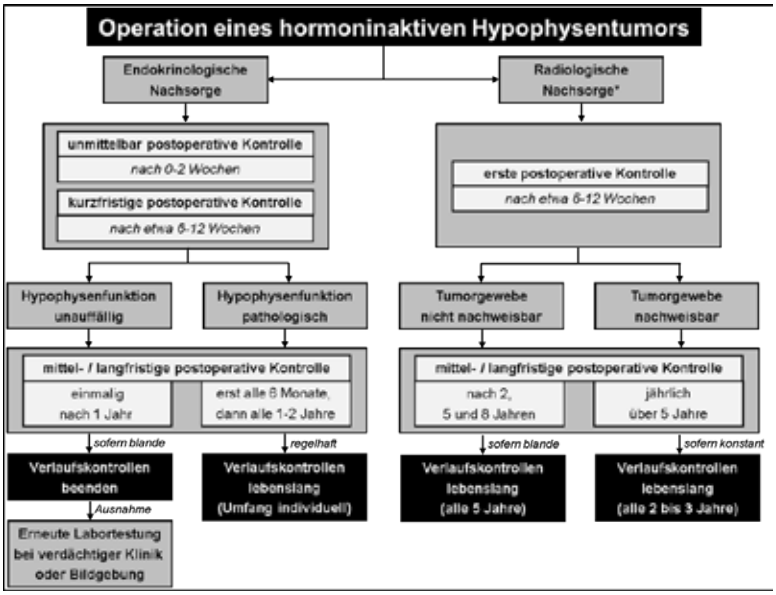
Empfehlung 5.1:

Bei symptomlosen, hormoninaktiven Hypophysentumoren (< 1 cm) **soll** der Patient primär observierend begleitet werden („wait and scan“).

Bei symptomlosen, hormoninaktiven Hypophysentumoren (≥ 1 cm) **kann** der Patient meist primär observierend begleitet werden („wait and scan“).

Starker Konsens

Nachsorge nach OP



Legende: * MRT grundsätzlich 1. Wahl, bei Kontraindikationen Ausweichen auf CT möglich

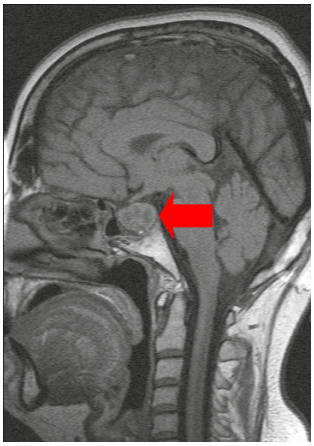
Zurück zum Fall…

- 43-jährige Patientin mit Kopfschmerzen
- Klinisch & laborchemisch keine Hormonstörung
- Keine Beeinträchtigung des Sehvermögens

  → Entscheidung gegen eine Operation

- Wie geht es nun weiter?

  → Wie sieht die weitere Nachsorge aus?



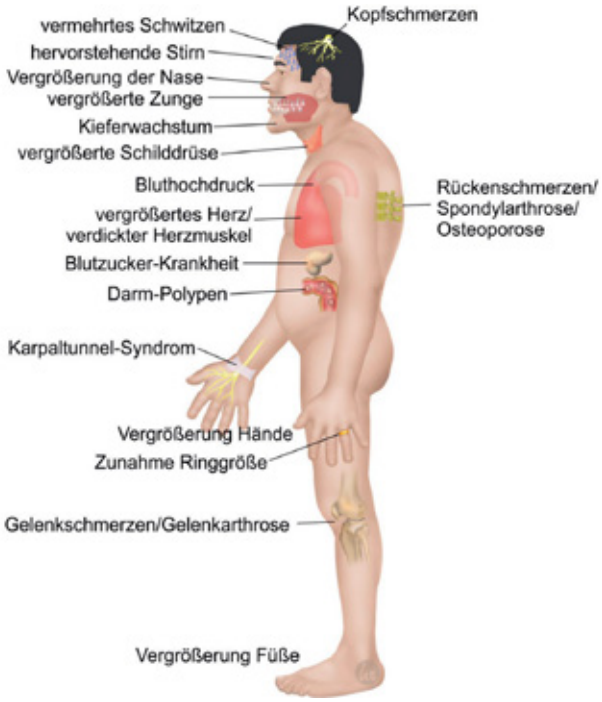
Nachsorge bei Hypophysen-adenomen ohne OP-Indikation

	Erste Kontrolle nach Erstdiagnose		Weitere Kontrollen	
	Zeitpunkt	**Inhalt**	**Zeitpunkt**	**Inhalt**
Mikroadenom	nach 12 Monaten	- Hormonlabor - Sella-MRT	- zunächst nach 24 und 36 Monaten - weitere Kontrollen nach individueller Einschätzung (Intervalllänge diskutieren!)	- Hormonlabor - Sella-MRT
Makroadenom ohne Kontakt zu Strukturen der vorderen Sehbahn	nach 6 Monaten	- Hormonlabor - Sella-MRT	- jährliche Kontrollen über 3 Jahre (d.h. inkl. Erstkontrolle insg. 4 Kontrollen) - weitere Kontrollen nach individueller Einschätzung (Intervalllänge diskutieren!)	- Hormonlabor - Sella-MRT
Makroadenom mit Kontakt zu Strukturen der vorderen Sehbahn	nach 3-6 Monaten	- Hormonlabor - Sella-MRT - Augenarzt	- jährliche Kontrollen über 3 Jahre (d.h. inkl. Erstkontrolle insg. 4 Kontrollen) - weitere Kontrollen nach individueller Einschätzung (Intervalllänge diskutieren!)	- Hormonlabor - Sella-MRT - Augenarzt

