

Aus der Klinik für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

THROMBOEMBOLISCHE KOMPLIKATIONEN NACH ARTHROSKOPISCHEN KNIEGELENKSOPERATIONEN BEI AMBULANT UND STATIONÄR BEHANDELTEN PATIENTEN

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Alexander- Samad Fazel
aus Berlin

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seitenzahl
Abstract – deutsch	4
Abstract – english	5
1. Einleitung	
1.1 Physiologie der Hämostase	6
1.1.1 Primäre Hämostase	6
1.1.2 Sekundäre Hämostase	7
1.1.3 Fibrinolyse	8
1.2 Tiefe Venenthrombose (TVT)	8
1.3 Inzidenz	9
1.4 Pathophysiologie der Thromboseentstehung – Virchow-Trias	9
1.5 Folgeschäden der TVT	10
1.6 Symptomatik	12
1.7 Diagnostik	12
1.8 Thromboembolieprophylaxe	14
1.8.1 NM Heparine	15
1.9 Ziel der Arbeit	16
2. Material und Methoden	
2.1 Studiendesign	17
2.2 Patientenkollektiv	17
2.3 Bestimmung von Risikofaktoren	18
2.4 Einschlusskriterien	18
2.5 Ausschlusskriterien	19
2.6 Thromboseprophylaxe	19

2.7 Methodik der sonographischen Venendarstellung	21
2.8 Postoperative Nachkontrolle	22
2.9 Statistische Auswertung	23
3. Ergebnisse	
3.1 Patientencharakteristik	24
3.2 Lokalisation des Eingriffs	26
3.3 Operationsdauer	30
3.4 Analyse der Risikofaktoren	30
3.5 Medikamentöse Thromboseprophylaxe	32
3.6 Thrombose- Inzidenz	33
4. Diskussion	
4.1 Geschlecht	38
4.2 Alter	39
4.3 Art des Eingriffs	41
4.4 Risikofaktoren	41
4.5 Thromboseprophylaxe: ja oder nein?	45
4.6 Ausblick	46
5. Zusammenfassung	47
6. Referenzen	48
7. Lebenslauf	55
8. Danksagung	56
9. Eidesstattliche Versicherung	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der operierten Patienten in Prozent	24
Abbildung 2: Prozentuales Verhältnis männliche versus weibliche Patienten	25
Abbildung 3: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der operierten Patienten	26
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung ambulanter versus stationärer Eingriffe	27
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Eingriffe (linkes versus rechtes Knie)	28
Abbildung 6: Zuordnung des operativen Eingriffs (Lokalisation in Gesamtzahl)	28
Abbildung 7: Lokalisation des operativen Eingriffs in Abhängigkeit vom Geschlecht	29
Abbildung 8: Operationszeit	30
Abbildung 9: Verteilung der Risikofaktoren in Bezug auf die Zahl der Eingriffe	31
Abbildung 10: Anzahl der Risikofaktoren in absoluten Zahlen	32
Abbildung 11: Eingesetzte Wirkstoffe zur Thromboseprophylaxe	33
Abbildung 12: Darstellung der TVT in der Vena femoralis rechts	34
Abbildung 13: Phlebographische Aufnahme der Oberflächenvenen	35
Abbildung 14: Phlebographische Aufnahme der tiefen Beinvenen nach Marcumarisierung	36
Abbildung 15: Phlebographische Aufnahme der tiefen Beinvenen am Unterschenkel rechts	37

Abstract - deutsch

Titel

Thromboembolische Komplikationen Nach Arthroskopischen Kniegelenksoperationen Bei Ambulant Und Stationär Behandelten Patienten

Autoren

1. Alexander Fazel
2. Yadollah Moazami-Goudarzi

Einleitung

Diese retrospektive, monozentrische Studie beschäftigt sich mit der Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen einer Praxisklinik für Chirurgie, Kinder-, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie in Berlin. Betrachtet wurden arthroskopische Eingriffe am Kniegelenk im Zeitraum zwischen 1996 und 2015. Es sollte die Inzidenz der thromboembolischen Geschehen aufgezeigt werden. Zusätzlich wurde evaluiert ob es Korrelationen zwischen dem Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) und der Art des operativen Eingriffs oder den individuellen patientenbezogenen Risikofaktoren gab.

Material und Methoden

Es wurden die Akten von insgesamt 519 Patienten betrachtet. Bei diesen sind innerhalb des Zeitraums von 19 Jahren 572 arthroskopische Eingriffe durchgeführt worden. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit arthroskopischen Kniegelenksoperationen.

Ergebnisse

Geschlechtsverteilung, Altersdurchschnitt der Patienten sowie das Auftreten von Risikofaktoren entsprach denen vergleichbarer Studien.

Es kam insgesamt zu einer klinisch relevanten tiefen Beinvenenthrombose in dem genannten Zeitraum. Dies entsprach einer Inzidenz von 0,17%. Der Patient hatte prä- und postoperativ eine leitliniengerechte Prophylaxe erhalten. Die individuellen Risikofaktoren in diesem Fall waren mit einer Anzahl von 6 überdurchschnittlich hoch.

In wie weit eine Prophylaxe aufgrund einer so geringen Thrombose- Inzidenz notwendig ist, war aufgrund einer fehlenden Vergleichsgruppe nicht abschließend zu klären. Auch in der Literatur wird dies kontrovers diskutiert und eine definitive Beurteilung konnte wegen der unterschiedlichen Studiendesigns nicht erfolgen.

Abstract - english

Title

Thromboembolic Complications After Arthroscopic Knee Joint Surgery in Outpatients and Inpatients

Authors

1. Alexander Fazel
2. Yadollah Moazami-Goudarzi

Introduction

This retrospective, single-center study deals with the incidence of thromboembolic events in a practice clinic for surgery, pediatric, trauma and reconstructive surgery in Berlin. Arthroscopic surgeries on the knee joint between 1996 and 2015 were considered. The incidence of thromboembolic events should be demonstrated. In addition, it was evaluated whether there were correlations between the occurrence of deep vein thrombosis (DVT) and the type of surgery or individual patient-related risk factors.

Material and methods

The files of a total of 519 patients were considered. In these, 572 arthroscopic procedures were performed within the 19 year period. Only patients with arthroscopic knee surgery were included.

Results

Sex distribution, the average age of the patients and the occurrence of risk factors corresponded to those of comparable studies.

Overall, there was a total of one clinically relevant deep vein thrombosis in the period mentioned. This corresponded to an incidence of 0.17%. The patient had received a guideline-appropriate prophylaxis before and after surgery. The individual risk factors in this case were above average with a score of 6.

The extent to which prophylaxis is necessary because of such a low incidence of thrombosis could not be conclusively clarified due to the lack of a comparison group. This is also discussed controversially in the literature and a definitive assessment could not be made because of the different study designs.

1. Einleitung

Venöse Thromboembolien (auch „venöse thromboembolische Ereignisse“, VTE) entstehen aufgrund von Einengungen oder Verstopfungen eines venösen Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel (Thrombus). Der Thrombus vermag sich von der Gefäßwand abzulösen und sich als Embolus insbesondere an den unteren Extremitäten wieder anzuheften, was die Verlegung eines Gefäßteils oder den Verschluss eines gesamten Gefäßastes nach sich ziehen kann (Tiefe Beinvenen-Thrombose, TVT, syn.: Phlebothrombose) (Kearon, 2003). Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse nach arthroskopischen Eingriffen zu analysieren, Risikofaktoren aufzuzeigen sowie die Sinnhaftigkeit eines Routinescreenings zu bewerten.

1.1 Physiologie der Hämostase

Die Blutstillung ist ein lebensnotwendiger Vorgang, der bei Verletzung eines sonst intakten Gefäßes in Gang gesetzt wird, um einen größeren Blutverlust zu vermeiden. Ziel der Blutstillung ist der rasche Verschluss des Gefäßes an der verletzten Stelle durch einen Thrombus (Wallace und Bhimji, 2018).

Die Hämostase wird in zwei Prozesse aufgeteilt, die primäre und sekundäre Hämostase. Beide Prozesse sind jedoch miteinander verknüpft (Voigt et al, 2016).

1.1.1 Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase beinhaltet die vier Phasen Vasokonstriktion, Thrombozytenadhäsion, Thrombozytenaggregation und Bildung eines weißen Thrombus.

Phase 1: Vasokonstriktion: Unmittelbar nach einer Verletzung kontrahiert sich das Gefäß an der entsprechenden Stelle. Neben einer direkten Reaktion der glatten Muskulatur (Konstriktion) zeigen sich vor allem aus dem verletzten Endothel freigesetzte lösliche Mediatoren wie Endothelin-1, Angiotensin II, Thromboxan A2 und Prostaglandine für diese Reaktion verantwortlich. Zugleich aktiviert die unter dem Endothel befindliche und nun durch die Verletzung freigelegte Kollagenmatrix zirkulierende Thrombozyten, die wiederum die vasokonstriktiven Mediatoren Serotonin, Platelet derived growth factor (PDGF) und Thromboxan A2 ausschütten.

Phase 2: Thrombozytenadhäsion: Im Zusammenspiel mit freigesetztem von-Willebrand-Faktor (vWF), der aus Endothelzellen sowie aus Thrombozyten stammt, heften sich die Thrombozyten mit ihrem spezifischen Rezeptor Glykoprotein (GP)-Komplex Ib/IX/V, an das Endothel an. Unabhängig

von vWF können auch Thrombozyten-Kollagen-Interaktionen über den GP-Ia/IIa-Komplex oder den GP-VI-Komplex eingeleitet werden. Die Thrombozyten werden aktiviert und erfahren dabei eine morphologische Gestaltänderung, die aus der Freisetzung des GP IIb/IIIa-Komplexes resultiert. Zwischen den GP-IIb/IIIa-Rezeptoren werden Fibrinogenbrücken ausgebildet, die dazu führen, dass sich die Thrombozyten untereinander quervernetzen und sich an subendotheliale Fibronektinfasern anheften. Parallel dazu kommt es zu einer Freisetzung von löslichen „Stabilisatoren“ aus den Thrombozyten-Granula.

Phasen 3 und 4: Bildung eines weißen Thrombus: Die sezernierten Stabilisatoren wie beispielsweise Thromboxan A₂, Platelet activating factor (PAF), Serotonin, vWF, Fibrinogen und Fibronektin bewirken eine Anlockung weiterer Thrombozyten und damit eine Stabilisierung des Thrombus. Abschließend verschmelzen einzelne Thrombozyten miteinander und formen ein dreidimensionales Netzwerk, das den Bereich des Endotheldefekts abdeckt. Dies wird als weißer Thrombus bezeichnet.

Der weiße Thrombus ist vom roten Thrombus (syn. Gerinnungsthrombus) zu unterscheiden. Er setzt sich neben Thrombozyten und Fibrin auch aus Erythrozyten zusammen. Gerade der rote Thrombus ist für die Entstehung einer Embolie relevant (Voigt et al, 2016).

1.1.2 Sekundäre Hämostase

Das von Hofmann und Monroe etablierte Modell der zellbasierten Hämostase hat mittlerweile das Modell der durch Gerinnungsfaktoren kontrollierten Gerinnungskaskade abgelöst (Hoffman und Monroe, 2001). Das Modell gliedert sich in drei Phasen: die Initiationsphase, die Amplifikationsphase und die Propagationsphase.

Initiationsphase: Die Gefäßverletzung bewirkt einen Austritt von Blut aus dem Gefäßsystem und nachfolgenden extravasalen Kontakt mit dem Tissue Factor (TF, syn. Faktor III). TF ist membranständig auf dem Endothel exprimiert, kann aber durch die Verletzung in die Blutbahn freigesetzt werden. Der im Blutplasma zirkulierende aktivierte Gerinnungsfaktor VIIa interagiert mit dem TF, was eine nachfolgende Aktivierung der Faktoren IX und X nach sich zieht. Faktor Xa assoziiert mit dem Faktor Va, der in seiner Eigenschaft als Prothrombinase inaktives Prothrombin in Thrombin (Faktor IIa) überführt wird (Fresenius et al, 2017).

Amplifikationsphase: In der Amplifikationsphase wird mittels Ca²⁺ eine Bindung von Thrombin an Thrombozyten initiiert, die sich vorab im Rahmen der Gefäßverletzung an die subendothelialen Kollagenfasern angeheftet haben. Die Interaktion hat eine Konformationsänderung der so

aktivierten Thrombozyten zur Folge. Diese löst nun die Freisetzung verschiedener prohämostatisch wirkender Mediatoren aus den Thrombozyten-Granula, sowie die Rekrutierung weiterer Thrombozyten aus. Zahlreiche weitere aktivierte Kofaktoren können jetzt an der Thrombozyten-Oberfläche gebunden werden: Faktor XI, VIII, V, IX, X (Voigt et al, 2016).

Propagationsphase: Gesteuert über den TF und Faktor VIIa bildet sich ein Komplex aus Faktor IX und VIIIa, der Faktor X aktiviert. Faktor Xa assoziiert mit Faktor Va, was wiederum Thrombin generiert. Thrombin baut Fibrinogen zu Fibrin um. Zuletzt wird über Thrombin Faktor XIII aktiviert, der die Quervernetzung des Fibrins vorantreibt und den Thrombus stabilisiert (roter Thrombus) (Voigt et al, 2016).

1.1.3 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse hat die Aufgabe, die Fließfähigkeit des Blutes zu gewährleisten und eine überschießende Gerinnung zu verhindern. Die prinzipielle Wirkung liegt in dem proteolytischen Abbau des gebildeten Fibrins durch Plasmin. Als Plasminaktivatoren fungieren Faktor XIIIa zusammen mit Kallikrein, der Gewebe-Plasminogenaktivator (tissue-type plasminogen activator, t-PA) und die Urokinase. Unter physiologischen Bedingungen stehen Fibrinsynthese und -abbau im Gleichgewicht (Voigt et al, 2016).

1.2 Tiefe Venenthrombose

Tiefe Venenthrombosen finden ihren Ursprung in thromboembolischen Komplikationen, die sich über eine Einengung oder Verstopfung eines venösen Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel (Thrombus) definieren (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2017). Löst sich der Thrombus von der Gefäßwand, kann er über das Blutgefäßsystem mitgeschleppt werden und sich an anderen Stellen als Embolus wieder ansiedeln. Der Embolus kann dabei eine Teilverlegung bis hin zur vollständigen Verlegung der Leit- und / oder Muskelvenen verursachen (VTE). Die vollständige Verlegung des venösen Abflusses geschieht jedoch sehr selten. Dieser Zustand wird als Phlegmasia coerulea dolens bezeichnet. Am häufigsten entstehen thrombotische Gerinnsel an den unteren Extremitäten, in den tiefen Bein- oder Beckenvenen (Tiefe Beinvenen-Thrombose, TVT, syn.: Phlebothrombose). 98 % aller venösen Thrombosen lassen sich den unteren Extremitäten zuordnen, 2 % der Thrombosen können jedoch auch in der Pfortader, den Mesenterialvenen oder den oberen Extremitäten entstehen (Pilger, 2004).

Die äußeren Ursachen einer Thrombose sind vielfältig. Neben einer generellen Immobilisierung des Patienten oder einer Traumatisierung der Vene können Operationen (insbesondere chirurgische Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich), Entzündungen oder Tumorerkrankungen Auslöser einer Gefäßschädigung sein. Gerade bei orthopädischen und unfallchirurgischen Patienten zählt die tiefe Venenthrombose zu den häufigsten Komplikationen.

1.3 Inzidenz

Weltweit beträgt die jährliche Inzidenz symptomatischer TVT 90–130/100.000 Einwohner. Dies entspricht einem mittleren Anteil von ungefähr 0,1% (AWMF, 2015). Andere Studien führen eine weltweite Inzidenz von 0,2% an (Cushman et al, 2004). Für Deutschland liegen keine exakten Zahlen vor. Schätzungen gehen von ca. 80.000 Neuerkrankungen pro Jahr aus (bezogen auf 2007; Moerchel und Kroeger, 2007). Die jährliche Inzidenz in Deutschland wird mit 0,04-0,18% angegeben (Link, 2005).

Die Zahlen können allerdings in Abhängigkeit vom Alter, von Risikofaktoren und Vorerkrankungen (siehe Punkt 2.3) beträchtlich variieren. Beträgt beispielsweise die Inzidenz an einer TVT zu erkranken in der Altersgruppe 30-49 Jahre < 0,3%, so liegt sie in der Altersgruppe 70-79 Jahre bereits bei 20% und steigt mit höherem Alter weiter an (Onida und Davies, 2016; Heit et al, 2016).

Die Häufigkeit symptomatischer und asymptomatischer TVT in der operativen und konservativen Medizin ohne Prophylaxe wird mit 10-80% angegeben (AWMF, 2013). Die Deutsche Gesellschaft für Phlebologie nennt 10-50% (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2003). Besonders hoch ist der Anteil an TVT-Fällen in der Unfallchirurgie nach schweren Traumata bzw. nach größeren chirurgischen Eingriffen. Die Häufigkeit tiefer Venenthrombosen kann hier bis zu 90% betragen (Meizoso et al, 2017). Generell ist in dieser Patientengruppe das Thromboembolierisiko von Größe und Ausdehnung der Verletzung, Dauer und Umfang der Operation, der Immobilisierung während und nach dem operativen Eingriff sowie von der Anästhesiedauer abhängig.

1.4 Pathophysiologie der Thromboseentstehung – Virchow-Trias

Auch heute noch lässt sich die prinzipielle Entstehung der venösen Thrombose durch die sogenannte Virchow-Trias, erstmalig von Virchow 1856 beschrieben, am besten erklären (Reitsma et al, 2012; Wolberg et al, 2012).

Das Zusammenspiel dreier entscheidender Faktoren ist demnach für die Ätiologie der TVT entscheidend:

A) Störungen des laminaren Blutflusses. Nach Virchows Beobachtung vermögen Turbulenzen (z. B. durch Stenosen) oder eine Verlangsamung der Geschwindigkeit der venösen Rückströmung, Stase, eine Thrombozytenaggregation auszulösen. Ursachen können Aneurysmen und Varizen, defekte Venenklappen, allgemeine Immobilität und/oder postthrombotisches Syndrom sein.

B) Zunahme der Blutviskosität (Hyperkoagulabilität). Neben einer hohen Zellularität, welche die Viskosität erhöht, sind vor allem gerinnungsfördernde Botenstoffe (Zytokine) mit einer gesteigerten Gerinnungsbereitschaft des Blutes assoziiert. Die Ursachen können zwar prinzipiell erworben sein (Thromboplastineinschwemmung nach Trauma, Operation, Tumor, Thrombozytosen und Hyperfibrinogenaemie), beruhen aber sehr häufig auf genetisch bedingten thrombophilen Störungen (z. B. Faktor-V-Leiden, Protein-C-Mangel, Prothrombinmutation).

