

Venenthrombose u. Lungenembolie

Die perioperative Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Eingriffen

S. Eichinger, P. A. Kyrle

Eu J Med Res 2004

Univ. Klinik für Innere Medizin I, Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie,
Wien, Österreich

Abstract: Ohne entsprechende Prophylaxe zählt die venöse Thromboembolie (VTE) zu den häufigsten Komplikationen bei Patienten nach Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperationen oder mit hüftgelenksnahen Frakturen. In den meisten Fällen lösen sich diese VTE von selbst ohne weitere klinische Komplikationen auf. Da aber derzeit eine Vorhersage, welcher Patient nun eine symptomatische VTE bekommen wird und bei welchem Patienten die VTE asymptomatisch bleibt, nicht möglich ist, sollte jeder Patient nach einem großen orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten eine primäre Thromboseprophylaxe erhalten. Verschiedene pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe wurden untersucht. Im Hinblick auf die pharmakologische Thromboseprophylaxe wurde unfraktioniertes Heparin (UFH) mittlerweile praktisch vollkommen durch niedermolekulares Heparin (NMH) in der perioperativen Thromboseprophylaxe ersetzt. Die Verwendung von Acetylsalicylsäure in der Thromboseprophylaxe bei Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wird nicht empfohlen. Der optimale Beginn der Thromboseprophylaxe kann mit 2 Stunden präoperativ oder 6 – 8 Stunden postoperativ festgelegt werden. Eine verlängerte Dauer der Thromboseprophylaxe (länger als 7 – 10 Tage nach der Operation) wird für Hochrisikopatienten empfohlen. Neue Antithrombotika, wie z.B. Fondaparinux oder Ximelagatran, führen im Vergleich zu NMH (Enoxaparin) zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für asymptomatische, nicht aber für symptomatische, VTE. In Zusammenschau mit anderen möglichen Nebenwirkungen (z.B. höheres Blutungsrisiko) bleibt der Stellenwert dieser neuen Antithrombotika in der Thromboseprophylaxe bei Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten offen.

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist – falls keine entsprechende Prophylaxe durchgeführt wird – eine häufige Erkrankung. Bei Patienten mit Kniegelenksersatzoperationen ist das Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) höher als bei Patienten nach Hüftgelenksersatzoperationen. Patienten mit hüftgelenksnahen Frakturen hingegen weisen das höchste Risiko für eine Pulmonalembolie auf (4-7%). In den meisten Fällen lösen sich diese VTE von selbst ohne weitere klinische

Komplikationen auf. Es gibt jedoch Patienten, die Symptome einer VTE entweder aufgrund eines venösen Verschlusses oder aufgrund einer Embolisation bekommen. Einige Risikofaktoren für symptomatische VTE wurden identifiziert (z. B. längere Bettlägerigkeit, Übergewicht, früher stattgehabte VTE, Malignom [1]). Da eine Vorhersage, welcher Patient nun eine symptomatische VTE bekommen wird und bei welchem Patienten die VTE asymptomatisch bleibt, nicht möglich ist, sollte jeder Patient nach einem großen orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten eine primäre Thromboseprophylaxe erhalten.

In der Vergangenheit wurden verschiedene pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe untersucht. Die Einführung von Heparin hat jedoch die pharmakologische Thromboseprophylaxe revolutioniert. Mittlerweile wurde unfractioniertes Heparin (UFH) praktisch vollkommen durch niedermolekulares Heparin (NMH) in der perioperativen Thromboseprophylaxe ersetzt.

NMH vs UFH

Hüftgelenkersatzoperation

Verglichen mit niedrig dosiertem UFH (5.000 IU s.c. 3x tgl.) erwies sich NMH als effektiver in der Thromboseprophylaxe und als zumindest ebenso sicher bei Patienten nach Hüftgelenkersatzoperation [2]. NMH (Enoxaparin 30 mg s.c. 2x tgl.) wurde auch mit UFH (7.000 IU s.c. 2x tgl., beginnend 12 – 24 Stunden postoperativ) untersucht [3]. Die Inzidenz der TBVT war zwischen NMH und UFH vergleichbar (19 % bzw. 23 %; $p > 0,2$), die Anzahl an Blutungskomplikationen bei Patienten, die NMH erhielten, war jedoch geringer (5,1 % bzw. 9,3 % an großen und mittleren Blutungskomplikationen; $p < 0,05$). Auch im Vergleich zu einer PTT-adjustierten UFH-Therapie erwies sich die Thromboseprophylaxe mit NMH als zumindest gleich effektiv [4] oder sogar besser bei Patienten nach Hüftgelenkersatzoperation [5].