Hypophyse: Akromegalie

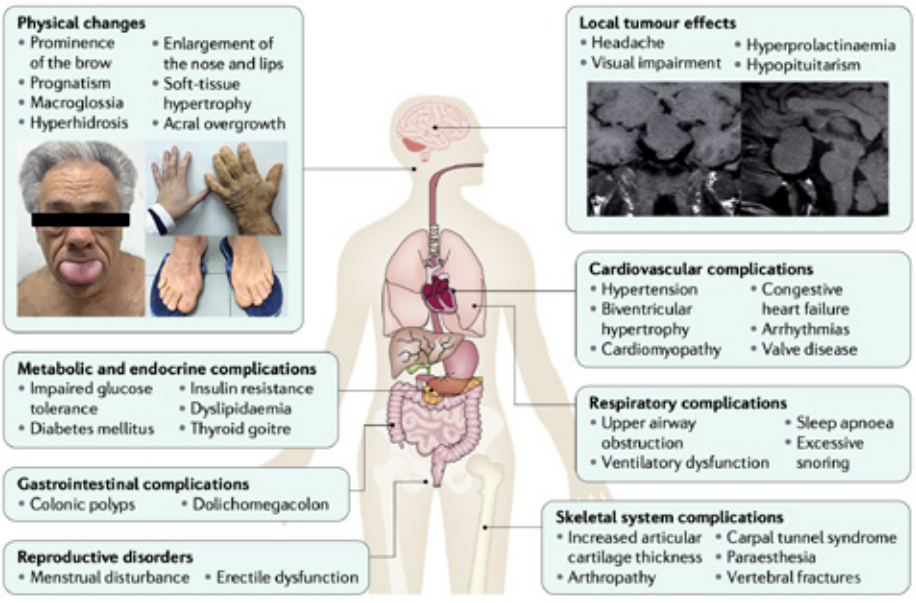
fresh up
Innere Medizin

Akromegalie – Klinik



Aus: DGE Patientenbroschüre Akromegalie

fresh up
Innere Medizin

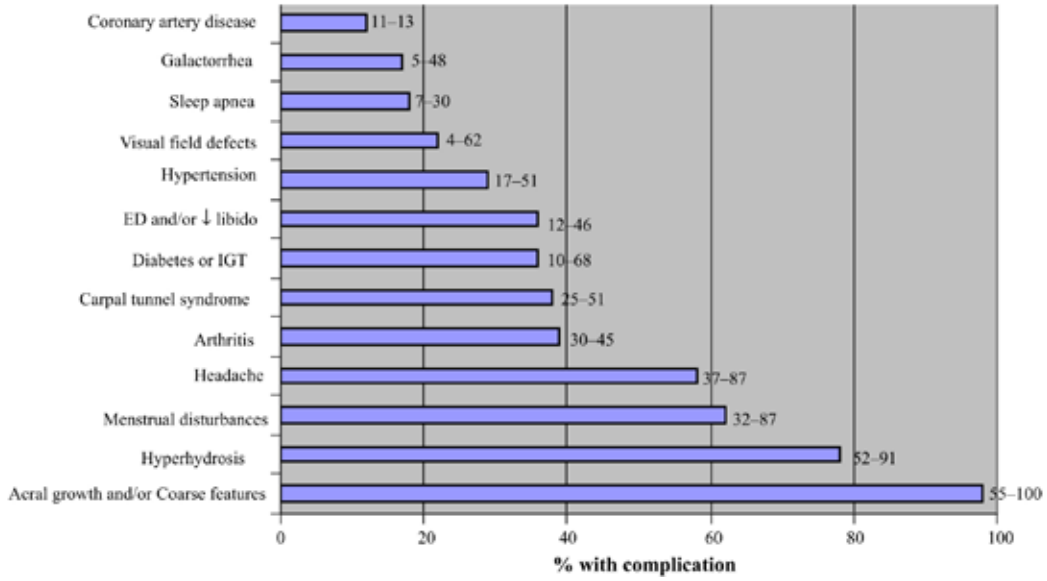


NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS | Article citation ID: (2019) 5:20

fresh up
Innere Medizin

fresh up
Innere Medizin

Akromegalie – Symptome

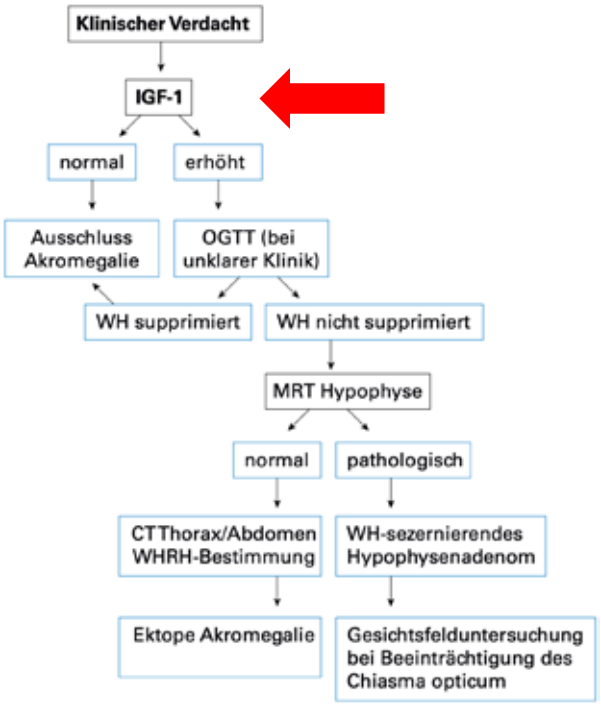


J Clin Endocrinol Metab 88(10):4759–4767 (2003)

Initiative Akromegalie

fresh up
Innere Medizin

Akromegalie – Diagnostik



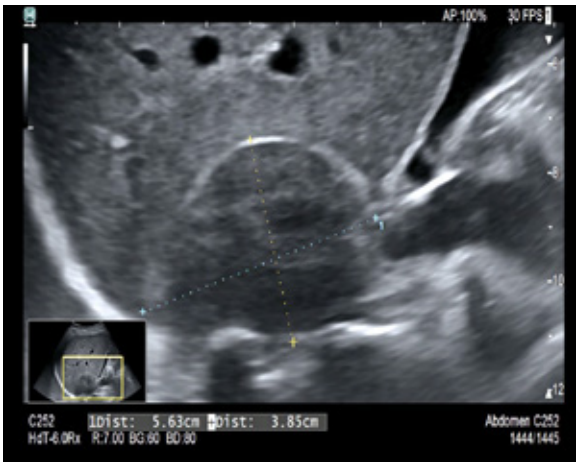
fresh up
Innere Medizin

Nebenniere: Inzidentalome

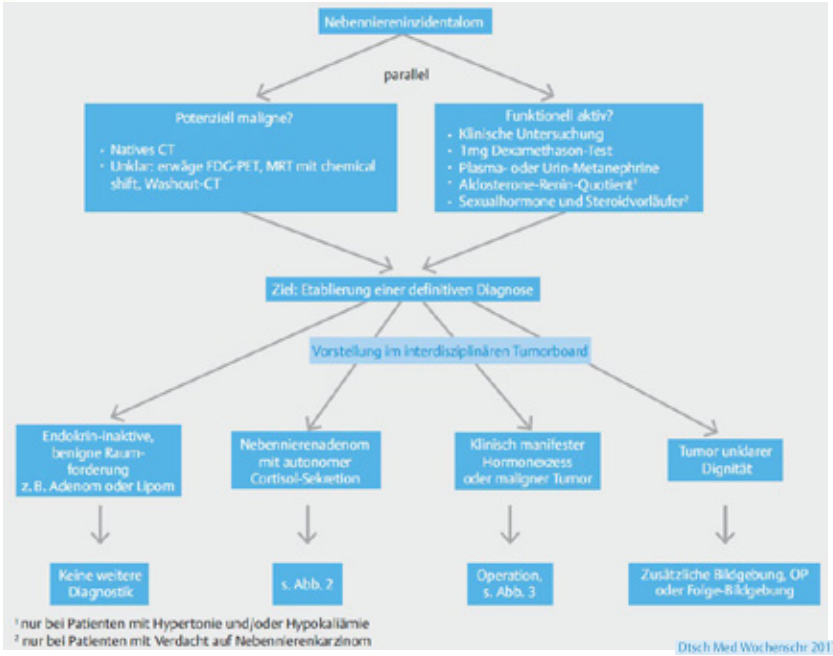
fresh up
Innere Medizin

Kasuistik

- 47-jährige Patientin
- Erstdiagnose einer Raumforderung der Nebenniere rechts 2013 im Rahmen einer Abdomensonografie
- Asymptomatisch



