

Orthopädische Patienten mit bzw. ohne Thrombophilie

Diagnostik, Therapie und perioperative Einstellung

Abkürzungen	
AK-Pro-phylaxe	Antikoagulanzenprophylaxe
AT III	Antithrombin (III)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
F IIa/Xa	Faktor IIa/Xa
FDA	Food and Drug Administration
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
MG	Molekulargewicht
NMH	Niedermolekulares Heparin
PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor
Penta	Pentasaccharid
t-PA	„tissue plasminogen activator“ (Gewebeplasminogenaktivator)
UFH	Unfraktioniertes Heparin
TVT	Tiefe Venenthrombose
VTE	Venöse Thromboembolie(n)

Venöse Thromboembolien (VTE) beeinflussen in allen klinischen Fachbereichen die Morbiditäts- und Letalitätsstatistiken. Die auf Gefäßkrankungen rückführbaren Todesfälle konnten zwar in den letzten 20 Jahren um nahezu 25% reduziert werden, doch liegt ihre Zahl mit ca. 1,5 Mio. symptomatischen Ereignissen doppelt so hoch, wie die auf z. B. Tumoren zurückzuführenden Todesfälle. VTE sind mit >10.000 Todesfäl-

len/Jahr in Deutschland nach Schlaganfall und Herzinfarkt die häufigsten kardiovaskulären Todesursachen und auch eine gefürchtete perioperative Komplikation [1, 2]. Ein besonders hohes Thromboembolierisiko besteht bei Knie- und Hüftoperationen.

Thrombophilie

Im klinischen Alltag fehlt häufig die Plausibilität für ein stattgehabtes thrombotisches Ereignis. Man spricht daher bei solch ungeklärten Ereignissen auch von spontanen thrombotischen Komplikationen. Die mit einer Thrombophilie einhergehenden Veränderungen einer erhöhten Thrombogenität betreffen alle 3 Funktionssysteme der Hämostase: Dysbalance der Aktivoren und Inhibitoren des Gerinnungs- und/oder Fibrinolyse-systems, Erhöhung von Thrombozytenzahl und/oder Funktion sowie Störungen der funktionellen und/oder morphologischen Gefäßwandintegrität. Dabei ist es offensichtlich, dass neben individueller Disposition (Tab. 1) auch von außen einwirkende Einflussgrößen bzw. spontane „Triggermechanismen“ (Immobilisation, Operation, Trauma) das Wann und Wie des klinischen Erscheinungsbildes „Thrombophilie“ bestimmen [4, 5].

Zu den bekanntesten genomisch analysierbaren Thrombophilien zählen die mit einer Protein-C-Resistenz assoziierbare Faktor-V-Leiden-Mutation und eine Variante im Prothrombingen (G20210A). Von klinischer Bedeutung sind aber auch quantitative/qualitative Defekte von Antithrombin, Protein C und Protein S. Unter den erworbenen Störungen der Blutgerinnung und Fibrinolyse haben Phospholipidantikörper und das Lupusantikoagulans Bedeutung erlangt. Ob und inwieweit eine abnorm erhöhte Thrombozytenzahl oder -funktion für die venöse Thromboembolie Relevanz hat, ist weitestgehend ungeklärt (Tab. 2).

Die Kenntnis einer thrombophilen Disposition ist für den Operateur nicht zwangsläufig notwendig. Die Erhebung einer gezielten Eigen- und Familienanamnese ist hingegen obligat und für den Chirurgen in der Regel von größerer Bedeutung, als die Kenntnis einer laborchemisch definierten Thrombophilie.

Prinzipien und Notwendigkeit einer Thromboembolieprophylaxe

Bei chirurgischen Patienten bestimmen Art, Lokalisation (flexionsbedingte Kompression am Knie; Hyperextension, Adduktion, oder Außenrotation im Bereich

Tab. 1 Thrombophile Dispositionen

Thrombophilie: angeborene oder erworbene thrombophile Hämostasedefekte, venöse Thromboembolie in der Anamnese
Malignome
Schwangerschaft und Postpartalperiode
Höheres Alter (>50 Jahre; Risikozunahme mit dem Alter)
Therapie mit/oder Blockade von Sexualhormonen (einschließlich Kontrazeptiva und Hormonerstattherapien)
Chronisch venöse Insuffizienz
Schwere systemisch wirksame Infektion
Starkes Übergewicht (BMI>30; Ideal – Frau: 19–24; Mann: 20–25)
Herzinsuffizienz NYHA III/IV
Nephrotisches Syndrom
Positive Familienanamnese

Tab. 2 Bekannte Thrombophilien

Thrombophilie	Ursache	Prävalenz/ Gesunde (%)	Prävalenz/Thrombosepatienten (%)
Faktor-V-Mutation Leiden/APC-Res.	Mutation im F-V-Gen	5	Bis ca. 40
Prothrombin-Mutation	Mutation im F-II-Gen	2	10
Mangel an Protein-C-, -S-Antithrombin	Viele verschiedene Mutationen; unklar; Infekte	0,1	5
Phospholipidantikörpersyndrom	Familiäre Veranlagung	2	Bis ca. 15
Thrombozyten (?)	Verschiedene Mutationen	5	Bis ca. 20

der Hüfte), Dauer und Umfang eines operativen Eingriffs bzw. einer Verletzung, das Narkoseverfahren sowie die Immobilisation das expositionelle Thromboembolierisiko. Im unbehandelten Fall erleidet jeder zweite Patient bei Elektiveingriffen an Knie und Hüfte eine TVT [6]. Nicht zuletzt nimmt auch der Operateur selbst Einfluss auf Thrombosewahrscheinlichkeit und Blutungsrisiko.