Kniegelenkersatzoperation und hüftgelenksnahe Frakturen

Die Anzahl der Studien, in denen NMH zur Thromboseprophylaxe bei Patienten nach Kniegelenkersatzoperationen oder mit hüftgelenksnahen Frakturen untersucht wurde, ist generell gesehen sehr beschränkt. Bei Patienten nach Kniegelenkersatzoperationen war NMH im Vergleich zu intermittierender pneumatischer Kompression der unteren Extremitäten signifikant effektiver [6, 7]. In nur einer einzigen Studie wurde NMH (Enoxaparin) direkt mit niedrig dosiertem UFH verglichen [8]. In dieser und in einer zweiten Studie, in der nur niedrig dosiertes UFH für die Thromboseprophylaxe untersucht wurde, zeigte sich nur eine geringe Reduktion

des Risikos für TBVT (25 % relative Risikoreduktion für proximale TBVT), weshalb niedrig dosiertes UFH für die Thromboseprophylaxe bei Patienten nach Kniegelenkersatzoperation nicht empfohlen wird.

Tabelle 1. Risikokategorien für venöse Thromboembolien (VTE).

Gerignes Risiko

Kleinere chirurgische Eingriffe, Patienten < 40 Jahre, keine zusätzlichen Risikofaktoren*

Risiko einer Unterschenkelvenenthrombose2%
Risiko einer proximalen Venenthrombose0-4%
Risiko einer Pulmonalembolie0-2%

Mittleres Risiko

Kleinere chirurgische Eingriffe + zusätzliche Risikofaktoren*, oder mittlerer chirurgischer Eingriff, Patienten 40-60 Jahre, keine zusätzlichen Risikofaktoren*, oder

großer chirurgischer Eingriff, Patienten 40-60 Jahre, keine zusätzlichen Risikofaktoren*

Risiko einer Unterschenkelvenenthrombose10-20%
Risiko einer proximalen Venenthrombose2-4%
Risiko einer Pulmonalembolie1-2%

Erhöhtes Risiko

mittlerer chirurgischer Eingriff, Patienten 40-60 Jahre + zusätzliche Risikofaktoren*, oder

großer chirurgischer Eingriff, Patienten > 40 Jahre oder zusätzliche Risikofaktoren*

Risiko einer Unterschenkelvenenthrombose20-40%
Risiko einer proximalen Venenthrombose4-8%
Risiko einer Pulmonalembolie2-4%

Hohes Risiko

Großer chirurgischer Eingriff, Patienten > 40 Jahre + zusätzliche Risikofaktoren*, oder Hüft-oder Kniegelenkersatzoperation, Operation einer Hüftfraktur, oder großes Trauma, Verletzung des Rückenmarks

Risiko einer Unterschenkelvenenthrombose40-80%
Risiko einer proximalen Venenthrombose10-20%
Risiko einer Pulmonalembolie4-10%

* einschließlich fortgeschrittenes Alter, stattgehabte VTE, Übergewicht, Herzinsuffizienz, Lähmung, Thrombophilie (z.B., Antithrombin Mangel)

In zwei Studien wurde niedrig dosiertes UFH in der Thromboseprophylaxe bei Patienten mit hüftgelenksnahen Frakturen untersucht, aber in nur einer Studie wurde ein direkter Vergleich mit NMH durchgeführt [10]. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten eine 44 %ige Reduktion des relativen Risikos für TBVT nach Operation hüftgelenksnaher Frakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe [10, 11]. Ein Unterschied in den Blutungskomplikationen zwischen NMH und niedrig dosiertem UFH wurde nicht beobachtet [10]. In einer Studie, in der NMH in zwei verschiedenen Dosierungen bei Patienten nach hüftgelenksnahen Frakturen untersucht wurde, zeigte sich ebenso eine Verminderung des relativen Risikos für TBVT [12].

NMH vs Vitamin K-Antagonisten

Hüftgelenksoperation

Die Effektivität und Sicherheit von NMH (Tinzaparin, Ardeparin, Dalteparin) im Vergleich zu Warfarin oder Acenocoumarol (INR 2.0 – 3.0) wurde in vier randomisierten Studien bei Patienten nach Hüftgelenkersatzoperation untersucht [13]. Die postoperativ begonnene Gabe von 1- bis 2x tgl. NMH war ebenso effektiv wie Vitamin K-Antagonisten (Tabelle 2). Die Rate an schweren Blutungskomplikationen war in beiden Gruppen gering.