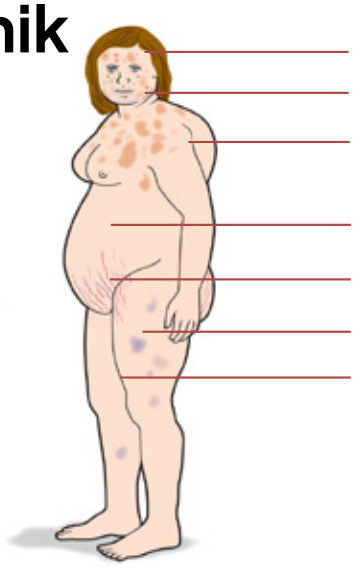
fresh up
Innere Medizin



Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 158–161

fresh up
Innere Medizin

Cushing – Klinik



- Kognitive Defizite, Depression
- Vollmondgesicht
- Büffelnacken
- Stammbetonte Adipositas
- Striae rubrae (>1 cm breit, purpurrot)
- Blutungsneigung, Wundheilungsstörung
- Proximale Myopathie

Arterielle Hypertonie
Diabetische Stoffwechsellage, metab. Syndrom Hyperlipidämie
Immunsuppression, Osteoporose

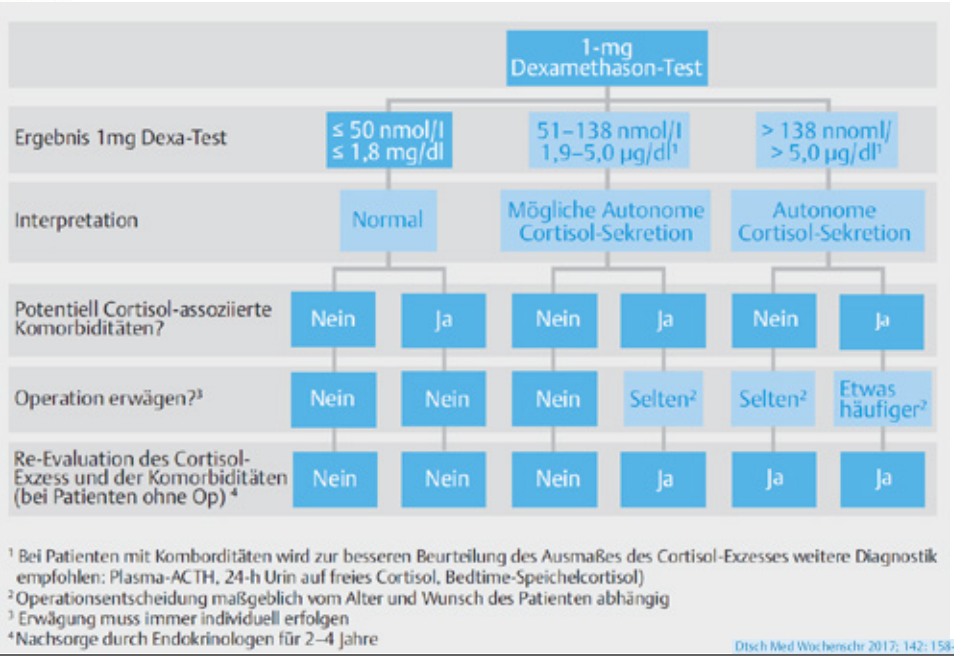
fresh up
Innere Medizin

Cushing – Symtome

Symptoms	Signs	Overlapping conditions
Features that best discriminate Cushing's syndrome; most do not have a high sensitivity		
	Easy bruising	
	Facial plethora	
	Proximal myopathy (or proximal muscle weakness)	
	Striae (especially if reddish purple and >1 cm wide)	
	In children, weight gain with decreasing growth velocity	
Cushing's syndrome features in the general population that are common and/or less discriminatory		
Depression	Dorsocervical fat pad ("buffalo hump")	Hypertension[b]
Fatigue	Facial fullness	Incidental adrenal mass
Weight gain	Obesity	Vertebral osteoporosis[b]
Back pain	Supraclavicular fullness	Polycystic ovary syndrome
Changes in appetite	Thin skin[b]	Type 2 diabetes[b]
Decreased concentration	Peripheral edema	Hypokalemia
Decreased libido	Acne	Kidney stones
Impaired memory (especially short term)	Hirsutism or female balding	Unusual infections
Insomnia	Poor skin healing	
Irritability		
Menstrual abnormalities		
In children, slow growth	In children, abnormal genital virilization	
	In children, short stature	
	In children, pseudoprecocious puberty or delayed puberty	

[a] Features are listed in random order.
[b] Cushing's syndrome is more likely if onset of the feature is at a younger age.

fresh up
Innere Medizin



[1] Bei Patienten mit Komborditäten wird zur besseren Beurteilung des Ausmaßes des Cortisol-Exzesses weitere Diagnostik empfohlen: Plasma-ACTH, 24-h Urin auf freies Cortisol, Bedtime-Speichelcortisol)
[2] Operationsentscheidung maßgeblich vom Alter und Wunsch des Patienten abhängig
[3] Erwägung muss immer individuell erfolgen
[4] Nachsorge durch Endokrinologen für 2–4 Jahre

Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 158–161

Wann nach einem primären Hyperaldosteronismus suchen?

Table 2. Recommendations for primary aldosteronism (PA) screening in clinical setting

Hypertension and spontaneous or diuretic-induced hypokalemia
Hypertension and adrenal incidentaloma
BP above 150/100 on three separate measurements obtained on different days
Hypertension (BP ≥ 140/90) resistant to three conventional antihypertensive drugs (preferably including a diuretic)
Controlled BP (< 140/90) on four or more antihypertensive drugs
Hypertension and sleep apnea
Hypertension and a family history of early onset hypertension or cerebrovascular accident at a young age (< 40 years)
All hypertensive first-degree relatives of patients with PA

BP: blood pressure.

Arch Endocrinol Metab. 2017;61/3

Phäochromozytom – Symptome

Labordiagnostik:
- **Plasmametanephrine (2x)**
- **Ggf. Clonidin-Hemmtest**

- arterielle Hypertonie (> 95%)
- Cephalgien (80 - 95%)
- Schwitzen (65 - 70%)
- Tachykardien (60 - 70%)
- Blässe
- Zittern/Unruhe
- thorakale Schmerzen
- abdominelle Schmerzen
- Schwäche/Müdigkeit
- Gewichtsverlust

fresh up
Innere Medizin

KLUG ENTSCHEIDEN

. . . in der Endokrinologie

Negativ-Empfehlungen

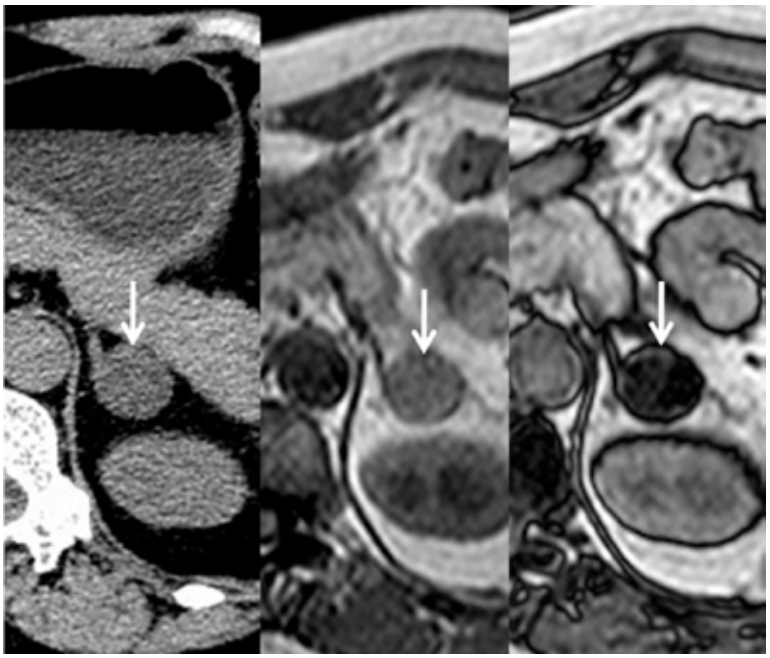
2. Bildgebende Verfahren sollen erst nach Sicherung einer hormonellen Erkrankung eingesetzt werden.