Die Notwendigkeit einer medikamentösen Thromboseprophylaxe ist hinreichend belegt und wird in nationalen wie internationalen Leitlinien immer wieder thematisiert [7, 8, 9]. Zu den grundlegenden Prinzipien einer effizienten Thromboseprophylaxe gehören aber neben einer medikamentösen auch eine Reihe physikalischer Vorbeugemaßnahmen/Basismaßnahmen [Frühmobilisation, kritische Indikationsstellung immobilisierender Maßnahmen (besonders des Sprung- und Kniegelenks und der Beckenregion), Aufforderung und Anleitung des Patienten zu Eigenübungen (Muskelpumpe), Verkürzung des Immobilisationszeitraums, frühzeitiges Operieren insbesondere bei Verletzungen der unteren Extremität, des Beckens und der Brust-

und Lendenwirbelsäule sowie Kreislauf und Atemtherapie].

Pharmakologie und antithrombotische Prophylaxe im zeitlichen Wandel

Die Entwicklung von Antithrombotika begann mit der Entdeckung der Heparin-Wirkung durch McLean im Laboratorium von Howell in Toronto [10]. Herstellungsbedingte Unreinheiten des unfraktionierten Heparins (MG 4000–20.000 D) wie auch Dosisfindungsprobleme waren anfangs mit starken Nebenwirkungen verbunden [11]. 1983 war durch die strukturanalytischen Arbeiten von Choay et al. [12] die Pentasaccharidsequenz als kleinster Baustein von Heparin erkannt worden. Während für die F-Xa-Hemmung die Pentasaccharidsequenz des Heparins zur Aktivierung des Antithrombins ausreicht, müssen Heparine zur Inaktivierung von Thrombin sowohl an Thrombin wie auch an Antithrombin binden, wofür eine Kettenlänge von mindestens 18 Saccharideinheiten erforderlich ist (MG 5400 D) [13, 14]. Die Prophylaxe der frühen 1980er Jahre mit subkutan appliziertem unfrak-

tioniertem Heparin (3-mal tgl. 5000 IU) konnte die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen zwar auf ca. 20–25% senken, doch zeigte bereits eine aPTT-adjustierte Gabe eine verbesserte Wirksamkeit [15]. Mit einem aPTT-adjustierten Schema im mittleren bis oberen Normbereich war eine Reduktion der Thrombooseraten in der Hüftchirurgie auf 13% erzielt worden, wobei das Risiko der proximalen TVT von 15% auf 3% gesenkt werden konnte (■ **Abb. 1**, [15]).

Das Streben nach besserer antithrombotischer Wirksamkeit, die Notwendigkeit einer mehrfach täglichen Applikation und Nebenwirkungen (Blutungen, Urticaria, HIT, Osteoporose, Transaminasenanstiege) führten zur Entwicklung einer Reihe von niedermolekularen Heparinen. Nach der europäischen Definition sind niedermolekulare Heparine durch ihr mittleres Molekulargewicht (<8000 D; 2000–8000 D) definiert, wobei die Verteilung der jeweiligen niedermolekularen Anteile (abhängig vom Herstellungsprozess) variiert.

Oberhalb einer kritischen Molekülgröße von 5400 D können NMH-Ketten sowohl Faktor IIa (Thrombin), wie auch Faktor Xa hemmen. Kurzstreckige Heparin-Bruchstücke, die nahezu ausschließlich renal eliminiert werden (nicht hepatisch metabolisiert), hemmen hingegen ausschließlich Faktor Xa. So erklärt sich auch eine produktspezifische unterschiedliche Anti-Xa-/Anti-IIa-Ratio. Wenngleich die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivitätsmessung bei niedermolekularen Heparinen allgemein Anwendung findet, so ist deren antithrombotische Wirkung nicht allein hierauf rückführbar [16].

Seit der Einführung des 1. Internationalen Standards für niedermolekulare Heparine (Anti-Xa-Aktivität von 1680 IE/Amp. und eine Anti-IIa-Aktivität von 665 IE/Amp.) wird die Aktivität kommerziell erhältlicher fraktionierter Heparine gemessen [17]. So wie die Bindung an Gefäßendothel und auch die Thrombinhemmkapazität mit der Zunahme des Molekulargewichts zunehmen, so nimmt die Faktor-X-Hemmwirkung ab, womit man in Anlehnung an tierexperimentelle Daten anfänglich glaubte, ein reduziertes Blutungsrisiko der NMH begründen zu können. Dies ließ sich jedoch in klinischen Studien

J.F. Schenk · B. Stephan · M. Kusma · J. Groß · H. Eichler

Orthopädische Patienten mit bzw. ohne Thrombophilie. Diagnostik, Therapie und perioperative Einstellung

Zusammenfassung

Phlebothrombosen und Lungenembolien sind auch heutzutage gefürchtete perioperative Komplikationen und verursachen in Europa und den USA ca. 300.000–500.000 Todesfälle/Jahr. Das höchste Thromboembolierisiko besteht bei Knie- und Hüftoperationen. Operations- und Anästhesieverfahren sowie eine Vielzahl von Triggermechanismen (expositionelle und dispositionelle Risikofaktoren einschließlich laboranalytisch messbarer Thrombophilien) nehmen Einfluss auf das Thromboserisiko. Neben der Anwendung physikalischer Maßnahmen konnte durch die Weiterentwicklung antithrombotisch wirksamer Medikamente die Thromboserate bei Hochrisikopatienten signifikant reduziert werden. Niedermolekulare Heparine haben dabei einen festen Stellenwert in Klinik und Praxis. Aber auch eine aPTT-adjustierte perioperative Vorgehensweise hat ihre Berechtigung.