Wenn NMH (Dalteparin) in kurzem zeitlichem Abstand zur Operation (6 – 8 Stunden postoperativ) begonnen wurde, erwies sich diese Therapie als effektiver als Warfarin bei einer geringen Rate an Blutungskomplikationen [15]. Im Vergleich zu Warfarin war auch die Inzidenz von symptomatischen TBVT niedriger, wenn NMH postoperativ begonnen wurde (1.5% vs 4.4%; $p = 0.02$ [15]). In einer Metaanalyse von fünf Studien, in denen NMH mit Vitamin K-Antagonisten verglichen wurde, kam es bei 20.7% der Patienten, die Vitamin K-Antagonisten erhielten, und bei 13.7% der Patienten, die NMH erhielten, zum Auftreten einer TBVT. Proximale TBVTs traten bei 4.8% bzw. 3.4% der Patienten auf. Die Rate an schweren Blutungen betrug 3,3% bei den mit Vitamin K Antagonisten behandelten Patienten und 5,3% bei denjenigen, die NMH erhielten [2].

Kniegelenkersatzoperation

In vier randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass NMH (Ardeparin, Tinzaparin, Enoxaparin oder Nadroparin) effektiver im Vergleich zu Warfarin oder Acenocoumarol ist [13, 14, 16, 17]. In einer Analyse von 6 Studien, in denen NMH mit Vitamin K-Antagonisten verglichen wurde, kam es bei 31.5 % der Patienten, die mit NMH behandelt wurden, und bei 46.2 % der Patienten mit Vitamin K-Antagonisten zum Auftreten einer TBVT. Die Rate an proximalen TBVTs betrug 10,2 %

Tabelle 2. NMH im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten (INR 2.0-3.0) bei Hüft-und Kniegelenkersatzoperation.

	NMH vs. Vitamin K-Antagonisten	TBVT gesamt n/n (%)	Prox. TBVT n/n (%)	Schwere Blutung n/n (%)
Hüftgelenkersatzoperation				
Hull 1993 [13]	Tinzaparin 75 IE/kg sc 1x tgl. vs Warfarin	69/332 (21) 79/340 (23)	16/332 (5) 13/340 (4)	11/398 (2.8) 6/397 (1.5)
RD Heparin Arthroplasty Group 1994 [14]	Ardeparin 50 IE/kg sc 2x tgl. vs Ardeparin 90 IE/kg sc 1x tgl. vs Warfarin	2/178 (7) 22/171 (13) 20/174 (11)	5/178 (3) 12/178 (7) 11/178 (6)	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Hull 2000 [15]	Dalteparin 2500/IE prä/postop., dann 5000 IE 2x tgl. vs Dalteparin 2500 IE postop., dann 5000 IU 1x tgl. vs Warfarin postop. beginnend	37/337 (11) 44/336 (13) 81/338 (24)	3/354 (0.8) 3/358 (0.8) 11/363 (3)	10/496 (2) 5/487 (1) 8/489 (1.6)
Hamulyak 1995 [16]	Nadroparin 60 IE/kg sc 1x tgl. vs Acenocoumarol	27/195 (14) 27/196 (14)	12/195 (6) 9/196 (5)	3/195 (1) 7/196 (3.6)
Kniegelenkersatzoperation				
Hull 1993 [13]	Tinzaparin in 75 IE/kg sc 1x tgl. vs Warfarin	116/258 (45) 152/277 (55)	20/258 (8) 34/277 (12)	9/317 (2.8) 3/324 (0.9)
RD Heparin Arthroplasty Group 1994 [14]	Ardeparin 50 IE/kg sc 2x tgl. vs Ardeparin 90 IE/kg sc 1x tgl. vs Warfarin	37/150 (25) 41/149 (28) 60/147 (41)	9/150 (6) 7/149 (5) 15/147 (10)	25/381 (7) 20/389 (5) 21/403 (5)
Hamulyak 1995 [16]	Nadroparin 60 IE/kg sc 1x tgl. vs Acenocoumarol	16/65 (25) 23/61 (38)	5/65 (8) 6/61 (10)	2/65 (3) 1/61 (1)
Leclerc 1996 [17]	Enoxaparin 30 mg sc 2x tgl. vs Warfarin	76/206 (37) 109/211 (52)	24/206 (12) 22/211 810)	7/336 (2) 6/334 (2)

bzw. 6,7 %. Diese Studien zeigten aber auch einen leichten Anstieg in der Rate schwerer Blutungskomplikationen (0,9 % vs 2,8 %) oder an Blutverlust und Transfusionsbedarf bei den Patienten, die NMH erhielten [2].