C) Endothelläsionen. Virchow erkannte, dass Thromben hauptsächlich dort entstehen, wo die Gefäßwand durch Traumen, Operationen, Hypoxie, Endotoxine oder metabolisch bedingte Endothelläsionen mechanisch geschädigt wurden. Die Läsionen haben ein unmittelbares Anhaften von Thrombozyten und die Freisetzung des lokal wirkenden „Tissue Factors“ (Faktor III) mit Aktivierung der Koagulationskaskade zur Folge. Thromben können sich allerdings auch ohne Vorschädigung des Endothels bilden (siehe A und B).

1.5 Folgeschäden der TVT

Oft kann sich der in den unteren Extremitäten angesiedelte Embolus (oder Teile von ihm) wieder ablösen. Es kommt zu einem Verschleppen über die peripheren Beinvenen, die rechten kardialen Kammern (Vorhof und Ventrikel), weiter in den Lungenkreislauf und hier zu einem Verschluss von Arterien (Lungenarterienembolie, LAE). Eine lebensbedrohliche Situation entsteht dann, wenn große Äste oder gar der Hauptstamm von dem Verschluss betroffen sind (Schellhaaß et al, 2010). Entsprechend ist die LAE als kardiovaskulärer Notfall zu betrachten, der mit einer hohen Mortalität und Letalität assoziiert ist (Fukuda und Daitoku, 2017; Barrios et al, 2018; Witkin, 2017).

Betrug die Letalitätsrate ursprünglich bis zu 30 % (Martinez-Zapata et al, 2016), so konnte sie mittlerweile dank optimierter gerinnungshemmender Therapiekonzepte auf unter 1 % gesenkt werden (Statistisches Bundesamt, 2009). Dennoch sind weiterhin zahlreiche Todesfälle zu beklagen. Laut Statistischem Bundesamt Deutschland verstarben im Jahre 2015 nahezu 5000 vollstationär

behandelte Personen an einer LAE (Destatis, 2016). Auf das gleiche Jahr bezogen, verweist die Gesundheitsberichterstattung des Bundes auf 6291 LAE bedingte Todesfälle (<http://www.gbe-bund>). Schellhaaß und Mitarbeiter gehen davon aus, dass jährlich bis zu 40.000 Patienten in Deutschland an den Folgen einer LAE versterben (Schellhaaß et al, 2010).

Während in den vergangenen 25 Jahren die Häufigkeit der Lungenembolien tendenziell abnahm (das Statistische Bundesamt listet 7.796 Todesfälle im Jahr 2010 auf), bleibt trotz moderner medikamentöser Prophylaxe die Zahl der TVT weitgehend konstant (AQUA, 2015).

Neben der LAE zählen auch postthrombotische, venöse Ulzera mit irreparablen Gewebsschädigungen zu den ernstesten Komplikationen der TVT (Ulcus cruris). Man spricht insgesamt vom postthrombotischen Syndrom (PTS). Der Ausgangspunkt findet sich in einer abakteriellen Entzündung der Intima mit Vernarbungen der Gefäßinnenwände. In der Folge kommt es zur Zerstörung von Venenklappen mit nachfolgend gestörtem venösen Rückfluss und chronisch venöser Insuffizienz. In der Initialphase sind Symptome wie Schweregefühl, Spannungsschmerzen livide Hautverfärbungen und schmerzhafte Bewegungseinschränkungen typisch. Vorstadien beinhalten weiterhin Varizen (59% der TVT-Fälle) und Ödeme mit sklerotischen Gewebsveränderungen (13,4% der TVT-Fälle). Die Inzidenz von Ulzerationen am Unterschenkel und Fuß beträgt 0,7% (Statistisches Bundesamt, 2009).

Das Ausmaß des PTS hängt von der Ausdehnung des betroffenen Areal und von der Dauer des pathologischen Zustandes ab. Das PTS verläuft dabei häufig chronisch und hat auch eine sozialmedizinische Bedeutung, da die Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt wird und dies zur Frühinvalidität führen kann.

Den Schweregrad des PTS unterteilt man in:

- Stadium I: Derbe, ödematöse Veränderung der Haut (Dermatosklerose)
- Stadium II: Verhärtung der Haut und des subcutanen Fettgewebes
(Dermatoliposklerose)
- Stadium III: Sklerotische Gewebsveränderungen der Haut, Subcutis und Faszie
(Dermatoliposklerosis regionalis)
- Stadium IV: chronisches Ulcus cruris

Insgesamt werden durch Venenthrombosen immense volkswirtschaftliche Kosten verursacht. Die geschätzten primären und sekundären Folgekosten in Deutschland liegen bei 4,5-7 Mrd. €/Jahr.

1.6 Symptomatik

Die klinischen Symptome der TVT als auch der LAE sind weitgehend unspezifisch. Zu den Symptomen der TVT gehören Tachykardie, Beinschmerzen oder auch neu auftretender Belastungsschmerz, eine Zunahme des Beinumfangs mit Wärme- und Spannungsgefühl sowie eine zyanotische Verfärbung der Haut. Das sogenannte Homann-Zeichen (charakteristisch: auftretender Schmerz in der Wade bei Dorsalflexion des Fußes) vermag auf eine TVT hinzudeuten. Die Sensitivität ist aber gerade bei bettlägerigen Patienten mit einer asymptomatischen TVT unbefriedigend (Goodacre et al, 2005; Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2017).

Die LAE äußert sich insbesondere in Tachykardie, Dyspnoe mit plötzlichem Beginn, Thoraxschmerz und Synkopen (Miniati et al, 1999; Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2017). Wird die TVT frühzeitig erkannt, können rasch therapeutische Maßnahmen zur Vermeidung der unmittelbaren oder langfristigen Folgen eingeleitet werden. Umgekehrt führt eine falsche Diagnosestellung nicht nur zu einer unnötigen Behandlung, sondern verzögert auch die adäquate Therapie der tatsächlichen Erkrankung. Tatsächlich bestätigte sich einer klinischen Studie zufolge an stationären Patienten mit Thromboseverdacht die Diagnose in 71,4% der Fälle nicht (Taute et al., 2010). Ähnliche Daten wurden von Haenssle an hospitalisierten dermatologischen Patienten ermittelt (Haenssle et al., 2013). Die Anzahl falsch positiver Resultate kann allerdings in Abhängigkeit vom Patientenalter und -Kollektiv erheblich variieren.

1.7 Diagnostik

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung können Schmerzprovokationstests auf ein TVT hinweisen. Zu nennen sind:

Homann Zeichen: Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Sprunggelenkes (siehe auch Anmerkung oben).

Löwenberg-Test: Druckschmerzhaftigkeit der Waden nach Anlegen einer Blutdruckmanschette. Der Test eignet sich besonders zur Diagnostik bei einer symptomarmen TVT.

Meyer-Zeichen: Wadenkompressionsschmerz an der medialen Seite des Unterschenkels entlang den sogenannten Meyerschen Druckpunkten.

Payr'sches Zeichen: Druckschmerzhaftigkeit der Fußsohle.

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie empfehlen, unter Einbeziehung der erhobenen Befunde, die Wahrscheinlichkeit einer TVT zu bewerten. Als Mittel der Wahl dient der Wells Score, der auf einer Kombination von klinischen und anamnestischen Gesichtspunkten basiert (Wells et al, 1995) (Siehe Tabelle 1). Die Einschätzung mittels Wells Score soll vor allen weiteren Tests vorgenommen und als eigener dokumentierter diagnostischer Schritt in den klinischen Ablauf eingebracht werden (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, 2017).

Tabelle 1: Punktesystem zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT. Modifiziert nach Wells (2007).

Kriterium	Punkte
Aktive Tumorerkrankung	1
Lähmung oder Immobilisation	1
Bettlägerigkeit (>3d) oder große Operation (< 12 Wochen)	1
Schmerzhaftigkeit im Venenverlauf	1
Beinschwellung	1
Differenz des Wadendurchmessers >3cm	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Sichtbare nicht-variköse Kollateralvenen	1
Frühere dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose wahrscheinlicher als TVT	-2
TVT-Wahrscheinlichkeit:	
< 1 Punkt: niedrige Wahrscheinlichkeit	< 10%
1-2 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit	< 20%
>2 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit	> 20%

Geht aus dem Wells Score eine niedrige TVT-Wahrscheinlichkeit hervor, so sehen die Leitlinien eine weitere abklärende Diagnostik anhand des sogenannten D-Dimer-Tests vor. Bei den D-Dimeren

handelt es sich um Fibrinspaltprodukte, die nach Abbau des Fibrinnetzwerkes durch Plasmin (Fibrinolyse) entstehen und im Blutkreislauf nachgewiesen werden können. Als Biomarker können sie auf eine Thrombolyse hinweisen. Dies zeigt jedoch nicht spezifisch eine TVT an, sondern lediglich eine Aktivierung des Gerinnungssystems. D-Dimere besitzen aber einen hohen negativen prädiktiven Wert, d. h. ist die Konzentration nicht erhöht, so lässt sich eine TVT mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen (Rahiminejad et al., 2014; Haenssle et al., 2013).

Umgekehrt kann ein positiver Wert auch durch verschiedene andere Erkrankungen bedingt sein. Somit ist bei einem zuvor ermittelten hohen Wells Score das Dimer-Testverfahren nicht mehr anzuwenden, sondern direkt ein bildgebendes Verfahren einzusetzen (Geersing et al, 2009; Prisco und Grifoni, 2009). Das wären beispielsweise die Phlebographie, die Kompressionssonographie oder eine MR-Venographie.

1.8 Thromboembolieprophylaxe

Bislang ist kein Testverfahren etabliert, das Aussagen zum individuellen Thromboserisiko erlaubt. Zugleich muss bei der Abwägung des Thromboserisikos berücksichtigt werden, dass auch eine initial asymptomatische Thrombose das Risiko birgt, eine LAE oder ein PTS zu entwickeln. Es ist daher sinnvoll, im Rahmen bestimmter operativer Eingriffe, eine generelle Thromboembolieprophylaxe zu betreiben. Sowohl die expositionellen (Art und Umfang eines operativen Eingriffs, Erkrankung, Immobilisation) als auch die dispositionellen (angeborene und erworbene personenbezogene Faktoren) Gegebenheiten legen dabei individuell die Wahl der Prophylaxemethode fest. Gemäß der Leitlinien zur Prophylaxe der VTE nach den Vorgaben der AWMF muss zwischen Routinemethoden, physikalischen und medikamentösen Maßnahmen unterschieden werden.

Zu den routinemäßigen Basismaßnahmen zählen Frühmobilisation und Bewegungsübungen, um neben einer generellen Aktivierung des Patienten vor allem das Herz-Kreislauf-System anzuregen. Die Basismaßnahmen sollen unabhängig von weiteren Maßnahmen durchgeführt werden.

Physikalische Maßnahmen beinhalten die intermittierende pneumatische Kompression durch Fuß- oder Beinmanschetten oder das Überziehen eines angepassten medizinischen Kompressionsstrumpfes (Oberschenkel- oder Wadenstrumpf). Der Sinn liegt darin, die Blutströmungsgeschwindigkeit in den Venen zu erhöhen und damit das Thromboserisiko zu minimieren. Die pneumatische Kompression soll insbesondere die ungenügende Aktivität der Wadenmuskelpumpe bei immobilen Patienten kompensieren.

Zur medikamentösen Prophylaxe stehen unfraktionierte (UF-) Heparine (so gut wie nicht mehr eingesetzt), niedermolekulare (NM-) Heparine, Heparinoide (Danaparoid), Faktor Xa-Inhibitoren (z. B. Fondaparinux, Apixaban), Thrombininhibitoren (Hirudin) und Vitamin-K Antagonisten (Cumarine) zur Verfügung. Fondaparinux bzw. Apixaban stellen derzeit die Antikoagulanzen der ersten Wahl dar (Helms et al, 2017; Akin et al, 2015; Hillis und Crowther, 2015).

1.8.1 NM-Heparine

Im Gegensatz zum hochmolekularen UF-Heparin mit einem Molekulargewicht von 5000-30000 Dalton wird NM-Heparin nach Isolation der Ausgangssubstanz aus Schweinedarm-Mucosa durch Depolymerisation auf ein Molekulargewicht von 4000 - 9000 Dalton herunterfraktioniert. NM-Heparine stellen keine einheitliche Substanzgruppe dar. In Abhängigkeit von den höhermolekularen Anteilen gehören in diese Gruppe:

- Nadroparin (4300 Dalton), Handelsname: Fraxiparin
- Reviparin (4400 Dalton), Handelsname: Clivarin
- Enoxaparin (4500 Dalton), Handelsname: Clexane
- Certoparin (5400 Dalton), Handelsname: Mono-Embolex
- Dalteparin (6100 Dalton), Handelsname: Fragmin
- Tinzaparin (6500 Dalton), Handelsname: Innohep

Im Gegensatz zu UF-Heparin hemmen die NM-Heparine selektiv nur den Faktor Xa, da sie aufgrund der geringeren Molekülgröße lediglich an Antithrombin III, kaum (in Abhängigkeit von der Molekülgröße) aber an Prothrombin binden. NM-Heparine besitzen nur eine geringe Tendenz unspezifisch an Proteine zu binden. Die Bioverfügbarkeit ist mit > 90% entsprechend hoch (Vergleich UF-Heparin: 25-30%). Analog ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung gut voraussagbar, so dass in der Regel auf Laborkontrollen verzichtet werden kann. Nach s.c.-Gabe werden die NM-Heparine langsam aus dem Gewebedepot freigesetzt, die Halbwertszeit beträgt ca. 18 Stunden und ist damit doppelt so lang wie diejenige des UF-Heparins. Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich renal.

Als lebensbedrohliche Nebenwirkung kann unter Therapie die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) vom Typ II auftreten. Es handelt sich dabei um ein immunologisch vermitteltes Syndrom bei dem Patienten IgG Antikörper gegen einen Komplex aus Heparin und dem

Plättchenfaktor 4 (PF4) bilden. Die daraus entstehenden Heparin-PF4-IgG-Komplexe binden an die Fc-Rezeptoren der Thrombozyten und führen damit zu deren Aktivierung und zur Freisetzung von prokoagulatorischen Faktoren. Die Thrombozytenzahl kann drastisch um bis auf die Hälfte der Ausgangszahl fallen. Die Inzidenz dieses Ereignisses ist allerdings mit 0,1-0,3% recht gering. Bei Anwendung des UF-Heparins liegt sie deutlich höher (3-5%) (<https://www.klinikum.uni-heidelberg>). NM-Heparine sind daher das Mittel der Wahl bei der prae- und postoperativen Thromboembolieprophylaxe, der Therapie der TVT sowie der LAE. Der orale Faktor Xa-Antagonist Rivaroxaban ist zudem seit 2011 bzw. 2012 zur Akut- und Folgetherapie der TVT und LAE zugelassen.

1.9 Ziel der Arbeit

Anhand der Daten von Patienten mit orthopädischen Kniegelenksoperationen, die in dem 10-Jahre-Zeitraum (1996 bis 2015) in einer unfallchirurgisch-orthopädischen Praxis durchgeführt wurden, sollen

- A) die Inzidenz von Thromboembolien,
- B) die Korrelation zwischen individuellen Risikofaktoren der Patienten und TVT,
- C) die Korrelation zwischen Art des operativen Eingriffs und TVT evaluiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Evaluiert werden sollte die Inzidenz von thromboembolischen Prozessen bei unfallchirurgisch/orthopädisch operierten Patienten unter medikamentöser Thromboembolie-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen. Berücksichtigt wurden Patienten, die im Zeitraum von 1996 – 2015 in der Praxisklinik für Chirurgie, Kinder-, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Berlin, unter Leitung von Prof. Dr. med. Yadollah Moazami-Goudarzi, behandelt wurden. Alle Patienten wurden von demselben Chirurgen operiert (Prof. Dr. med. Goudarzi).

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv beinhaltete 519 Personen, bei denen insgesamt 572 orthopädische Eingriffe bei Krankheitsbildern des Kniegelenks durchgeführt wurden. Nach Indikationsstellung wurde der Patient jeweils über die Operation und die geplante medikamentöse Thromboembolieprophylaxe aufgeklärt. Das Aufklärungsgespräch wurde in der Patientenakte schriftlich fixiert.

Die Diskrepanz zwischen Anzahl der Eingriffe und Anzahl der Patienten liegt darin begründet, dass einige Patienten mehrfach operiert werden mussten. 139 Patienten wurden ambulant (24,3%), 433 Patienten stationär (75,7%) behandelt.

Bei den zu evaluierenden Patienten wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- Art des Eingriffs
- Lokalisation des Eingriffs
- Geschlecht
- Alter bei der Operation
- Operationsdauer
- Immobilität
- bekannte Risikofaktoren in der Anamneseerhebung (siehe nachfolgend)
- Dauer der Thromboembolieprophylaxe

2.3 Bestimmung von Risikofaktoren

Im Rahmen des Anamnesegespräches und der präoperativen Diagnostik wurden die bekannten Risikofaktoren der zu operierenden Patienten erfasst. Hauptaugenmerk wurde dabei auf folgende Punkte gelegt:

- Alter
- Prädisponierende Medikamente (z.B. Kontrazeptiva)
- Thrombose in der Vorgeschichte
- Mobilität des Patienten
- Adipositas
- Herzinsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Hypertonie

2.4 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die sich zwischen 12/1996 bis einschließlich 09/2015 einer arthroskopischen Kniegelenksoperation unterzogen.

Es erfolgte die Zuordnung zu einem der nachfolgend gelisteten Eingriffe am Kniegelenk:

- Synovektomien
- Mikrofrakturierung und autologe matrixinduzierte Chondrogenese (AMIC)
- Abrasionsarthroplastiken
- Eingriffe am Meniskus (Teilresektion, Refixation, Meniskusnaht)
- Eingriffe am Kreuzband (Ersatzplastik, Revisions- OP)
- Mediale Seitenbandrekonstruktion
- Eingriffe an der Patella (laterale Release und Retinaculumverlängerung, Rekonstruktion des medialen patellofemorale Ligaments)
- Materialentfernung nach Schraubenfixationen

2.5 Ausschlusskriterien

Patienten, die nicht den oben genannten Eingriffsgruppen zugeordnet werden konnten sowie Patienten, bei denen die Operation nicht arthroskopisch durchgeführt werden konnte, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden Eingriffe, bei denen neben dem Knie noch andere Lokalisationen operativ behandelt wurden, in der Studie nicht berücksichtigt. Eine obere oder untere Altersgrenze wurden nicht festgelegt. Grunderkrankungen, prädisponierende Faktoren sowie Risikofaktoren galten nicht als Ausschlusskriterium.

