

Aus der Klinik für Orthopädie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss unterschiedlicher Antikoagulantien
auf den perioperativen Blutverlust
nach primärer Hüft- oder Knieendoprothesenimplantation**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Hardt

aus Wiesbaden

- Gutachter:
1. ÚÖÖ:Ë ^ãËÖËT æ ã |ã
 2. ÚÖÖ:Ë ^ãËÛËP ~ à^
 3. Ú:| -ËÖ:Ë ^ãËËÖ^ @\^

Datum der Promotion: 2; 02; 04233

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick.....	7
1.2. Risiko von thrombembolischen Ereignissen in der Knie- und Hüftgelenkendoprothetik.....	9
1.3. Hämostase: Physiologie.....	11
1.3.1. Primäre Hämostase – die Thrombozytenaggregation.....	12
1.3.2. Sekundäre Hämostase – das plasmatische Gerinnungssystem.....	14
1.3.3. Exogenes Gerinnungssystem.....	15
1.3.4. Endogenes Gerinnungssystem.....	15
1.3.5. Gemeinsame Endstrecke des Gerinnungssystems.....	16
1.3.6. Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems.....	17
1.3.7. Das fibrinolytische System.....	18
1.4. Medikamentöse Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe.....	20
1.4.1. Heparin.....	20
1.4.1.1. Enoxaparin (Clexane®).....	22
1.4.1.2. Dalteparin (Fragmin P forte®).....	23
1.4.1.3. Nadroparin (Fraxiparin®).....	23
1.4.2. Dabigatranetexilat (Pradaxa®).....	24
1.5. Spezifische Probleme des perioperativen Blutverlustes bei endoprothetisch zu versorgendem Patientengut.....	25
1.6. Arbeitshypothese.....	27

2. Material und Methoden

2.1. Einschlusskriterien.....	28
2.2. Ausschlusskriterien.....	28
2.3. Patientendokumentation.....	29
2.4. „Clinical Pathway“	30

2.5. Applikation und Dosierung der Antikoagulantien.....	31
2.5.1. Enoxaparin (Clexane®).....	31
2.5.2. Dalteparin (Fragmin P forte®).....	32
2.5.3. Nadroparin (Fraxiparin®).....	32
2.5.4. Dabigatranetexilat (Pradaxa®).....	33
2.6. Narkoseverfahren.....	33
2.7. Berechnung des Blutverlustes.....	33
2.7.1. Deskriptives Verfahren zur Erfassung des Blutverlustes.....	34
2.7.2. Quantitatives Verfahren zur Erfassung des Blutverlustes.....	35
2.8. Thrombembolische Ereignisse.....	36
2.9. Statistik.....	37
3. Ergebnisse	
3.1. Deskription des Patientenkollektivs.....	38
3.2. OP-Dauer.....	49
3.3. Blutverlust.....	51
3.4. Thrombembolische Ereignisse.....	66
4. Diskussion	
4.1. Der perioperative Blutverlust unter den verschiedenen Antikoagulantien.....	70
4.2. Inzidenz thrombembolischer Ereignisse.....	72
4.3. Einflussfaktoren auf den perioperativen Blutverlust.....	73
4.4. Limitationen der Arbeit.....	77
5. Zusammenfassung.....	79
6. Abbildungsverzeichnis.....	81

7. Literaturverzeichnis.....	82
8. Selbstständigkeitserklärung.....	97
9. Lebenslauf.....	98
10. Danksagung.....	101

Abkürzungsverzeichnis:

ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ATP	Adenosintriphosphat
AT 3	Antithrombin 3
EU	Europäische Union
FKN	Femurkopfnekrose
HIT I/II	heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I/II
H-TEP	Hüftendoprothese
HWZ	Halbwertszeit
IE	internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
K-TEP	Knieendoprothese
LAE	Lungenarterienembolie
min.	Minute
NMH	niedermolekulare Heparine
NO	Stickstoffmonoxid
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PDGF	platelet-derived growth factor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
t-PA	tissue-type plasminogen activator
TVT	tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
VTE	venöse Thrombembolie
vWF	von-Willebrand-Faktor

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

Die Thrombose und ihre Folgen für den menschlichen Organismus gewannen schon zu Zeiten der bekannten Naturphilosophen Aristoteles (384-322 v. Chr.) und Hippokrates (460-377 v. Chr.) an Bedeutung. Im Altertum verbarg sich das Krankheitsbild wahrscheinlich hinter dem Begriff der *Oedemata* und fügte sich somit sehr gut in die damals weit verbreitete *Säftelehre* ein [1].

Die erste ausführlichere Beschreibung der Thrombose zusammen mit der Lungenarterienembolie (LAE) wurde erst 1784 von John Hunter (1728-1793) in einem Vortrag vor der Londoner *Society for the Improvement of Medical and Chirurgical Knowledge* vorgestellt. Er beschrieb eine Entzündung, die sich in durchgeführten Sektionen als wandadhärentes Gerinnsel und teilweise als koagulierte Lymphe darstellte. Hunter erkannte auch den Zusammenhang zwischen einer Lungenarterienembolie und einer Thrombose. Er war es auch, der einen Kompressionsverband aus Leinen als mögliche Therapie erstmalig gebrauchte [2].

Es dauerte noch bis ins 19. Jahrhundert bis sich die pathologische Anatomie als eigenständiges medizinisches Fach entwickelte und damit die intravasale Blutgerinnung als Krankheitsentität anerkannt wurde [3].

Die Höhepunkte dieser Forschungen wurden durch Jean Cruveilhier (1791-1874) in Paris, Freiherr Carl von Rokitansky (1804-1878) in Wien und durch Rudolf Virchow (1821-1902) in Berlin erarbeitet.

1862 mit der Entdeckung von Fibrin durch Alexander Schmidt [4] und die genaue Beschreibung der Thrombozyten 1882 durch Giulio Bizzozero wurde die Pathogenese der Thrombose endgültig aufgeklärt.

Trotz alledem wurde bis Anfang des 19. Jahrhunderts die Thrombose nur in Ausnahmefällen diagnostiziert. Eine Empfehlung für eine spezielle Behandlung gab es nicht.

Bis zur Einführung der antikoagulatorischen Therapie vor ca. 50 Jahren wurden in allen großen medizinischen Zentren Blutegel zur Therapie verwendet. 1910 wurde durch Heinrich Fischer erstmalig, zur Behandlung und Prophylaxe der Phlebothrombose, die Kompressionsbehandlung systematisch durchgeführt [5].

Weitere Jahre vergingen bis die Behandlung sich als gängiges Therapieprinzip durchsetzen konnte. Mit dem 1916 von John McLean entdeckten und ca. 20 Jahre später erstmalig eingesetzten Heparin wurde die *moderne*, konservative Antikoagulationstherapie eingeleitet. Bis heute steht sie, bedingt durch die ständig verbesserten Therapieoptionen, unter einem stetigen Wandel.

Die chirurgische Thrombosederapie wurde erstmalig 1938 auf der 61. Jahrestagung der Chirurgie in Berlin diskutiert. Hier stellte der damalige Ordinarius für Chirurgie an der Universität in Königsberg, Artur Läden, seine Erfahrung über die operative Thrombenentfernung über die Vena iliaca externa bei einer Venenthrombose vor [6]. Noch im gleichen Jahr beschrieb der Chirurg Kulenkampff seine Technik zur Thrombektomie über die Vena saphena magna. Trotzdem wurde die operative Thrombektomie erst nach dem 2. Weltkrieg und mit dem französischen Chirurgen René Fontaine ein Standardverfahren [7], welches mit der Entwicklung des Fogarty-Katheters, der Einführung der Antikoagulation und der atraumatischen Operationstechniken weitere Verbesserungsschritte erfuhr.

Die erste konsequente Thromboseprophylaxe fand bereits 1899 unter dem schwedischen Chirurgen Lennander statt. Dieser beschrieb schon damals intraoperative und postoperative Maßnahmen um die Thrombose zu verhindern. Das noch heute modern wirkende Schema beinhaltete die Bandagierung der Beine, eine passive und aktive Bewegungstherapie und die Frühmobilisation. Aber auch die intravenöse Infusion von Kochsalzlösungen und das Erhöhen des Fußendes des Operationstisches während der Operation gehörten dazu [8]. Anfang der 70iger Jahre des 20. Jahrhunderts wurde diesem Konzept letztendlich nur noch die medikamentöse Prophylaxe mit Heparin hinzugefügt, die bis heute Bestand hat.

1978 gelang es Choay Heparinmischungen nach ihrer Molekülgröße zu trennen und damit die Entdeckung der niedermolekularen Heparine (NMH) [9; 10].

Bereits 1985 wurde mit Fragmin das erste NMH in Deutschland zugelassen. Etwa 10 Jahre später standen bereits 5 weitere Präparate aus der gleichen pharmakologischen Gruppe zur Verfügung.

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Weiterentwicklung von Gerinnungshemmstoffen vor allem auf oral zu verabreichende Substanzen. Damit soll zum einen das aufwendig zu steuernde Therapieprinzip der Vitamin-K-Antagonisten abgelöst werden und zum anderen die parenterale Antikoagulation möglicherweise ersetzt werden. Nach mehreren Schwierigkeiten wurde im Jahr 2004, als erster Wirkstoff dieser Stoffklasse, Ximelagatran (Exanta[®]) als orales Antikoagulationsmedikament zugelassen [11].

Nach nur 2 Jahren, im Februar 2006, musste das Medikament auf Grund von Hepatotoxizität wieder vom Markt genommen werden [12].

Weitere 2 Jahre vergingen, bis im Frühjahr 2008 Dabigatranetexilat (Pradaxa[®]) nach großen multizentrischen Studien zur postoperativen Thromboseprophylaxe in der orthopädischen Chirurgie zugelassen wurde [13 – 15].

Diese neue orale Therapieoption scheint nach gegenwärtigem Stand viele Vorteile gegenüber der aktuellen Standardtherapie mit NMH mit sich zu bringen und könnte die Therapie der Thromboseprophylaxe tatsächlich revolutionieren.

1.2. Risiko von thrombembolischen Ereignissen in der Knie- und Hüftgelenksendoprothetik

Noch heute zählen thrombembolische Komplikationen und ihre Folgen in der orthopädischen Chirurgie zu den gefürchteten postoperativen Komplikationen. Vor allem in der Knie- und Hüftgelenksendoprothetik nimmt dies eine besondere Rolle ein. Mit der immer älter werdenden Bevölkerung und den damit häufiger durchgeführten Eingriffen dieser Art, steigt auch die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse. Ohne vorhergehende Prophylaxe schwankt die Prävalenz einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) bei großen orthopädischen Operationen, wie dem Knie- und Hüftgelenksersatz, zwischen 40 % und 80 % [16 – 18]. Studien haben gezeigt, dass trotz der Anwendung medikamentöser und physikalischer Prophylaxemaßnahmen die Rate asymptomatischer distaler Thrombosen bei 10 – 20 %, asymptomatischer proximaler Thrombosen bei 5 – 10 %, symptomatischer Thrombosen bei 2 – 5 %, die Rate von Lungenarterienembolien bei ca. 0,2 % und die Rate letaler LAE bei ca. 0,1 % liegen [19]. Die prophylaktische Therapie der VTE sorgt, nach Daten des *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, für eine Risikoreduktion von bis zu ca. 75 % [20].

Nach Schätzungen postmortaler Daten, führt die LAE in der Europäischen Union (EU) zu ca. 514.000 Todesfällen pro Jahr. In einer Studie von Cohen et al. wurde 2007 gezeigt, dass in allen medizinischen und chirurgischen Fachgebieten im Jahr 2004 ungefähr 762.000 VTE – Ereignisse ohne tödlichen Ausgang und fast 400.000 assoziierte Komplikationen aufgetreten sind [21]. Die Studie basierte auf einer Untersuchung in sechs europäischen Ländern und zeigte zusätzlich, dass es zu ca. 370.000 VTE-bedingten Todesfällen im Jahr 2004 kam [21]. Hiervon waren 59 % auf nicht entdeckte und damit nicht behandelte thrombembolische Ereignisse zurückzuführen [21]. Geschätzte Hochrechnungen in dieser Arbeit kamen sogar zu dem Ergebnis, dass es in den sechs untersuchten Ländern jährlich zu ca. 618.000 TVTs, 435.000 LAEs und 544.000 TVT

bedingten Todesfällen kommt [21]. Die andere schwerwiegende Komplikation ist das postthrombotische Syndrom, welches bis zu 75 % der Patienten nach symptomatischer TVT entwickeln [22; 23].

Aber auch aus volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten hat die Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse einen wichtigen Stellenwert. Die Kosten für die Behandlung einer initial auftretenden TVT liegen zwischen 7712 \$ – 10.804 \$, für die daraus möglicherweise entstehende LAE und ihrer Behandlung werden sie sogar auf ca. 9566 \$ - 16.644 \$ geschätzt [24]. Die Gesamtausgaben, für die Behandlung und Folgen thrombembolischer Ereignisse, wird in England mit ungefähr 640 Millionen Pfund beziffert [25]. Daten der Kosten in Deutschland sind in der Literatur nicht angeführt.

Somit ist klar, dass die prophylaktische Therapie der tiefen Venenthrombose eine absolute Notwendigkeit darstellt.

Die modernen oralen Thromboseprophylaktika sind, neben den derzeitigen Standardpräparaten in der orthopädischen Chirurgie, wie den niedermolekularen Heparinen in Europa und dem im angloamerikanischen Raum genutzten Warfarin, in Zukunft nicht mehr wegzudenken [26 – 28]. Die Therapie mit NMH besitzt eine hohe Effizienz und Sicherheit, hat jedoch ihre Nachteile im indirekten Wirkmechanismus, der Applikation durch Injektion, der Notwendigkeit der Laborkontrolle wegen der Möglichkeit der Heparin induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II), und nicht zuletzt dem Risiko für allergische Reaktionen aufgrund des tierischen Rohstoffs [29 – 31]. Bei inzwischen gleicher Effizienz und Sicherheit bieten die neuartigen oralen Thromboseprophylaktika die Vorteile der oralen Einnahme, dem möglichen Verzicht auf ein Monitoring und der gewichtsunabhängigen, fixen Dosierung [13 – 15; 32; 33].