Hüftgelenksnahe Frakturen

Derzeit liegen keine Studien vor, in denen NMH direkt mit Vitamin K-Antagonisten in der Thromboseprophylaxe nach Operationen hüftgelenksnaher Frakturen verglichen wurde. Eine Studie, in der ein niedermolekulares Heparinoid (Orgaran) untersucht wurde, zeigte, dass Warfarin im Vergleich zu dem Heparinoid weniger effektiv in der Thromboseprophylaxe bei dieser Patientengruppe war (Inzidenz an TBVT 21 % bzw. 7 % [18]).

Auch wenn die Therapie mit Vitamin K Antagonisten früh begonnen wird (am Abend vor der Operation oder sobald als möglich postoperativ), wird eine INR im therapeutischen Bereich meist nicht vor dem dritten postoperativen Tag erreicht. Darüber hinaus bedingen die Überwachung der INR sowie zahlreiche Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten beträchtliche Nachteile der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten.

NMH vs Fondaparinux

Fondaparinux (Arixtra®) ist eine Pentasaccharid, das zu einer selektiven und reversiblen Hemmung von Faktor Xa führt. Diese Hemmung von Faktor Xa wird durch eine Konformationsänderung des Antithrombin herbeigeführt, wodurch die anti-Faktor Xa Aktivität von Antithrombin verstärkt wird [19]. In einer Metaanalyse von vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien (Pentamax, Petifra, Pentaclon 2000, Ephesus) bei 7.344 Patienten nach Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperationen oder Operationen wegen hüftgelenksnahen Frakturen [20 – 23] konnte eine 55,2%ige Reduktion des relativen Risikos für postoperative asymptotische VTE im Vergleich zu Enoxaparin unter Fondaparinux (2,5 mg s.c. 1x tgl., Beginn 6 Stunden nach der Operation) gezeigt werden [24]. Die kumulative Inzidenz der VTE in der Fondaparinuxgruppe betrug 6,8% und in der Enoxaparingruppe 13,7%. Die Inzidenz symptomatischer VTE am Tag 11 war gering und unterschied sich nicht zwischen den mit Fondaparinux behandelten Patienten (0,6%) und denen, die Enoxaparin erhielten (0,4%; $p = 0,2$). Im Vergleich zu Enoxaparin traten unter Fondaparinux jedoch häufiger schwere Blutungen auf (1,7% bzw. 2,7%; $p = 0,008$). Fondaparinux wurde für die Prophylaxe der VTE bei Patienten nach Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen oder nach Operation hüftgelenksnaher Frakturen in Europa und in den USA zugelassen.

NMH vs Ximelagatran

Melagatran (Exanta®) ist ein direkter Thrombininhibitor, der eine günstige und vorhersagbare Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nach intravenöser und subkutaner Gabe aufweist [25]. Ximelagatran (Exanta®) ist die orale Form des aktiven Wirkstoffs Melagatran und hat eine Bioverfügbarkeit von ungefähr 20 %. Ximelagatran wird rasch absorbiert und in die aktive Form Melagatran biokonvertiert. Die Halbwertszeit von Melagatran beträgt ungefähr drei Stunden, weshalb eine 2x tägliche orale Gabe von Ximelagatran notwendig ist. Eine Überwachung der Intensität der Therapie ist nicht notwendig. In einer in Nordamerika durchgeführten Studie bei 1.838 Patienten nach Hüftgelenkersatzoperation betrug die kumulative Inzidenz von VTE bei Patienten, die NMH (Enoxaparin) s.c. 30 mg 2x tgl. erhielten, 4,6% und war signifikant niedriger als bei den Patienten, die Melagatran (24 mg p.o. 2x tgl.) erhielten (7,9%) [26]. Im Vergleich dazu konnten drei europäische Studien (Methro II, Methro III, Express) eine zumindest gleich hohe oder sogar höhere Effektivität von Ximelagatran im Vergleich zu NMH bei großen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten zeigen [27 – 29]. Unterschiede im Studiendesign sind eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse. Im Vergleich zur nordamerikanischen Studie wurden die Patienten in den europäischen Studien mit einer Kombination aus subkutaner, gefolgt von einer oralen Gabe von Melagatran (24 mg p.o. 2x tgl.) behandelt. Darüberhinaus war die Dosis von NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. 1x tgl.) in den europäischen Studien niedriger. Eine Metaanalyse der europäischen Studien zeigt, dass eine Behandlung mit dem Studiendesign der Express-Studie (2.724 Patienten nach Hüftgelenkersatz- oder Kniegelenkersatzoperation) die günstigsten Ergebnisse erbrachte [29]. In dieser Studie erhielten die Patienten 2 mg Melagatran s.c. unmittelbar vor der Operation gefolgt von 3 mg s.c. am Abend nach der Operation und im Anschluss daran Ximelagatran 24 mg p.o. 2x tgl. Im Vergleich zu Enoxaparin (40 mg s.c. 1x tgl.), das 12 Stunden präoperativ begonnen wurde, ergab sich eine signifikante Reduktion der Rate an venösen Thromboembolien bei den mit Ximelagatran behandelten Patienten (20,3 % bzw. 26,6 %; $p < 0,0001$). Allerdings kam es in der mit Ximelagatran behandelten Patientengruppe häufiger zum Auftreten von Blutungskomplikationen (3,1% bzw. 1,2%; $p < 0,001$).