Die Kenntnis einer Thrombophilie hat für den Chirurgen eine untergeordnete Bedeutung, zumal derzeit auch allgemein verbindliche Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit Thrombophilie nicht existieren. Von größerer Bedeutung hingegen ist die Erhebung einer gezielten Eigen- und Familienanamnese, aus der stattgehabte thrombotische Komplikationen oder innerfamiliäre Häufungen abgeleitet werden können. Mit der Entdeckung des Pentasaccharids konnte die antithrombotische Effizienz weiter verbessert werden. In nationalen wie internationalen Leitlinien haben die niedermolekularen Heparine, aber auch Fondaparinux mittlerweile einen festen Platz, wohingegen neuere oral verfügbare Anti-IIa- bzw. Anti-Xa-Inhibitoren derzeit keine Berücksichtigung finden. Ob und inwieweit welcher Patient (mit/ohne thrombophile Dis-

position) unter welchen Bedingungen von welchem Medikament im Rahmen einer AK-Prophylaxe über welchen Zeitraum am meisten profitiert, wird Gegenstand weiterer Prüfung sein. Grundsätzlich müssen aber das Alter des Patienten, neben Nieren- und Leberfunktionswerten sowie mögliche Medikamenteninteraktionen bei der Wahl des jeweiligen Antithrombotikums Berücksichtigung finden. Auch eine im Einzelfall zu berücksichtigende Verlängerung der Immobilisationsprophylaxe kann Kumulationsrisiken bedingen, wie z. B. die Induktion einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie, deren Risiko mit der Dauer der Exposition des „auslösenden Agens“ wächst.

Schlüsselwörter

Thromboseprophylaxe · Hochrisikokollektiv · Thrombophile Disposition

Orthopedic patients with or without thrombophilia. Diagnostic, therapy and peri-operative strategies

Abstract

Venous thrombosis and pulmonary embolisms are currently associated with high mortality rates in Europe as well as in the United States (mortality rate >300,000–500,000/year). The highest risk is attributed to orthopedic surgery. Besides the use of antithrombotic agents, surgical and anesthesiological procedures as well as a multitude of trigger mechanisms, many thrombophilic risk conditions have to be considered. The incidence of thrombotic complications could be continuously reduced by the improvement of different antithrombotic strategies and use of drugs. According to national and international guidelines low molecular weight heparins and fondaparinux (besides aPTT adjusted strategies by using unfractionated heparin)

are mainly indicated in high risk patients undergoing hip and knee surgery.

The use of newly developed anti-IIa and anti-Xa inhibitors (e.g. dabigatran etexilate, rivaroxaban) is not yet established in guidelines. The discovery of pentasaccharide has further improved the antithrombotic efficiency, but it is still unknown how to manage patients with thrombophilia. Otherwise the knowledge of thrombophilia is not mandatory to know how to manage high risk patients. In contrast information on a history of thrombotic complications as well as indications gained from the family history are of great importance. Whether and to what extent, which patients with or without thrombophilic disposition, under which conditions

from which medication within an anti-coagulation prophylaxis profit most over which time period, will be of future interest. Fundamentally, the age of the patient as well as liver and kidney function values and possible interactions between medications must be taken into consideration for selection of individual anti-thrombotic drugs. Even prolongation of medical immobilization prophylaxis can lead to accumulative risks, such as heparin-induced thrombocytopenia, the risk of which grows with increased exposition to the triggering agent.

Keywords

Thrombophilia · High risk patients · Thrombophilic disposition

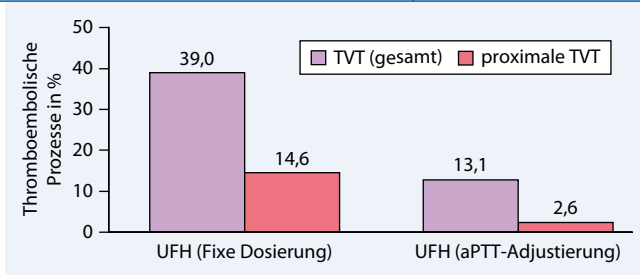


Abb. 1 ◀ UFH (fix dosiert/PTT-adjustiert)