2.6 Thromboseprophylaxe

Die Patienten wurden über die Thromboseprophylaxe ausführlich aufgeklärt. Ziel und Notwendigkeit dieser Maßnahme wurden beschrieben. Gleichzeitig wurde auf die Thrombosegefahren hingewiesen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis dargelegt. Als thrombosebegünstigende Faktoren wurde unter anderem auf die Immobilisierungsdauer und genetisch bedingte Gerinnungsstörungen eingegangen. Die Kombination aus physikalischen und medikamentösen Maßnahmen wurde erläutert.

Das Aufklärungsgespräch wurde in der Patientenakte schriftlich fixiert.

Beginnend vom Operationstag bis zum 5.-10. postoperativen Tag bzw. bis zum Abschluss der Immobilisierung erhielten Patienten eine subkutane oder orale Thromboseprophylaxe (siehe nachfolgend). Begleitend wurden physikalische Methoden angewandt.

In der präoperativen Phase wurde den Patienten das niedermolekulare Heparin Mono-Embolex NM oder Fraxiparin® subkutan verabreicht, und zwar jeweils 1-2 Stunden vor Operationsbeginn. Die Patienten erhielten zusätzlich passgerecht konfektionierte Antithrombosestrümpfe (Firma Kendall, Neustadt/Donau) für mindestens 3 Tage post-operationem, Krankengymnastik zur Verbesserung des venösen Rückflusses und außerdem eine genaue Erklärung zur Selbstapplikation der subkutanen bzw. oralen Thromboseprophylaxe. Falls notwendig bekamen die Patienten ein Antiphlogistikum (NSAR; 3x pro Tag) mit einem Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol), wenn eine Neigung zu gastralen Beschwerden bestand.

Postoperativ wurde folgende Prophylaxe angesetzt:

Fraxiparin® (Wirkstoff: Nadroparin-Calcium; GlaxoSmithKline)

Zuordnung: NM-Heparin, Applikation: subkutan. Mittlere Halbwertszeit: 3,5 Stunden (Davis & Faulds, 1997). Die subkutane Applikation erfolgte in der Dosierung von 0,3 ml (entspricht Nadroparin-Calcium 2850 I.E. Anti-Xa) einmal täglich.

Mono-Embolex® (Wirkstoff: Certoparin-Natrium; Novartis Pharma)

Zuordnung: NM-Heparin, Applikation: subkutan. Mittlere Halbwertszeit: 4 Stunden (Donadini et al., 2013). Die subkutane Applikation erfolgte in der Dosierung von 0,3 ml (entspricht Certoparin-Natrium 3000 I.E. Anti-Xa) einmal täglich.

Clexane® (Wirkstoff: Enoxaparin-Natrium) 20 mg (0,2 ml) oder 40 mg (0,4 ml) und **Fragmin P Forte®** (Wirkstoff: Dalteparin-Natrium) 2.500 oder 5.000 I.E. als Injektionslösung.

Zuordnung: Mischpolymer aus Glucosamin und Uronsäure, zählt zu den niedermolekularen Heparinen. Es hemmt einen wichtigen gerinnungsfördernden Faktor (Faktor Xa) und ist für die subkutane Injektion vorgesehen.

Die orale Prophylaxe erfolgte ab 2009 teilweise mit Xarelto® (Wirkstoff: Rivaroxaban). Die Substanz ist ein direkter Faktor Xa-Inhibitor und gehört damit zur Gruppe der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK). Xarelto erhielten dabei nur Patienten, die nach Entlassung eine Antikoagulation benötigten und die eine solche Therapie nicht subkutan durchführen konnten. Falls die Patienten über Risikofaktoren für die Entwicklung einer tiefen Beinvenenthrombose verfügten (z.B. Alter > 50 Jahre, thrombophile Gerinnungsstörung, TVT in der Anamnese, chronisch-venöse Insuffizienz, Adipositas, Herzinsuffizienz NYHA Klasse III-IV) wurde eine erhöhte Dosis von 0,3 ml Fraxiparin subkutan (Nadroparin-Calcium 3800 I.E. Anti-Xa) gewählt. Auf eine orale Antikoagulation wurde bei diesen Patienten verzichtet.

Postoperativ erfolgten eine Frühmobilisierung und mindestens 3 Tage Krankengymnastik. In einigen Fällen wurde die Prophylaxe mit einem oral applizierten Xa-Inhibitor (Xarelto) weitergeführt. Dies

geschah bei Patienten, bei denen eine Frühmobilisierung und Krankengymnastik aufgrund herabgesetzter Mobilität nicht möglich war.

2.7 Methodik der sonographischen Venendarstellung

Für die Darstellung der Venen zum Ausschluss einer Thrombose wurde zunächst die Phlebographie genutzt. Hierbei wird ein jodhaltiges Kontrastmittel in das zu untersuchende Venengebiet injiziert und parallel Röntgenaufnahmen angefertigt, die den Fluss des Kontrastmittels zeitlich dokumentieren.

Falls der Befund nicht eindeutig zuzuordnen war, der Verdacht auf eine Thrombose aber weiterhin bestand, wurde das Verfahren der farbkodierten Duplexsonographie angewendet. Die Patienten sind hierfür im Gefäßzentrum Berlin- Brandenburg des Krankenhauses Hubertus von Dr. med. Chester Aviles (Facharzt für Radiologie) untersucht worden. Die Besonderheit dieser Methode liegt darin, dass die Richtung des Blutflusses in Bezug auf den Schallkopf farblich (rot und blau) dargestellt werden kann, je nachdem, ob sich der Blutstrom zum Schallkopf hinbewegt (rot kodiert) oder sich von ihm weg entfernt (blau kodiert). Die Technik erlaubt somit eine Differenzierung zwischen arteriellem und venösem Blutstrom. Auch die Blutgeschwindigkeit lässt sich farblich differenziert wiedergegeben (helle Farbe = schnelle Geschwindigkeit, dunkle Farbe = langsame Geschwindigkeit). Durchblutungsstörungen, wie sie bei einer Thrombose entstehen, können nicht nur schnell sichtbar gemacht, sondern auch exakt lokalisiert werden.

2.8 Postoperative Nachkontrolle

Sämtliche Nachuntersuchungen wurden von Prof. Dr. med. Goudarzi durchgeführt (3-7 Tage post-operationem). Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde gezielt auf Zeichen thromboembolischer Komplikationen geachtet. Dazu zählten die Ereignisse:

- einseitige ödematöse Beinschwellung
- eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein
- Anspannungsschmerz der Wadenmuskulatur
- Schmerzhaftigkeit und Schwellungen im Bereich der Wade
- Livid-rötliche Hautverfärbung
- Sichtbare nicht-variköse Kollateralvenen am betroffenen Bein
- Umfangsdifferenz der Wade > 3 cm

Bei Auftreten eines oder mehrerer dieser Symptome wurde bei dem betroffenen Patienten eine sonographische Untersuchung (Farbdoppler) oder Phlebographie durchgeführt. Bei positivem Befund wurde unverzüglich eine therapeutische Antikoagulation eingeleitet. Hierbei wurde ein niedermolekulares Heparin (Certoparin) subkutan und überlappend ein orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) eingeleitet.

Im Falle einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) vom Typ II war die Kontrolle der Thrombozytenzahl vorgesehen. Im Labor wird dies mit Hilfe einer Partikelzählung nach dem Coulter Prinzip durchgeführt. Bei einem Abfall auf unter 100.000/ μ l bzw. auf unter 50% des vorher gemessenen Ausgangswertes, wurde als funktionelle Diagnostik das Patientenserum mittels Heparin-induzierten Plättchen-Aktivierungstest (HIPA) untersucht.

Das Blutbild wurde am 3. und 7. Postoperativen Tag ermittelt. Bei Patienten mit schlechter Beweglichkeit und einer Prophylaxedauer von mehr als 7 Tagen wurde bis zur Mobilisierung einmal pro Woche das Blutbild kontrolliert.

Vor der Entlassung sind die Patienten darauf hingewiesen worden, auf mögliche Symptome der TVT zu achten. Bei Beschwerden sollte eine unverzügliche Vorstellung in der Praxis erfolgen. Des Weiteren wurden in regelmäßigen Abständen Verlaufskontrollen über den Therapieerfolg nach arthroskopischer Knieoperation durchgeführt. Insbesondere bei Risikopatienten (siehe 2.6) lag ein besonderes Augenmerk auf folgenden Laborparametern: Hämoglobin, Hämatokrit,

Entzündungsparameter (CRP und Leukozyten), Elektrolyte und Thrombozytenzahl. Die Blutwerte wurden im Bioscienta Labor Berlin in Kooperation mit dem Labor Schottdorf MVZ GmbH (Lützowstr. 89/90; 10785 Berlin) bestimmt.

2.9 Statistische Auswertung

In dieser Arbeit soll statistisch bewertet werden, wie sich für die Patienten die Wahrscheinlichkeit verhält thromboembolische Ereignisse zu entwickeln , wenn sie durch denselben Operateur bei identischer Operationsmethodik und leitliniengerechter Thromboseprophylaxe behandelt werden. Es handelt sich um eine deskriptive Statistik aus dem Datenmaterial der Akten arthroskopisch operierter Patienten aus der unfallchirurgisch-orthopädischen Praxis von Prof. Dr. med. Goudarzi.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Eingeschlossen wurden 572 Eingriffe an Patienten mit einem Alter von 12 – 81 Jahren.

Abbildung 1 demonstriert die prozentuale Verteilung der Eingriffe, zugeordnet nach Altersgruppen. Demnach fanden in der Altersgruppe ≤ 30 Jahre 88 Eingriffe (15,4%) und in der Altersgruppe 31-50 Jahre 263 Eingriffe (46%) statt. Der Anteil der Eingriffe an Patienten in der Altersgruppe 51-70 Jahre betrug 35% (n=200), der Anteil der Eingriffe bei Patienten älter als 70 Jahre 3,7% (n=21).

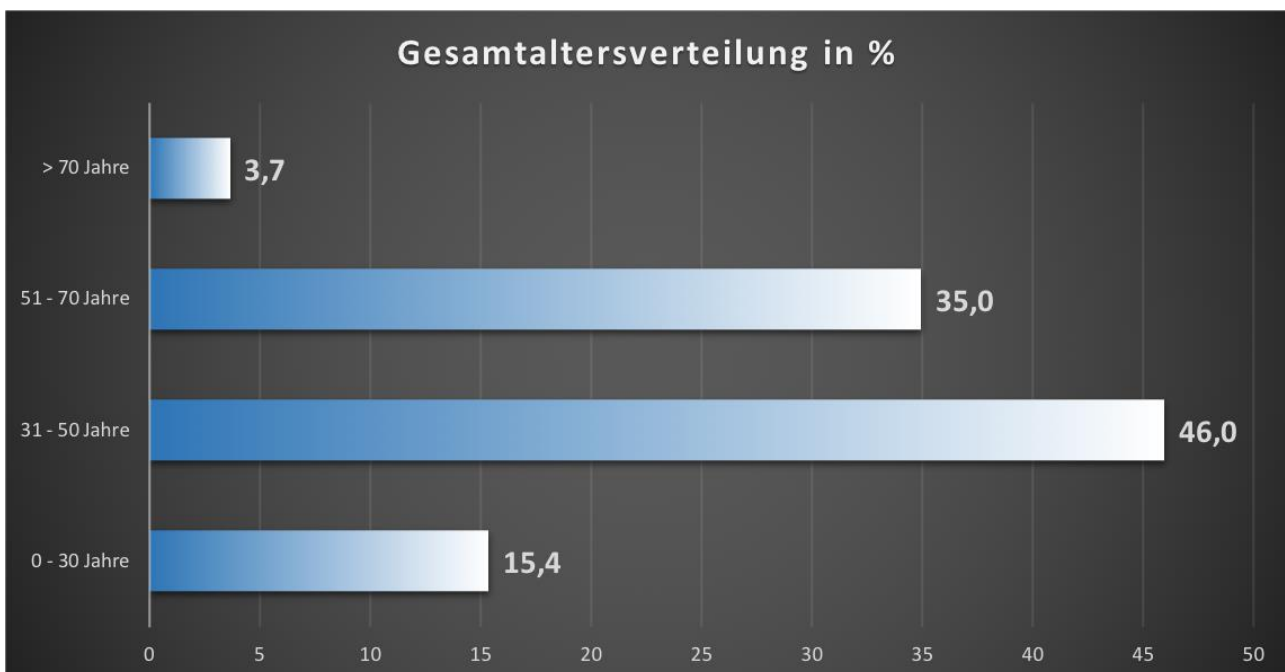


Abbildung 1: Altersverteilung der operierten Patienten in Prozent (X- Achse in %; Y- Achse Alter der Patienten)

Bezüglich der Geschlechtsverteilung unterzogen sich deutlich mehr männliche Patienten einer arthroskopischen Kniegelenksoperation als Frauen. In dem evaluierten Zeitraum von 12/1996 bis 09/2015 wurden 572 Eingriffe durchgeführt. Dabei wurden 184 weibliche Personen (32,2 %) und 388 männliche (67,8%) Personen operiert. Das entspricht fast einem Verhältnis eins zu drei (Abbildung 2).

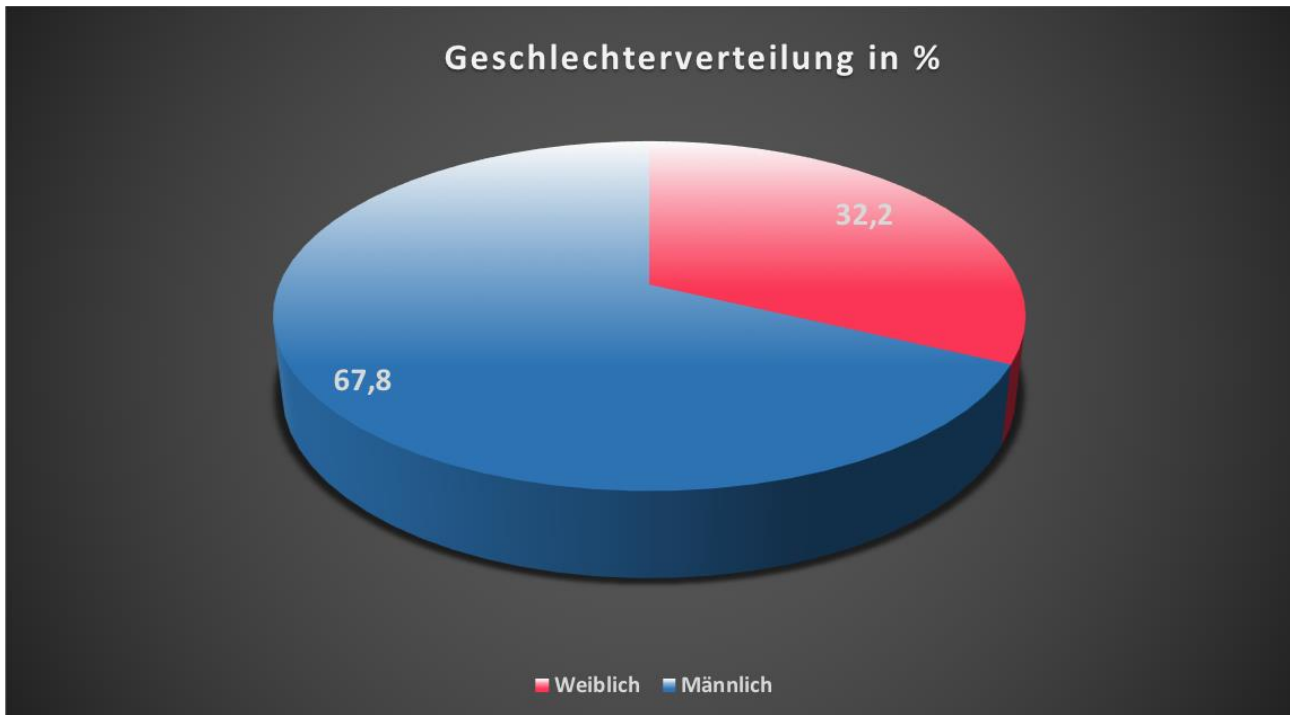
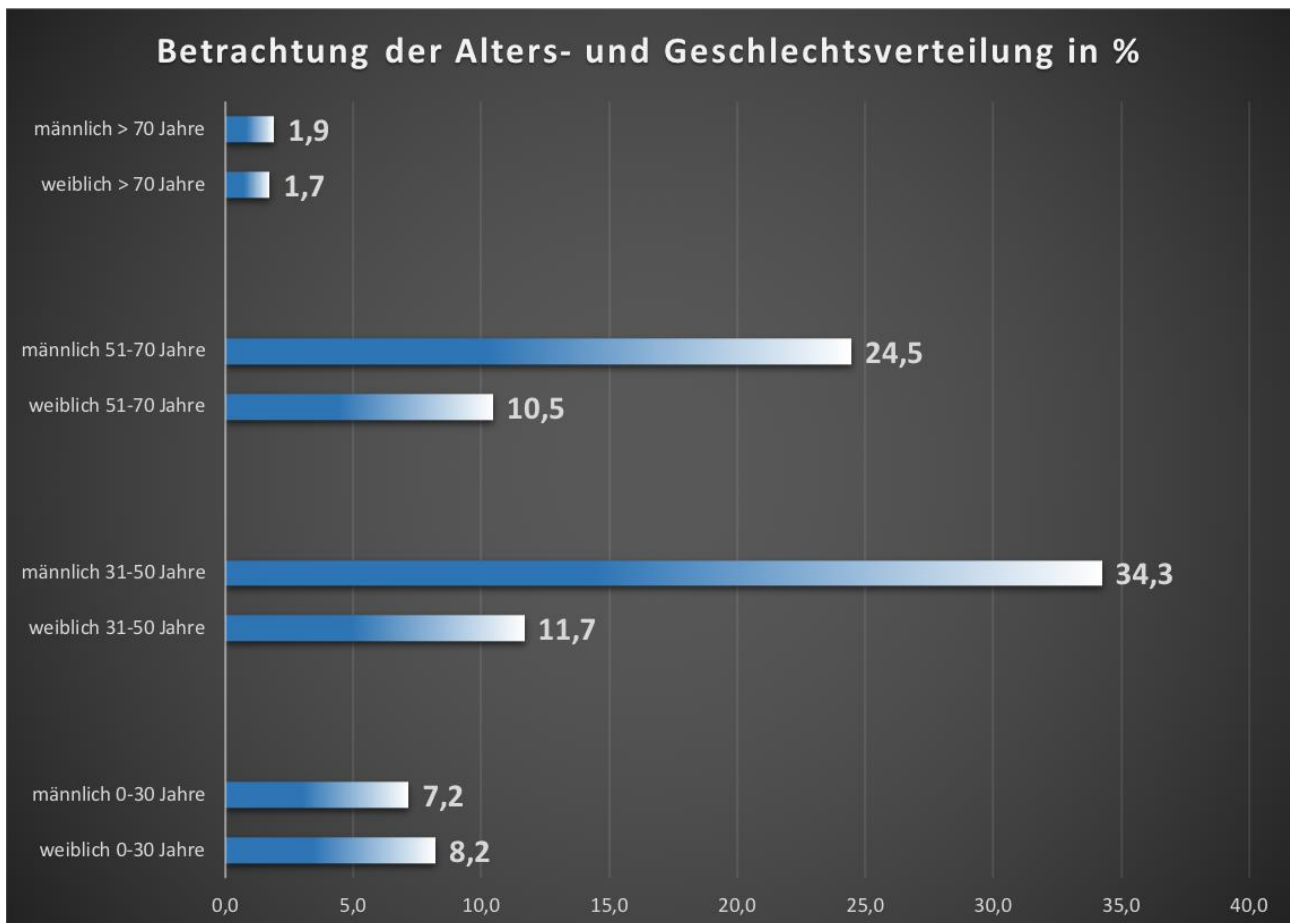


Abbildung 2: Prozentuales Verhältnis männliche versus weibliche Patienten.