Beginn der Antikoagulation

In Europa wird die Thromboseprophylaxe üblicherweise präoperativ (z. B. NMH @ 5.000 IU s.c. 1x tgl.) begonnen. In Nordamerika wird der postoperative Beginn der Thromboseprophylaxe hingegen bevorzugt (z. B. NMH @ 3.000 IU s.c. 2x tgl.). In einer einzigen randomisierten, doppelblinden Studie bei Patienten nach Hüftge-

Bei Patienten nach Hüftgelenksersatzoperationen gibt es eine Anzahl von randomisierten, doppelblinden Studien, in denen gezeigt wurde, dass eine Thromboseprophylaxe mit NMH für die Dauer von 27 – 35 Tage mit einer signifikanten Reduktion der Inzidenz an tiefen Beinvenenthrombosen einhergeht. Diese Studien und eine Metaanalyse legen eine Thromboseprophylaxe für die Dauer von 28 – 42 Tage nach der Operation nahe [15, 32 – 35]. In zwei verschiedenen Metaanalysen konnte eine signifikante Verhinderung an TBT oder Pulmonalembolien durch Verabreichung von NMH im Vergleich zu Placebo ohne einen Anstieg an schweren Blutungskomplikationen nachgewiesen werden

Die Thromboseprophylaxe erstreckt sich üblicherweise auf die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes (ca. 7 – 14 Tage). In der letzten Zeit hat sich die Dauer des stationären Aufenthaltes jedoch oftmals auf unter 5 Tage verkürzt. Die optimale Dauer der Thromboseprophylaxe ist nach wie vor nicht geklärt.

Dauer der Thromboseprophylaxe

lenksersatzoperationen wurden drei verschiedene Arten der Thromboseprophylaxe direkt verglichen: Dalteparin 2.500 E innerhalb von 2 Stunden präoperativ begonnen gefolgt von 2.500 E 4–6 Stunden postoperativ gefolgt von 5.000 E 2x tgl. be- ginnend am nächsten Tag; Warfarin beginnend am Abend nach der Operation (NR 2 – 3) [15]. Die Thromboseprophylaxe wurde im Durchschnitt für 6 Tage durchge- führt. TBTs traten bei 11 %, 13 % und 24 % in der Gruppe mit präoperativem Dalteparin, postoperativem Dalteparin bzw. Warfarin auf. Proximale TBT traten bei 0,8% bzw. 3% auf. Bei 8,9%, 6,6% und 4,5% der Patienten kam es zum Auftre- ten von schweren Blutungen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der frühe postoperative Beginn von NMH effektiver in der Verhinderung TBTs einschließ- lich proximaler TBTs war im Vergleich zu Warfarin, ohne dass es zu vermehrtem Auftreten von schweren Blutungskomplikationen kam. Durch den präoperativen Beginn konnte die Effektivität im Vergleich zum postoperativen Beginn nicht ver- bessert werden. Es kam jedoch zu einem Anstieg in der Häufigkeit von schweren Blutungskomplikationen. Eine Metaanalyse von Patienten nach Hüftgelenksersatz- operationen zeigte, dass der Beginn der NMH Prophylaxe entweder innerhalb von 2 Stunden präoperativ oder 4 – 6 Stunden postoperativ mit einer Vermeidung der Inzidenz an proximalen TBT im Vergleich zu einem Beginn 12 – 48 Stunden post- operativ einhergeht [13]. In einer weiteren Übersichtsarbeit über den Beginn der Thromboseprophylaxe bei Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten zeigte ebenfalls, dass der optimale Beginn für die Thrombo- seprophylaxe mit NMH zwischen 2 Stunden präoperativ und 6 – 8 Stunden post- operativ liegt [31].