fresh up
Innere Medizin

Nebennieren – CT

fresh up Innere Medizin

Nebennieren – MRT



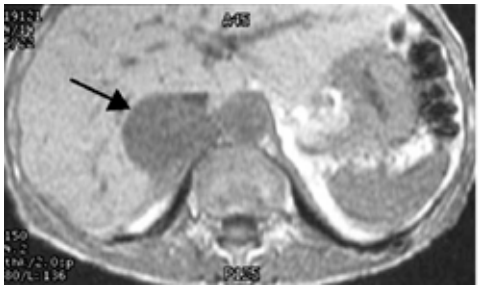
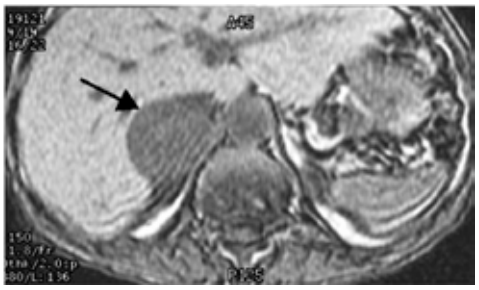
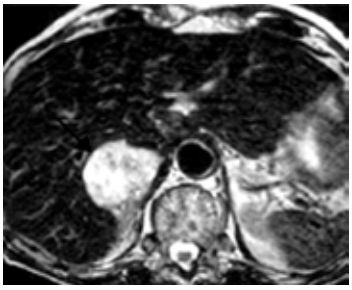
fresh up Innere Medizin

Cushing-Adenom

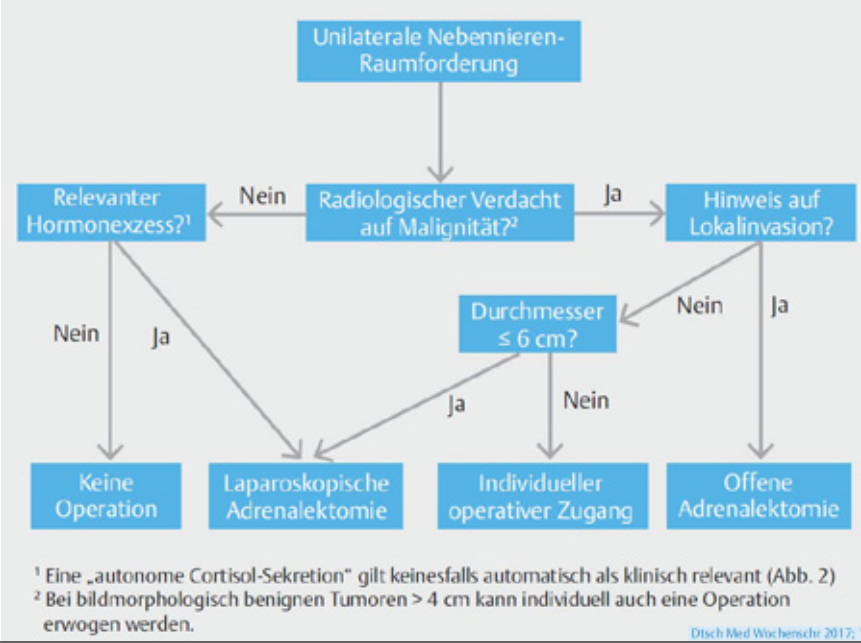
Br J Radiol 2016; **89**: 20151018.

fresh up
Innere Medizin

Phäochromozytom

fresh up
Innere Medizin



¹ Eine „autonome Cortisol-Sekretion" gilt keinesfalls automatisch als klinisch relevant (Abb. 2)
² Bei bildmorphologisch benignen Tumoren > 4 cm kann individuell auch eine Operation erwogen werden.

Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 158–161

fresh up
Innere Medizin

Nachsorge Nebennierenraumforderung

- Keine Nachsorge falls Größe <4cm, <10 HU und keine hormonelle Aktivität
- Patienten mit unklarer Raumforderung, die nicht operiert wurden, wird eine Folgebildgebung mittels nativem CT oder MRT nach 6 – 12 Monaten empfohlen
- Zeigt sich ein Wachstum > 20 % (bei mind. 5mm Durchmesserzunahme), führt dies dann (aber nur dann) zu einer Operationsempfehlung
- Eine endokrine Folgediagnostik beim Endokrinologen ist nur noch für die Patienten notwendig, bei denen eine (mögliche) autonome Cortisolsekretion diagnostiziert wurde oder wenn sich potenziell Cortisol-abhängige Komorbiditäten verschlechtern.

fresh up
Innere Medizin

Kasuistik

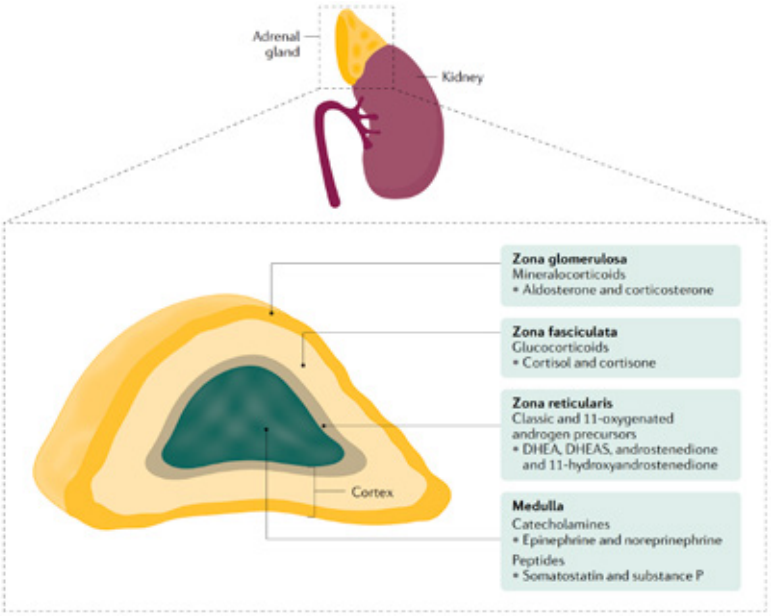
- 47-jährige Patientin
- ED Raumforderung der Nebenniere rechts 2013
- asymptomatisch
- Größenprogress 2018
- Therapie: OP; Histologie: Adenom