Die bis vor kurzem einzige orale Option in der Thromboseprophylaxe waren die Cumarine, die bereits 1944 erstmalig synthetisiert wurden [34]. Die langjährige Erfahrung, vor allem mit Warfarin (Coumadin), und die gute Studienlage sorgen dafür, dass das Medikament vor allem in den USA, Großbritannien und in Skandinavien häufig angewendet wird [35]. Wenn in Deutschland auf Cumarine zurückgegriffen wird, kommt vor allem Phenprocoumon (Marcumar) zur Anwendung. Die Problematik dieser Stoffgruppe liegt darin, dass ihre antikoagulatorische Wirkung durch die Synthesehemmung Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) zustande kommt und sie somit einen verzögerten Wirkeintritt besitzen (Wirkungsmaximum 48-72 Std.) [36]. Dies bedingt auch die lange Zeit bis sich die Gerinnung wieder normalisiert (7-10 Tage). Des Weiteren ist eine dauerhafte Therapiekontrolle mit Hilfe des Quick-Wertes oder besser der International Normalized Ratio (INR) unabdingbar [37; 38].

In der Endoprothetik ist unter antikoagulatorischer Prophylaxe neben der Vermeidung thrombembolischer Ereignisse ein möglichst vorhersagbares perioperatives Blutungsrisiko von großem klinischen Interesse.

Die meisten Studien, die die Wirksamkeit und das Risikoprofil der neueren Thromboseprophylaktika getestet haben, dokumentierten das Auftreten von Blutungen üblicherweise nur als Ereignis und unterschieden zwischen *Major* und *Minor* Formen (Tabelle 2) [39]. Des Weiteren wird die Vergleichbarkeit der Studien untereinander durch die nicht einheitliche Definition von Blutungsereignissen erschwert [29; 40; 41].

Eine Bestimmung des absoluten Blutverlustes, welcher bei dem üblichen Patientenkontinuum, das zur endoprothetischen Versorgung ansteht, von großer klinischer Bedeutung ist, fand nicht statt. Diese Problematik soll mit der vorliegenden Studie genauer betrachtet werden.

1.3. Hämostase: Physiologie

Um Blutverluste nach Verletzungen von Gefäßen und des umgebenden Gewebes so gering wie möglich zu halten, stehen dem Menschen komplexe Reparaturvorgänge zur Verfügung.

Die schnelle, primäre Hämostase mit 1 – 3 Minuten (min.), beruht auf einer lokalen Vasokonstriktion der verletzten Gefäße sowie auf einer Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten. Bei der etwas später einsetzenden, sekundären Hämostase (6 – 9 min.), kommt es, unter der Beteiligung einer Vielzahl von Enzymen und Cofaktoren, zur Ausbildung eines Thrombus und damit zu einem stabilen Verschluss der verletzten Gefäße.

1.3.1. Primäre Hämostase – die Thrombozytenaggregation

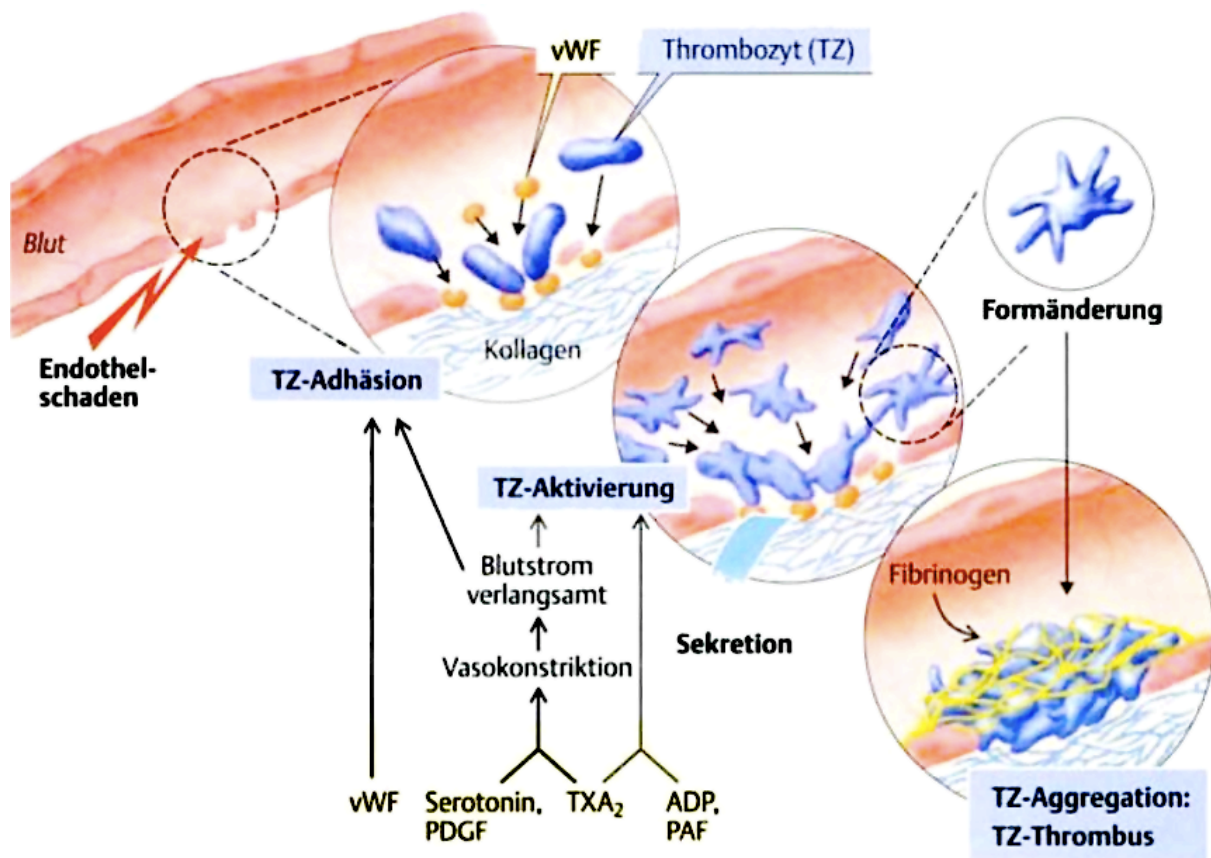


Abb. 1: Primäre Hämostase (Blutstillung durch Thrombozyten)

Der vorläufigen, primären Hämostase stehen zwei Prinzipien zur Verfügung: die Vasokonstriktion der beteiligten Gefäße, sowie die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten.

Die Vasokonstriktion des verletzten Gefäßsystems beruht zum einen auf der Aktivierung der glatten Gefäßmuskulatur und zum anderen auf der Aktivierung vasomotorischer Nerven durch die Traumatisierung. Entscheidend sind außerdem vasokonstriktorisch wirksame Substanzen (Thromboxan A₂, Serotonin, PDGF = platelet-derived growth factor, Katecholamine), die zu einer schnellen Verengung der Gefäße führen.

Die Adhäsion der Thrombozyten wird vor allem durch den von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt, welcher, über einen speziellen Rezeptor (GP Ib), für eine Verbindung zwischen Kollagen und Thrombozyten sorgt. Des Weiteren besitzen Blutplättchen Rezeptoren für subendotheliale Matrixproteine wie Kollagen, Fibronectin und Laminin. Über die beteiligten

Adhäsionsmoleküle werden intrazelluläre Signalkaskaden in Gang gesetzt, die zu einer weiteren Aktivierung der Thrombozyten führen. Es kommt zur Ausbildung sogenannter Pseudopodien und damit zu einer erhöhten Adhäsivität. Unter der Einwirkung von ADP, Thrombin, Adrenalin, Serotonin, Thromboxan A₂ und PAF (Plättchen-aktivierender Faktor) wird die Expression des thrombozytären Fibrinogenrezeptors (GP IIb/IIIa) gesteigert und somit die Bindung der Thrombozyten untereinander verstärkt. Die irreversible Aggregation wird unter der Degranulierung und damit kombinierten Einwirkung von ADP, Thrombin und weiteren aktivierenden Faktoren eingeleitet, die letztlich unter Membranauflösung zur Verschmelzung der Thrombozyten untereinander führt.

Durch die Wirkung all dieser Mediatoren werden nach und nach immer mehr Blutplättchen an das wachsende Aggregat angelagert; es kommt zur Bildung eines weißen Thrombus.

Um eine Ausbreitung der Plättchenaggregation im gesunden Gefäßbereich zu verhindern wird zum einen vom gesunden Endothel kontinuierlich Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt, welches die Aktivierbarkeit der Thrombozyten herabsetzt. Zum anderen verhindern die negativen Oberflächenladungen und die heparinartigen Substanzen in der endothelialen Glykokalix eine Adhäsion der Thrombozyten.

1.3.2. Sekundäre Hämostase – das plasmatische Gerinnungssystem

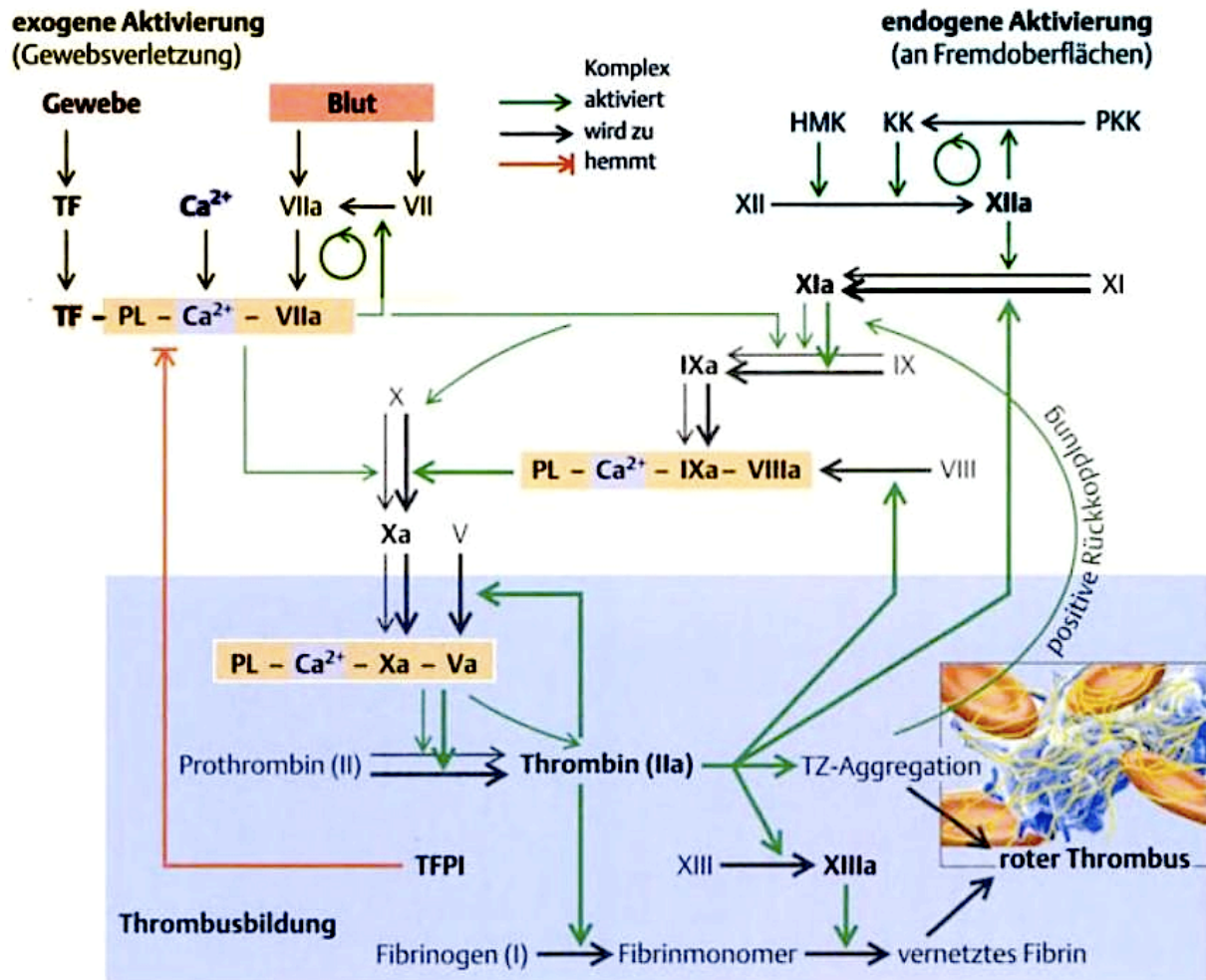


Abb. 2: Sekundäre Hämostase (exogener und endogener Weg)

Erst das plasmatische Gerinnungssystem schafft einen, durch einen roten Abscheidungsthrampus, der außer Thrombozyten auch Erythrozyten und Leukozyten enthält, endgültigen Verschluss des verletzten Gefäßes.

Das plasmatische Gerinnungssystem besteht aus zahlreichen proteolytischen Enzymen (Gerinnungsfaktoren), die sich über einen kaskadenartigen, Ca²⁺-abhängigen Reaktionsablauf, durch enzymatische Spaltung gegenseitig aktivieren oder als Cofaktoren bei derartigen Reaktionen dienen. Grundsätzlich lässt sich das plasmatische Gerinnungssystem in ein extrinsisches System, welches durch Phospholipide und aktivierende Proteine aus verletzten Gefäß- und Bindegewebszellen ausgelöst wird und ein intrinsisches System, welches durch plasmatische Faktoren ausgelöst wird, einteilen.