Auch in Bezug auf die Altersverteilung ergaben sich geschlechtsspezifische Differenzen. Bei Eingriffen in der Altersgruppe ≤ 30 Jahre wurden 7,2 % (n=41) männliche Personen versus 8,2 % (n=47) weibliche Personen notiert (Abbildung 3).

- Altersgruppe ≤ 30 Jahre: 41 männliche/ 47 weibliche Patienten
- Altersgruppe 31-50 Jahre: 196 männliche/ 67 weibliche Patienten
- Altersgruppe 51-70 Jahre: 140 männliche/ 60 weibliche Patienten
- Altersgruppe > 70 Jahre: 11 männliche/ 10 weibliche Patienten.

Diese Zahlen beziehen sich auf 572 Eingriffe.



(Abbildung 3: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der operierten Patienten in Prozent bezogen auf 572 Eingriffe; X-Achse in %)

3.2 Lokalisation des Eingriffs

Im evaluierten Zeitraum wurden insgesamt 954 unfallchirurgisch-orthopädische Eingriffe von Prof. Dr. med. Goudarzi durchgeführt. Bei 572 Eingriffen handelte es sich um arthroskopische Kniegelenkseingriffe. Von diesen wurden 139 Eingriffe (24,3%) ambulant behandelt. In 433 Fällen (75,7%) erfolgte der Eingriff stationär. Die Patienten blieben für 3 – 7 Tage nach der Operation in der Klinik (Abbildung 4).

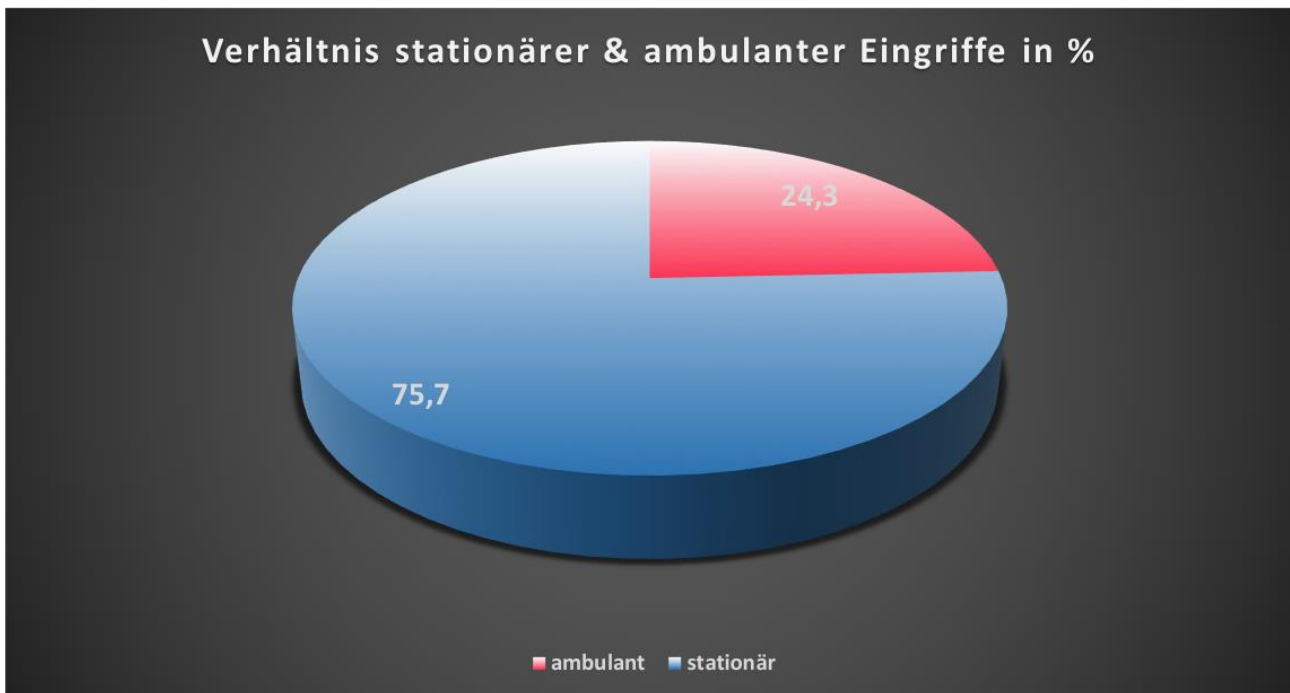


Abbildung 4: Grafische Darstellung der prozentualen Verteilung ambulanter versus stationärer Eingriffe.

An welchen Strukturen des Kniegelenks der Eingriff durchgeführt wurde, entschied sich im Rahmen der Diagnostik bei der Vorstellung in der Praxis von Professor Goudarzi. Es wurde hierfür eine eingehende körperliche Untersuchung, eine ausführliche Anamnese und eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) bei allen Patienten durchgeführt. Die Seitenverteilung betrug links 278 (48,6%) und rechts 294 (51,4%) (Abbildung 5). Lediglich bei solchen Patienten, die bereits vom Zuweiser ein MRT mitbrachten, wurde nicht nochmals ein MRT veranlasst.

In Abbildung 6 sind die anatomischen Strukturen im Detail aufgelistet. Demnach erfolgte eine Operation am Meniskus und der Membrana synovialis am häufigsten mit jeweils 206 Eingriffen (je 32,4%). An der Patella wurde 107 Mal operiert (16,9%), an der Gelenkkapsel 60 Mal (9,5%) und am Kreuzband 56 Mal (8,8%).

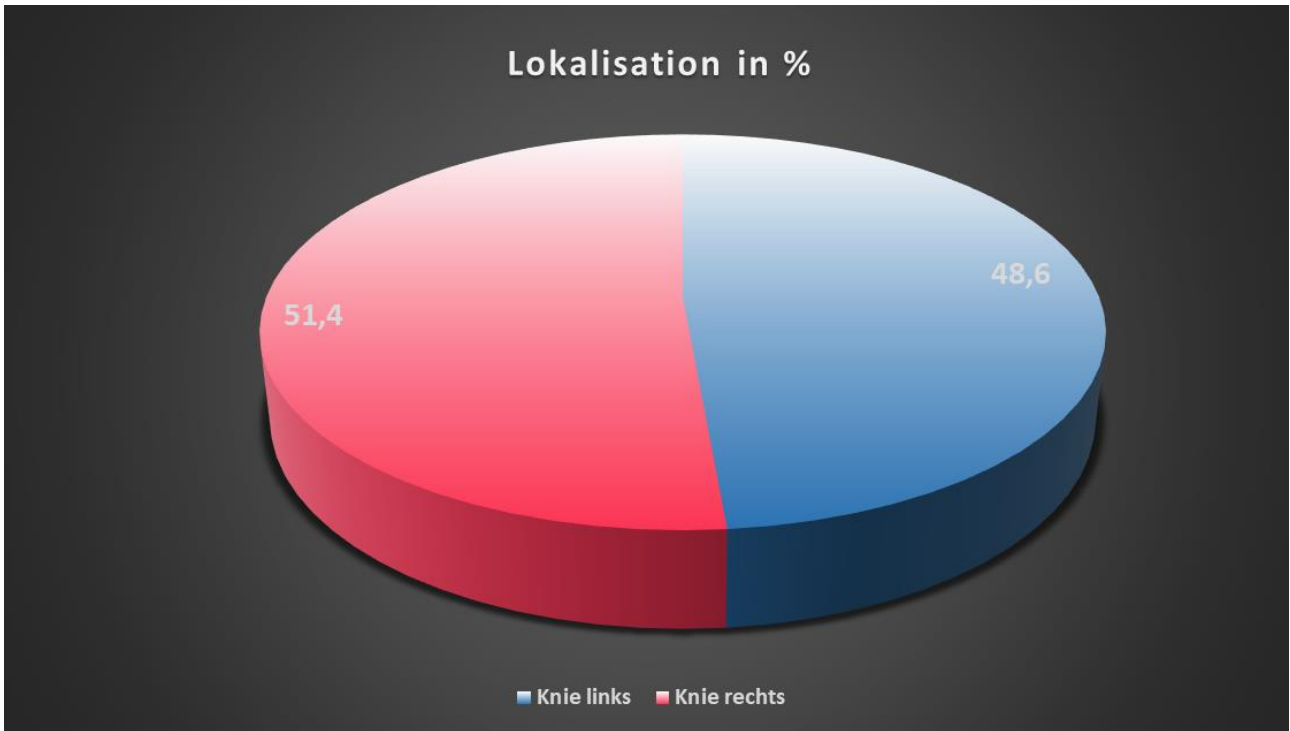


Abbildung 5: Seitenlokalisierung der Eingriffe.

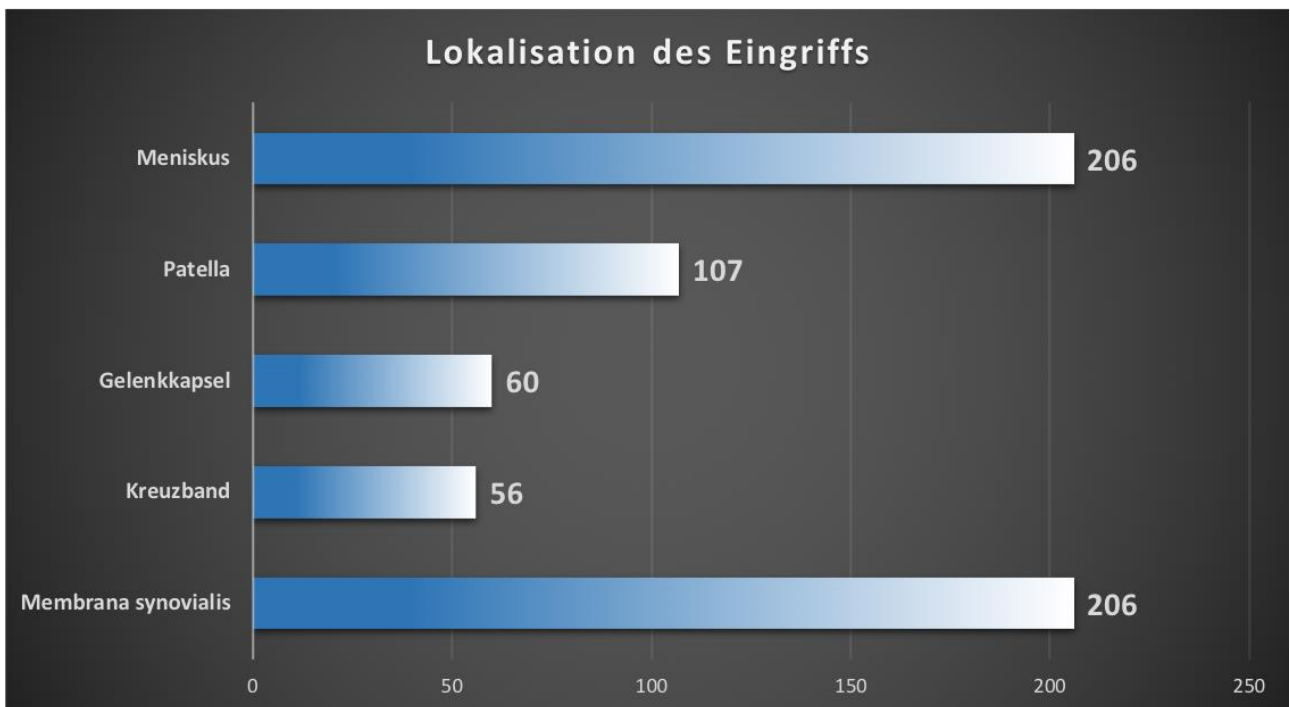


Abbildung 6: Zuordnung des operativen Eingriffs (Lokalisation in Gesamtzahl).

Bezogen auf das Geschlecht ergaben sich insbesondere in Bezug auf den Meniskus und die Membrana synovialis distinkte Unterschiede. Wurden 23,1% der Eingriffe am Meniskus an männlichen Patienten vorgenommen (n=147), so betrug der Prozentanteil der weiblichen Patienten lediglich 9,3% (n=59). In ähnlicher Weise betrug der männliche Anteil bei Eingriffen an der

Membrana synovialis 24,3% (n=154), der weibliche Anteil 8,2% (n=52). Es wurden fast gleichviele Eingriffe an der Patella vorgenommen (8,5% bei Männern und 8,3% bei Frauen). Die Prozentanteile bei Operationen an der Gelenkkapsel betragen 6,0% (Männer; n=38) versus 3,5% (Frauen; n=22), bei Operationen am Kreuzband 5,7% (Männer; n=36) versus 3,1 (Frauen; n=20). In Abbildung 7 ist das Verteilungsmuster grafisch dargestellt.

Die Diskrepanz zwischen der Anzahl von Eingriffen (572) und der Anzahl an Lokalisationen (635) ist damit zu erklären, dass während einer Arthroskopie oftmals mehrere Strukturen des Kniegelenkes chirurgisch behandelt wurden.

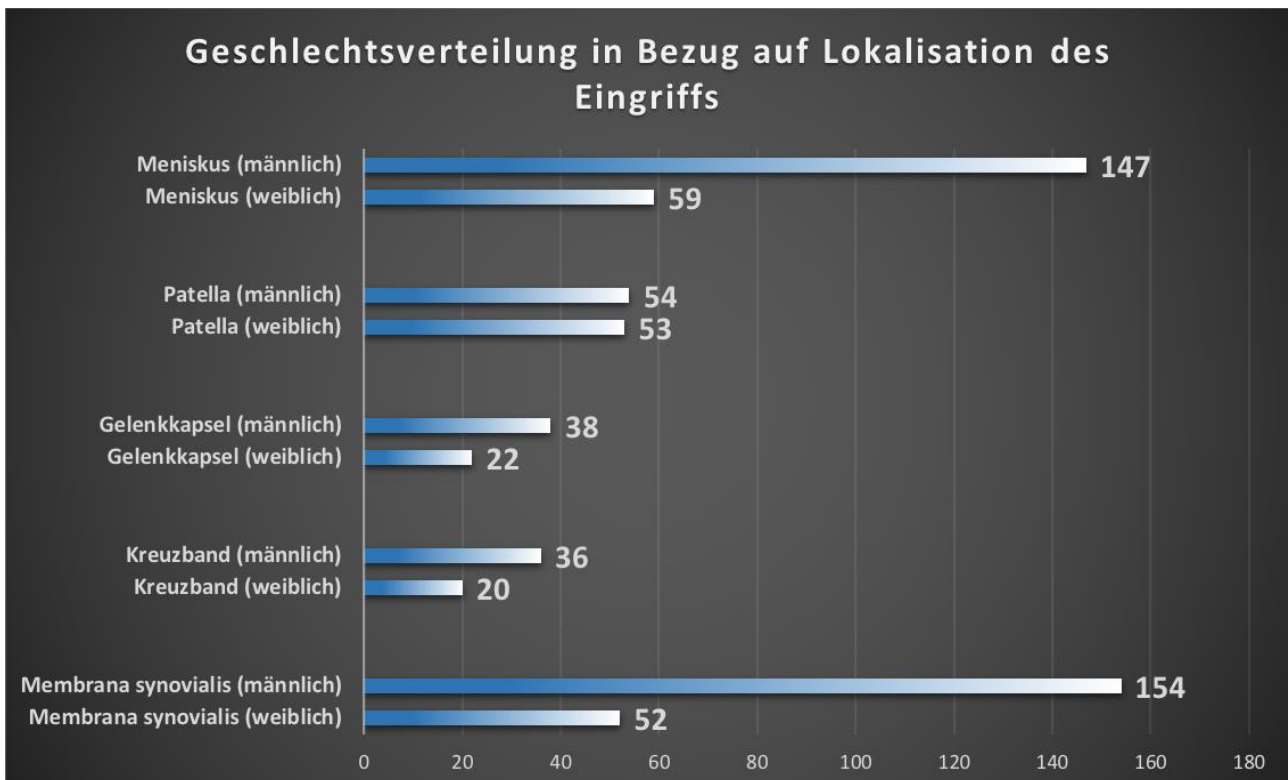


Abbildung 7: Lokalisation des operativen Eingriffs in Abhängigkeit vom Geschlecht. Aufgrund von Mehrfachnennungen ergibt sich eine Gesamtzahl von n=635.

3.3 Operationsdauer

Für die Entstehung einer Thrombose ist, wie in der Einführung beschrieben, die Dauer der Operation von Bedeutung. Abbildung 8 zeigt das Verhältnis der Operationsdauer in Bezug auf die Zahl der Eingriffe. Es ist erkennbar, dass annähernd drei Viertel der Arthroskopien zwischen 31 und 120 Minuten andauerten (n=427; entsprechend 74,7%).