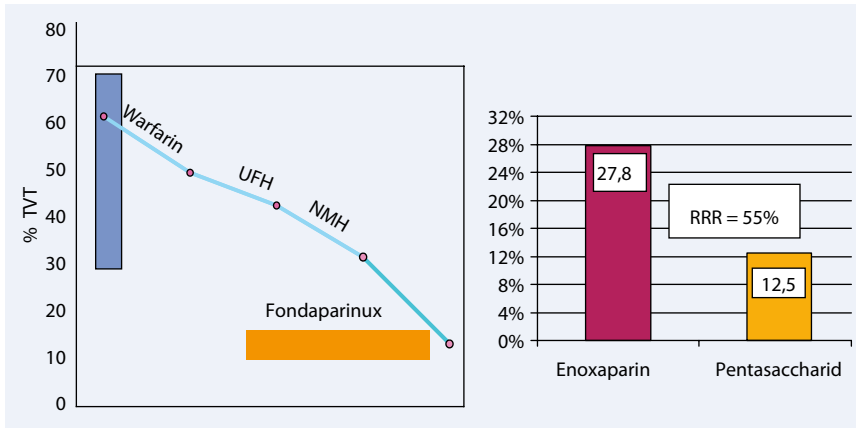


Abb. 2 ▲ Fortschritte in der Thromboseprophylaxe

so nicht belegen. Bei dem chromogenen Substrattest, wie auch dem HEP-Test (mit Kapillarblut durchführbarer koagulometrischer Test) handelt es sich um funktionelle Tests, deren Standard sich an Fragmin (WHO-Standard) anlehnt [17]. Die mögliche Induktion einer Heparin-bedingten Thrombozytopenie (HIT Typ II) sollte heutzutage im Bewusstsein der Behandler verankert sein. Daher sollte der Kontrolle der Thrombozytenzahl im Verlauf stets Beachtung geschenkt werden.

Innovative Fortschritte

Zweifelsfrei hat die „antithrombotische Therapie“ durch die niedermolekularen Heparine neue Impulse erhalten [18]. Aufgrund der in 2008 aufgetretenen Zweifel an der Sicherheit von Heparinen durch Kontamination mit übersulfatiertem Heparin aus chinesischen Produktionsstätten [29] haben die FDA in den USA, wie auch das BfArM in Deutschland Rückrufe von Heparinen erwirkt. Diese Verunreinigungen waren mit bislang üblichen Testverfahren nicht detektiert worden [30]. Aber auch niedermolekulare Heparine waren hiervon betroffen. So sind die Hersteller seit 01.05.2008 dazu verpflichtet worden, eine spezifische Testung mittels

magnetresonanztomographischer Verfahren durchzuführen, welche Verunreinigungen sicher erkennen soll.

Mit der Entwicklung des Pentasaccharids als kleinste F-Xa-inhibierende Sequenz konnte ein weiterer Fortschritt in der Thromboseverhütung erzielt werden (Abb. 2, [19, 20, 21, 22]). Entsprechend einer Molekülgröße von 1728 D steht mit dem Fondaparinux auch eine synthetische, kurzkettige Wirksubstanz mit langer Halbwertszeit (17–21 h) zur Verfügung, die eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie nicht auslösen kann [23]. In Abhängigkeit von der Nierenfunktion sind auch hier Dosisanpassungen notwendig.

In mehreren Phase-III-Studien konnte eine gegenüber Enoxaparin überlegene Verhütung venöser Thromboembolien bei großen orthopädischen und unfallchirurgischen Eingriffen bewiesen werden (signifikante Risikoreduktion um $\geq 50\%$ gegenüber einer in Europa standardisierten prophylaktischen s. c.-Gabe von 40 mg Enoxaparin (NMH 13,7% vs. Fondaparinux 6,8%) [24]. Eine prophylaktische Anwendung des Pentasaccharids im Hochrisikokollektiv scheint die Thromboseinzidenz und Gesamtmortalität (auch einer größeren Datenbankanalyse zufolge) gegenüber NMH (Enoxaparin, Dalteparin)

oder UFH signifikant senken zu können [25]. Auch zeigte sich eine verlängerte, 4- bis 5-wöchige Prophylaxe gegenüber einer einwöchigen Gabe als antithrombotisch signifikant überlegen ohne höhere Blutungsraten (Inzidenz symptomatischer TVT 0,3% vs. 2,7%) [26]. Auch aufgrund einer zunehmenden Verkürzung der Hospitalisationsdauer sollte einer prolongierten ambulanten Thromboseprophylaxe Beachtung geschenkt werden [27]. Den Erkenntnissen der letzten Jahre Rechnung tragend wurden nationale und internationale Leitlinien zur AK-Prophylaxe entwickelt [7, 8, 9, 31].

Im Gegensatz zu den ACCP-Guidelines [7, 31] findet die Empfehlung einer alleinigen Gabe von Aspirin in den aktuellen S3-Leitlinien [9] keine Beachtung, wie auch der Einsatz von Dextranen nicht in Betracht gezogen wird. Für Elektivoperationen wird entweder die Gabe von UFH oder NMH für die unmittelbar präoperative Phase empfohlen (Grad-1C-Empfehlung). Auch orale Antikoagulantien, die insbesondere in den USA (Warfarin) nach großen orthopädischen Eingriffen häufig Anwendung finden, unterliegen zahlreichen Einschränkungen, haben einen engen therapeutischen Index, verlangen ein engmaschiges Monitoring und unterliegen nutritiven Einflüssen, wie auch Dosisanpassungsschwierigkeiten [31, 32].