Der Startpunkt der gemeinsamen Endstrecke beider Systeme wird von dem Faktor X gebildet. In seiner aktivierten Form (Xa) bildet er zusammen mit Faktor Va, Ca^{2+} und Phospholipiden einen Enzymkomplex, der das inaktive Proenzym Prothrombin (Faktor II) in seinen aktiven Metabolit, das Thrombin (Faktor IIa), umwandelt. Endprodukt der Gerinnungskaskade ist ein Netzwerk aus Fibrin, welches die mechanische Festigkeit des gebildeten Thrombus bedingt.

1.3.3. Exogenes Gerinnungssystem

Der exogene Weg des Systems verläuft über nur einen Aktivierungsschritt. Hierbei aktiviert nach einer Gewebeerletzung freiwerdendes Gewebethromboplastin (Tissue Factor, Faktor III) innerhalb weniger Sekunden Prokonvertin (Faktor VII). Der Tissue Factor selbst ist ein integrales Membranprotein, welches insbesondere in der Adventitia der Blutgefäße vorkommt, aber auch in sehr niedriger Konzentration im Blut zirkuliert.

Dieser Gegebenheit ist die Bezeichnung exogener Weg zuzuschreiben. Nach Verletzungen der Gefäßwand und dem damit verbundenen Austritt von Blut in den Extravasalraum, bildet der Tissue Factor und das bereits im Blut vorliegende Prokonvertin, zusammen mit Phospholipiden und Ca^{2+} einen Aktivatorkomplex (exogene Tenase), welcher Faktor X aktiviert. Mit dem aktivierten Faktor Xa ist der gemeinsame Weg der Blutgerinnung erreicht.

1.3.4. Endogenes Gerinnungssystem

Das endogene System wird durch verschiedene Enzymsysteme aktiviert. In diesem Fall spielt der Faktor XII eine entscheidende Rolle. Dieser kommt mit negativ geladenen Oberflächen wie Kollagen oder in vitro mit künstlichen Oberflächen (z.B. Glas) in Verbindung. An der Aktivierung und Wirkung von Faktor XII sind des Weiteren hochmolekulare Kininogene und proteolytische Enzyme wie Kallikrein, Thrombin und Trypsin beteiligt. Durch die Exponierung eines aktiven Zentrums am Faktor XII wird dieser in seine aktive Form umgewandelt. Im weiteren Verlauf werden die Faktoren XI und IX aktiviert. Phospholipide aus inneren Schichten von Thrombozytenmembranen (Plättchenfaktor 3), Ca^{2+} - Ionen und Faktor IXa bilden gemeinsam einen Enzymkomplex, der proteolytisch Faktor X aktiviert. Faktor VIIIa, aktiviert durch zunehmend gebildetes Thrombin, katalysiert diese Reaktion zusätzlich.

Trotz der hier dargestellten Aufteilung der beiden Gerinnungssysteme in endogen und exogen gibt es in vivo bekannte Querverbindungen, die als sogenannter alternativer Weg der Gerinnung bekannt sind. Hierbei können z.B. der extrinsische Faktor VIIa und Gewebethromboplastin auch den intrinsischen Faktor IX aktivieren. Auf der anderen Seite können aber auch Spaltprodukte von Faktor XII und der aktivierte Faktor IX aus dem intrinsischen System Faktor VII aktivieren.

1.3.5. Gemeinsame Endstrecke des Gerinnungssystems

Mit der Aktivierung des Faktors X beginnt die gemeinsame Endstrecke des Gerinnungssystems. Es kommt zur Bildung des Prothrombinaktivator – Komplexes, welcher aus aktiviertem Faktor Xa, Faktor Va, Ca^{2+} und Phospholipiden besteht. Dieser ist in der Lage, das enzymatisch aktive Thrombin (Faktor IIa) aus dem inaktiven Proenzym Prothrombin (Faktor II) proteolytisch abzuspalten. Thrombin selbst aktiviert wiederum die Faktoren XI, VIII und V und fördert somit seine eigene Bildung aus Prothrombin.

Das dimere Fibrinogen (Faktor I) ist ein im Plasma zirkulierendes fadenförmiges Molekül, welches seinerseits die beiden Fibrinopeptide A und B von Thrombin abspaltet. Diese wirken selbst vasokonstriktorisch. Die bei dieser Reaktion entstehenden, vorerst noch löslichen Fibrinmonomere lagern sich zunächst unter der Wirkung elektrostatischer Kräfte längs-parallel zu Fibrinpolymeren zusammen, die zu einer Art Gelierung des Plasmas führen. Die entstandenen Fibrinmoleküle können dann Bindungen mit benachbarten Gewebestrukturen bzw. Zelloberflächen eingehen. Die endgültige Ausbildung des roten Thrombus wird dann von Faktor XIIIa, einer Transglutaminase, katalysiert. Erst dieser, durch Thrombin zusammen mit Ca^{2+} aktivierte fibrinstabilisierende Faktor, sorgt für die Entstehung kovalenter Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren und damit der stärkeren Stabilisierung.

Über den oben schon erwähnten GP IIb/IIIa Membranrezeptor und das Fibronectin bindet das entstandene Fibrin nun an Thrombozyten. Die innerhalb einiger Stunden auftretende Retraktion des Thrombus wird durch ein aktinomyosinähnliches Protein, das Thrombosthenin (aus Thrombozyten), das sich unter ATP-Spaltung kontrahieren kann, möglich. Hierdurch erfährt der Thrombus seine endgültige Stabilisierung.

1.3.6. Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems

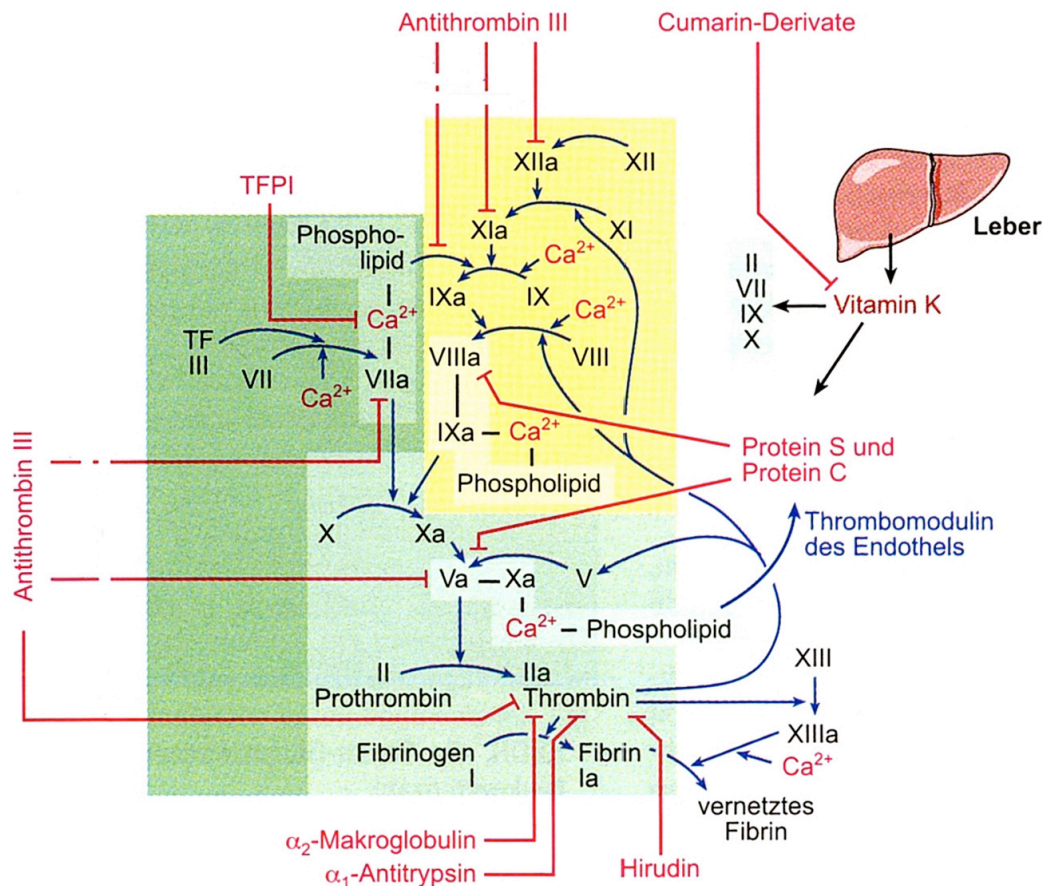


Abb. 3: Inhibitoren des Gerinnungssystems

Sobald sich ein Thrombus gebildet hat, setzen Reparaturvorgänge und gegenregulierende Mechanismen zur Auflösung bzw. Kontrolle der Blutgerinnung ein.

Der komplexen Gerinnungskaskade stehen mehrere körpereigene, inhibierende Proteine in Form eines antagonistischen Systems gegenüber. Hierzu zählen vor allem das Antithrombin III (Faktoren: IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa), das Protein C (Faktoren: Va, VIIIa), das Alpha2-Makroglobulin (Faktor IIa, Kallikrein, Plasmin), das Alpha1-Antitrypsin (Faktor IIa, Plasmin) und der C1-Inaktivator (Faktoren: XIa, XIIa, Kallikrein). Allen gemeinsam ist die Blockierung des aktiven Zentrums der Gerinnungsfaktoren. Zu den weiteren Funktionen gehören die Beschränkung der Thrombinwirkung auf einen lokalen Bereich, die Elimination und der proteolytische Abbau bereits aktivierter Gerinnungsfaktoren.

Der wohl wichtigste Inhibitor ist das Antithrombin III. Das endogene Serpin hemmt die Serinproteasen der plasmatischen Gerinnung, baut Thrombin proteolytisch ab und ist zudem in

der Lage an Endothelzellen die Synthese von t-PA (tissue-type plasminogen activator) zu aktivieren. Die Wirkung des Antithrombin III kann außerdem durch einen Cofaktor, das endogen vor allem in Endothelzellen und Mastzellen gebildete Heparin, verstärkt und beschleunigt werden (etwa 1000-fach).

Eine weitere Schlüsselrolle der physiologischen Antikoagulation nimmt das auf Endothelzellen vorkommende Thrombomodulin ein. Dieser transmembrane Rezeptor wird von Thrombin gebunden und verstärkt so dessen aktivierende Wirkung auf Protein C und S. Das aktivierte Protein C (aPC) bildet mit Protein S (dient als Cofaktor) einen Komplex, welcher die Faktoren Va und VIIIa hemmt.

Die weiteren Inhibitoren, das Alpha 2-Makroglobulin, das Alpha1-Antitrypsin und der C1-Inaktivator sind alle zusätzliche Gegenspieler von Thrombin, die als Proteaseinhibitoren dem Organismus zur Verfügung stehen, um die Hämostase zu kontrollieren.

1.3.7. Das fibrinolytische System

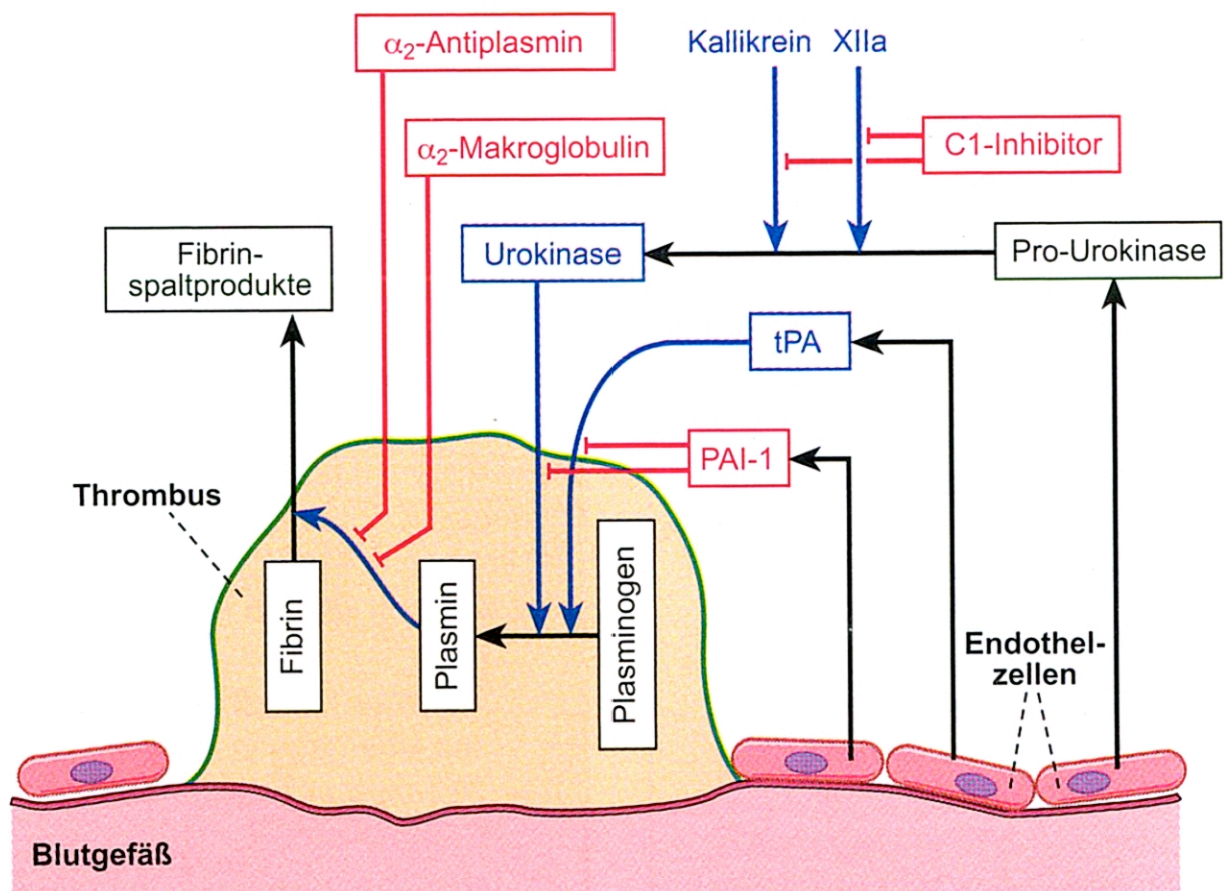


Abb. 4: Das fibrinolytische System

Im Anschluss an die Blutgerinnungsprozesse folgt die Phase der Fibrinolyse. Diese dient dem Organismus als Schutz vor der Thrombosierung des Gefäßes und bedingt dessen erneute Durchgängigkeit.