Um die optimale Dauer der Thromboseprophylaxe mit Fondaparinux zu untersuchen, wurde eine Placebo-kontrollierte Studie (Penthifra-plus) bei 656 Patienten nach Hüftgelenkersatzoperation durchgeführt [38]. Verglichen mit Patienten, die eine einwöchige Thromboseprophylaxe erhielten, war die Inzidenz an phlebographisch gesicherten VTE in der über 28 Tage behandelten Patientengruppe signifikant niedriger (35% vs 1.4%). Darüber hinaus kam es auch zu einer signifikanten Reduktion in der Häufigkeit des Auftretens symptomatischer VTE in der über 28 Tage behandelten Patientengruppe (2,7% vs 0,3%; $p = 0,02$), ohne dass es zu einem Anstieg klinisch relevanter Blutungskomplikationen kam. Fondaparinux ist für die längere Thromboseprophylaxe bei Patienten nach Hüftgelenksfraktur zugelassen.

Ob Patienten nach Kniegelenkersatzoperationen von einer über 10 Tage hinausgehenden Thromboseprophylaxe profitieren, ist unklar. In einer Metaanalyse konnte kein sicherer Benefit für diese Patienten durch eine zusätzliche Thromboseprophylaxe für die Dauer von 3 – 6 Wochen gezeigt werden [36].

Andere thromboprophylaktische Maßnahmen

Nicht pharmakologische thromboprophylaktische Maßnahmen, wie Stützstrümpfe, intermittierende pneumatische Kompression und Frühmobilisation, gehen mit einer 6 – 60 %igen Reduktion des Risikos an TBVTs einher. Diese Maßnahmen können vor allem distale Thrombosen verhindern, haben aber wenig Effekt auf proximale TBVTs.

Im Vergleich zur Allgemeinanästhesie ist die Inzidenz an postoperativen TBVT bei Patienten nach Hüftgelenkersatzoperationen oder hüftgelenksnahen Frakturen unter rückenmarksnaher Anästhesie signifikant geringer [39 – 41]. Das absolute Risiko für VTE ist aber nach wie vor hoch, so dass zusätzliche primäre thromboprophylaktische Maßnahmen trotzdem notwendig sind.

Im Hinblick auf pharmakologische thromboprophylaktische Maßnahmen bei Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten erwies sich niedrig dosiertes UFH oder Acetylsalicylsäure effektiver als keine Prophylaxe, war aber weniger effektiv als andere Maßnahmen. In der Pulmonary Embolism Prevention Studie (PEP) wurden 13.356 Patienten nach hüftgelenksnaher Fraktur in zwei Arme randomisiert: Acetylsalicylsäure 160 mg oder Placebo [42]. 18 %, 26 % und 30 % der Patienten erhielten zusätzlich eine Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem UFH, NMH oder Stützstrümpfen. In der Patientengruppe, die Acetylsalicylsäure erhielten, kam es zu einer signifikanten Verminderung sowohl von tödlichen Pulmonalembolien als auch TBVTs. Allerdings kam es in der mit Acetylsalicylsäure behandelten Patientengruppe zu einer signifikanten Zunahme an Blutungen aus dem Operationsgebiet und gastrointestinalen Blutungen.

Hirudin ist ein direkter Thrombininhibitor. In einer multizentrischen Studie wurden 2.079 Patienten nach Hüftgelenkersatzoperation in zwei Arme randomisiert: rekombinantes Hirudin (Desirudin, beginnend 30 min. vor der Operation) oder NMH (Enoxaparin, beginnend am Abend vor der Operation [43]). Bei den mit Hirudin behandelten Patienten war die Rate an TBVT signifikant niedriger im Vergleich zu der mit NMH behandelten Patientengruppe (18,4% vs 25,5%). Ebenso kam es zu einer signifikanten Reduktion im Auftreten von proximalen TBVT (4,5% vs 7,5%). Die Ursache für die besseren Ergebnisse mit Hirudin können einerseits in einer verbesserten Wirksamkeit der Substanz oder im Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis (innerhalb von 30 min.) zu suchen sein. Ein Unterschied in den Blutungskomplikationen zwischen den zwei Behandlungsgruppen war nicht zu sehen. Bei Patienten, die wegen hüftgelenksnahen Frakturen operiert wurden, erwies sich das Heparinoid Danaparoid als effektiver als Acetylsalicylsäure bei einem niedrigen Blutungsrisiko (2%) [44].