Verankert in den S3-Leitlinien werden zur Thromboseprophylaxe NMH (Beginn am Vorabend zur Operation) oder auch Fondaparinux (Beginn 6 h postoperativ) empfohlen [8, 9]. Auch in den ACCP-Guidelines werden beide Medikamente (wenngleich unterschiedlich bewertet) empfohlen [7, 31]. Bei der Hüftfraktur besitzt alleinig Fondaparinux eine Grad-1A-Empfehlung, wohingegen mit etwas anderem Grad auch die risikointensivierte Gabe von NMH (Grad-1C-Empfehlung) oder die adjustierte orale Antikoagulation (Grad-2B-Empfehlung) bzw. auch eine „Low-dose-UFH-Prophylaxe“ (Grad-1B-Empfehlung) empfohlen werden [31].

Insgesamt werden in den ACCP-Guidelines detailliertere Empfehlungen ausgesprochen als in den S3-Leitlinien, wenngleich die Inhalte im Wesentlichen übereinstimmen. So werden für den elektiven Hüft- und Kniegelenkersatz (sowie

Hier steht eine Anzeige.



Spinalkanalverletzungen und schwerem Trauma) mit einer Grad-1A-Empfehlung als optional/sinnvoll erachtet bzw. empfohlen:

- NMH in einer „risikointensivierten Dosis“ – Beginn 12 h präoperativ oder 12–24 h postoperativ bzw. 4–6 h postoperativ in einer halbierten Dosis, welche ab 1. postoperativem Tag auf eine risikoadaptierte Dosis umgestellt werden sollte;
- Fondaparinux 2,5 mg – Beginn 6–24 h postoperativ oder
- eine adjustierte Vitamin-K-Hemmung mittels oraler Antikoagulantien – Beginn präoperativ oder am Abend des Operationstages (INR-Ziel: 2,0–3,0).

Während von einer notwendigen AK-Prophylaxe von 5 Wochen bei Hochrisikopatienten in den ACCP-Guidelines gesprochen wird, wird gemäß der S3-Leitlinien eine Prophylaxe von 28–35 Tagen für die Hüftendoprothetik bzw. 11–14 Tage beim Kniegelenkersatz empfohlen.

Mit Ausnahme von Fondaparinux (1,5 mg) besteht für sämtliche niedermolekulare Heparine eine Kontraindikation bei einer Kreatininclearance von <30 ml/min (gemäß Fachinformation). Nicht zuletzt sollte aber auch die mechanische Prophylaxe beim Vorliegen von Kontraindikationen für eine medikamentöse Antikoagulation und damit verbundenen Blutungsrisiken Anwendung finden (Grad-1C-Empfehlung). Die deutschen Fachgesellschaften und Berufsverbände kommen konsensuell in ihren aktuellen Leitlinien „Stationäre und ambulante Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie und perioperativen Medizin“ [8, 9] zu dem Resultat, dass sich in der elektiven (Hüft- und Kniegelenkersatz) und nichtelektiven (Hüftfraktur-)Hochrisikochirurgie Fondaparinux 2,5 mg täglich s. c. gegenüber NMH als antithrombotisch überlegen (auch bei prolongierter Anwendung über 30 Tage [26]) erwiesen hat, ohne Inkaufnahme eines signifikant höheren Blutungsrisikos [25, 26, 27]. Im Zusammenhang mit der Applikation von Antikoagulantien sollten vor Katheterentfernung bzw. nach Punktion (aber auch bei antiaggregatorisch wirksamen Präparaten) entsprechende Zeitfenster berücksichti-

gt werden, um Blutungskomplikationen möglichst zu vermeiden [28].

Neue oral verfügbare Antithrombotika

Unter dem Gesichtspunkt der Praktikabilität und fehlender Notwendigkeit eines Monitorings wurden oral verfügbare Antithrombotika entwickelt, die ihre Zulassung im Frühjahr 2008 (Dabigatran-Etexilat), bzw. Herbst 2008 (Rivaroxaban) für die Thromboembolieprophylaxe bei orthopädischen Eingriffen erhalten haben. Bei Dabigatran handelt es sich um einen direkten Thrombininhibitor, der sich in der Primärprävention thromboembolischer Ereignisse nach chirurgischem Hüftgelenkersatz als genau so wirksam und sicher wie Enoxaparin erwiesen hatte [33], wobei Langzeitdaten zur Sicherheit noch ausstehen [VTE-Rate und Gesamtmortalität 6,0% (Dabigatran-Etexilat 220 mg/Tag – Beginn am Operationstag mit halbiertes Dosis, 1–4 h postoperativ) vs. 6,7% (Enoxaparin 40 mg s. c./Tag – Beginn am Vorabend zur Operation)]. Auch Blutungskomplikationen traten nicht signifikant häufiger in einem der Behandlungsarme auf (schwerwiegende Blutungen: Dabigatran-Etexilat vs. Enoxaparin = 2,0% vs. 1,6%). Somit zeigte sich bzgl. antithrombotischer Effizienz und Blutungskomplikationen eine „Aquipotenz“ zu Enoxaparin [34].

Nach Kniegelenkersatz wird die Einnahme für 11–14 Tage, nach Hüftgelenkersatz für 28–35 Tage empfohlen. Einschränkungen in der Anwendung bestehen bei blutenden Wunden, eingeschränkter Nierenfunktion und älteren Patienten (>75 Jahre), bei denen ein modifiziertes Vorgehen vorgeschlagen wird (75 mg initial, 150 mg ab 1. postoperativem Tag). Im Gegensatz zu den niedermolekularen Heparinen, deren Antagonisierbarkeit mit Protaminsulfat zwischen 25–50% (Dalteparin) und 75% (Nadroparin) liegt, ist für Dabigatran kein Antidot verfügbar.