Diese Aufgabe kommt dem Plasmaglobulin Plasminogen zuteil, das durch Gewebe- oder Blutfaktoren in seine aktive Form, das Plasmin, umgewandelt werden kann und so polymerisierte Fibrinfäden spalten kann. Aus dieser Spaltung entstehen, als kleinste Untereinheiten, die zur Diagnostik (z.B. Lungenarterienembolie) genutzten D – Dimere. Außerdem ist die Serinprotease Plasmin in der Lage Prothrombin und die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, XI und XII zu spalten.

Grundsätzlich lassen sich auch bei der Fibrinolyse und damit bei der Aktivierung von Plasminogen ein endogener als auch ein exogener Weg beschreiben. Die endogenen Aktivatoren, wie z.B. Faktor XIIa, benötigen sogenannte Proaktivatoren um ihre Wirkung zu entfalten. Faktor XIIa ist in der Lage aus dem wichtigsten Proaktivator, dem Präkallikrein, das nach entzündlichen oder traumatischen Prozessen aus Blutzellen freigesetzt wird, Kallikrein zu bilden. Dieses ist seinerseits dazu in der Lage Plasminogen in Plasmin zu überführen. Zum exogenen System der Plasminogenaktivierung gehört neben dem t-PA auch die therapeutisch eingesetzte Urokinase. Alle diese Aktivatoren sind dazu befähigt Plasminogen direkt in Plasmin umzuwandeln.

Außerdem gibt es analog zur Hämostase auch bei der Fibrinolyse Inhibitoren und Aktivatoren die ein genaues Gleichgewicht der beiden Systeme überhaupt erst möglich machen. Zu den wichtigsten Inhibitoren zählt das Alpha2 –Antiplasmin, welches einen inaktiven Komplex mit freiem Plasmin bildet. Weiteren inhibitorischen Einfluss auf die Bildung von Plasmin, haben das Alpha2 –Makroglobulin, AT-III und C1-Inhibitoren.

1.4. Medikamentöse Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe

1.4.1. Heparine

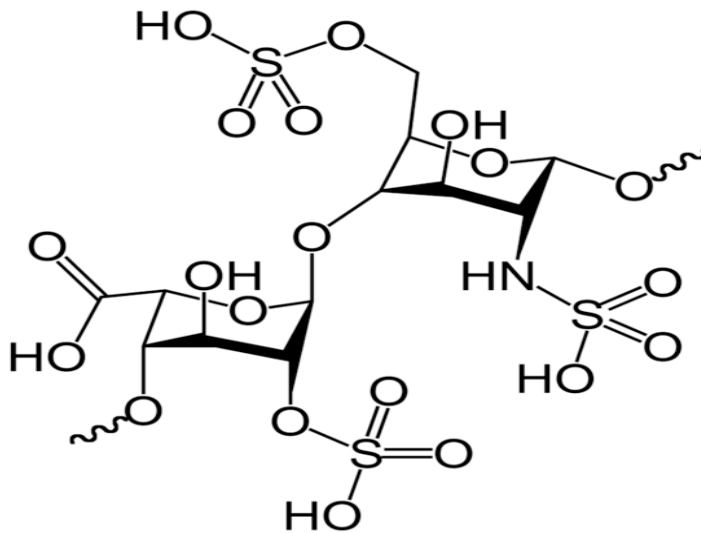


Abbildung 5: chemische Struktur von Heparin

Durch den derzeit standardmäßigen Einsatz von Heparinen in niedriger Dosierung zur Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse konnte die Inzidenz dieser deutlich verringert werden. Viele randomisierte Studien konnten eine Reduktion um mindestens die Hälfte nachweisen [42 – 49].

Eine Metaanalyse von Collins et al., die 70 Studien mit 16.000 Patienten umfasste, zeigte eine deutliche Reduktion unter Low-Dose-Heparin-Prophylaxe. Die Studie belegte, dass die Anzahl der tiefen Beinvenenthrombosen nach operativen Eingriffen um ca. 75 %, die der Lungenarterienembolien um mindestens die Hälfte reduziert werden konnte [50].

Heparin ist eine körpereigene Substanz, die zusammen mit Histamin vor allem in Gewebsmastzellen vorkommt. In höheren Konzentrationen lässt es sich in Leber, Lunge, Dünndarm-Mukosa, Thymus, Milz und Herz nachweisen. Das therapeutisch eingesetzte Heparin wird aus Schweinedarm – Mukosa und Rinderlungen gewonnen. Die physiologische Bedeutung ist derzeit noch nicht endgültig geklärt. Eine mögliche Option wäre, dass Heparin eine Art Schutzfunktion übernimmt, in dem es Proteasen und biogene Amine wie Histamin in intrazellulären Granula bindet, bis diese gebraucht werden.

Heparin selbst ist ein Glucosaminoglykan. Das kettenförmige Molekül setzt sich aus Glucosaminen, Glucuronsäure und seinem Epimer Iduronsäure zusammen. Des Weiteren finden sich Schwefelsäure- und Essigsäure-Reste, zusammen mit der charakteristischen Sulfamat-Gruppe (Abb. 3). Die Molekülmassen sind sehr heterogen. Bedingt durch den Anteil an Iduronsäure und der Kettenlänge liegt sie zwischen 3.000 und 30.000 Dalton mit einem Häufigkeitsgipfel um ca. 12.000 bis 15.000 Dalton [51; 52]. Die unterschiedliche Molekülmasse ist letztlich auch der Grund für die Variabilität der gerinnungshemmenden Wirkung unterschiedlicher Heparin-Chargen.

Die Dosis wird nicht in Gramm angegeben, sondern als Aktivität in Internationalen Einheiten (IE). Eine 2 bis 4-malige tägliche subkutan injizierte Gabe von jeweils 5000 IE gilt als etabliertes Verfahren zur Thromboseprophylaxe bei Patienten mit mittlerem bzw. hohem Risiko und in Abhängigkeit des individuellen Risikoprofils. Grund dafür ist die kurze Halbwertszeit (HWZ) von 60 – 90 min. und die schlechte Bioverfügbarkeit von nur 20 – 25 % nach subkutaner Gabe. Die starke negative Ladung von Heparin macht eine Resorption über den Darm nicht möglich, eine parenterale Gabe dagegen nötig.

Die gerinnungshemmende Wirkung des unfraktionierten Heparins (UFH) beruht vor allem auf der Aktivierung des körpereigenen Glykoproteins Antithrombin III (AT III). Das dadurch aktivierte AT III ist in der Lage bestimmte Gerinnungsfaktoren (Faktor IIa, Xa, XIa, XIIa, IXa) zu inhibieren. Dies bedeutet, UFH selbst wirkt kaum antikoagulatorisch, katalysiert aber als Cofaktor des AT III dessen Reaktionsgeschwindigkeit um etwa das 1000fache [53]. Des Weiteren erhöhen UFH sowohl die körpereigene Freisetzung heparinähnlicher Substanzen und des TFPI (tissue factor pathway inhibitor), als auch die Aktivität der Fibrinolyse.

Zu den insgesamt selten auftretenden Nebenwirkungen, die jedoch eine erhebliche klinische Relevanz haben können, zählen vor allem versteckte Blutungskomplikationen und die heparininduzierten Thrombozytopenien (HIT I/II). Häufiger kommt es zu allergischen Reaktionen, die mit folgenden Symptomen einhergehen können: Übelkeit, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Urtikaria, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmus und Blutdruck-Abfall. Auch die Osteoporose kann nach Langzeiteinnahme auftreten. Des Weiteren zählen zu den häufigen (>1/100) Nebenwirkungen von Heparinen vor allem subkutane Blutungen an der Injektionsstelle, ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration, sowie eine Erhöhung der Transaminasen-, der Gamma-GT-, der LDH- u. der Lipase-Konzentration [36].

Die neueren und derzeit bevorzugt verwendeten niedermolekularen Heparine (NMH) stellen eine pharmakologische Weiterentwicklung der UFH dar.

Sie lassen sich durch Spaltung (fraktionierte Präzipitation oder chromatographische Separation) aus nativem Heparin herstellen und besitzen ein mittleres Molekulargewicht von 3.6 – 6.5 kD [54]. Bedingt durch die kurze Molekülkette der niedermolekularen Heparine besitzen diese einen stärkeren Hemmeffekt auf den Faktor Xa. Des Weiteren vermögen sie Anlagerungsreaktionen zu beschleunigen, bei dem die alleinige Kontaktaufnahme mit AT III ausreicht [53]. Weitere Vorteile sind die deutlich bessere Bioverfügbarkeit mit 95 – 98 % nach subkutaner Injektion und die längere HWZ (3 – 4 Std.), die eine einmal tägliche Gabe möglich macht. Auch das bei unfraktionierten Heprinen notwendige Monitoring (aPTT) fällt, außer bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen oder höheren Dosen (> 15.000 IE/d), weg.

Insgesamt ähnelt das Risikoprofil dem der UFH, wobei die Inzidenz der heparininduzierten Thrombozytopenien geringer ist [56].

1.4.1.1. Enoxaparin-Natrium (Clexane[®]):

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von 4.500 Dalton [36]. Der Wirkstoff wird durch Depolymerisation aus Heparin-Benzylestern gewonnen, der aus intestinaler Schweinemukosa stammt. Im Unterschied zu natürlichem Heparin besitzt Enoxaparin-Natrium ein deutlich höheres Verhältnis zwischen Anti-Xa und Anti-IIa-Aktivität, welche im Mittel mit 4,3 angegeben wird [56]. Die Standarddosierung zur thrombembolischen Prophylaxe beträgt, abhängig vom individuellen Risiko des Patienten, 20 mg bzw. 40 mg einmal täglich subkutan [26]. Die maximale mittlere Anti-Xa-Aktivität wird 3 – 5 Stunden nach subkutaner Applikation erreicht [56]. Durch Gabe von 1 mg/kg KG alle 12 Stunden, kann ein Steady State mit einer mittleren Anti-Xa-Aktivität von 1.1 IE/ml erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Injektion beträgt ca. 92 %, das Verteilungsvolumen wird mit ca. 5 Litern angegeben.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach einmaliger Verabreichung 4.4 Stunden. Die Metabolisierung von Enoxaparin-Natrium verläuft hauptsächlich durch Desulfatierung und Depolymerisation in der Leber.

1.4.1.2. Dalteparin-Natrium (Fragmin P forte[®]):

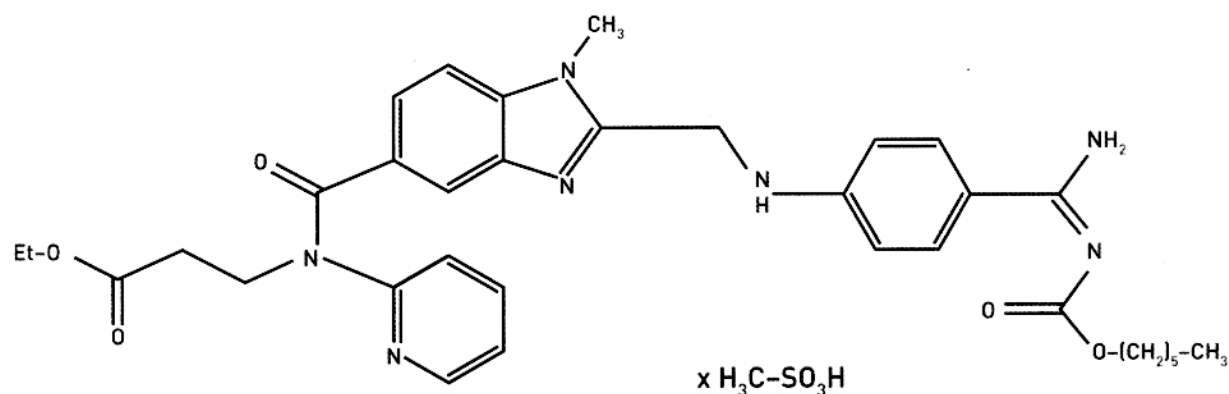
Dalteparin-Natrium ist ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von 6.000 Dalton [36]. Der mittlere Quotient der anti-Xa und der anti-IIa-Aktivität beträgt ca. 2.5 und ist damit etwas geringer als von Enoxaparin-Natrium. Die Standarddosis beträgt, abhängig vom individuellen Risiko des Patienten, zwischen 2.500 und 5.000 IE einmal täglich subkutan [56]. Die Metabolisierung von Dalteparin findet zu einem großen Teil im retikuloendothelialen System der Leber, der Niere, der Milz und der Lunge statt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach einmaliger Verabreichung im Schnitt 3.8 Stunden (+/- 40 Minuten). Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Injektion ist mit ca. 90 % sehr gut. Im Gegensatz zu Enoxaparin wird der größte Teil von Dalteparin über die Niere ausgeschieden.