Nebenniere: M. Addison

https://www.jfklibrary.org/

fresh up
Innere Medizin

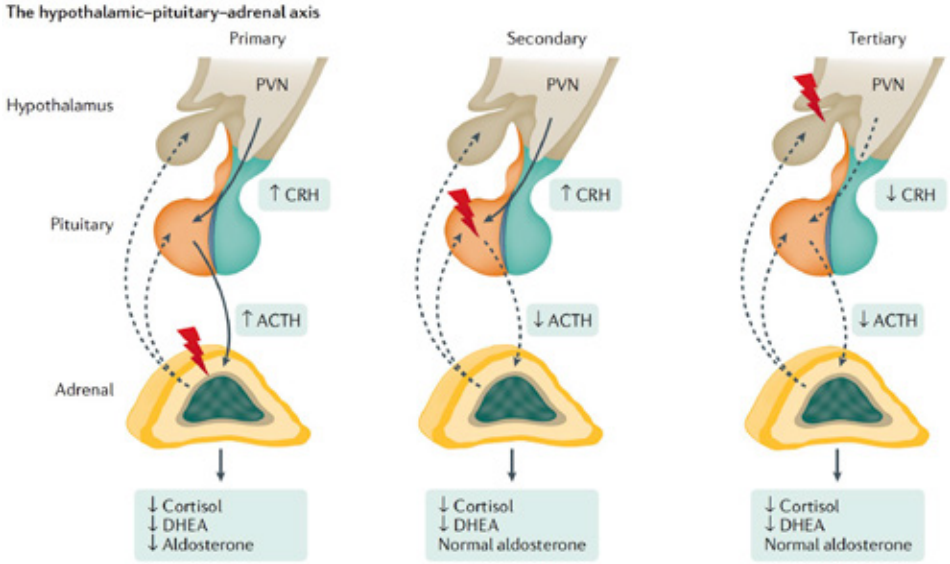
Nebenniere



NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS | Article citation ID: (2021) 7:19

fresh up
Innere Medizin

Nebenniere – Insuffizienz



NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS | Article citation ID: (2021) 7:19

M. Addison

- 80% aller primären NNR-Insuffizienzen sind durch eine Autoimmunadrenalitis verursacht.
- auch im Rahmen eines Polyendokrinen Autoimmunsyndroms
- 4-6 Erkrankungen/ 100.000 Einwohner

Addison – Klinik

- Schwäche und rasche Ermüdbarkeit, Antriebslosigkeit
- Pigmentierung der Haut/Schleimhäute/Handlinien/Narben
- Gewichtsverlust, Dehydratation
- Hypotonie, Orthostase
- Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen
- symptomarmer Verlauf, dann aber Addison-Krise bei OP, körperlicher Belastung, Infektionen, Verletzungen

fresh up
Innere Medizin

Häufige auslösende Faktoren bei Nebennierenkrisen und prozentuale Häufigkeit*

- gastrointestinaler Infekt (22–33 %)
- sonstige fieberhafte Infekte (17–24 %)
- Operationen (7–16 %)
- intensive körperliche Aktivität (7–8 %)
- psychischer Stress (4–6 %)

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 110 | Heft 51–52 | 23. Dezember 2013

fresh up
Innere Medizin

Addison – Labordiagnostik

- K+ erhöht, Na+ erniedrigt
- Kreatininanstieg
- Anämie, Eosinophilie, Hypoglykämie
- Cortisol im Serum (und im 24 h-Urin) erniedrigt
- ACTH erhöht
- Synacthen-Test: Cortisol steigt nach ACTH-Gabe nicht ausreichend an
- Nachweis von Nebennierenzell-Auto-AK

Addison – Therapie

- Notfallausweis
- Anpassung der Substitutionstherapie an Lebensumstände:
- fieberhafte Erkrankungen, Operationen: Steigerung auf 100 – 200 mg Hydrokortison
- Hydrocortison 10-15mg/m^2 KOF, z.B. 15-0-10 mg
- Mineralokortikoid: Fludrocortison 0,05 - 0,1 mg (Astonin H)

Therapiekontrolle:

- Normalisierung der Elektrolyte und Renin
- Normalisierung des Blutdrucks
- körperliches Wohlbefinden und Belastbarkeit (Muskelkraft)

KLUG ENTSCHEIDEN

... in der Endokrinologie

Negativ-Empfehlungen

5. Eine Hydrocortisontherapie bei substitutionspflichtigen Patienten soll in relevanten Stresssituationen nicht ohne Dosisanpassung bleiben.

fresh up
Innere Medizin

Osteoporose

fresh up
Innere Medizin

Osteoporose

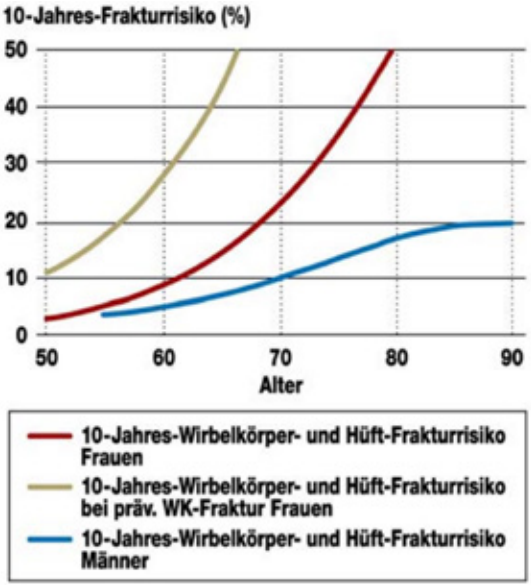
- **Die Inzidenz vertebraler Frakturen ist höher als die Inzidenz von Brustkrebs**
- **Die Lebenswahrscheinlichkeit einer Frau für eine Wirbelkörperfraktur beträgt 30%**

Folgen multipler Frakturen

- Schmerzen
- Kyphose und Größenverlust
- Eingeschränkte Mobilität und funktionelle Einbußen
- 20% erleiden innerhalb eines Jahres eine Folgefraktur
- Erhöhte Morbidität und Mortalität

fresh up
Innere Medizin

Osteoporose – Frakturisiken



Baum et al., DÄB 2009

fresh up
Innere Medizin

KLUG ENTSCHEIDEN

. . . in der Endokrinologie

1. Nach osteoporosetypischen Frakturen soll bei älteren Patienten in der Regel eine spezifische Osteoporosetherapie eingeleitet werden.