In 4 doppelblinden Vergleichsstudien (Rivaroxaban 10 mg einmal täglich peroral gegenüber Enoxaparin s. c. in unterschiedlicher Dosierung und Dauer) zeigte sich eine Überlegenheit nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen [35, 36, 37], was in den noch nicht publizierten RE-

CORD4-Daten nochmals kritisch reflektiert werden wird. Eine höhere Zahl an Blutungen wurde beobachtet, was im Falle von Enoxaparin dosisabhängig war, im Falle von Rivaroxaban aber möglicherweise wirkstoffbedingt sein könnte. Rivaroxaban ist von allen in der Entwicklung befindlichen direkten, oralen Anti-Xa-Inhibitoren am besten untersucht.

Schlussbetrachtung

Niedermolekulare Heparin spielen nach wie vor eine gewichtige Rolle in der Thromboseprophylaxe und unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Molekulargewicht und der damit verknüpften Hemmung von Faktor IIa und Faktor Xa voneinander, wie auch in der hiermit begründbaren Antagonisierbarkeit durch Protaminsulfat. Aufgrund einer vorzugsweise Anti-Xa-basierten Wirkung werden Anti-Xa-Tests durchgeführt (z. B. mittels chromogenem Substrat), die im Idealfall an den jeweiligen Eichkurvenstandard anzulehnen sind. In praxi erfolgen Messungen mittels eines an die WHO-Definition angelehnten „Dalteparin-Standards“.

Ungeachtet dessen, dass bei einer einmaligen Gabe eines NMH eine laborchemische Wirkkontrolle nicht notwendig ist, sollten bei der Wahl des NMH insbesondere Lebensalter und Nierenretentionswerte Berücksichtigung finden. Aber auch die gemäß Fachinfo empfohlene Dosis sollte unter Einbeziehung individueller Begleitrisiken ggf. adjustiert werden. Allgemein verbindliche Daten hierüber liegen jedoch nicht vor. Ein derzeit europaweit praktizierter Beginn einer Thromboseprophylaxe am Vorabend zur Operation ist nicht zwingend erforderlich und bietet keine höhere antithrombotische Effektivität, als ein postoperativer Beginn am Abend des Operationstages.

National und international scheint bzgl. einer notwendigen Dauer der Antikoagulation zumindest Konsens dahingehend zu bestehen, dass Risikopatienten in Abhängigkeit vom Eingriff bis zu 5 Wochen eine antithrombotische Prophylaxe erhalten sollten. Die empfohlene Dauer der antithrombotischen Prophylaxe beträgt 10–35 Tage [7], wobei sich die S3-Leitlinien in diesem Punkt präzisieren (11–14 Tage beim Kniegelenkersatz bzw. 28–35 Ta-

ge beim Hüftgelenkersatz) [9]. Für Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko und begleitend hohem Blutungsrisiko wird (isoliert) zu einer mechanischen Thromboseprophylaxe geraten (graduierte Kompressionsstrümpfe, intermittierende pneumatische Kompression, Venen- und Fußpumpegeräte).

Als wirksame Medikamente zur thromboembolischen Prophylaxe werden Heparine, Danaparoid, Fondaparinux, Thrombininhibitoren (bei HIT) und auch Vitamin-K-Antagonisten (Kumarine) genannt, wobei im letzteren Fall insbesondere das Blutungsrisiko bzw. bei allen anderen Substanzen auch die Nierenfunktion zu berücksichtigen sind. Streng genommen, wenngleich pharmakologisch wahrscheinlich eher unbedenklich, liegt für eine „Langzeitprophylaxe“ eine entsprechende Zulassung für keines der niedermolekularen Heparine vor. Eine Ausnahme stellen die Substanzen Fondaparinux, Dabigatran und Rivaroxaban dar, wobei hinreichend Erfahrungswerte im Umgang mit den oralen Antithrombotika derzeit fehlen.

Physikalische Thromboseschutzmaßnahmen (aktive und passive Bewegungsübungen), dürfen neben adäquaten Kompressionsmaßnahmen (Strümpfe, und auch intermittierende pneumatische Maßnahmen) und einer adäquaten Flüssigkeitszufuhr bei einer zeitgemäßen Thromboseprophylaxe nicht unberücksichtigt bleiben. Eine weitestgehend schnelle Mobilisation des Patienten (Bewegung und Belastung) sollte erfolgen. Auf wichtige Basismaßnahmen darf daher auch zukünftig nicht verzichtet werden. Ob und inwieweit das Vorliegen einer thrombophilen Disposition auf das perioperative und unmittelbar postoperative Management bzgl. der Thromboembolieprophylaxe Einfluss nimmt ist derzeit ungeklärt. Da ein Großteil der operativ-orthopädischen Patienten bereits routinemäßig mit einer Hochrisikothromboembolieprophylaxe versorgt wird, ist eine zusätzliche antithrombotisch wirksame Medikation wegen einer ggf. bestehenden Thrombophilie zumeist nicht erforderlich. Eine intensivierete antithrombotische Prophylaxe muss im Einzelfall das Ergebnis einer kritischen Risiko-Nutzen-Abwägung bleiben. Diese stellt eine inter-

disziplinäre Herausforderung dar. Die Erhebung einer gezielten Eigen- und Familienanamnese, aus der historisch nachgewiesene venöse thrombotische Komplikationen ableitbar sind, ist im Kontext von elementarer Bedeutung.