1.4.1.3. Nadroparin-Calcium (Fraxiparin[®])

Nadroparin-Calcium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von 4.500 Dalton, ähnlich dem von Enoxaparin [36]. Der Wirkstoff wird durch Depolymerisation aus Standardheparin gewonnen. Auch Nadroparin hat im Unterschied zu natürlichem Heparin ein deutlich höheres Verhältnis zwischen anti-Xa und anti-IIa-Aktivität, welches im Mittel bei 3.6 liegt [56]. Die Standarddosierung beträgt bei Patienten mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko 2.850 IE anti-Xa und soll einmal täglich gegeben werden. Bei Patienten mit hohem Risiko erfolgt die einmalige Gabe gewichtsadaptiert zwischen 3.800 – 5.700 IE. Die maximale anti-Xa-Aktivität wird nach subkutaner Injektion nach ca. 3 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt mit 3.5 Stunden in etwa die des Dalteparins. Die Bioverfügbarkeit ist mit 98 % die höchste der hier vorgestellten NMH.

1.4.2. Dabigatranetexilat (Pradaxa®)

1. Dabigatranetexilat



2. Dabigatran

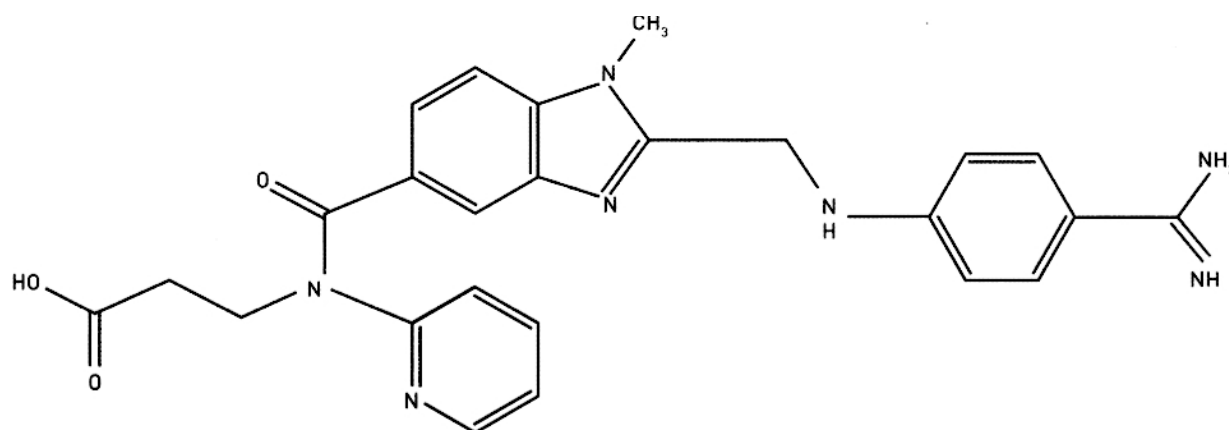


Abbildung 6: chemische Struktur von Dabigatranetexilat (1.) und dem aktiven Metaboliten Dabigatran (2.)

Dabigatranetexilat ist ein neuer oraler, direkter Thrombininhibitor mit reversibler, kompetitiver Wirkungsweise. Es wird als Prodrug oral aufgenommen und nahezu vollständig in seinen aktiven Metaboliten, das Dabigatran umgewandelt.

Dieses besitzt die chemische Formel C₂₅H₂₅N₇O₃ und verfügt über ein Molekulargewicht von 471,5 Dalton [57].

Der eigentliche Wirkstoff Dabigatran, interagiert direkt mit dem aktiven Zentrum des Thrombinmoleküls, was seine Unabhängigkeit von Antithrombin bedingt [58]. Als direkter Antithrombininhibitor (DTI) bindet Dabigatran freies und fibrin gebundenes Thrombin sowie auch Thrombin, welches möglicherweise unabhängig von der Gerinnungskaskade entsteht [58;

59]. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 6,5 %, die Plasmaspitzenkonzentration wird nach ungefähr 0.5 – 2.0 Stunden erreicht, wobei eine Akkumulation auch nach multipler Dosierung nicht stattfindet [60 – 62]. Die Eliminationshalbwertszeit nach Einmalgabe wird nach ca. 12 – 17 Stunden erreicht [63]. Die Ausscheidung erfolgt zu fast 80 % renal und zu nur ca. 20 % über die Leber, wobei eine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen nicht beobachtet wird [64].

Durch die direkte Bindung an Thrombin werden auch alle weiteren blutgerinnungsfördernden Wirkungen, wie die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, eine weitere Thrombozytenaktivierung und die Hochregulierung der Blutgerinnungsfaktoren V, VIII und XI gehemmt. Vorteile die der direkte Thrombininhibitor mit sich bringt, sind zum einen ein lineares Dosis-Wirkungsverhältnis, und zum anderen eine vorhersagbare blutgerinnungshemmende Wirkung, die die Notwendigkeit einer Dosistitration oder eines Monitorings verzichtbar machen. Die gegenwärtig empfohlene Dosis zur Prophylaxe der venösen Thrombembolie bei Hüft- oder Kniegelenkersatz liegt bei 220 mg (2x 1 Kapsel zu 110 mg) täglich [63]. Die Behandlung sollte postoperativ nach 1 – 4 Stunden mit einer Kapsel (110 mg) begonnen werden und bei der Versorgung mit einer K-TEP für 10 Tage, bei der Versorgung mit einer H-TEP für 28 – 35 Tagen, durchgeführt werden.

Als häufigste Nebenwirkungen werden Blutungen, Anämie, ein Absinken des Hämoglobin – Wertes und eine Hämaturie angegeben, wobei die Blutung das größte Risikopotenzial für den Patienten darstellt.

Derzeit veröffentlichte Studien zur pharmakologischen Sicherheit, der Toxizität nach wiederholter Gabe und der Genotoxizität, zeigten keine Ergebnisse, die ein erhöhtes Risiko für den Menschen darstellten [65]. Die Ergebnisse von Studien zur möglichen kanzerogenen Wirkung von Dabigatran stehen noch aus [63].

Die gegenwärtige positive Studienlage und das relativ geringe Nebenwirkungsprofil von Dabigatranetexilat wird auch in Zukunft das Interesse, vor allem zur Prophylaxe der venösen Thrombose auf orale Antithrombotika verstärken.

1.5. Spezifische Probleme des perioperativen Blutverlustes bei endoprothetisch zu versorgendem Patientengut

Der perioperative Blutverlust hat in der orthopädischen Endoprothetik einen entscheidenden Einfluss auf das postoperative *Outcome* des einzelnen Patienten.

Der perioperative Blutverlust und die dadurch häufig auftretende Anämie hat sowohl einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalität, als auch auf die Morbidität des typischerweise zu versorgenden Patientenlientels. Dieses besteht meist aus alten, oftmals multimorbiden Patienten, welche häufig an der Schwelle zur kardialen bzw. renalen Dekompensation stehen (z.B. kompensierte Niereninsuffizienz und/oder Herzinsuffizienz).

Im Jahr 2008 wurden in Deutschland nach dem Institut für Qualität und Patientensicherheit (BQS) ca. 160.000 Patienten mit einer primären Hüftendoprothese und ca. 150.000 Patienten mit einer primären Knieendoprothese versorgt. Von diesen 160.000 hüftprothetisch versorgten Patienten waren ca. 80 % zwischen 60 – 90 Jahren, 90 % wurden den Klassen 2 oder 3 nach dem vom *American Society of Anesthesiologists* herausgegebenen *ASA-Physical-Status* System (ASA-Klassifikation) zugeordnet. In der knieprothetisch versorgten Gruppe waren sogar 87 % zwischen 60 – 90 Jahren und 95 % wurden den Klassen 2 oder 3 nach der ASA-Klassifikation zugeordnet [66; 67]. Diese Zahlen machen deutlich, wie häufig man in der Endoprothetik mit alten und häufig multimorbiden Patienten und ihren Problemen, wie beispielsweise kompensierter Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, vorangegangenen Apoplex und dem möglichen Auftreten eines postoperativen Durchgangssyndroms, konfrontiert werden kann.

Studien haben gezeigt, dass ein Blutverlust sowohl bei primären Knieendoprothesen, als auch Hüftendoprothesen, von bis zu 2000 ml üblich ist [68 – 70]. Zu den dokumentierten Komplikationen einer perioperativen Anämie werden die Tachykardie, die Hypotension und ein erhöhtes Risiko für perioperative Herzinfarkte gezählt, was die oben beschriebenen Probleme des typischen Patientengutes zusätzlich negativ beeinflusst [71; 72].

Bei der Notwendigkeit Blutkonserven zu übertragen wird dem Infektrisiko für Viruserkrankungen (HIV, Hepatitis B/C) mittlerweile eine eher untergeordnete Rolle zugewiesen, da dieses im Verlauf der letzten 20 Jahre erfolgreich minimiert werden konnte. Dies ist vor allem auf die Einführung von Spender-Ausschlusskriterien und verschiedenen Labortests der Blutprodukte zurückzuführen und konnte dadurch auf ein akzeptables Niveau reduziert werden [73]. So wird in neueren Studien das Risiko für eine HIV-Übertragung mit 1:1.000.000 bis 1:10.000.000, für die Übertragung von Hepatitis B mit 1:100.000 bis 1:1.000.000 und Hepatitis C mit seltener als 1:10.000.000 angegeben [74]. Die drei häufigsten Reaktionen, die nach Bluttransfusionen derzeit beobachtet werden, sind die Volumenüberlastung (1:100 bis 1:1.000), die Fehltransfusion (1:1.000 bis 1:10.000) und eine bakterielle Kontamination der Blutprodukte (1:10.000 bis 1:100.000) [75]. Unter einer Fehltransfusion versteht man, hauptsächlich eine Verwechslung innerhalb der Blutgruppensysteme, welche durch reguläre

Antikörper ausgelöst werden. Weiterhin werden darunter aber auch Reaktionen verstanden, die durch irreguläre Antikörper (fakultativ vorhandene Antikörper nach vorangehender Sensibilisierung), die bei transfusionsserologischen Testungen nicht festgestellt wurden, ausgelöst werden [74]. Auch allergische Reaktionen, ein plötzlich auftretendes Lungenversagen oder septische Reaktionen auf bakterielle Toxine werden beobachtet. Dies und auch die nicht zu unterschätzenden Kosten von Bluttransfusionen sorgten in den letzten Jahren dafür, dass sich eine Vielzahl von Studien damit beschäftigte, den perioperativen Blutverlust zu verringern um so sowohl die Mortalität und Morbidität, als auch die Gabe der intra- bzw. postoperativen Bluttransfusionen senken zu können [76].

1.6. Arbeitshypothese

Die Haupthypothese der vorliegenden retrospektiven Studie war, dass nach endoprothetischem Hüft- oder Kniegelenksersatz unter Thrombembolieprophylaxe mit Dabigatranetexilat kein höherer Blutverlust als bei Gabe eines niedermolekularen Heparins (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) auftritt.

Als Nebenhypothese wurde formuliert, dass die Inzidenz symptomatischer Thrombosen unter Dabigatranetexilat nicht höher als unter niedermolekularen Heparinen (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) ist.

Des Weiteren sollten aus den ermittelten Daten verschiedene Einflussfaktoren auf den perioperativen Blutverlust bestimmt werden und deren Bedeutung für den Blutverlust in der Knie- und Hüftendoprothetik ermittelt werden.

Zu den untersuchten Einflussfaktoren zählten:

- Operationsindikation (primäre vs. sekundäre Arthrose)
- Operation (Hüft- oder Knieendoprothesenimplantation)
- Operationsdauer
- ASA – Klassifikation
- Narkoseverfahren
- Alter

2. Material und Methoden

In dieser retrospektiven kontrollierten Kohortenstudie wurden die Daten von insgesamt 1399 Patienten, die in der orthopädischen Klinik der Charite mit einer Hüft- oder Kniegelenksendoprothese versorgt wurden, untersucht.

2.1. Einschlusskriterien

Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die einen einzeitigen totalendoprothetischen Ersatz ihres Hüft- oder Kniegelenks erhielten. Des Weiteren wurden alle Patienten sowohl mit einer primären als auch mit einer sekundären Arthrose als Indikation zum Gelenkersatz in die Studie aufgenommen. Die Diagnose primäre Cox- bzw. Gonarthrose wurde bei Patienten gestellt, die anamnestisch keine Grunderkrankungen bzw. vorangegangene Traumata oder Infektionen aufwiesen, die das Risiko eine Arthrose zu entwickeln beeinflusst haben könnten. Als sekundäre Arthrosen wurden von uns die posttraumatische Arthrose, die rheumatoide Arthritis und die Osteonekrose definiert. Zu der Gruppe die primär eine Osteonekrose hatte wurden Patienten gezählt, die eine Femurkopfn nekrose, eine Osteochondrosis dissecans oder einen Morbus Ahlbäck aufwiesen. Die Diagnose Osteonekrose wurde anhand radiologischer Zeichen in Verbindung mit der Anamnese gestellt.

2.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die die Einnahme von Medikamenten, welche die Blutgerinnung beeinflussen (Vitamin K–Antagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer), bis zu 6 Wochen vor der Operation nicht abgesetzt hatten. Patienten mit einer malignen Grunderkrankung wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen, da eine erhöhte Blutungsneigung, z.B. durch eine begleitende Thrombozytopenie (Knochenmarksinfiltration, immunologisch bzw. als Folge therapeutischer Interventionen), auftreten kann. Außerdem wurden Patienten mit einer bekannten oder neu aufgetretenen Nierenfunktionsstörung ab einem Kreatinin-Clearance Wert von < 30 ml/min., genauso wie Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, bei denen eine Erhöhung der Leberenzyme über das 2-fache des oberen Grenzwertes des Normbereiches festgestellt wurde, von dieser Studie ausgeschlossen.