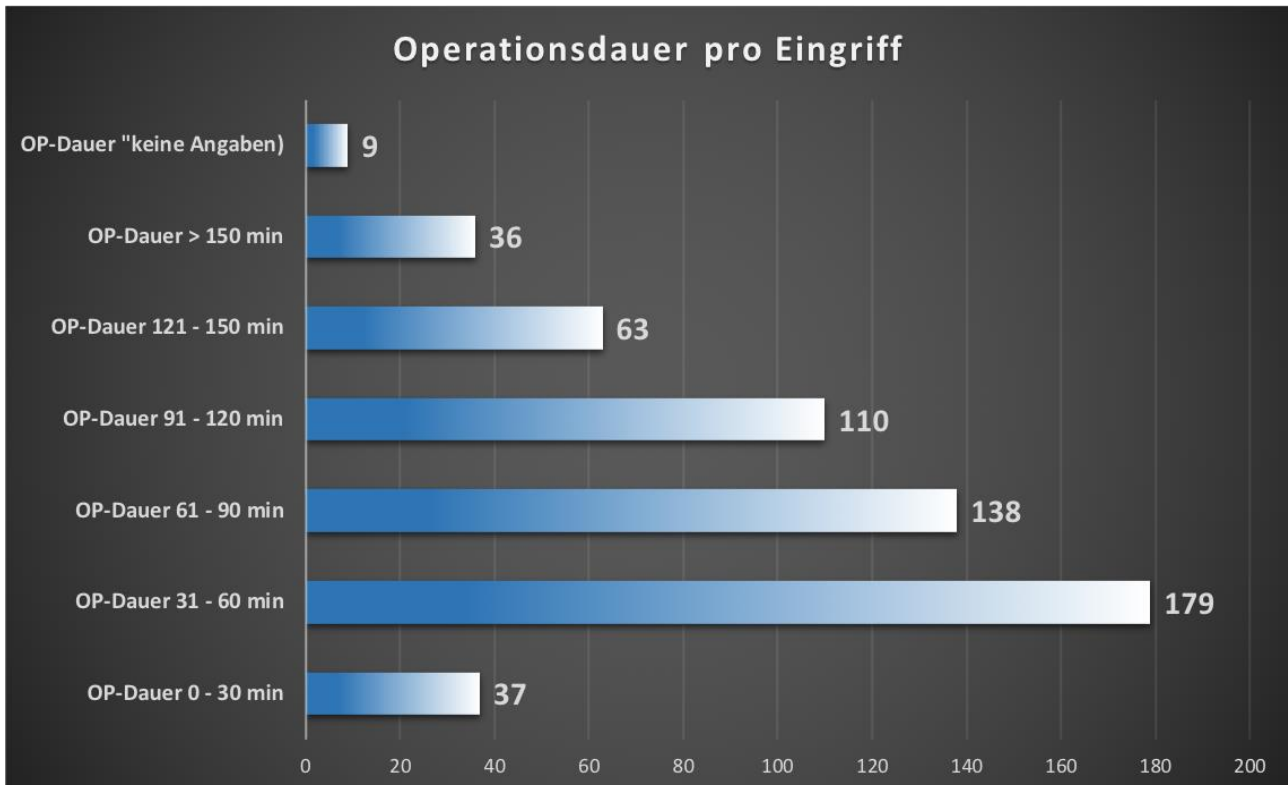


Abbildung 8: Operationszeit bezogen auf insgesamt 572 Eingriffe; X- Achse = Anzahl der Eingriffe

3.4 Analyse der Risikofaktoren

Die Entstehung einer Thrombose ist mit individuellen Risikofaktoren assoziiert. Dieser Umstand muss bei der perioperativen Thromboseprophylaxe berücksichtigt werden. Entsprechend wurden im Rahmen der Studie wichtige Risikofaktoren abgefragt und den Eingriffen zugeordnet. Insgesamt musste bei 366 Eingriffen (ca. 64%) auf Risikofaktoren geachtet werden (Abbildung 10). Bei 206 Eingriffen (ca. 36%) war dies nicht der Fall.

Bezogen auf die Risikopatienten waren insbesondere die Faktoren „Adipositas“ (BMI > 30) mit 184 Fällen und das Alter (>50) mit 221 Fällen von Bedeutung. Für die Festsetzung dieser Faktoren

wurden die Leitlinien für Thromboseprophylaxe herangezogen (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie 2003, Leitlinien). Es wurden demnach 32,2% der Eingriffe an Patienten mit Adipositas und 38,6% an Patienten über 50 Jahren vorgenommen. Hypertonie (Einschlusskriterium waren Patienten mit einer antihypertensiven Therapie) und prädisponierende Medikamente (z.B. Kontrazeptiva und Glukokortikoide) traten ebenfalls gehäuft auf (13% bzw. 16%). Als immobile Patienten wurden diejenigen eingestuft, welche ans Bett gebunden waren bzw. sich nicht selbstständig bewegen konnten. Abbildung 9 listet die Risikofaktoren in Korrelation zu den Eingriffen im Detail auf.

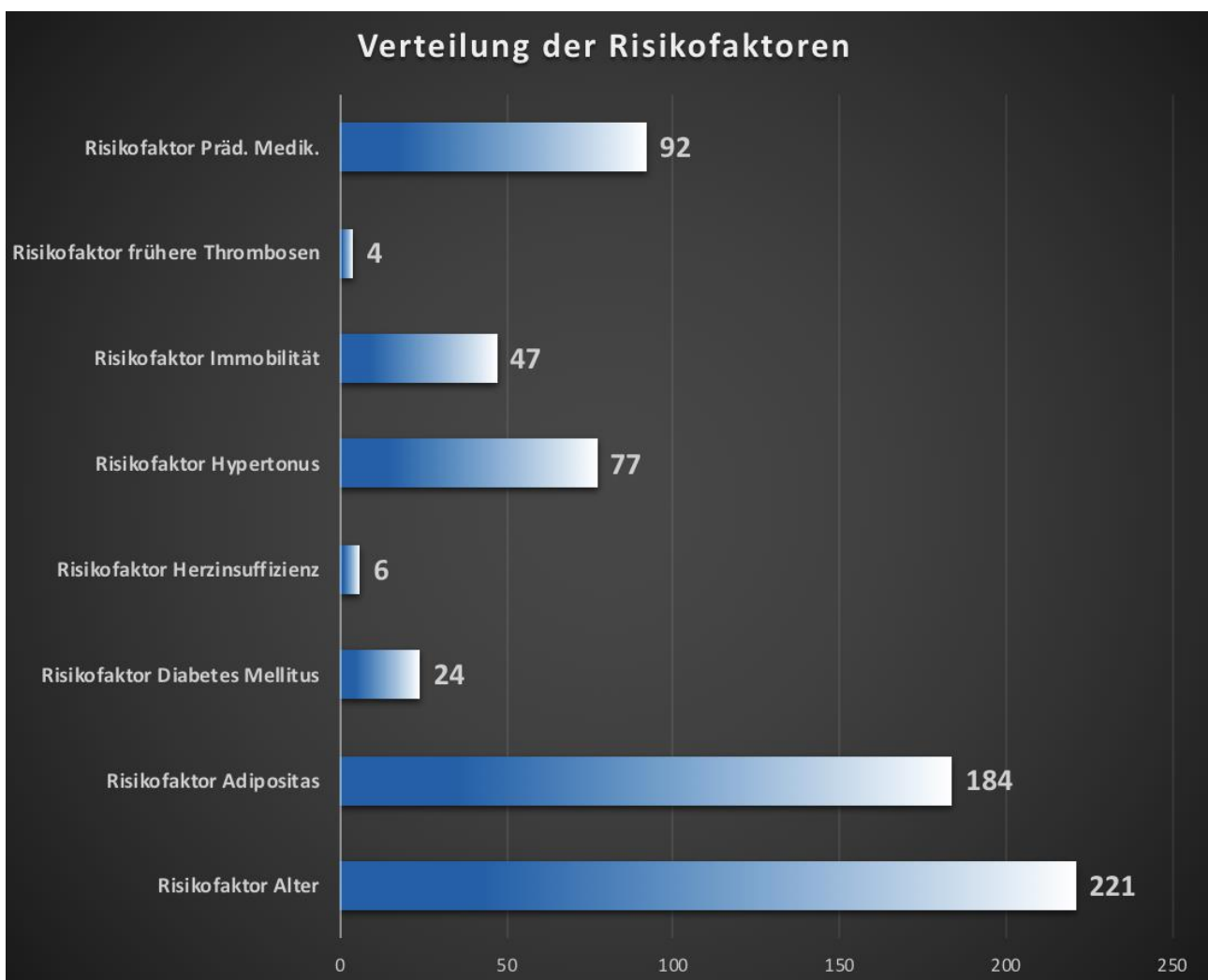


Abbildung 9: Verteilung der Risikofaktoren in Bezug auf die Zahl der Eingriffe.

In Abbildung 10 ist die Anzahl an Risikofaktoren pro Eingriff dargestellt. Es ergibt sich folgende prozentuale Verteilung:

- 0- 1 Risikofaktor: 381 Fälle (66,6 %)
- 2- 3 Risikofaktoren: 175 Fälle (30.6%)
- > 4 Risikofaktoren: 16 Fälle (2,8%)

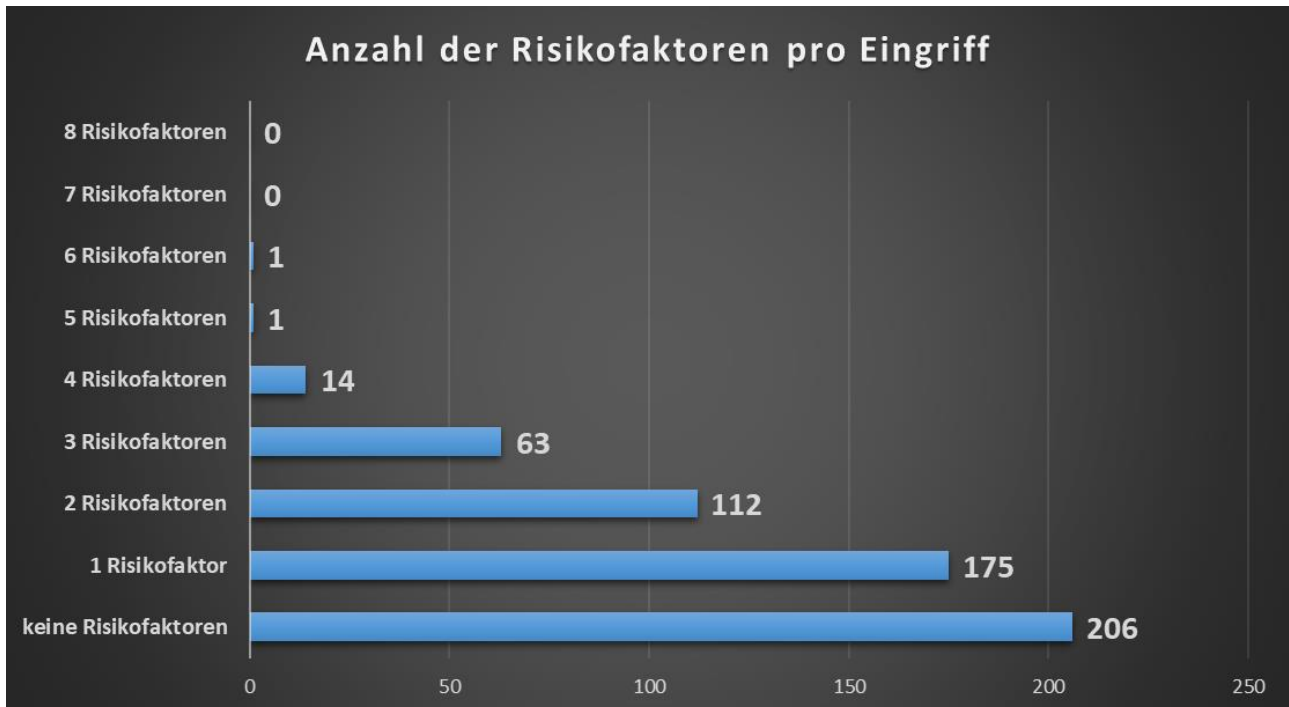


Abbildung 10: Anzahl der Risikofaktoren bei den 572 Arthroskopien in absoluten Zahlen.

3.5 Medikamentöse Thromboseprophylaxe

Über den beobachteten Zeitraum wurden 41,1% der Patienten mit Monoembolox® s.c. behandelt. Jeweils ca. 25 % der Patienten bekamen Fragmin® (25,7%) oder Fraxiparin® (24,5%) (Abbildung 11). Clexane® mit 4,2% ist im Verhältnis selten zur Prophylaxe zum Einsatz gekommen, da es in der Hausapotheke der Klinik, in der die Operation durchgeführt wurde, nicht als Standard verwendet wurde.

Der oral einzunehmende Xa-Inhibitor Xarelto® wurde in nur 4,5% der Fälle verabreicht. Die geringe Zahl ist hier auf die erst seit 2009 vorhandene Zulassung für dieses Medikament zurückzuführen.

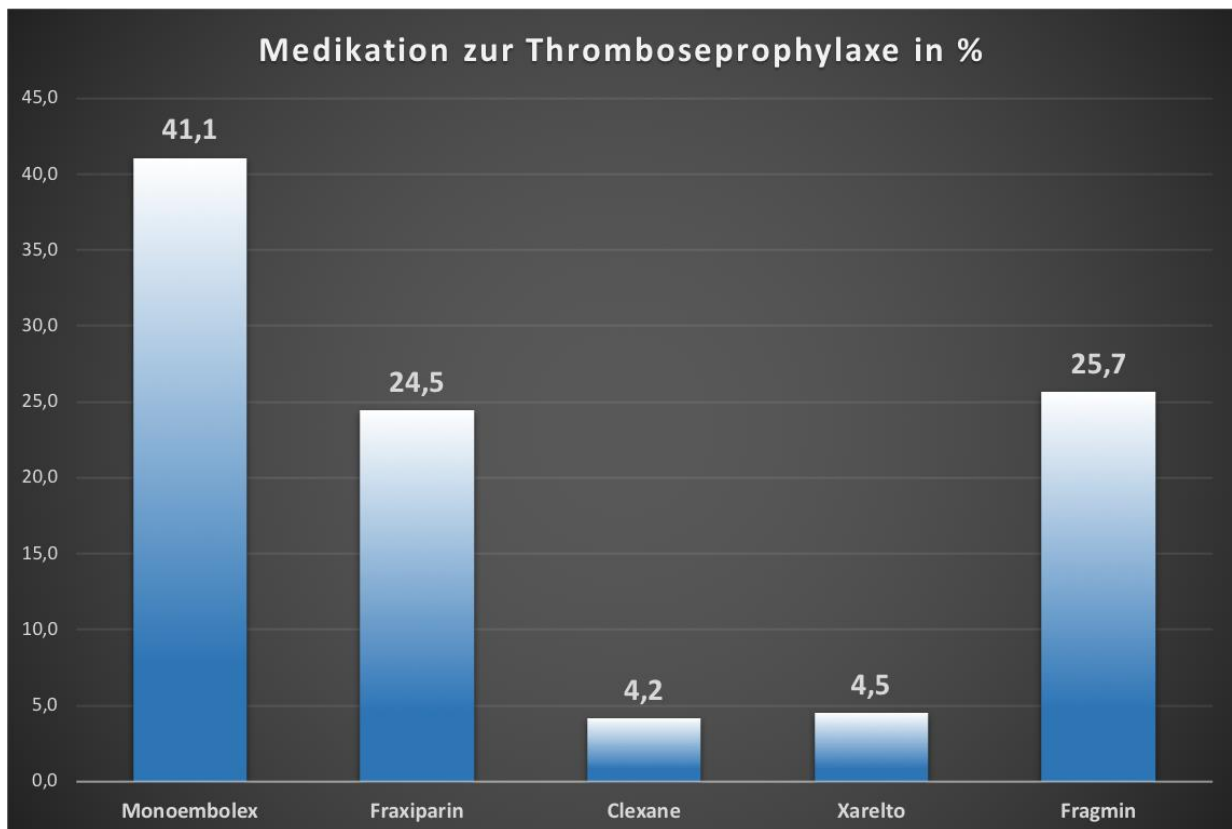


Abbildung 11: Eingesetzte Wirkstoffe zur Thromboseprophylaxe (Y- Achse in %)

3.6 Thrombose-Inzidenz

Bezogen auf die Gesamtzahl aller arthroskopischen Knieoperationen kam es nur zu einer klinisch erkennbaren TVT. Es handelte sich hierbei um einen 69- jährigen männlichen Patienten mit degenerativem Riss am rechten Außenmeniskus. Zusätzlich hatte er einen Knorpelschaden Grad IV und eine Retropatellararthrose. Es wurde bei ihm eine Synovektomie und eine Abrasionsarthroplastik mit Meniskusteilresektion durchgeführt. Aufgrund vorhandener Risikofaktoren für eine TVT war präoperativ entschieden worden, eine 10- tägige Prophylaxe mit Fraxiparin® 0,3 s.c. 1x täglich durchzuführen.

Die prädisponierenden Faktoren waren Hypertonus, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und eine in der Vergangenheit stattgefundene TVT des linken Beines. Zusätzlich war der Patient in seiner Bewegungsaktivität stark eingeschränkt.

Als Symptome traten Schmerzen beim Anspannen der Wadenmuskulatur sowie eine deutliche Schwellung des rechten Unterschenkels mit einseitigem Ödem auf. Zur Sicherung der Diagnose erfolgte zunächst eine farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) und später eine Phlebographie.