Diskussion

Mit Dabigatran-Etexilat und Rivaroxaban stehen zwei oral applizierbare, mit den Gerinnungsparametern nach derzeitigem Kenntnisstand nicht notwendigerweise überwachungspflichtige Alternativsubstanzen zu den niedermolekularen Heparinen in der orthopädischen postoperativen Prophylaxe europaweit zur Verfügung. Direkte vergleichende Untersuchungen liegen bislang nicht vor. Auch ist das Risikoprofil bei Langzeitanwendung dieser Produkte noch nicht bekannt. Im Falle von Dabigatran muss auch berücksichtigt werden, dass über eine Thrombin-Inhibition erreichbare Thrombozytenfunktionseinschränkung u. U. als (mit-)blutungsfördernd auftreten können. Dosisanpassungen in Abhängigkeit von Lebensalter, Geschlecht, oder Körpergewicht sind nicht notwendig. Eine gepoolte Auswertung der Daten zu Rivaroxaban zeigte einen über eine weiten Dosisbereich vergleichbare Wirksamkeit mit der von Enoxaparin. Ein Kalibrierungsstandard für das Rivaroxaban existiert derzeit aber nicht.

Die entscheidende Frage wird auch in Zukunft bleiben, ob ohne die Inkaufnahme höherer Blutungskomplikationen eine bessere antithrombotische Effizienz durch die Anwendung neuer Antithrombotika erzielt werden kann. Ob eine thrombophile Disposition bei asymptomatischen/symptomatischen Patienten zu einer individuell angepassten AK-Prophylaxe führen sollte, ist derzeit ungeklärt. Andererseits definieren sich Hochrisikopatienten nicht nur durch die Art eines notwendigerweise vorzunehmenden Eingriffs, sondern zusätzlich auch durch eine Vielzahl von Risikoindikatoren. Grundsätzlich muss auch das Anästhesieverfahren hierbei berücksichtigt werden.

Eine gewichtige Rolle spielt das Vorliegen thrombotischer Komplikationen in der Vorgeschichte des Patienten, aber auch eine innerfamiliäre Häufung throm-

botischer Komplikationen. Notwendige Veränderungen klinikinterner Prozessabläufe, Einflüsse auf Personal- und Sachkosten, wie auch der Wegfall hypothetisch ins Feld zu führender Nadelstichverletzungen sollten bei der Entscheidungsfindung für die eine oder andere Vorgehensweise nicht vordergründig bedeutsam sein.

Grundsätzlich sollte bei einer kritischen Abwägung der Wahl des einen oder anderen Antikoagulanz patientenbasiert eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Hiernach sollte mit dem Patienten auch in einem Aufklärungsgespräch das Vorgehen erläutert und wesentliche Inhalte auch dokumentiert werden. Bei Kindern ist eine medikamentöse Prophylaxe nur in Ausnahmefällen erforderlich bzw. unterliegt einer strengeren individuellen ärztlichen Risiko-Nutzen-Abwägung. Die Induktion einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist, wie auch unter Fondaparinux, bei Dabigatran-Etexilat und Rivaroxaban nicht zu befürchten.

Die transatlantischen Unterschiede in der Anwendung niedermolekularer Heparine (Beginn 2-mal täglich postoperativ und initial oftmals höherer Dosierung gegenüber einmal täglich präoperativ) müssen auch künftig bei einer vergleichenden Analyse antithrombotisch wirksamer Medikamente Beachtung finden. Die Thrombozytenzahlen sollten im Verlauf einer Anwendung von Heparinen kontrolliert werden, um eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie rechtzeitig zu erkennen.

In den Produktfachinformationen wird für alle niedermolekularen Heparine eine Anwendungsdauer von 7–10 Tagen empfohlen. Immunisierungen im Sinne einer HIT sind bei einer „Langzeitprophylaxe“ daher nicht sicher auszuschließen. Die oral verfügbaren Antithrombotika werden für längere Anwendungszeiträume empfohlen (10 Tage bei Kniegelenkersatz- bzw. 28–35 Tage bei Hüftgelenkersatzoperation für Pradaxa; entsprechend 10, 2 bzw. 5 Wochen für Rivaroxaban). Auch wird die Anwendung von Fondaparinux zwar bis zum 9. postoperativen Tag in der aktuellen Produktfachinformation für größere orthopädische Eingriffe empfohlen; doch hat sich die Anwendbarkeit in klinischen

Studien bis zum Tag 30 (als vorteilhaft) erwiesen. Ob und inwieweit eine körpergewichtsadaptierte NMH-Gabe einer pauschalisierten Gabe eines niedermolekularen Heparins überlegen ist, müsste für jedes niedermolekulare Heparin und für jede einzelne Risikogruppe definiert werden. Diese Daten liegen nicht vor.