Ebenfalls wurden Patienten, bei denen sich eine unvollständige Dokumentation der erforderlichen Parameter zeigte, genauso wie Patienten die zur operativen Revision ihres Hüft- oder Kniegelenkes anstanden, nicht in der Arbeit berücksichtigt. Patienten die eine K-TEP erhielten, bei denen aber während der Operation die Nutzung einer Blutsperre erforderlich war, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

2.3. Patientendokumentation

Aus den Akten von 1399 Personen, die mit einer Hüft- oder Knieendoprothese in der orthopädischen Klinik der Charité versorgt wurden, wurde das Alter, das Geschlecht, die Körpergröße und das Gewicht der Patienten dokumentiert. Zusätzlich wurde der Body Mass Index (BMI = kg/m^2) berechnet und nach folgender Tabelle eingeteilt.

Tabelle 3: Einteilung des Body-Mass-Index nach WHO

Kategorie	BMI (kg/m^2)	
Starkes Untergewicht	< 16	< 18,5 Untergewicht
Mäßiges Untergewicht	16 – 17	
Leichtes Untergewicht	17 – 18,5	
Normalgewicht	18,5 – 25	
Präadipositas	25 – 30	≥ 25 Übergewicht
Adipositas Grad I	30 – 35	≥ 30 Adipositas
Adipositas Grad II	35 – 40	
Adipositas Grad III	≥ 40	

Des Weiteren wurde das verwendete Medikament zur Thromboseprophylaxe (Dabigatranetexilat, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) sowie die operierte Seite (rechts/links) dokumentiert. Um mit Hilfe der unten beschriebenen Formel nach Nadler den perioperativen Blutverlust berechnen zu können, wurde der präoperative sowie der postoperative Hämatokrit-Wert des Patienten erfasst. Darüber hinaus wurde die Operationszeit, die Dauer des stationären Aufenthalts und auch die primäre Diagnose, welche die Indikation zur Operation bedingte, dokumentiert. Zusätzlich wurden die gewählte Narkoseform, die Einstufung innerhalb der ASA-Klassifikation, die während des Klinikaufenthalts diagnostizierte TVT bzw. Lungenarterienembolie, sowie die möglicherweise aufgetretenen großen und kleinen Blutungsereignisse (Tabelle 2) erfasst.

Im speziellen wurde bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden, sowohl die präoperative Beinachsenfehlstellung (Varus, Valgus, Gerade) als auch die Verwendung einer Blutsperrle dokumentiert, um unsere oben aufgeführten Ausschlusskriterien anwenden zu können. Bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden, wurde zusätzlich das gemessene Blutvolumen in der Drainage erfasst.

2.4. „Clinical Pathway“

Alle Patienten die zur endoprothetischen Versorgung ihres Hüft- oder Kniegelenks anstanden erhielten am Aufnahmetag standardmäßig eine Laborkontrolle mit folgenden Parametern:

- Transaminasen
- Kreatininwert
- PTT
- Quick
- CRP
- kleines Blutbild

Knieendoprothetisch versorgte Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten einen zementierten bikondylären Oberflächenersatz. Hüftendoprothetisch versorgte Patienten erhielten nach Entscheidung des Operateurs eine zementierte, zementfreie oder in Hybrid-Technik verankerte Totalendoprothese. Perioperativ bekamen alle Patienten ohne bekannte

Allergie eine Antibiotikaprohylaxe mit Amoxicillin/Sulbactam (Unacid®) 1 x 3g intravenös. Bei bekannter Penicillinallergie wurde auf ein Alternativpräparat ausgewichen (Clindamycin). Bei beiden endoprothetisch versorgten Patientengruppen wurde am Ende der Operation eine intraartikuläre Drainage eingelegt, die bis zum zweiten postoperativen Tag unter Sog belassen wurde. Die Schmerztherapie wurde nach postoperativer Prüfung der peripheren Nervenfunktion mittels Schmerzkathetern bzw. oraler Standardmedikation initialisiert (Metamizol 4 x 40 g, Tramadol 100 1-0-1). Die Physiotherapie wurde am 1. postoperativen Tag mit schmerzadaptierter Vollbelastung eingeleitet.

2.5. Applikation und Dosierung der Antikoagulantien

Patienten, die mit einer K-TEP oder H-TEP versorgt wurden, werden grundsätzlich der Hochrisikogruppe für das Auftreten einer tiefen Venenthrombose zugeordnet [16; 77; 78]. Alle Patienten, die in dieser Arbeit berücksichtigt wurden, wurden entweder mit einem niedermolekularen Heparin (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin) oder mit dem neueren oralen Antikoagulans Dabigatranetexilat (Pradaxa®) behandelt.

Generell wurden die verwendeten Medikamente leitliniengerecht und entsprechend den Empfehlungen des Herstellers appliziert. Die medikamentöse VTE-Prophylaxe sollte nach endoprothetischem Ersatz des Hüftgelenks über die Entlassung aus der stationären Behandlung hinaus, bis 28 – 35 Tage nach der Operation, fortgeführt werden [79]. Bei Patienten die eine Knieendoprothese erhielten sollte die Prophylaxe für mindestens 10 – 14 Tage durchgeführt werden.

2.5.1. Enoxaparin (Clexane®)

Die VTE-Prophylaxe mit Enoxaparin wurde präoperativ am Abend vor der Operation begonnen. Die Initialdosierungen wurden 12 Stunden vor und 12 Stunden nach der Operation durchgeführt. Da orthopädische Patienten, die zur Versorgung mit einer K-TEP bzw. H-TEP anstehen, grundsätzlich ein hohes thrombembolisches Risiko aufweisen, wurde einmal täglich eine Injektion von 40 mg (0,4 ml) Enoxaparin subkutan appliziert. Postoperativ wurden alle Injektionen täglich um 20.00 Uhr vom Pflegepersonal verabreicht und dokumentiert.

Eine Dosisanpassung in Bezug auf das Gewicht oder das Geschlecht musste nicht durchgeführt werden. Das Procedere wurde bis zum Tag der Entlassung eingehalten.

2.5.2. Dalteparin (Fragmin P forte®)

Die VTE-Prophylaxe mit Dalteparin wurde präoperativ am Abend vor der Operation begonnen. Als Dosis wurde eine tägliche Gabe von 5000 IE subkutan gewählt. Alle Patienten erhielten ihre Injektion sowohl prä- als auch postoperativ um 20.00 Uhr. Die Dosis ist unabhängig von Gewicht oder Geschlecht zu verabreichen. Bis zur Entlassung erfolgte das Procedere einmal täglich und wurde vom Pflegepersonal durchgeführt und dokumentiert.

2.5.3. Nadroparin (Fraxiparin®)

Die VTE-Prophylaxe mit Nadroparin wurde präoperativ am Abend vor der Operation begonnen. Die Initialdosierungen wurden 12 Stunden vor und 12 Stunden nach der Operation vom Pflegepersonal injiziert und dokumentiert. Die Patienten erhielten alle weiteren subkutanen Injektionen um 20.00 Uhr. Die initiale Dosis und alle weiteren täglichen Einmaldosen wurden nach folgendem Schema an das Körpergewicht angepasst:

Tabelle 1: gewichtsadaptiertes Dosierungsschema von Nadroparin

Gewicht in kg	Prä- und postoperativ für 3 Tage	Ab 4. Postoperativen Tag
< 50	0,2 ml	0,3 ml
50 - 69	0,3 ml	0,4 ml
≥ 70	0,4 ml	0,6 ml

2.5.4. Dabigatranetexilat (Pradaxa®)

Dabigatranetexilat wurde nach Empfehlungen des Herstellers appliziert. Die empfohlene Standarddosis beträgt 220 mg (2 x 110 mg Kapseln) und wird ab dem 1. postoperativen Tag verabreicht. Der Beginn der Behandlung wird am Tag der Operation 1 – 4 Stunden nach dem Eingriff zunächst mit einer halben Dosis eingeleitet. Eine Gewichtsadaption oder eine Dosisanpassung in Bezug auf das Geschlecht ist nicht notwendig. Bei Patienten mit starker Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.) ist Dabigatranetexilat kontraindiziert, bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30-50 ml/min.) sollte eine Reduktion der Dosis um die Hälfte erfolgen (2 x 75 mg). Die Patienten erhielten die Anweisung Dabigatranetexilat täglich um 20.00 Uhr (2 x 110 mg) einzunehmen. Die Dokumentation wurde ebenfalls vom Pflegepersonal durchgeführt.

2.6. Narkoseverfahren

Das Narkoseverfahren wurde durch den behandelnden Anästhesisten festgelegt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Verfahren unterschieden und in Gruppen differenziert. Bei der Patientengruppe, die mit einer H-TEP versorgt wurde, konnte eine Differenzierung in Intubationsnarkose (ITN) und Spinalanästhesie vorgenommen werden. Eine weitere Aufteilung war auf Grund der vorhandenen Datenlage nicht möglich. Bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden, konnte zwischen der Intubationsnarkose, der Spinalanästhesie und einem Kombinationsverfahren aus ITN und zentralem bzw. peripheren Katheterverfahren (Femoralkatheter, Ischiadicus-Katheter) unterschieden werden.

2.7. Berechnung des Blutverlustes

Die exakte Menge des chirurgischen Blutverlustes lässt sich nicht genau bestimmen, sondern prinzipbedingt nur abschätzen. In der Regel wird der Blutverlust eher unter- als überschätzt [80]. Als möglicher Richtwert wurden in den letzten Jahren häufig die Reduktion des Hämatokritwertes oder des Hämoglobinwertes durch den Blutverlust genutzt [81 – 84].

Eine adäquate Volumensubstitution ist das therapeutische Standardverfahren um kurzfristig eine akute, durch den chirurgischen Blutverlust verursachte, Anämie zu behandeln bzw. eine Normovolämie wieder herzustellen [86 – 89].

Die meisten der Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben, vernachlässigten allerdings die Problematik, dass das Ausmaß der Reduktion vom präoperativen Blutvolumen des operierten Patienten abhängig ist [80; 90]. Dies erklärt auch, dass bei Personen mit einem geringeren Blutvolumen aber gleich großer Menge an Blutverlust, unter adäquater isovolämischer Hämodilution, eine größere Reduktion des Hämatokritwertes beobachtet werden kann, als bei Personen mit einem höheren Ausgangsvolumen [90 – 92]. Außerdem zeigt sich, dass bei gleichem Volumenverlust und initial hohen Hämatokrit-Werten eine deutlich größere Reduktion als bei initial niedrigen Blutwerten festgestellt werden kann.

Daher haben verschiedene Arbeitsgruppen Berechnungsverfahren entwickelt um den operativen Blutverlust genauer zu bestimmen [80; 91; 93; 94].

In dieser Arbeit haben wir die Erfassung des Blutverlustes sowohl deskriptiv als auch quantitativ durchgeführt.

2.7.1. Deskriptives Verfahren zur Erfassung des perioperativen Blutverlustes

Zur Erfassung des deskriptiven Blutverlustes wurde die Inzidenz von großen und geringen Blutungsereignissen entsprechend den in Tabelle 2 aufgeführten *Safety Criteria for Major and Minor Bleeding* erfasst. Hierbei sollte, bei vorhandener Datenlage, zunächst zwischen großen und geringen Blutungsereignissen unterschieden werden.

Tabelle 2: Safety Criteria for Major and Minor Bleeding, modifiziert nach [39]

Großes Blutungsereignis:

- Tödliche Blutung
 - Offenkundige Blutung mit einem Abfall des Hämoglobins von 2 g/dl oder die Notwendigkeit der Gabe von 2 Blutkonserven
 - Symptomatische retroperitoneale, intrakranielle, intraokulare oder intraspinale Blutung
 - Die Blutung verlangt die Einstellung der Behandlung und/ oder eine Operation
-

Geringes Blutungsereignis:

- Spontane Einblutung der Haut von $> 25 \text{ cm}^2$
 - Wundhämatom $> 100 \text{ cm}^2$
 - Spontanes Nasen- oder Zahnfleischbluten, welches länger als 5 min. andauert
 - Spontanes rektales Bluten
 - Makroskopische Hämaturie, spontan oder nach Intervention (Foley Katheter), welche länger als 24 h andauert.
 - Andere klinisch relevante Blutung, die aber keine große Blutung darstellt
-

2.7.2. Quantitatives Verfahren zur Erfassung des Blutverlustes

Der perioperative Blutverlust bei endoprothetischer Versorgung eines Knie- bzw. Hüftgelenkes wurde nach folgendem Verfahren berechnet und zwischen den einzelnen Gruppen verglichen.

Gleichung I beschreibt den Zusammenhang zwischen dem chirurgischen Blutverlust und der unter isovolämischer Hämodilution entstehenden Anämie [90; 95 – 100]. Für die Berechnung wurden zunächst von allen Patienten die Körpergröße, das Körpergewicht, der präoperative Hämatokrit und der Hämatokrit am ersten postoperativen Tag aus den Akten entnommen.

Die für die Berechnung des perioperativen Blutverlustes verwendete Formel (Gleichung I) zeigt einen Zusammenhang zwischen dem chirurgischen Blutverlust und der unter isovolämischer Hämodilution entstehenden Anämie [90; 95 – 100].

Gleichung I :

$$V = EBV \times \ln (Hct_0/Hct_1)$$

*V = Blutverlust (l); EBV = Blutvolumen (l); Hct₀ = präoperativer Hämatokrit;
Hct₁ = Hämatokrit am ersten postoperativen Tag*

Um das in Gleichung I verwendete Gesamtblutvolumen eines Patienten (EBV) abzuschätzen stehen ebenfalls verschiedene Optionen zur Verfügung. Zunächst kann man auf Grundlage des Geschlechtes und des Körpergewichtes das Blutvolumen berechnen (75 ml/kg bei Männern und 65 ml/kg bei Frauen) [90; 92]. Da durch die Verwendung dieser Parameter nur ein relativ ungenaues Ergebnis erreicht werden kann, wurde die Bestimmung des Blutvolumens zusätzlich unter Berücksichtigung der Körpergröße ermittelt [101]. In diesem Zusammenhang nutzten wir die in mehreren Arbeiten verwendete Formel (Gleichung II), welche bereits 1962 erstmals von Nadler et al. publiziert wurde, um das Gesamtblutvolumen bestimmen zu können [90 – 92; 102; 103].