Die Effektivität und Sicherheit von Vena cava-Filtern im direkten Vergleich mit anderen thromboprophylaktischen Maßnahmen wurde nie untersucht. Bei Patienten mit akuter TBVT konnte die Inzidenz an Pulmonalembolien, aber nicht die Mortalität in der Patientengruppe mit Vena cava-Filtern gesenkt werden [45]. Im weiteren Beobachtungszeitraum hatten die Patienten mit Vena cava-Filter jedoch signifikant häufiger rezidivierende TBVT. Überträgt man diese Daten auf Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten, ist eine Vena cava-Filterimplantation nicht empfehlenswert.

Zusammenfassung

1. Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten haben ein sehr hohes Risiko für VTE und sollten deshalb eine Hochrisikothromboseprophylaxe erhalten.
2. Bei Patienten nach Hüftgelenkersatzoperation wird eine Thromboseprophylaxe mit NMH (@ 5.000 IE s.c. tgl.) empfohlen. Als Alternative können Vitamin K-Antagonisten (INR 2,0 – 3,0) gegeben werden.
3. Patienten nach Kniegelenkersatzoperation sollten eine Thromboseprophylaxe mit NMH (@ 5.000 IE s.c. tgl.) erhalten. Im Allgemeinen ist die Thromboseprophylaxe bei diesen Patienten weniger effektiv und das Risiko für TBVT ist trotz primärer Thromboseprophylaxe hoch.
4. Patienten nach Operationen hüftgelenksnaher Frakturen sollten eine Thromboseprophylaxe mit NMH (@ 5.000 E s.c. tgl.) erhalten. Als Alternative können Vitamin K-Antagonisten (INR 2,0 – 3,0) gegeben werden.
5. Die Thromboseprophylaxe sollte 2 Stunden präoperativ oder 6 – 8 Stunden postoperativ begonnen werden.

6. Die Verwendung von Acetylsalicylsäure in der Thromboseprophylaxe bei Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten ist nicht empfehlenswert, da andere Maßnahmen wesentlich effektiver sind.
7. Eine zusätzliche Prophylaxe mit Stützstrümpfen oder intermittierender pneumatischer Kompression kann einen zusätzlichen Benefit bedeuten.
8. Die optimale Dauer der Thromboseprophylaxe bei Patienten nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation ist unklar. Eine verlängerte Dauer der Thromboseprophylaxe (länger als 7 – 10 Tage nach der Operation) wird für Hochrisikopatienten empfohlen. Bei Patienten nach Operation hüftgelenksnaher Frakturen sollte die Thromboseprophylaxe bis zur vollständigen Mobilisation durchgeführt werden.
9. Fondaparinux oder Ximelagatran führen im Vergleich zu NMH (Enoxaparin) zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für asymptotische VTE. Das Auftreten symptomatischer VTE wird durch diese neuen Antithrombotika im Vergleich zu NMH nicht beeinflusst. Unter Fondaparinux oder Ximelagatran kommt es jedoch zu einem Anstieg an Blutungskomplikationen. In Zusammenschau mit anderen möglichen Nebenwirkungen (z. B. Transaminasenanstieg unter Ximelagatran) und den hohen Kosten bleibt die Bedeutung dieser neuen Antithrombotika in der Thromboseprophylaxe bei Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten offen.