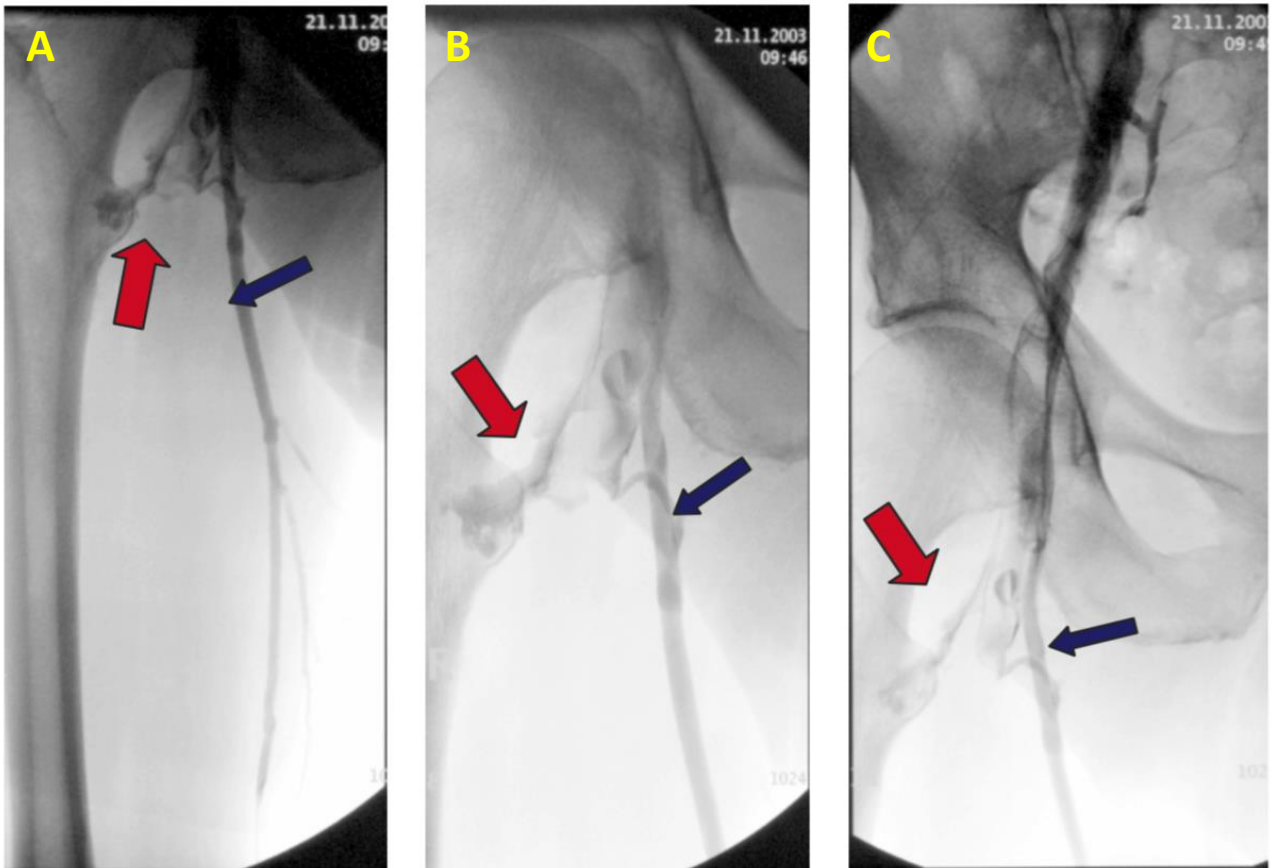


Abbildung 12: Phlebographische Aufnahme zur Darstellung der TVT in der Vena femoralis rechts. Von Bild A- C verdeutlichen der rote Pfeil die V. femoralis und der blaue Pfeil die V. saphena magna.

Anhand der Phlebographie bestätigte sich der Verdacht auf eine TVT. Die Vena femoralis zeigte sich vollständig verschlossen. Die Vena saphena magna war geweitet. In Abbildung 12 sind die phlebographischen Aufnahmen dargestellt.

Die Bildreihe in Abbildung 12 verdeutlicht die Thrombose der tiefen Venen des Oberschenkels. Der rote Pfeil markiert die komplett verschlossene V. femoralis rechts. Der blaue Pfeil verweist auf die V. saphena magna, die nun als Umgehungskreislauf dient und eine deutliche Zunahme des Durchmessers aufweist.

Im weiteren Verlauf der venösen Gefäße des rechten Beins zeigte sich die Verlagerung der Strombahn von den tiefen Beinvenen in die oberflächlichen Venen (Abbildung 13 A-C).

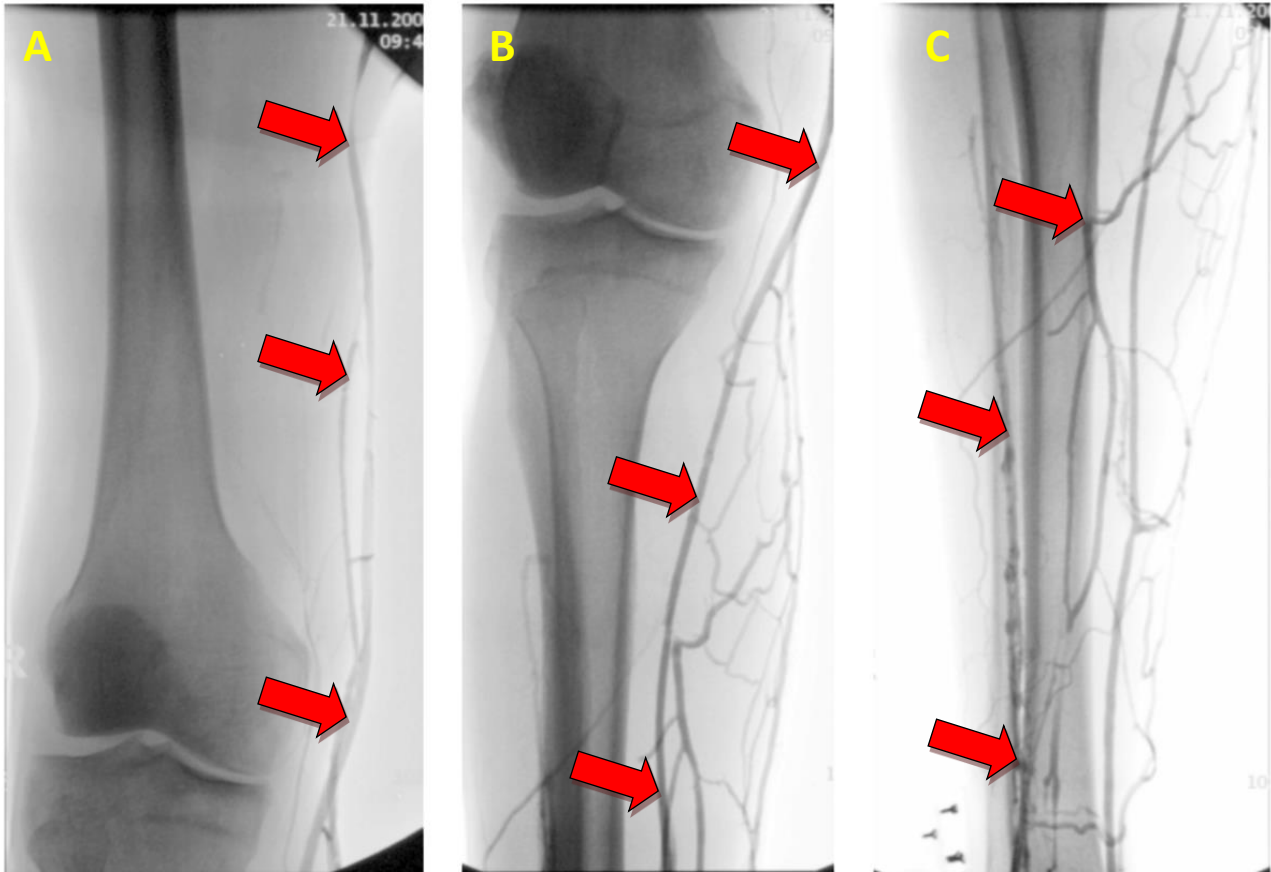


Abbildung 13: Phlebographische Aufnahme der Oberflächenvenen. Die roten Pfeile auf den Bildern A- C markieren die Verlagerung der Strombahn über Umgehungskreisläufe vom Oberschenkel Richtung Unterschenkel.

Nach therapeutischer Antikoagulation mit Heparin und einer 6- monatigen Behandlung mit Marcumar® kam es zur Rekanalisierung der V. femoralis. Die Phlebographie-Aufnahmen (Abbildung 14 A-C) demonstrieren einen Rückgang der Umgehungskreisläufe 5 Monate nach Behandlungsbeginn. Mit einem roten Pfeil markiert ist der Bereich der Ausweitung des Gefäßes bei jetzt aufgelöstem Thrombus. Die grünen Pfeile zeigen den wieder stattfindenden Blutfluss im Bereich der tiefen Beinvenen.

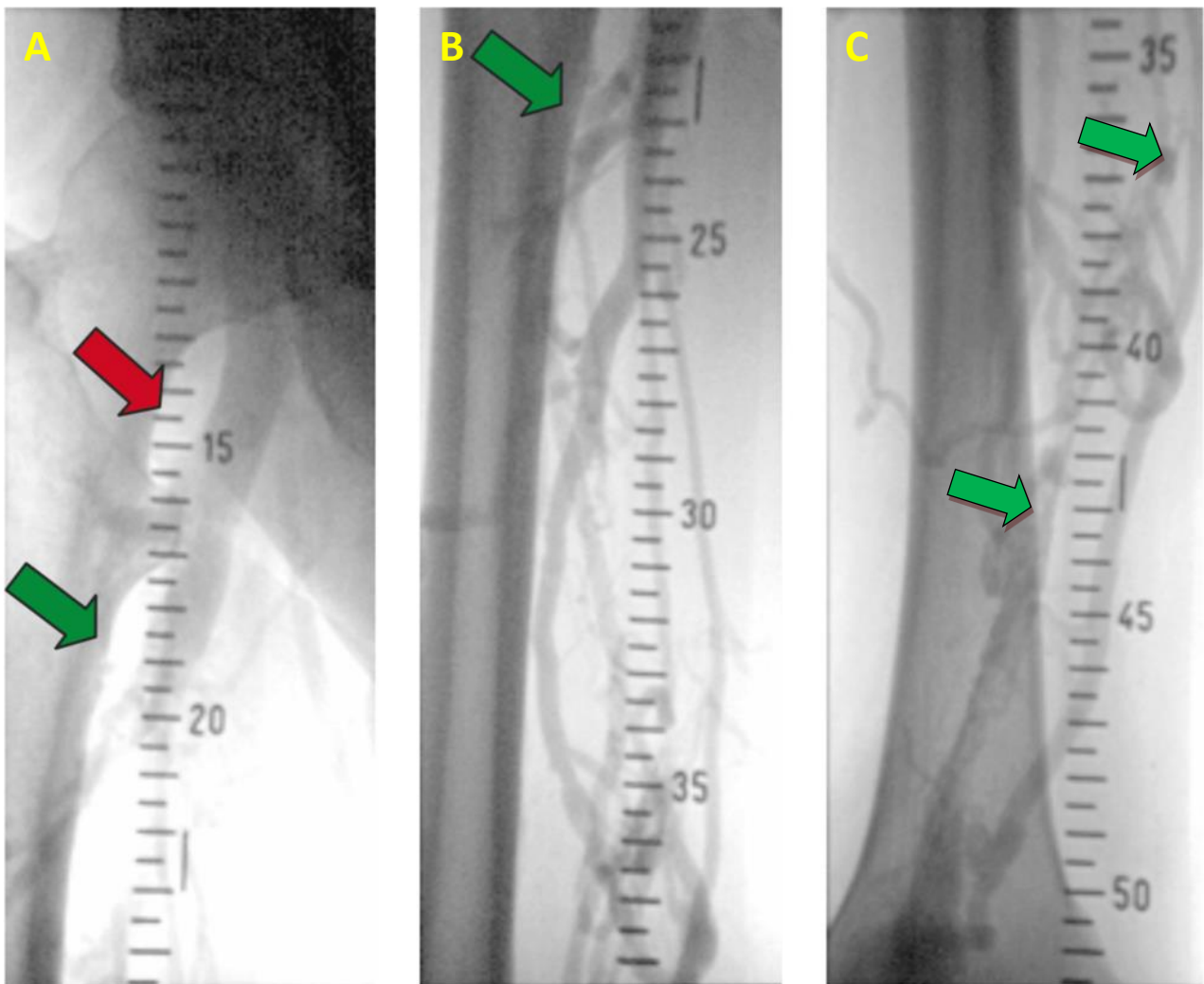


Abbildung 14: Phlebographische Aufnahme der tiefen Beinvenen nach Marcumarisierung. Bild A- C zeigen die Rekanalisierung der V. femoralis und die Abnahme der Umgehungskreisläufe. Der rote Pfeil markiert die Weitung des ehemals thrombosierten Gefäßes. Mit grünen Pfeilen ist der zurückgekehrte Blutfluss in den tiefen Beinvenen gekennzeichnet.

Auch im Bereich des Kniegelenks und des Unterschenkels waren die tiefen Beinvenen, wie in Abbildung 15 dargestellt, wieder gut rekanalisiert.

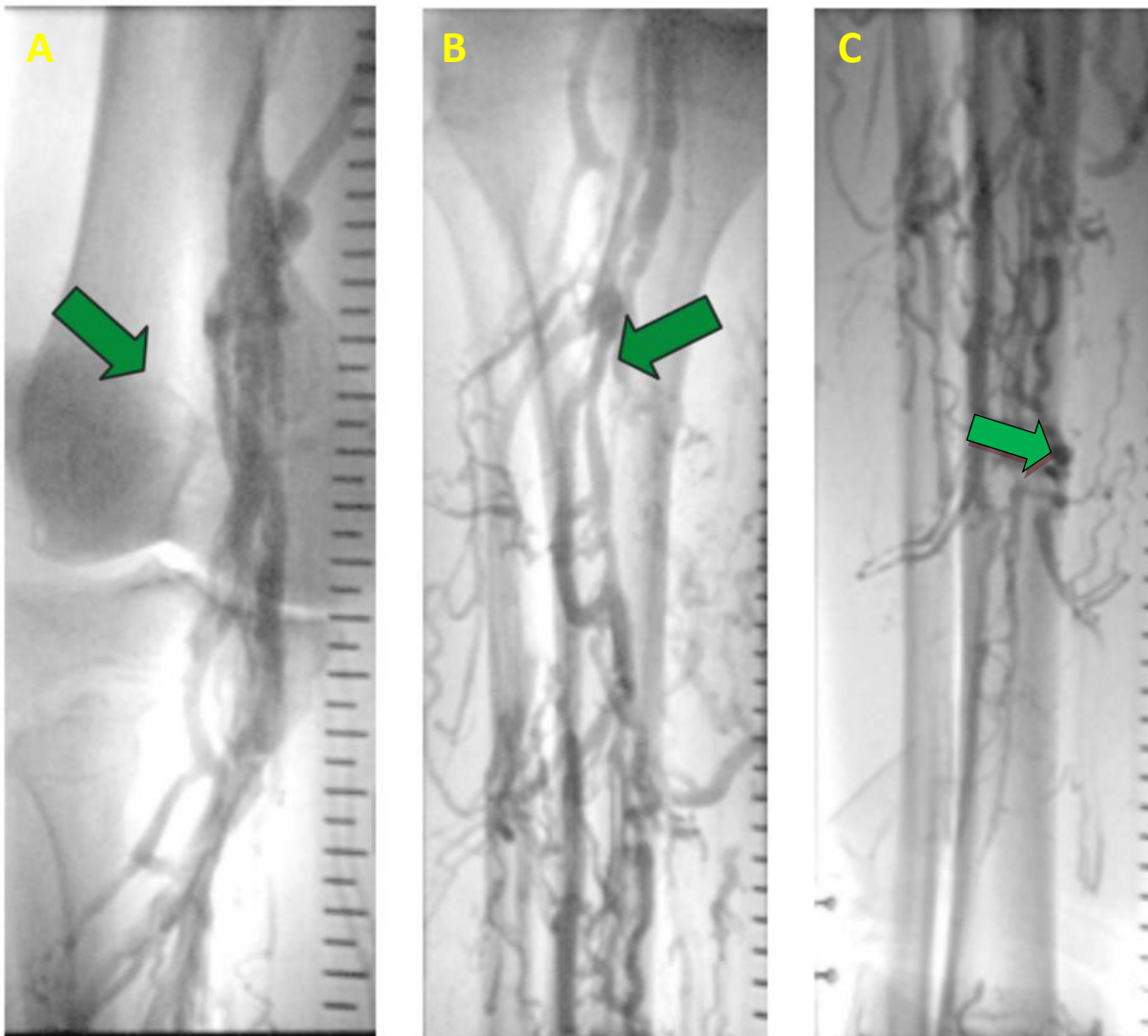


Abbildung 15: Phlebographische Aufnahme der tiefen Beinvenen am Unterschenkel rechts. A, B und C verweisen auf die Tiefen Beinvenen im Unterschenkel und Knie nach Heparinisierung. Der grüne Pfeil markiert den zurückgekehrten Blutfluss.

4. Diskussion

Seit der Einführung niedermolekularer Heparine, Fondaparinux und direkter oraler Antikoaganzien konnte die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse nach chirurgischen Eingriffen drastisch reduziert werden. Dennoch zählen thromboembolische Ereignisse nach wie vor zu den häufigsten postoperativen Komplikationen. In der vorliegenden Arbeit sollen das Auftreten thromboembolischer Ereignisse bei 572 Eingriffen nach arthroskopischen Eingriffen am Kniegelenk unter perioperativer Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin evaluiert und mögliche Einflussfaktoren diskutiert werden.

4.1 Geschlecht

Unter den Patienten dieser Studie befanden sich 184 weibliche (32,2 %) und 388 männliche Patienten (67,8 %). Die Zusammensetzung entspricht in etwa der in einer früheren retrospektiven Studie mit 531 arthroskopischen Eingriffen bei 421 Patienten, von denen 33 % weiblichen und 67 % männlichen Geschlechts waren (Tummuseit, 2009). In einer weiteren retrospektiven Analyse zu tiefen Beinvenenthrombosen nach arthroskopischen Kniegelenksoperationen unter Low-dose-Heparinisierung waren 648 Patienten, davon 43,7 % Frauen und 56,3 % Männer einbezogen worden (Göpffarth, 2000). Generell ist somit anzunehmen, dass Eingriffe am Kniegelenk vermehrt bei Männern vorgenommen werden. Bestätigt wird diese Annahme durch eine deutschlandweite Erhebung von Patienten, bei denen 2014 eine arthroskopische Operation am Kniegelenk durchgeführt wurde. Demnach waren 56,5 % der Patienten männlichen und entsprechend 43,5 % der Patienten weiblichen Geschlechts (AQUA-Institut, 2015).

Die Daten lassen sich auf andere Länder übertragen. So weist eine internationale klinische Untersuchung an 1.410 arthroskopisch behandelten Patienten, durchgeführt am Changi General Hospital in Singapur, einen Männeranteil von 63% auf (Yeo et al., 2016). Auch Hagiono et al. (2014) berichteten von einem höheren Anteil männlicher Patienten, die in Japan einem arthroskopischen Eingriff unterzogen wurden (n=2,623 Patienten; Hagino et al, 2014).

Das ist dadurch begründbar, dass Männer berufsbedingt stärkeren körperlichen Belastungen im Kniebereich ausgesetzt sind als Frauen (IFA-Report, 2010). Zusätzlich ist bei Männern vermehrt eine Varusstellung des Knies (Genu varum) zu beobachten. Diese ist mit der Entwicklung einer medialen Gonarthrose assoziiert. Auch differiert Art und Intensität sportlicher Betätigungen. Die Belastung des Kniegelenks ist bei Männern hierbei häufig höher, was eine weitere Begründung für die

unterschiedliche Notwendigkeit arthroskopischer Kniegelenksoperationen sein kann. Thijs et al. und andere (2012; Thaller et al, 2018) belegten in der Tat, dass exzessive Sportausübung bei Jugendlichen und Erwachsenen mit dem erhöhten Risiko eine Arthrose zu entwickeln assoziiert ist.