Gleichung II :

$$EBV = A \times H^{0,725} \times G^{0,425} - B$$

H = Körpergröße (cm); G = Körpergewicht (kg); A = 0,0236 für Männer; A = 0,0248 für Frauen; B = 1,229 für Männer; B = 1,954 für Frauen.

2.8. Thrombembolische Ereignisse

Auch postoperativ auftretende thrombembolische Ereignisse wurden in dieser Arbeit untersucht und zwischen den verwendeten Antithrombotika (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Dabigatranetexilat) verglichen.

Bei klinischem Thromboseverdacht folgte eine Verifikation mittels Duplexsonographie. Dazu musste mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegen:

- ausgeprägte Schwellungen der operierten Extremität
- livide Verfärbung der operierten Extremität
- ein positives Zeichen nach Payr oder Homans

Der klinische Verdacht auf eine LAE gründete sich auf das Vorliegen mindestens eines der folgenden Symptome:

- akut einsetzende Dyspnoe
- Thoraxschmerz
- Herzrasen
- Hypotonie bis hin zum Schock
- plötzlich beginnender Husten

Dem Verdacht wurde mittels eines Thorax-Computertomogramms nachgegangen.

2.9. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Excel (Microsoft) und XLStat (Addin Software). Von den gemessenen Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt. Nach Prüfung der Messwerte auf (nicht) Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Z-Test erfolgten die Tests auf paarweise Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney U-Test für nicht-parametrische unverbundene Stichproben auf einem Signifikanzniveau von $p = 0.05$. Zusätzlich wurde beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis Test auf einem nach Bonferroni angepassten Signifikanzniveau durchgeführt. Gruppenunterschiede im Auftreten diskreter Ereignisse wurde mittels Chi²-Test auf einem Signifikanzniveau von $p = 0.05$ überprüft.

3. Ergebnisse

In dieser retrospektiven kontrollierten Kohortenstudie wurden die Daten von insgesamt 1399 Patienten der orthopädischen Klinik der Charité ausgewertet. Hiervon wurden 843 (60,3 %) Patienten mit einer H-TEP und 556 (39,7 %) mit einer K-TEP versorgt. Nach Anwendung der oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 814 (74,8 %) Patienten, die eine H-TEP erhielten und 274 (25,2 %) Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden in die Studie aufgenommen.

3.1. Deskriptive Beschreibung der Patientengruppen

Von den insgesamt 1088 Operationen wurden 691 (63,5 %) an weiblichen Patienten und 397 (36,5 %) an männlichen Patienten durchgeführt. Von den 814 mit einer H-TEP versorgten Patienten waren 528 (64,9 %) weiblich und 286 (35,1 %) männlich (Abb. 7). Bei den Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden, waren 163 (59,5 %) weiblich und 111 (40,5 %) männlich (Abb. 8).

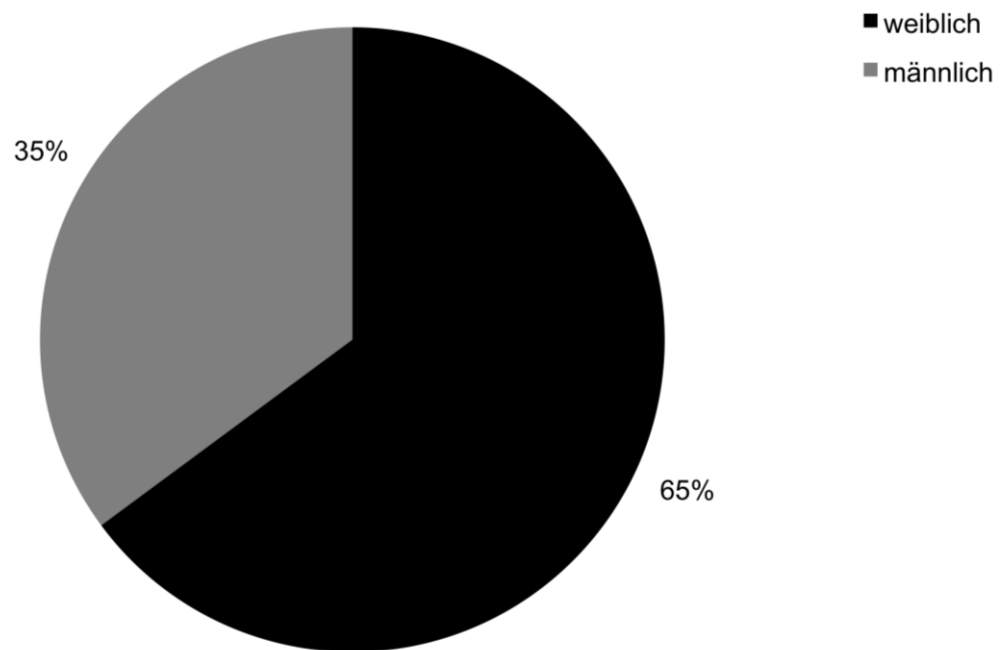


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden

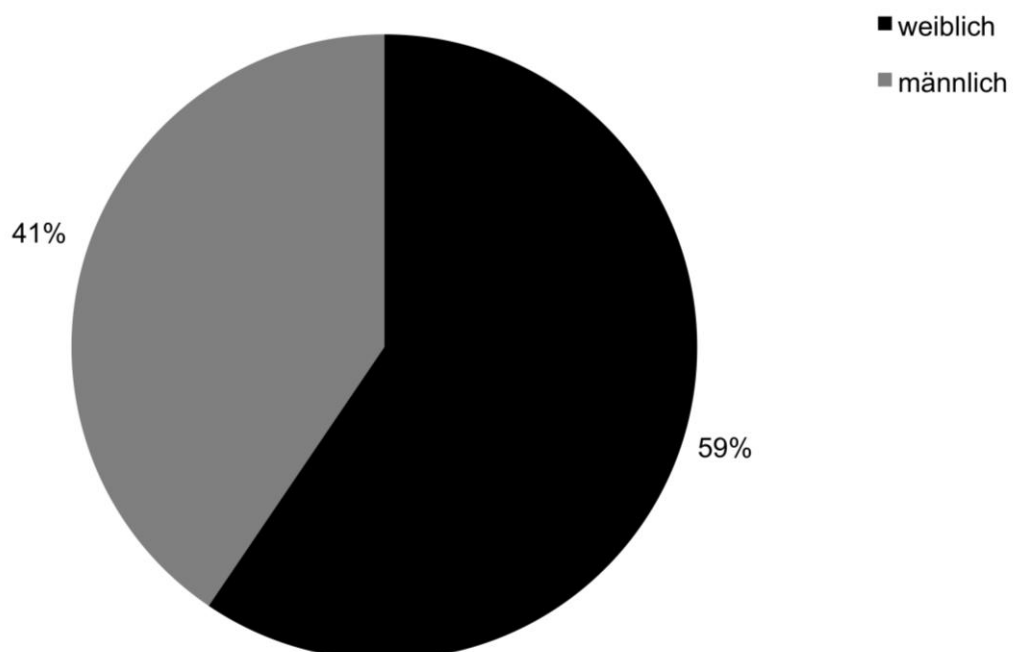


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung der Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden

Der Altersdurchschnitt aller versorgten Patienten betrug 64,9 Jahre. Bei den Patienten, die mit einer Hüftendoprothese versorgt wurden, lag das Durchschnittsalter bei 63,9 Jahren, wobei der jüngste Patient 18 Jahre, der älteste 92 Jahre war (Abb. 9). Bei Patienten, die mit einer Knieendoprothese versorgt wurden, lag das Durchschnittsalter bei 67,7 Jahren, wobei der jüngste Patient 36 Jahre, der älteste 95 Jahre war (Abb. 10).

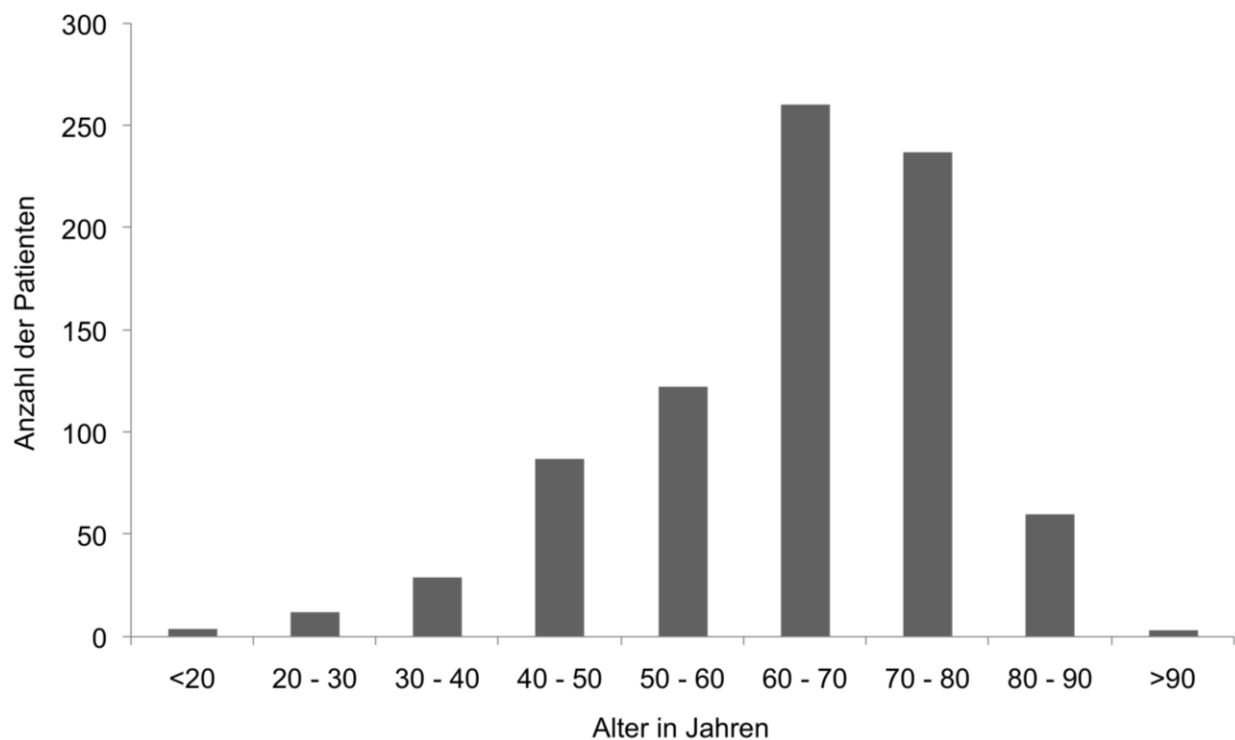


Abbildung 9: Altersverteilung der Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden

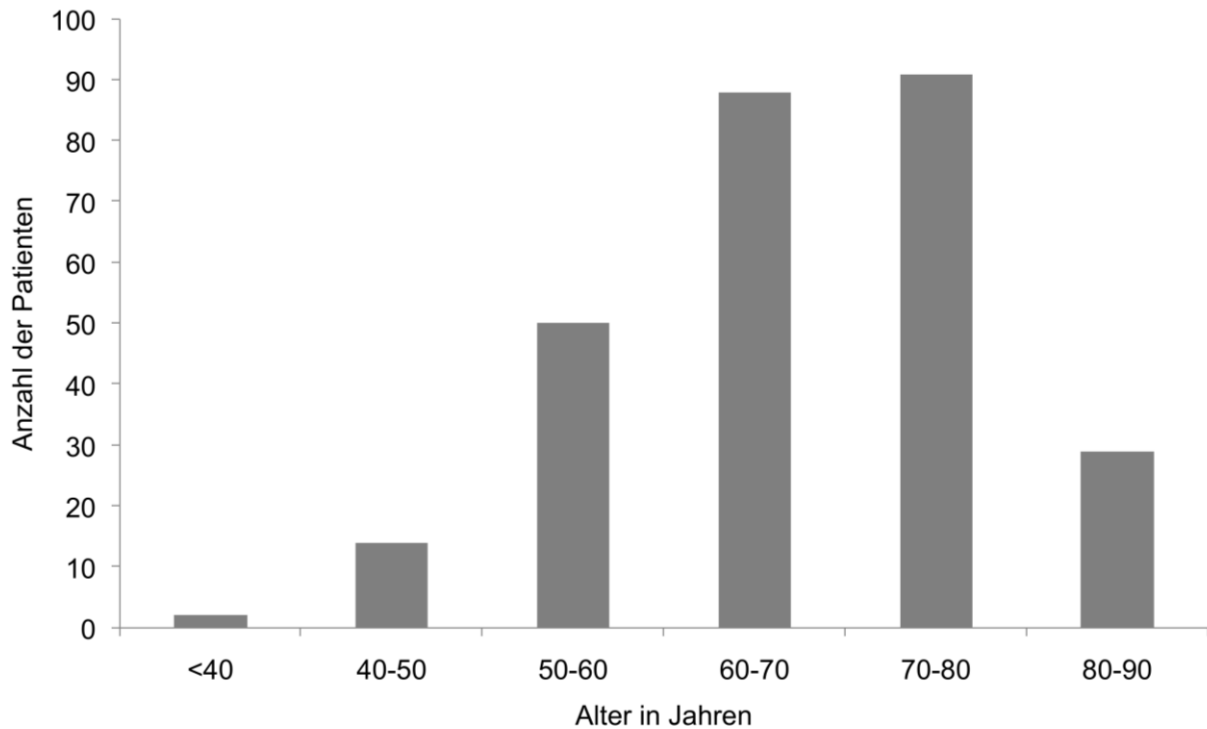


Abbildung 10: Altersverteilung der Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden

Von den 814 Patienten, die eine Hüftendoprothese erhielten, hatten 613 (75,3 %) Patienten eine primäre Coxarthrose, wohingegen bei 201 (24,7 %) Patienten eine sekundäre Coxarthrose diagnostiziert wurde. Von diesen wiederum hatten 70 (34,8 %) eine Femurkopfnekrose, 108 (53,7 %) eine Hüftdysplasie. Bei 23 Patienten (11,4 %) wurde als Diagnose eine sekundäre Arthrose dokumentiert, welche aufgrund der dokumentierten Daten weder der einen noch der anderen Gruppe zugeordnet werden konnte und dem zufolge nicht näher bezeichnet wurde (Abb. 11).