Fazit für die Praxis

Wenngleich umfassende klinische Studienergebnisse zur notwendigen AK-Prophylaxe bei Hochrisikopatienten mit/ohne Thrombophilie fehlen, so wird aktuell eine 5-wöchige postoperative medikamentöse Prophylaxe empfohlen. Ob Patienten ohne thrombotische Komplikationen in der Vorgeschichte und nachgewiesener thrombophiler Disposition von einer „intensivierten Thromboseprophylaxe“ profitieren ist ungeklärt. Eine interdisziplinäre Entscheidungsfindung unter Einbeziehung eines Hämostaseologischen Zentrums wäre daher im Einzelfall wünschenswert.

Korrespondenzadresse

PD Dr. J.F. Schenk



Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße 100,
66421 Homburg-Saar
joachim.schenk@uks.eu

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt (2005) – Todesursachen 2005, S. 34 ICD-10: 126, 180, 170 – Version v. 12.03.2007 – <http://www.destatis.de>. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al (2007) Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality- *Thromb Haemost* 98:756–764
3. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR (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
4. Krawczak M, Cooper DN (1998) The epidemiology of venous thrombosis. *Hämostaseologie* 18:1–13
5. Samama MM, Gerotziakas G, Conrad J et al (1999) Clinical aspects and laboratory problems in hereditary thrombophilia. *Pathophysiol Haemost Thromb* 29:76–99

6. Clagett GP, Anderson FA Jr, Heit J et al (1995) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 108:312–334
7. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW et al (2008) Executive summary: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 133:71–109
8. Encke A, Haas S, Krauspe R et al (2003) Stationäre und ambulante Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie und der perioperativen Medizin – G97 Leitlinie. *Mitteil Dtsch Gesellsch Chir* 3:2–8
9. Encke A, Haas S, Sauerland S et al (2009) S3-Leitlinie – Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). *Vasa* 38(Suppl):1–132
10. McLean J (1916) The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 41:250–257
11. Murray DWG, Best CH (1938) The use of heparin in thrombosis. *Ann Surg* 108:163–173
12. Choay J, Petitou M, Lormeau JC et al (1983) Structure activity relationships in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 116:492–499
13. Choay J, Petitou M, Lormeau JC et al (1983) Structure activity relationships in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 116:492–499
14. Oosta GM, Gardner WT, Beeder DL, Rosenberg RD (1981) Multiple functional domains of the heparin molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:829–833
15. Leyvraz P, Richard J, Bachmann F (1983) Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 309:954–958
16. Thomas DP, Merton RE (1982) A low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin. *Thromb Res* 28:343–345
17. Barrowcliffe TW, Curtis AD, Johnsson EA, Thomas DP (1988) An international standard for low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 60:1–7
18. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W et al (1998) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 114:531–560
19. Anderson FA Jr, Hirsh J, White K, Fitzgerald RH Jr (2003) Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996–2001: findings from the Hip and Knee Registry. *Chest* 124:349–356
20. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AGG – EPHEUS (European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study) (2002) Postoperative Fondaparinux-Gabe im Vergleich mit präoperativer Enoxaparin-Gabe zur Prävention venöser Thromboembolien nach elektiver Hüftgelenkersatz-Operation: eine randomisierte Doppelblindstudie. *Lancet* 359:1715–1720
21. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR – PENTATHLON (Pentasaccharide in Total Hip Low Molecular Weight Heparin) (2000) Postoperative Fondaparinux-Gabe im Vergleich mit postoperativer Enoxaparin-Gabe zur Prävention venöser Thromboembolien nach elektiver Hüftgelenkersatz-Operation: eine randomisierte Doppelblindstudie. *Lancet* 359:1721–1726
22. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGG – PENTHIFRA (Pentasaccharide in Hip Fracture Surgery Study) (2001) Fondaparinux im Vergleich zu Enoxaparin zur Prävention einer venösen Thromboembolie nach Hüftfrakturoperationen. *N Engl J Med* 345:1298–1304
23. Elalamy I, Lecrubier C, Potevin F et al (1995) Absence of in vitro cross-reaction of pentasaccharide with the plasma heparin-dependent factor of twenty-five patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 74:1384–1385
24. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR (2002) Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery: A meta-analysis of 4 randomised double-blind studies. *Arch Intern Med* 162:1833–1840
25. Shorr AF, Kwong LM, Sarnes M et al (2007) Comparison of cost, effectiveness and safety of injectable anticoagulants used for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Am J Health Syst Pharm* 64:2349–2355
26. Eriksson BI, Lassen MR (2002) PENTASaccharide in Hip-FRACTure Surgery Plus investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double blind study. *Arch Intern Med* 163:1337–1342
27. 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
28. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F et al (2007) The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopaedic surgery of the lower limb with or without neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg* 105:1540–1547
29. Guerrini M, Beccati D, Shriver Z et al (2008) Oversulfated chondroitin sul fate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat Biotechnol* 26:669–675
30. Schwarz LB (2008) Heparin comes clean. *N Engl J Med* 358:2457–2467
31. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al (2008) Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:381–453
32. Tapson VF, Hyers TM, Waldo AL et al (2005) Antithrombotic therapy practices in US hospitals in an era of practice guidelines. *Arch Intern Med* 165:1458–1464
33. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al (2007) Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 370:949–956
34. Baetz BE, Spinler SA (2008) Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 28:1354–1373
35. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358:2765–2775
36. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al (2008) Extended duration rivaroxaban versus short term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372:31–39
37. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 358:2776–2786