Die eigenen Daten geben keine Auskunft über die Berufstätigkeit oder sportliche Aktivitäten der Patienten, so dass keine Rückschlüsse auf diese Einflussfaktoren möglich sind. Allerdings sind bei den Männern unter den hier aufgeführten Patienten vermehrt Eingriffe am Meniskus und an der Gelenkkapsel vorgenommen worden. Chronische Meniskusschäden, Erkrankungen der Schleimbeutel und/oder ein übermäßiger Verschleiß des Kniegelenks (Gonarthrose) zählen in der Berufskrankheiten-Verordnung unter den Nummern 2102, 2105 und 2112 zu den Berufskrankheiten. Hier sind die Männer dominierenden Berufe wie Fliesen- oder Parkettleger, Dachdecker und Betonbauer gehäuft betroffen (IFA Report, 2012).

Insgesamt sind somit die unterschiedlichen Belastungsprofile wahrscheinlich für die Differenzen in der Geschlechterzusammensetzung (zumindest teilweise) verantwortlich. Männer erleben zu einem höheren Prozentsatz im Laufe ihres Lebens stärkere körperliche Belastungen. Dies bezieht sich neben dem Beruf oft auch auf Freizeitaktivitäten. Um diese Aussage allerdings zu präzisieren, sind weitere Studien einzufordern. Weitere Co-Faktoren sind bei der Interpretation zu berücksichtigen.

Laut des Mikrozensus 2017 betrug der Prozentsatz adipöser Männer in Deutschland 18,1 %, derjenige adipöser Frauen hingegen nur 14,6 % (Statista, 2017). Männer mit Übergewicht sind mit 62,1 %, Frauen mit Übergewicht mit 43,1 % angegeben (Statista, 2017). Aufgrund der dadurch vermehrten Belastung der Kniegelenke ist ebenfalls eine erhöhte Anfälligkeit bei Männern wahrscheinlich.

4.2 Alter

Die meisten Patienten befanden sich in der Altersgruppe 31-50 Jahre (196 männliche/67 weibliche Patienten). Allerdings wurden auch viele Patienten aus der Altersgruppe 51-70 Jahre operiert (140 männliche/60 weibliche Patienten). Insgesamt entspricht die Altersverteilung in etwa derjenigen anderer Studien. Eine Validierungsstudie unter Teilnahme verschiedener Einrichtungen, die Arthroskopien am Kniegelenk durchführten, u. a. Bonn, Kassel, Berlin, Bochum, Dresden und Leipzig, verweist auf ein mittleres Patientenalter von annähernd 52 Jahren (n= 917) (AQUA-Institut, 2015). In einer Münchener Analyse unter Einschluss von 648 Patienten hingegen wurde der Median von 43 Jahren (Göpffarth, 2000), in einer Bochumer Studie von 45 Jahren aufgeführt (Theodoridis, 2000).

Beide letztgenannten Studien wurden im Jahr 2000 abgeschlossen. Die Diskrepanz zu den hier vorgelegten Daten mag dadurch zu erklären sein, dass zunehmend auch ältere Personen am Knie operiert werden, so dass zwangsläufig der Altersdurchschnitt steigt.

Generell ist zu berücksichtigen, dass die Belastung des Knies über längere Zeiträume hinweg eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung pathologischer degenerativer Prozesse spielt, wobei altersabhängige Parameter wie zunehmende Adipositas, Verletzungen und Voroperationen aus vergangenen Jahren mit für den hohen Grad an Knieoperationen im Alter verantwortlich zu machen sind. So ergab eine chinesische Querschnittstudie an nahezu 3500 Personen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und osteoarthritischen Ereignissen am Knie, wobei der signifikante Zusammenhang gleichermaßen für Männer und Frauen galt (Liu et al, 2016). Einer US-amerikanischen Studie zufolge leiden über 12% der amerikanischen Bevölkerung an einer degenerativen Veränderung des Knies mit einer altersabhängigen Inzidenz (Lawrence et al, 2008).

In der eigenen Untersuchung wurden nur wenige Patienten in der Altersgruppe über 70 Jahre operiert (11 männliche/10 weibliche Patienten), was im Widerspruch zu den eben angeführten Berichten zu stehen scheint. Hierzu ist anzumerken, dass im Alter eine höhere Morbidität der Patienten besteht, so dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor operativen Eingriffen genau abzuklären ist. Trotz einer hohen altersbedingten Inzidenz von Knieerkrankungen wurde wahrscheinlich im Zweifelsfalle von einer Operation abgeraten und vielmehr eine konservative Therapie durchgeführt, mit der sich die geringe Fallzahl im hohen Alter (> 70 Jahre) erklären lässt. Vergleichende Daten zu Begleiterkrankungen in den einzelnen Altersgruppen sind im Rahmen dieser Studie nicht erhoben worden, so dass die getroffene Bemerkung hypothetisch bleibt.

Im Einklang mit der aufgestellten Hypothese rieten Kazarian et al. (2018) dazu, Patienten im Alter von über 70 Jahren mit fortgeschrittener Knie-Osteoarthritis vermehrt konservativ zu behandeln. Bei Patienten mit schweren degenerativen Veränderungen des Meniskus wurde sogar empfohlen, die chirurgische Therapie ab einem Alter > 50 Jahre einzuschränken und durch alternative Behandlungsmöglichkeiten zu ersetzen (Rodriguez-Merchan 2018).

4.3 Art des Eingriffs

In ca. 24% der Fälle wurde der Eingriff ambulant durchgeführt. Das heißt, dass die Patienten noch am selben Tag die Klinik verlassen konnten. Ca. 76% der Operationen erfolgten im Rahmen eines mehrtägigen stationären Aufenthalts. Die Datenlage in der Literatur ist hier uneinheitlich. Eine Studie zur Kniegelenksarthroskopien an der Ruhr-Universität Bochum aus dem Jahr 2000 wies 95% stationäre Behandlungen aus (Theodoridis, 2000). Sicherlich war die Liegezeit zum damaligen Zeitpunkt prinzipiell länger als dies heute der Fall ist. Tatsächlich zeigte eine kürzlich publizierte Untersuchung zu Arthroskopien bei Gonarthrose in den Jahren 2007-2011 eine deutliche Zunahme der ambulanten Behandlungen, bei gleichzeitigem Rückgang der stationären Behandlungen (Bitzer, 2014). Einer Analyse des DRG („Diagnosis Related Group“) Erstattungs-, Analyse- & Marketing-Tools zufolge hat sich die mittlere Verweildauer nach komplexen Eingriffen am Kniegelenk und arthroskopischer Eingriffe am Hüftgelenk von nahezu 5 Tagen im Jahre 2010 auf 3,6 Tage im Jahre 2017 reduziert (DRG, 2017).

Möglicherweise sind auch die chirurgischen Eingriffe, verglichen zu früher, technisch ausgereifter und im Ablauf optimiert, so dass ursprünglich stationäre Aufenthalte heute nicht mehr notwendig sind. Die Erfahrung des Operateurs sowie die Anzahl durchgeführter Operationen sind ebenfalls wichtige Parameter, die zu Unterschieden in der Verweildauer beitragen können.

4.4 Risikofaktoren

Publizierte Daten zu thromboembolischen Ereignissen nach arthroskopischen Knieoperationen sind limitiert. Murphy und Mitarbeiter (2016) evaluierten thromboembolische Ereignisse bei 2783 Patienten, die sich zwischen 2010 und 2014 einem arthroskopischen Eingriff am Knie unterzogen hatten. Als Risikofaktoren identifizierten sie orale Kontrazeption, Rauchen, Übergewicht sowie Hämostase (Tourniquet-Zeit länger als 60 Minuten). Allerdings beschränkte sich die Untersuchung auf jugendliche Patienten mit einem mittleren Alter von 17 Jahren. Es ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter die Häufigkeit von Risikofaktoren zunimmt. Diesem Umstand muss nicht zuletzt bei der perioperativen Thromboseprophylaxe Rechnung getragen werden. Die Thromboseprophylaxe zur Arthroskopie nach einem Sportunfall eines jüngeren Patienten könnte sich möglicherweise auf eine geringere Dosierung bzw. Anwendungsdauer beschränken, im Vergleich zu älteren Patienten mit einer Vielzahl an prädisponierenden Faktoren.

Im Gegensatz zu obiger Studie (Murphy et al, 2016) war die Patientenkohorte (n=102) in der Studie von Delis et al. (2001) nicht alterslimitiert. Um Risikofaktoren im Detail herauszuarbeiten, wurde in dieser Studie keine Prophylaxe vorgenommen. Unter diesen Bedingungen wurden neben einem erhöhten Body Mass Index (BMI: > 30 kg/m²), Rauchen, orale Kontrazeption und Hormonersatztherapie, das Alter (> 65 Jahre), eine bestehende chronisch-venöse Insuffizienz, eine Tumorerkrankung und eine frühere tiefe Venenthrombose als die entscheidenden Risikoparameter festgelegt. Dies entspricht in etwa den in den S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aufgelisteten dispositionellen Risikofaktoren, die jedoch „Patienten jeglichen Alters der operativen und nichtoperativen Medizin“ einschließen (AWMF, 2015).

Deutlich unterscheiden sich hiervon die Daten einer an 537 knieoperierten Patienten vorgenommenen Untersuchung. Die durch Phlebographie dokumentierten Fälle von tiefen Venenthrombosen korrelierten weder mit dem Geschlecht noch mit dem BMI, der Operations- oder Tourniquetzeit. Lediglich das Alter erwies sich als signifikanter Risikofaktor (Sun et al, 2014).

Montebugnoli et al. (2007) leiteten aus ihren Ergebnissen an 509 Patienten, die sich einem arthroskopischen Knieeingriff unterzogen hatten, nur einen Zusammenhang zwischen dem BMI-Index und dem Auftreten venöser Thrombosen ab.

Einer klinischen Evaluation aus Skandinavien zufolge ließ sich kein Zusammenhang zwischen Tourniquet- und Operationszeit und thromboembolischen Komplikationen nach arthroskopischer Knieoperation herleiten (Schippinger et al. 1998). Sämtliche Patienten (n=101) erhielten in dieser Untersuchung dieselbe medikamentöse Prophylaxe (5000 IU Heparin, 1x täglich).

Williams et al. (1995) beobachteten an ihren Patienten (n=85) mit und ohne Risikoordnung überhaupt keine statistisch signifikanten Differenzen bei der Entwicklung thrombotischer Komplikationen.

Die recht uneinheitlichen Daten lassen sich möglicherweise auf disparate Studiendesigns zurückführen. Tatsächlich verwiesen Montebugnoli et al. (2007) auf den Umstand, dass das Auftreten thromboembolischer Ereignisse auch von der Komplexität des chirurgischen Eingriffs (einfach versus kompliziert) abhängen kann. Je nach Patientenkohorte ließen sich demnach unterschiedliche Risikogruppen herausstellen. Bezüglich der Beurteilung der Daten sind auch die Fragen nach einer durchgeführten Prophylaxe und nach Unterschieden in den zur Prophylaxe verwendeten Medikamenten zu untersuchen. Montebugnoli und Mitarbeiter (2007) behandelten

ihre Patienten, die entsprechend den S3-Leitlinien einer Risikogruppe zugeordnet wurden (Übergewicht, Alter > 60 Jahre, Thrombophilie, Patienten unter oraler Kontrazeption oder Hormonersatztherapie), perioperativ mit einer erhöhten Dosis des niedermolekularen Heparins Parnaparin. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass durch die selektive Prophylaxe das Risiko, eine Thrombose zu entwickeln, je nach Patientengruppe unterschiedlich beeinflusst wurde und somit in der Analyse eine Verschiebung des Risikoprofils stattfand.

Sun et al. (2014) wiederum verwiesen vor allem auf die Bedeutung der Operation. Weder prä- noch postoperativ wurde bei ihren Patienten eine Prophylaxe vorgenommen. Ihre Beobachtung, dass lediglich das Alter mit dem Auftreten einer Thrombose korrelierte, erfolgte also unabhängig von einer medikamentösen Prophylaxe. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass weniger bei einfachen arthroskopischen Prozeduren, als vielmehr bei komplexeren Eingriffen mit einer erhöhten Inzidenz einer tiefen Venenthrombose zu rechnen ist.

In der eigenen Studie waren insbesondere die Risikofaktoren „Adipositas“ (n=184) und „Alter“ (n=221) von Belang. Zwar wurde postoperativ nur ein Fall einer tiefen Venenthrombose diagnostiziert, allerdings konnten diesem Patienten mehrere Risikoparameter zugeordnet werden. Der 69-jährige Patient war Diabetiker (Typ 2), übergewichtig (BMI > 30), dadurch überwiegend immobil und litt unter einem Hypertonus. Zudem verwies die Vorgeschichte auf eine bereits früher aufgetretene tiefe Venenthrombose (linkes Bein). Trotz korrekt durchgeführter perioperativer Prophylaxe (0,3 ml Fraxiparin s.c.) ließ sich eine erneute Venenthrombose im rechten, operierten Bein nicht vermeiden. In der von Delis et al. (2001) durchgeführten Studie ohne Prophylaxe entwickelten 8 von 102 Patienten eine Thrombose im operierten Bein. Dies entspricht einer Inzidenz von 7,84 %. Sun et al. (2014) detektierten in ihrer Kohorte, bei der ebenfalls keine Thromboseprophylaxe durchgeführt worden war, 14,9 % positive Fälle, allerdings waren davon nur 3,7 % symptomatisch. Interessanterweise berichteten Schippinger und Kollegen (1998) von ähnlichen Daten mit einer Gesamtinzidenz tiefer Beinvenenthrombosen von 7,9 % und einer Inzidenz von 4 % bezogen auf eine symptomatische tiefe Venenthrombose. Sämtliche ihrer Patienten hatten eine Prophylaxe mit 5000 IU niedermolekulares Heparin/Tag erhalten. Angesichts der gleichen Inzidenz symptomatischer tiefer Venenthrombosen bei durchgeführter und bei nicht durchgeführter Prophylaxe ist zu überlegen, ob möglicherweise eine individuell adaptierte Prophylaxe zu anderen Ergebnissen führt.

Dies lässt sich anhand der eigenen Daten nicht beantworten, weil keine Vergleichsgruppe (keine Prophylaxe) gebildet wurde. Es lässt sich nur feststellen, dass unter dem hier angeführten

Behandlungsregime lediglich bei einem Eingriff eine symptomatische tiefen Venenthrombose beobachtet wurde. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,17%.

Selbstverständlich sind bei dem Vergleich zu anderen Studien methodische Differenzen bezüglich der Diagnostik und der Art des operativen Eingriffs zu berücksichtigen. In einer Vergleichsuntersuchung an 130 knieoperierten Patienten trat bei vorheriger Prophylaxe nur in 1.5% der Patienten eine Thromboembolisation auf, ohne Thromboseprophylaxe waren dies 15,6% (Michot et al., 2002). Im Unterschied zu den oben zitierten Arbeiten wurden hier nur ambulante Operationen berücksichtigt. Die Abklärung erfolgte mittels bilateraler Kompressionssonographie vor, 12 und 31 Tage nach dem Eingriff. Sun et al. (2014) führten routinemäßig am dritten Tag post-operationem Phlebographien durch. Schippinger et al. (1998) listeten unter den Diagnostikmethoden Ultraschallverfahren (ohne dies näher zu spezifizieren), die Phlebographie sowie jeweils einen Lungenscan vor und nach Operation auf. Delis et al. (2001) nannten die körperliche Untersuchung, gekoppelt mit der farbkodierten Duplexsonographie als Diagnoseverfahren, die eine Woche nach dem chirurgischen Eingriff vorgenommen wurden. In der eigenen Studie hingegen kam die farbkodierte Duplexsonographie und Phlebographie nur bei klinischem Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose zur Anwendung.

Neben diesen methodischen Unterschieden könnte die Erfahrung des Operateurs eine Rolle spielen. Hierzu sind bislang keine Daten publiziert worden. Allerdings ist kürzlich im Rahmen der Knöchelendoprothetik ein Zusammenhang zwischen der Qualifikation bzw. Expertise des Chirurgen und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse hergestellt worden (Clement et al, 2013).

Nicht zuletzt kann auch die Art der medikamentösen Prophylaxe mit dem Risiko thromboembolische Komplikationen zu entwickeln assoziiert sein. Je nach verwendetem Medikament könnten die Patientenanalysen unterschiedlich ausfallen. Montebugnoli et al (2007) wiesen auf unterschiedliche Inzidenzen unter verschiedenen niedermolekularen Heparinen hin. Ihrer retrospektiven Analyse publizierter Berichte zufolge liegt die Inzidenz, nach arthroskopischen Knieoperationen eine tiefe Venenthrombose zu entwickeln, unter Reviparin® bei 0,86 %, unter Fraxiparin® bei 4,96 % und unter Fragmin® zwischen 1,52 % und 11,88 %. In der eigenen Studie wurde die Mehrzahl der Patienten mit Monoembolex® behandelt (41,1%). Jeweils ein Viertel der Patienten erhielt Fragmin® oder Fraxiparin®. Xarelto® wurde nur in 4,5% der Fälle verabreicht. Aufgrund der niedrigen Rate einer thromboembolischen Komplikation können die von Montebugnoli et al (2007) publizierten Daten nicht bestätigt werden. Generell gelten die niedermolekularen Heparine als gleich wirksam. In den AWMF-Leitlinien (2015) werden sämtliche in Deutschland zur Thromboseprophylaxe zugelassenen

niedermolekularen Heparine äquivalent gelistet, eine besondere Empfehlung wird nicht gegeben. Allerdings sind Vergleichsdaten zur Effektivität der verschiedenen zugelassenen niedermolekularen Heparine nicht publiziert. Hier sind klinische Studien einzufordern (McCart und Kayser, 2002).

Zu den von Montebugnoli et al. publizierten Daten kann die unterschiedliche Diagnosemethodik mit beigetragen haben. Patienten, die Fragmin® erhalten hatten, wurden entweder mit Kompressions-Ultraschall oder mit Duplex-Ultraschall kontrolliert. Bei mit Reviparin® behandelten Patienten wurden die Daten durch den Thrombose-Nachweis per Echofarbdoppler ermittelt. Ob sich möglicherweise durch eine patienten-adaptierte Prophylaxe unter Anwendung des jeweils „passenden“ Heparins das thromboembolische Risiko weiter absenken lässt, kann nur durch weitere prospektive Studien an einem großen Patientenkollektiv geklärt werden.