Positiv-Empfehlungen

Osteoporose – wichtige Punkte

- Vorbeugen
- „Case finding“
- Basisdiagnostik
- Therapie - allgemein
- Therapie - speziell
- Zusammenfassung

Osteoporose – Klinik

Baum et al., DÄB 2009

Osteoporose –Prophylaxe

TABELLE 1: GENERELLE EMPFEHLUNGEN FÜR EINE OSTEOPOROSE- UND FRAKTURPROPHYLAXE
(LANGFASSUNG KAPITEL 10)

Körperliche Aktivität, Stürze
Muskelkraft und Koordination risikoadaptiert, entsprechend dem funktionellen Status fördern, Immobilisation vermeiden, jährliche Sturzanamnese bei hohem Sturzrisiko: Ursachen- und Risikoabklärung, Therapie vermeidbarer Sturzursachen

Ernährung, Lebensstil

Body Mass Index (BMI) > 20 kg/m²

1000 mg Kalzium Gesamtzufuhr täglich, Kalzium-Supplemente nur, wenn Nahrungskalziumzufuhr zu gering

Bei einem hohen Sturz- und/oder Frakturrisiko und einer geringen Sonnenlichtexposition 800-1000 IE Vitamin D3 täglich oral (B)

Cave: Ausnahmen für die Empfehlungen zu Kalzium und Vitamin D3 gelten u. a. für den primären Hyperparathyreoidismus, Nierensteine, eine Hyperkalziurie und aktive granulomatöse Erkrankungen.

kein Nikotinkonsum (A)

Medikamenten-Überprüfung
Regelmäßige Überprüfung des Verhältnisses von Nutzen und Risiken Fraktur-begünstigender Medikamente: Antidepressiva (B), Antiepileptika (B), Glitazone (A), orale und inhalative Glukokortikoide (A), Neuroleptika (B), Orthostase auslösende Medikamente (B, Protonenpumpeninhibitoren, vor allem bei Langzeiteinnahme (B), sedierende Medikamente (B, bei L-Thyroxin-Einnahme: TSH > 0,3 mU/L bis auf spezifische Ausnahmen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (B)

DVO-Leitlinien 2017

Osteoporose – Diagnostik

TABELLE 2: EINE BASISDIAGNOSTIK WIRD EMPFOHLEN, WENN
das geschätzte 10-Jahres-Risiko für radiographische Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen 20% übersteigt oder bei unmittelbaren therapeutischen oder diagnostischen Konsequenzen, sofern Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet.
(LANGFASSUNG KAPITEL 8)

Frauen nach der Menopause und Männer bei:

Niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 2. Grades oder multiple Wirbelkörperfrakturen 1. Grades, sofern andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind
Klinisch manifeste niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades mit Deckplatteneinpression, sofern andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind (ohne Klinik: Einzelfallentscheidung)
Niedrigtraumatische nichtvertebrale Frakturen (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen)
Frauen ab 60, Männer ab 70
Endokrinologische Erkrankungen (Kapitel 5.2.1)
Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus (Kapitel 5.2.1.1)
Primärer Hyperparathyreoidismus (Kapitel 5.2.1.2)
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz (Kapitel 5.2.1.3)
Männlicher Hypogonadismus (Kapitel 5.2.1.4)
Subklinische und manifeste Hyperthyreose (Kapitel 5.2.1.5)
Diabetes mellitus Typ 1 (Kapitel 5.2.1.6)
Diabetes mellitus Typ 2 (Kapitel 5.2.1.7)
Rheumatologische Erkrankungen (Kapitel 5.2.2)
Rheumatoide Arthritis (Kapitel 5.2.2.1)
Spondylitis ankylosans (Kapitel 5.2.2.2)
Systemischer Lupus Erythematodes (Kapitel 5.2.2.3)

DVO-Leitlinien 2017

fresh up
Innere Medizin

Gastroenterologische Erkrankungen (Kapitel 5.2.3)
Zöliakie (Kapitel 5.2.3.1)
B-II-Magenresektion oder Gastrektomie (Kapitel 5.2.3.2)
Neurologische/Psychiatrische Erkrankungen (Kapitel 5.2.4)
Epilepsie und Antiepileptika (Kapitel 5.2.4.1)
Schizophrenie (Kapitel 5.2.4.2)
Apoplektischer Insult (Kapitel 5.2.4.3)
Alzheimer Erkrankung (Kapitel 5.2.4.4)
Morbus Parkinson (Kapitel 5.2.4.5)
Depression (Kapitel 5.2.4.6)
Andere Erkrankungen (Kapitel 5.2.5)
Herzinsuffizienz (Kapitel 5.2.5.1)
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Kapitel 5.2.5.2)
Alkohol und alkoholische Lebererkrankung (Kapitel 5.2.5.3)
Anorexia nervosa (Kapitel 5.1.10)
Rauchen und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) (Kapitel 5.1.10)
Frakturrisiken durch eine medikamentöse Therapie (Kapitel 5.3)
Hormonablative Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache (Kapitel 5.3.1)
Aromatasehemmer (Kapitel 5.3.2)
Eine bestehende oder geplante Therapie mit Glukokortikoiden ≥ 2.5 mg Prednisolonäquivalent über mehr als 3 Monate (Kapitel 5.3.3)
Hochdosierte Glukokortikoide inhalativ (Kapitel 5.3.3)
Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen) (Kapitel 5.3.4)
Medikamente, die Stürze begünstigen (Kapitel 5.3.5)
Antidepressiva (Kapitel 5.3.6)
Antiepileptika (Kapitel 5.2.4.1)
Opioide (Kapitel 5.3.8)
Protonenpumpenhemmer bei chronischer Einnahme (Kapitel 5.3.9)

DVO-Leitlinien 2017

fresh up
Innere Medizin

Frauen ab dem 70. Lebensjahr, Männer ab dem 80. Lebensjahr:
Basisdiagnostik generell empfohlen, soweit eine Entscheidung über geplante therapeutische Maßnahmen ansteht

[1] sofern Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet

DVO-Leitlinien 2017

Osteoporose Diagnostik

TABELLE 3: DIE BASISDIAGNOSTIK BESTEHT AUS
(LANGFASSUNG KAPITEL 9)

A. Anamnese, Klinischer Befund
Hinweise für Wirbelkörperfrakturen? Erfassung von Lokalisation und Intensität Frakturbedingter Schmerzen und funktioneller Einschränkungen
Hinweise für eine sekundäre Osteoporose oder ein Malignom?
Beurteilung von Muskelkraft und Koordination bei Patienten ab dem 70. Lebensjahr oder mit Anhaltspunkten für eine Einschränkung, geriatrisches Assessment (B)

B. Osteodensitometrie zur Optimierung der Frakturrisikobeurteilung und Prüfung der Indikation für eine medikamentöse Therapie. Standardverfahren DXA (LWS, Gesamtfemur, Femurhals)

C. Ggf. Röntgen/ andere Bildgebung bei klinischen Hinweisen zur Erfassung von Wirbelkörperfrakturen

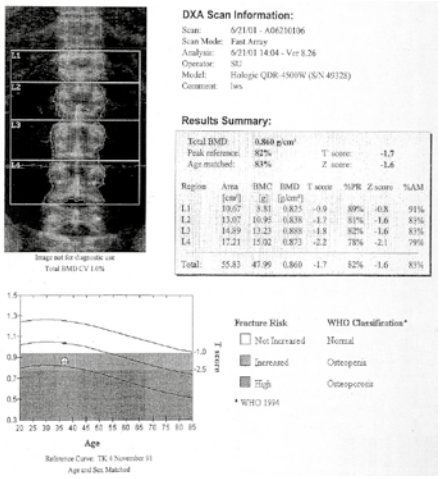
Cave: Frische Wirbelkörpereinbrüche sind in der Frühphase röntgenologisch oft nicht eindeutig nachweisbar (B).