Literatur

1. White RH, Gettner S, Newman JM et al. (2000) Predictors of Rehospitalization for Symptomatic Venous Thromboembolism after Total Hip Arthroplasty. *N Engl J Med* 343: 1758-1764
2. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. (2001) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 119: 132S-175S
3. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. (1991) Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 114: 545-551
4. The German Hip Arthroplasty trial (GHAT) Group (1992) Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: a randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 111:110-120
5. Dechavanne M, Ville D, Berruyer M et al. (1989) Randomized trial of a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted- dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis* 1: 5-12
6. Nørgren L, Toksvig-Larsen S, Magyar G et al. (1998) Prevention of deep vein thrombosis in knee arthroplasty. Preliminary results from a randomized controlled study of low molecular weight heparin vs foot pump compression. *Int Angiol* 17: 93-6
7. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF et al. (1999) Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br* 81: 654-9

8. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA et al. (1995) Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Enoxaparin Clinical Trial Group. Clin Orthop* 321: 19-27
9. Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V et al. (1994) Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin *J Bone Joint Surg Am* 76: 1814-1818
10. Monreal M, Lafoz E, Navarro A et al. (1989) A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *Trauma* 29: 873-875
11. Moskovitz PA, Ellenberg SS, Feffer HL et al. (1978) Low-dose heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty and surgical repair of hip fractures. *J Bone Joint Surg Am* 60: 1065-1070
12. Barsotti J, Gruel Y, Rosset P, et al. (1990) Comparative double-blind study of two dosage regimens of low-molecular weight heparin in elderly patients with a fracture of the neck of the femur. *J Orthop Trauma* 4: 371-375
13. Hull R, Raskob G, Pineo G et al. (1993) A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 329: 1370-1376
14. RD Heparin Arthroplasty Group (1994) RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 76: 1174-1185
15. Hull RD, Pineo GF, Francis C et al. (2000) Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Int Med* 160: 2199-207
16. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J et al. (1995) Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 74: 1428-1431
17. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L et al. (1996) Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 124: 619-626
18. Gerhart TN, Yett HS, Robertson LK et al. (1991) Low-molecular-weight heparinoid compared with warfarin for prophylaxis of deep-vein thrombosis in patients who are operated on for fracture of the hip. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg* 73: 494-502
19. Bauer KA (2003) New pentasaccharides for prophylaxis of deep vein thrombosis: pharmacology. *Chest* 124: 364S-370S
20. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR et al.: Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study (2001) Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 345: 1305-10
21. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al.: Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study (2001) Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 345: 1298-304
22. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI et al.: European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee (2002) Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 359: 1715-20

23. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI et al.: PENTATHALON 2000 Study Steering Committee (2002) Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 359: 1721-6
24. Weltermann A, Kyrle PA, Eichinger S (2003) Novel anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Wien Med Wochenschr* 153: 426-33
25. Gustafsson D, Nystrom J, Carlsson S et al. (2001) The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects. *Thromb Res* 101: 171-81
26. Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL et al. (2001) Randomized, double-blind, comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and enoxaparin to prevent venous thromboembolism (VTE) after total hip arthroplasty (THA). *Blood* 98: 706a
27. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P et al. (2002) Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 360: 1441-7
28. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al.: METHRO III Study Group (2003) Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost* 89: 288-96
29. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al.: EXPRESS Study Group (2003) The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 1: 2490-6
30. Strebler N, Prins M, Agnelli G et al. (2002) Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight-heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 162: 1451-1456
31. Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. (2001) Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 161: 1952-1960
32. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O et al. (1996) Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 335: 696-700
33. Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. (1996) Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 348: 224-8
34. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T et al. (1997) Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery--results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin) *Thromb Haemost* 77: 26-31
35. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS et al. (1998) Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty--the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res* 89: 281-7
36. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD (2001) Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 358: 9-15
37. Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. (2001) Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 135: 858-69
38. Eriksson BI, Lassen MR: PENTasaccharide in HIP-FRActure Surgery Plus Investigators (2003) Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 163: 1337-42

39. Prins MH, Hirsh J (1990) A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost* 64: 497-500
40. Dalldorf PG, Perkins FM, Totterman S et al. (1994) Deep venous thrombosis following total hip arthroplasty. Effects of prolonged postoperative epidural anesthesia. *J Arthroplasty* 9: 611-616
41. Sorenson RM, Pace NL (1992) Anesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures. A meta-analysis. *Anesthesiology* 77: 1095-1104
42. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group (2000) Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 355: 1295-1302
43. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P et al. (1997) A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 337: 1329-1335
44. Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS et al. (1996) Low-molecular-weight heparinoid organan is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation* 93: 80-84
45. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. (1998) A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 338: 409-415

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Sabine Eichinger-Hasenauer
 Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin I,
 Allgemeines Krankenhaus Wien
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 A-1090 Wien/Österreich
 e-mail: sabine.eichinger@akh-wien.ac.at

Prof. Dr. med. René G. Holzheimer
 Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin
 Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach
 T 08104-668454, F 08104-668453
 www.praxisklinik-sauerlach.de
 RGHolzheimer@t-online.de