4.5 Thromboseprophylaxe: Ja oder Nein?

In der hier vorliegenden Analyse wurde lediglich bei einem Patienten eine symptomatische tiefe Venenthrombose diagnostiziert. Inwieweit dies auf die routinemäßig durchgeführte Prophylaxe zurückzuführen ist, lässt sich nicht beantworten.

Sun et al. (2014) kamen nach ihrem systematischen Review durch Meta-Analyse zu dem Schluss, dass die Inzidenz einer proximalen tiefen Venenthrombose nach arthroskopischer Kniegelenksoperation generell niedrig sei, unabhängig davon, ob die Patienten eine Thrombose-Prophylaxe erhielten oder nicht.

Zu einem ähnlichen Schluss kamen auch Mauck und Mitarbeiter (2013). An 4833 sogenannten Risikopatienten (Alter > 60 Jahre) untersuchten sie das Auftreten thromboembolischer Zwischenfälle nach arthroskopischen Knieoperationen. Sie fanden bei lediglich 0,2-0,4 % der Patienten thromboembolische Ereignisse und erachteten deshalb eine medikamentöse Routine-Prophylaxe als nicht notwendig.

Einer von Ramos et al. (2008) publizierten Meta-Analyse zufolge reduzierten niedermolekulare Heparine zwar das Risiko einer distalen tiefen Venenthrombose, einen klinischen Benefit gegenüber einer Nicht-Prophylaxe konnten sie jedoch aus dem Datenmaterial nicht ablesen. Vielmehr bezweifelten die Autoren, dass eine derartige Prophylaxe zumindest bei Patienten ohne erkennbares Thrombose-Risiko im Rahmen von arthroskopischen Eingriffen am Knie Sinn mache.

In einer Vergleichsuntersuchung an 130 knieoperierten Patienten trat ohne Thromboseprophylaxe in 15,6% eine Thromboembolisation auf, mit vorheriger Prophylaxe dagegen nur in 1.5% (Michot et al., 2002).

Insgesamt ist aus der Literatur abzuleiten, dass die Bedeutung einer medikamentösen Thromboseprophylaxe bei Patienten mit arthroskopischen Kniegelenksoperationen möglicherweise überschätzt wird. Der Einsatz von Heparinen lässt sich wahrscheinlich reduzieren, insbesondere bei Patienten mit geringem individuellem Thrombose-Risiko. Aufgrund diskrepanter Ergebnisse kann jedoch eine abschließende Bewertung nicht getroffen werden. Hier sind weitere Studien einzufordern, die die Relevanz einer Thromboseprophylaxe bei Risikopatienten versus Patienten ohne erkennbares Risiko evaluieren.

4.6 Ausblick

Die hier vorgelegte Studie, bei denen insgesamt 572 arthroskopische Eingriffe bei Krankheitsbildern des Kniegelenks durchgeführt wurden, verdeutlicht das seltene Auftreten thromboembolischer Komplikationen. Sämtliche Patienten erhielten eine medikamentöse Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen. Die Bedeutung der Prophylaxe lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen. In der Literatur wird der routinemäßige Einsatz eines medikamentösen anti-thrombotischen Regimes kontrovers diskutiert. Weitere prospektiv-randomisierte Studien sollten daher der Frage nachgehen, inwieweit arthroskopische Kniegelenkseingriffe generell ohne medikamentöse Prophylaxe durchgeführt werden können, mit der Option gegebenenfalls post-operativ zu intervenieren. Faktoren wie die Erfahrung des Operateurs sowie die Anzahl durchgeführter chirurgischer Eingriffe pro Jahr sollten ebenfalls im Fokus neu angelegter Studien stehen. Hierzu sind bislang keine Daten erhältlich.

5. Zusammenfassung

Die Arbeit betrachtet die Inzidenz von thromboembolischen Prozessen bei Patienten nach arthroskopischen Knieoperationen im Zeitraum von 1996 – 2015. In das Patientenkollektiv eingeschlossen wurden Patienten einer Praxis für Orthopädie und Unfallchirurgie in Berlin unter Leitung von Prof. Dr. med. Y. M. Goudarzi, die alle eine medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe erhielten.

Insgesamt wurden 572 Eingriffe durchgeführt. Einschlusskriterien waren arthroskopische Operationen mit ausschließlich Krankheitsbildern im Bereich des Kniegelenks. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der operative Eingriff noch andere Körperbereiche betraf oder der Eingriff nicht arthroskopisch durchgeführt werden konnte.

Die zur Thromboseprophylaxe verwendeten Heparine wurden subkutan appliziert oder ein Xa-Inhibitor oral verabreicht. Zusätzlich wurden routinemäßig Antithrombosestrümpfe und Krankengymnastik zur Verbesserung des venösen Rückflusses eingesetzt. Auch eine Frühmobilisation war Teil der Prophylaxe.

Die Auswertung der Daten hatte das Ziel, die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse nach arthroskopischen Eingriffen in Bezug auf Risikofaktoren zu analysieren. Statistisch erfasst wurden patienten- und klinikrelevante Faktoren wie Alter, Geschlecht, Art und Dauer der Operation oder Lokalisation der Eingriffe.

Zudem wurden bei den Patienten potenzielle individuelle Risikofaktoren evaluiert. Die Nachuntersuchungen der Patienten wurden in der Praxis von Herrn Prof. Goudarzi durchgeführt. Es wurde auf thrombotische Komplikationen geachtet. Bei dem Verdacht auf eine solche Komplikation wurde das Gefäßzentrum Berlin-Brandenburg des Evangelischen Krankenhauses Hubertus konsultiert.

Geschlechtsverteilung, Altersdurchschnitt der Patienten sowie das Auftreten von Risikofaktoren entsprach denen vergleichbarer Studien. Bei den 572 Eingriffen wurde in nur einem Fall eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert.

Es stellte sich die Frage, ob eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei den im Verhältnis kurz dauernden arthroskopischen Eingriffen überhaupt notwendig ist. Dies wird in der Literatur kontrovers diskutiert, wobei unter anderem unterschiedliche Studiendesigns eine definitive Beurteilung nicht zulassen.

6. Referenzen

- Akin M, Schäfer A, Akin I, Widder J, Brehm M. Use of New Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolism and Thrombotic Prophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2015;15(2):92-6.
- AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Entwicklung einer Patientenbefragung im Rahmen des Qualitätssicherungsverfahrens Arthroskopie am Kniegelenk. Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses September 2015. In: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2340/2015-09-17_Abnahme-Abschlussbericht-Patientenbefragung_ASK.pdf.
- AWMF 2015. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015; In: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001I_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf
- Barrios D, Morillo R, Yusen RD, Jiménez D. Pulmonary embolism severity assessment and prognostication. *Thromb Res*. 2018 Mar; 163: 246-251.
- Bitzer EM. Versorgungsforschung mit Routinedaten der GKV und Befragungen von Patienten am Beispiel der Versorgung der Arthrose des Kniegelenks. *Public Health & Health Education*, Pädagogische Hochschule Freiburg. In: <https://versorgungsforschung.uni-freiburg.de/de/intern/02-bitzer-arthrose.pdf>.
- Clement RC, Krynetskiy E, Parekh SG. The total ankle arthroplasty learning curve with third-generation implants: a single surgeon's experience. *Foot Ankle Spec*. 2013 Aug;6(4):263-70.
- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004 Jul 1;117(1):19-25.
- Davis R, Faulds D. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs Aging*. 1997 Apr;10(4):299-322.
- Delis KT, Hunt N, Strachan RK, Nicolaidis AN. Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. *Thromb Haemost*. 2001 Sep;86(3):817-21.
- Destatis. In: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html#Tabellen>.
- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie 2017. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, 2017. In: <https://www.phlebology.de/leitlinien-der-dgp-mainmenu/260-diagnostik-und-therapie-der-venenthrombose-und-der-lungenembolie>.

- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie 2003. Leitlinie: Stationäre und ambulante Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie und der perioperativ. In: <https://phlebology.de/leitlinien-der-dgp-mainmenu/archiv/81-leitlinie-stationaere-und-ambulante-thromboembolie-prophylaxe-in-der-chirurgie-und-der-perioperativ>.
- Donadini MP, Ageno W, Guasti L, Squizzato A. Certoparin for the treatment and prevention of thrombosis: pharmacological profile and results from clinical studies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013 Jul;9(7):901-9.
- DRG. Komplexe Eingriffe am Kniegelenk oder arthroskopische Eingriffe am Hüftgelenk. In: <https://app.reimbursement.info/drgs/l30Z?year=2017>.
- Fresenius M, Heck M, Busch C. Hämostase. In: *Repetitorium Anästhesiologie, 8. Auflage*, Hrsg. Fresenius M, Heck M, Busch C. Springer Heidelberg, S. 38-62.
- Fukuda I, Daitoku K. Surgical Embolectomy for Acute Pulmonary Thromboembolism. *Ann Vasc Dis.* 2017 Jun 25;10(2):107-114.
- Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, Moons KG: Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2990.
- Göppfarth M. Retrospektive Studie über tiefe Beinvenenthrombosen nach arthroskopischen Kniegelenksoperationen unter low-dose-Heparinisierung. Dissertation an der Technischen Universität München, Chirurgische Klinik und Poliklinik, 2000. In: <https://mediatum.ub.tum.de/doc/602389/602389.pdf>.
- Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC: Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005;143:129-139.
- Haenssle HA, Ayad N, Buhl T, Rosenberger A, Thoms KM, Schön MP, Zutt M. Limited diagnostic value of Wells-score and D-dimer testing in hospitalized dermatologic patients with symptoms of deep vein thrombosis. *Eur J Dermatol.* 2013 Nov-Dec;23(6):830-6.
- Hagino T, Ochiai S, Watanabe Y, Senga S, Wako M, Ando T, Sato E, Haro H. Complications after arthroscopic knee surgery. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014 Nov;134(11):1561-4.
- Helms TM, Gulba D, Ahrens I, Schäfer A, Hankowitz J, Kuhlencordt P, Lipp HP, Nikol S, Riess H, Stargardt T, Bramlage P. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism - Change in Oral Anticoagulation. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017 Apr 19. doi: 10.1055/s-0042-124132. Im Druck.

- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14.
- Hillis C, Crowther MA. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1193-202.
- Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958-65.
- [http://antikoagulation\)-aktuell.de/cms/pages/pharmakologie/heparine.php](http://antikoagulation)-aktuell.de/cms/pages/pharmakologie/heparine.php).
- <http://www.gbe-bund.de/stichworte/LUNGENEMBOLIE.html>.
- https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Thrombozytopenie_Heparin.9268.0.html.
- IFA-Report 2010. Ein Messwertkataster zu beruflichen Kniebelastungen. In: http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/report1_2010.pdf
- IFA Report 2/2012. Erfassung arbeitsbedingter Kniebelastungen an ausgewählten Arbeitsplätzen. In: <https://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/rep0212.pdf>.
- Kazarian GS, Lonner JH, Maltenfort MG, Ghomrawi HMK, Chen AF. Cost-Effectiveness of Surgical and Nonsurgical Treatments for Unicompartmental Knee Arthritis: A Markov Model. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Oct 3;100(19):1653-1660.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan JM, Katz JN, Kremers HM, Wolfe F; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):26-35.
- Link B. Venenthrombose, tief. In: http://www.uniklinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Aktuelles/Zeitschrift_UKS_Report/Medizinlexikon/Meizinlexikon_a_b_2005/Venenthrombose.pdf.
- Liu Y, Zhang H, Liang N, Fan W, Li J, Huang Z, Yin Z, Wu Z, Hu J. Prevalence and associated factors of knee osteoarthritis in a rural Chinese adult population: an epidemiological survey. *BMC Public Health*. 2016 Jan 30;16:94.
- Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, Capellà D, Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 6;4:CD003229.

- Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR, Dahm DL, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul;11(7):1279-86.
- McCart GM, Kayser SR. Therapeutic equivalency of low-molecular-weight heparins. *Ann Pharmacother.* 2002 Jun;36(6):1042-57.
- Meizoso JP, Karcutskie CA 4th, Ray JJ, Ruiz X, Ginzburg E, Namias N, Schulman CI, Proctor KG. A simplified stratification system for venous thromboembolism risk in severely injured trauma patients. *J Surg Res.* 2017 Jan; 207:138-144.
- Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl.* 2013; 56: 786–794.
- Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruffin GB, Renner N. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy.* 2002 Mar;18(3):257-63.
- Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di RG, Tonelli L, Allescia G, Pistolesi M: Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-871.
- Moerchel C, Kroeger K. Prophylaxe tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(42): A2886–93.
- Montebugnoli M, Bugamelli S, Calò P, Zangheri E, Ferrari P. Prophylaxis of venous thromboembolism in minor orthopedic surgery with parnaparin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007 Jul;13(3):249-58.
- Murphy RF, Heyworth B, Kramer D, Naqvi M, Miller PE, Yen YM, Kocher MS, Shore BJ. Symptomatic Venous Thromboembolism After Adolescent Knee Arthroscopy. *J Pediatr Orthop.* 2016 Nov 17. Im Druck.
- Onida S, Davies AH. Predicted burden of venous disease. *Phlebology.* 2016 Mar;31(1 Suppl):74-9.
- Pilger E. Venöse Thromboembolie. 2004. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Prisco D, Grifoni E: The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:50-59.

- Rahiminejad M, Rastogi A, Prabhudesai S, McClinton D, MacCallum P, Platton S, Friedman E. Evaluating the Use of a Negative D-Dimer and Modified Low Wells Score in Excluding above Knee Deep Venous Thrombosis in an Outpatient Population, Assessing Need for Diagnostic Ultrasound. *ISRN Radiol.* 2014 Mar 9;2014:519875.
- Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD005259.
- Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Mar;32(3):563-8.
- Rodriguez-Merchan EC, Garcia-Ramos JA, Padilla-Eguiluz NG, Gomez-Barrena E. Arthroscopic Partial Meniscectomy for Painful Degenerative Meniscal Tears in the Presence of Knee Osteoarthritis in Patients Older than 50 Years of Age: Predictors of an Early (1 to 5 Years) Total Knee Replacement. *Arch Bone Jt Surg.* 2018 May;6(3):203-211.
- Schellhaaß A, Walther A, Konstantinides S, Böttiger BW. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Aug;107(34-35):589-95.
- Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, Babinski K. Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand.* 1998 Apr;69(2):144-6.
- Statista. Statistiken zu Übergewicht und Fettleibigkeit. In: <https://de.statista.com/themen/1468/uebergewicht-und-adipositas/>.
- Statistisches Bundesamt, Heft 44. Venenerkrankungen der Beine. Herausgeber: Robert Koch-Institut, Berlin 2009. In: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsT/venen.pdf?__blob=publicationFile.
- Sun Y, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Qin J, Qin J, Jiang Q. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy.* 2014 Mar;30(3):406-12.
- Sun Y, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Qin J, Jiang Q. Incidence of symptomatic and asymptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a retrospective study with routinely applied venography. *Arthroscopy.* 2014 Jul;30(7):818-22.
- Taute BM, Melnyk H, Podhaisky H. Alternative sonographic diagnoses in patients with clinical suspicion of deep vein thrombosis. *Med Klin (Munich).* 2010 Sep;105(9):619-26.

- Thaller PH, Fürmetz J, Chen F, Degen N, Manz KM, Wolf F. Bowlegs and Intensive Football Training in Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Jun 15;115(24):401-408.
- Theodoridis U. Narkoseverfahren bei der Kniearthroskopie. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum, 2000. In: <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/TheodoridisUlrike/diss.pdf>.
- Thijs Y, Bellemans J, Rombaut L, Witvrouw E. Is high-impact sports participation associated with bowlegs in adolescent boys? *Med Sci Sports Exerc.* 2012 Jun;44(6):993-8.
- Tummuseit J. Ergebnisse der Thromboembolieprophylaxe bei stationär und ambulant behandelten Patienten der Chirurgie und Unfallchirurgie/Orthopädie, Aus dem Institut für Chirurgie und Unfallchirurgie der Medizinischen Fakultät, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2009. In: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/7068?show=full&locale-attribute=en>.
- Voigt JA, Schmidt J, Riss R, Schmitz M. Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung. In: U. Kneser et al. (Hrsg.), *Grundkurs Mikrochirurgie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
- Wallace HA, Bhimji SS. Wound Healing Phases. 2018 Aug 31. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. In: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443/>.
- Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:41-50.
- Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995 May 27;345(8961):1326-30.
- Wilkesmann R. Prädiktive Faktoren für Gesundheitszustand, Lebensqualität und Funktion bei Hüft- und Kniegelenkoperationen Technische Universität München, Orthopädie und Unfallchirurgie, 2014.
- Willimas JS Jr, Hulstyn MJ, Fadale PD, Lindy PB, Ehrlich MG, Cronan J, Dorfman G. Incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery: a prospective study. *Arthroscopy.* 1995 Dec;11(6):701-5.
- Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tüylü H, Egbring R, Griss P. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 2001 Apr;17(4):393-9.
- Witkin AS. Acute and chronic pulmonary embolism: the role of the pulmonary embolism response team. *Curr Opin Cardiol.* 2017 Nov;32(6):672-678.

- Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg*. 2012 Feb;114(2):275-85.
- Yeo KS, Lim WS, Lee YH. Deep vein thrombosis in arthroscopic surgery and chemoprophylaxis recommendation in an Asian population. *Singapore Med J*. 2016 Aug;57(8):452-5.

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Y. M. Goudarzi der mich über die komplette Zeit dieser Studie betreut und mit viel Geduld fachkompetent beraten hat.

Ein weiterer ganz herzlicher Dank gilt meinem Vater Dr. med. Hassan Fazel der sich seit meinem Studium dafür eingesetzt hat, dass ich diese Arbeit fertigstelle und mir dafür während unserer Praxistätigkeit immer den Rücken freigehalten hat.

Außerdem unterstützten mich meine Mutter Petra, mein Bruder Dominic und Yvonne. Sie halfen jeder Zeit alle Hürden zu meistern.

Als letztes möchte ich noch Herrn Prof. Dr. med. Hans-Georg Breyer für die Durchsicht und Korrektur dieser Dissertation danken.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Alexander-Samad Fazel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: THROMBOEMBOLISCHE KOMPLIKATIONEN NACH ARTHROSKOPISCHEN KNIEGELENKSOPERATIONEN BEI AMBULANT UND STATIONÄR BEHANDELTEN PATIENTEN selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Ort, Datum

Unterschrift Promovend

Unterschrift Betreuer