D. Labor zur Erfassung laborchemisch fassbarer Risikofaktoren und sekundärer Osteoporosen, differentialdiagnostisch in Frage kommender anderer Osteopathien und von Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie (B)

Serumkalzium, Serumphosphat, (Serumnatrium fakultativ)
Kreatinin-Clearance
Alkalische Phosphatase, Gamma-GT
Blutbild, BSG / CRP, (Serumeiweißelektrophorese evtl. mit Immunfixation optional)
TSH
25-Hydroxyvitamin D3 als Einzelfallentscheidung (B), Testosteron bei Männern fakultativ (B), Knochen-umbau-Marker als Einzelfallentscheidung
Kalziumausscheidung im 24-h-Urin bei V.a. idiopathische Hyperkalziurie (0)
Kadmiumbestimmung im Urin bei V.a. erhöhte Kadmiumexposition (0)

DVO-Leitlinien 2017

DXA Knochendichtmessung



Osteoporose – Therapie

TABELLE 4.1.: GENERELLE INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROSETHERAPIE
(vergleiche Tabelle 4.2 und LANGFASSUNG KAPITEL 10)

1. Niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades oder multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades, wenn andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind, bei einem DXA T-Score < -2,0 an der LWS[1] oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score > -2,0
2. Niedrigtraumatische proximale Femurfraktur bei einem DXA T-Score < -2.0 an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score > -2.0

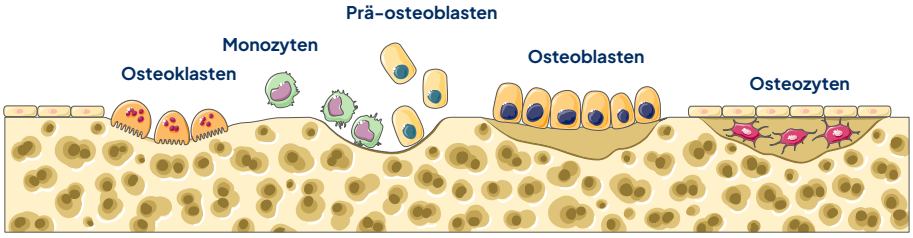
Bei typischen osteoporotischen radiologischen und/oder klinischen Aspekten von Wirbelkörperfrakturen bzw. proximalen Femurfrakturen kann in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden.

3. Bestehende oder geplante Therapie mit oralen Glukokortikoiden 7.5 mg Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate, wenn T-Score < -1.5 an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur (individuell auch bei T-Score > -1.5) oder niedrig-traumatische Wirbelkörperfrakturen oder multiple periphere Frakturen (Ein endogenes Cushing-Syndrom ist äquivalent zu bewerten)

[1] Mittlerer T-Score der messbaren Wirbel L1-L4

DVO-Leitlinien 2017

Osteoporose – Therapieprinzipen



Osteoporose – spezielle Therapie

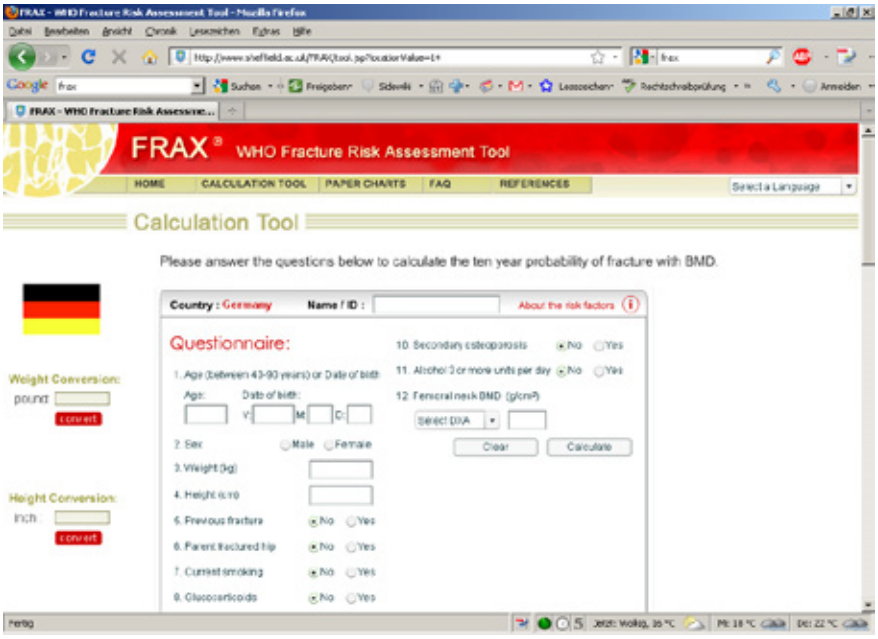
TABELLE 4.2.: INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROSETHERAPIE NACH RISIKOPROFIL in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren.[1]

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score >-2,0 nicht sicher belegt.)				
Frau	Mann [2]	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4, 0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

[1] Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden (siehe Langfassung).
[2] bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores

DVO-Leitlinien 2017

Ethnizität FRAX



Ethnizität – FRAX

Osteoporose – Therapie

TABELLE 6: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER OSTEOPOROSE *(LANGFASSUNG KAPITEL 10.5)* **Die spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweiligen Indikationen und Kontraindikationen sind zu beachten. Grundlage hierfür sind die jeweils aktuellen Fachinformationen.**
Bei Patienten mit parenteraler antiresorptiver Therapie Sicherstellung von täglicher Zufuhr von mindestens 1.000 mg Kalzium und ausreichende Versorgung mit Vitamin D3 (800-1.000 I.E.) (A).
Für die spezifische Therapie soll ein Präparat mit hoher Empfehlungsstärke verwendet werden (s. Tabelle) (A).
Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollen die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen (Kap 10.5.4 Langfassung), Kontraindikationen, die Kosten und die Einnahmemodalität berücksichtigt werden (A).

Bei **postmenopausalen Frauen,** die primär wegen vasomotorischer Symptome mit Östrogenen therapiert werden, ist mit Ausnahme sehr niedrig dosierter Präparate in der Regel keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie erforderlich. Wird aufgrund von postmenopausalen Beschwerden Tibolon eingenommen, ist auch hierdurch eine Senkung des Frakturrisikos zu erwarten.

fresh up
Innere Medizin

Osteoporose – Therapie

Belegte Wirksamkeit bei Frauen (für Männer generell geringere Evidenzlevel)	Weniger Wirbelkörper-Frakturen	Weniger peripher e	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat**	A	A	A
Teriparatid*,°	A	B	-
Östrogene*	A	A	A

* Besondere Einschränkungen bei Zulassung und Erstattungsfähigkeit beachten** Nach proximaler Femurfraktur Verabreichung nach Zeitintervall von 2 Wochen (A), Reduktion der Mortalität nach Femurfraktur
° Effektivere Frakturreduktion gegenüber oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen
Für die Osteoporosetherapie beim **Mann** sind Alendronat (10 mg tgl.), Risedronat (35 mg wöchentlich), Zoledronat **, Teriparatid und Denosumab zugelassen.

fresh up
Innere Medizin

Osteoporose – Zusammenfassung

- Osteoporose ist in Deutschland unterdiagnostiziert und untertherapiert
- Folgen: erhöhte Morbidität und Mortalität
- „Case finding“ und Erkennung von Grunderkrankungen wichtig
- Basisdiagnostik bestehend aus Anamnese, Labor, DXA, Röntgen/Frakturassessment mittels DXA
- Allgemeinmaßnahmen für die Therapie essentiell
- Ca/Vit. D und Bisphosphonate oral oder i.v. Standardtherapie

Primärer Hyperparathyreoidismus

Kasuistik

- 57-jährige Patientin
- **Labor**: geringe Hypercalciämie 2,61mmol/l (in der Rückschau seit Jahren), PTH 71 pg/ml (15-65)
- **Klinik**: Keine Beschwerden, keine Nephrolithiasis, keine Osteoporose

fresh up
Innere Medizin

KLUG ENTSCHEIDEN

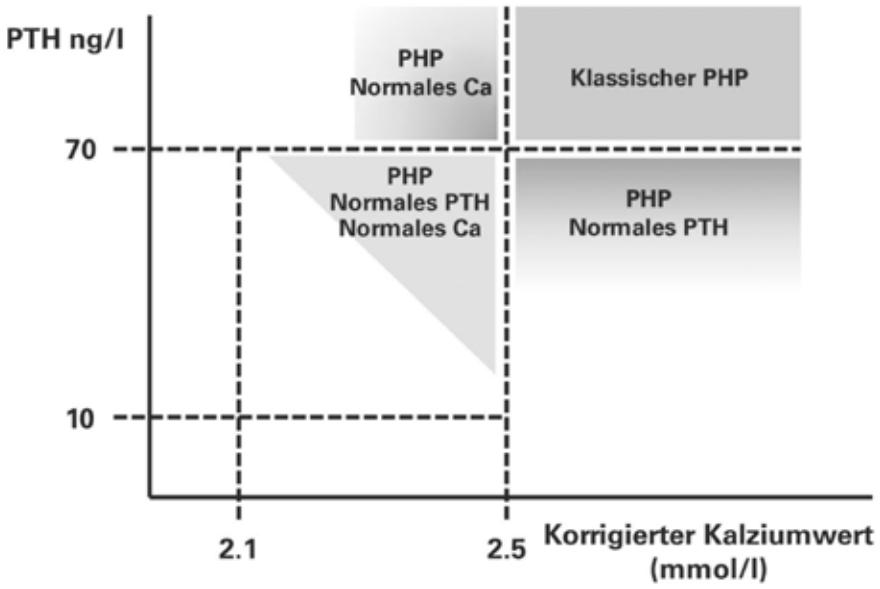
... in der Endokrinologie

Positiv-Empfehlungen

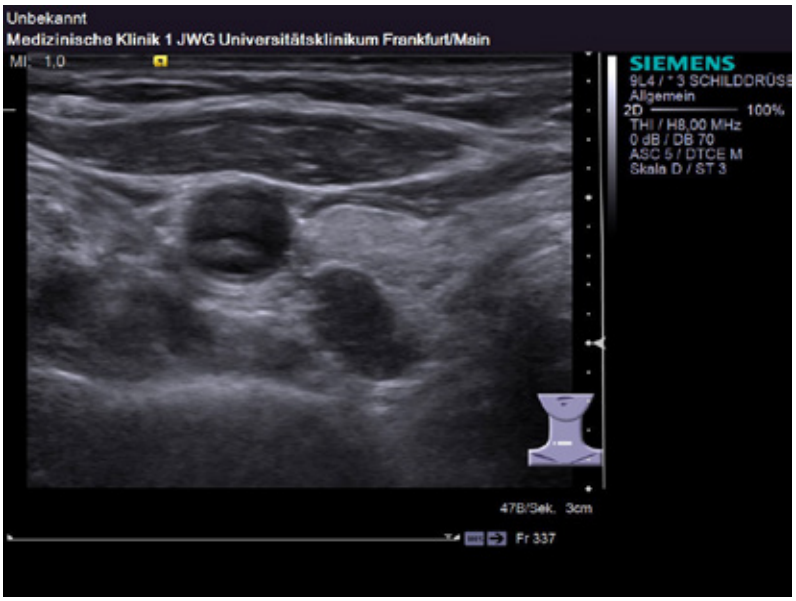
5. Jede unklare Hyperkalzämie soll abgeklärt werden.

fresh up
Innere Medizin

pHPT – Labor



NSD-Adenom Sonografie



pHPT – für wen OP?

A. **Surgery to be recommended if one of the following is present:**
   1. Serum calcium >1 mg/dL (0.25 mmol/L) above upper limit of normal
   2. Skeletal features:
      a. Fracture by VFA or vertebral X-ray
      or
      b. BMD by T-score ≤ –2.5 at any site
      or
   3. Renal features:
      a. eGFR or CrCl <60 cc/minute
      or
      b. Nephrocalcinosis or nephrolithiasis on X-ray, ultrasound, or other imaging modality
      c. Urinary calcium excretion >250 mg/day (women) or > 300 mg/day (men).*
   4. Age < 50

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 11, November 2022, pp 2391–2403.

pHPT – für wen OP?

B. **Surgery to be recommended if one of the following occurs in follow-up***
   1. Serum calcium consistently is measured >1 mg/dL (0.25 mmol/L) above upper limit of normal
   2. Fracture
   3. Kidney stone
   4. Significant reduction in BMD to a T-score of ≤ −2.5).
   5. Significant reduction in CrCl**

* Represents a change from prior international workshop guidelines,[1]

** For monitoring of renal function, the calculated CrCl is preferred over the estimate of eGFR.[137] Worsening kidney function that is thought to be clinically meaningful (e.g., a verified annual decline of 3 mL/min over several years to below 60 cc/min).

Abbreviations: CrCl, creatinine clearence; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PHPT, primary hyperparathyroidism.

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 11, November 2022, pp 2391–2403.

pHPT – ohne OP

A. **In patients who are not going to have surgery, the following nonsurgical approaches are reasonable:**
   1. Calcium intake should be consistent with nutritional guidelines.
   2. Vitamin D should be maintained at >30 ng/mL and < the laboratory reference range for upper limit of normal. Replacement should be cautious to prevent further increases in serum calcium concentration.
   3. When clinically indicated, to reduce serum calcium, cinacalcet is effective.
   4. When clinically indicated, to increase BMD, bisphosphonates or denosumab can be used.
   5. When clinically indicated, to lower serum calcium and increase BMD, bisphosphonates or denosumab *and* cinacalcet can be used.

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 11, November 2022, pp 2391–2403.

pHPT – ohne OP

B. **Monitoring for those who are not to undergo PTX**
In patients not undergoing parathyroid surgery, we recommend monitoring as follows:

1. Serum calcium and 25-OH-D concentrations: annually
2. Skeletal:
   a. Three-site DXA every 1 or 2 years
   b. Vertebral X-ray, VFA, or TBS if clinically indicated
3. Renal:
   a. CrCl (a creatinine clearance is preferred over eGFR), annually
   b. Abdominal imaging (X-ray, CT, or ultrasound) if clinically indicated

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; PTX, parathyroidectomy; TBS, trabecular bone score; VFA, vertebral fracture assessment.

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 11, November 2022, pp 2391–2403.

Kasuistik

- 57-jährige Patientin
- **Labor**: geringe Hypercalciämie 2,61mmol/l (in der Rückschau seit Jahren), PTH 71 pg/ml (15-65)
- **Klinik**: Keine Beschwerden, keine Nephrolithiasis, keine Osteoporose
- **Befunde**: DXA T-Score Femur -1,9, Ca-Ausscheidung 24h Urin 190mg/d, Sonografie Nieren: keine Nephrolithiasis
- **Diagnose**. Asymptomatischer primärer Hyperparathyreoidismus
- **Therapie**: konservativ, Kontrolle alle 6-12 Monate