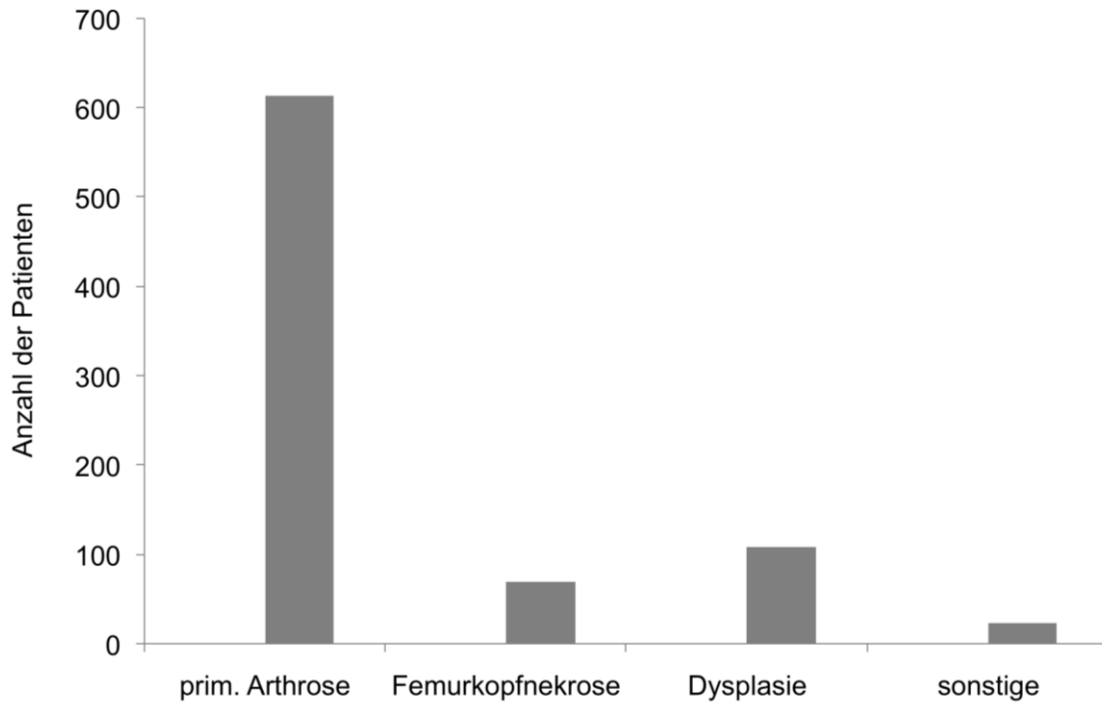


Abbildung 11: Verteilung nach Diagnose bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden

Bei den 274 Patienten, die eine Knieendoprothese erhielten, konnte auf Grund der vorhandenen Datenlage nur zwischen primärer und sekundärer Gonarthrose differenziert werden. Hierbei wurde bei 235 (85,8 %) Patienten eine primäre Arthrose, bei 27 (9,9 %) eine sekundäre Arthrose festgestellt; bei 12 (4,4 %) Patienten war die Arthroseform nicht weiter dokumentiert (Abb. 12).

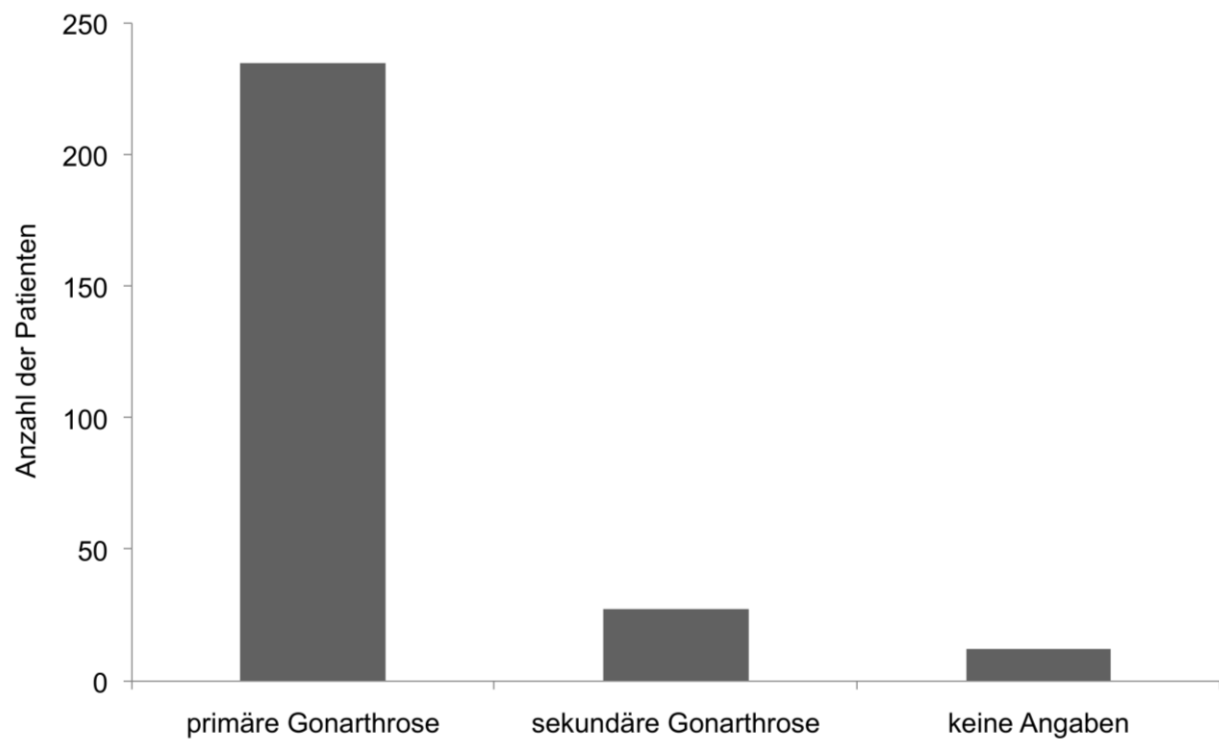


Abbildung 12: Verteilung nach Diagnose bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden

Des Weiteren wurde die Verteilung der Patienten nach deren Body-Mass-Index (kg/m^2) dargestellt. Der Durchschnittswert für den Body-Mass-Index bei Patienten, die sich mit einer H-TEP versorgen ließen, lag bei $27,9 \text{ kg}/\text{m}^2$. Der niedrigste Wert lag bei $12,11 \text{ kg}/\text{m}^2$, der höchste Wert bei $54,26 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Abb. 13). Bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden lag der Durchschnittswert für den BMI bei $30,3 \text{ kg}/\text{m}^2$. Der niedrigste Wert lag bei $19,1 \text{ kg}/\text{m}^2$, der höchste Wert bei $49,6 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Abb. 14). Mit diesen Werten konnte gezeigt werden, dass die hüftendoprothetisch versorgte Gruppe durchschnittlich im Präadipositas-Bereich lag, die knieendoprothetisch versorgte Gruppe sogar durchschnittlich eine Adipositas Grad I aufwies (Tab. 3).

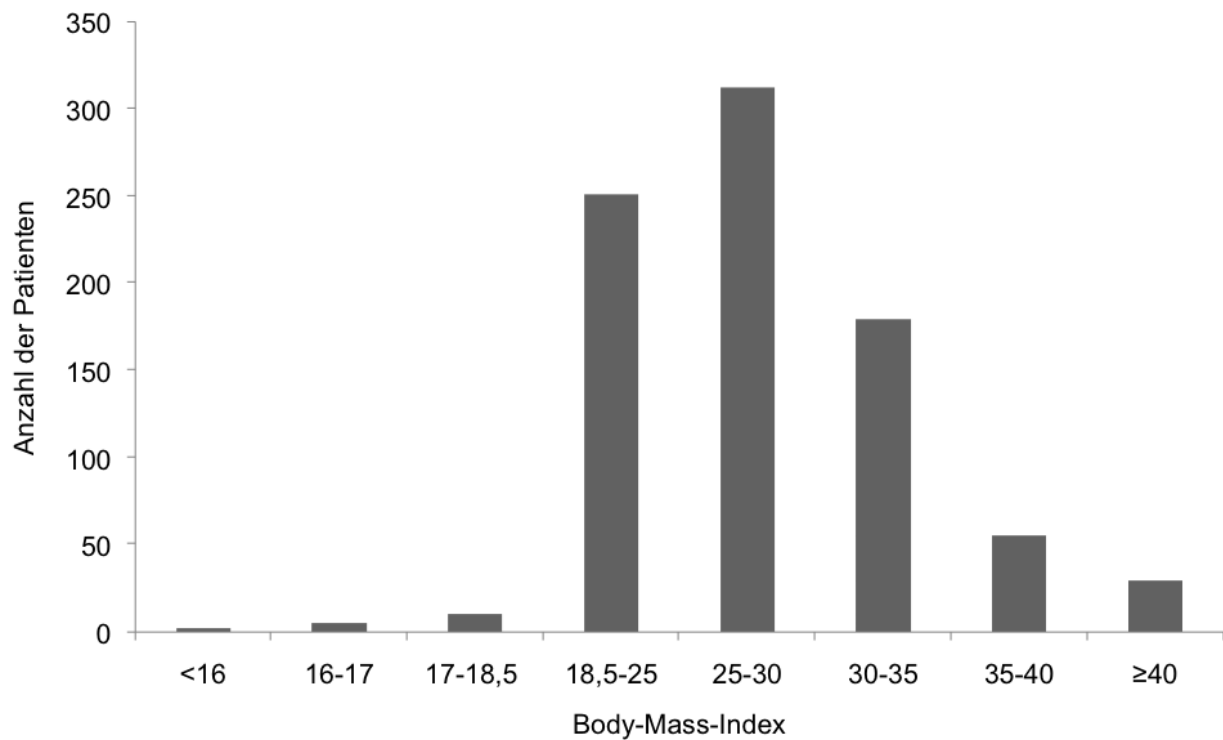


Abbildung 13: Verteilung der Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden nach BMI

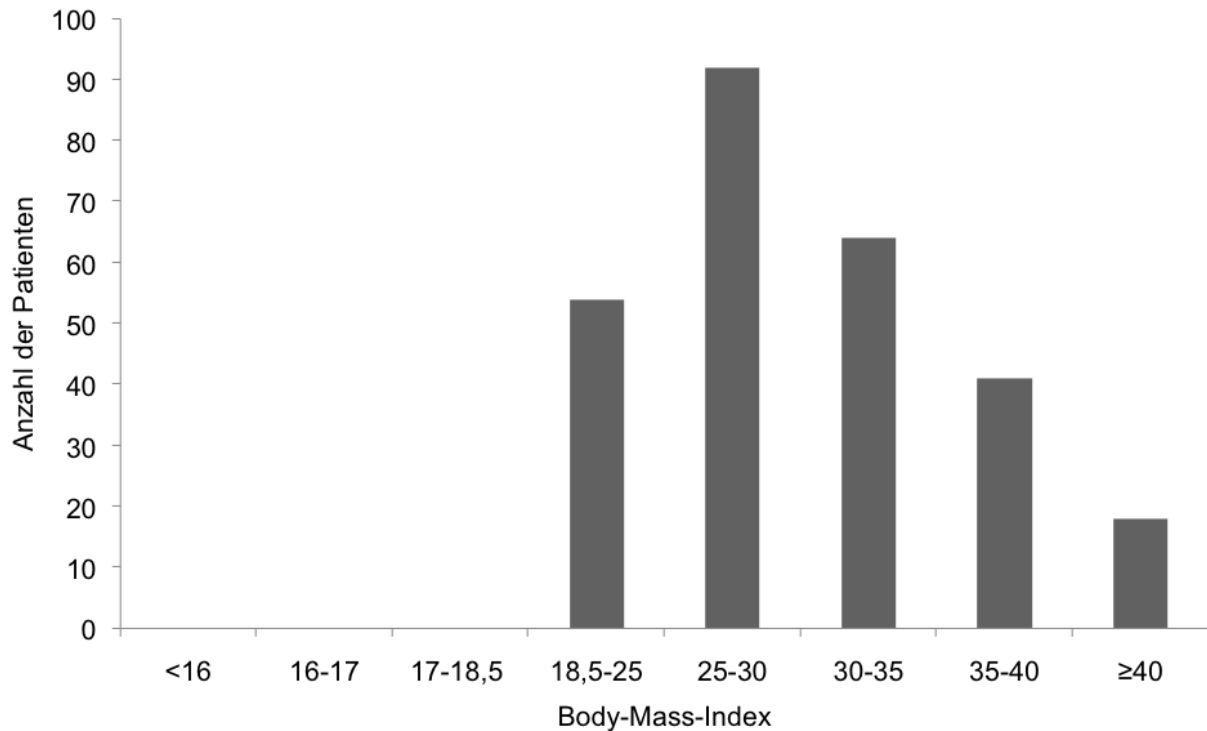


Abbildung 14: Verteilung der Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden nach BMI

Des Weiteren wurden die Patienten nach der ASA-Klassifikation (Tabelle 4) eingeteilt:

Tabelle 4: ASA-Klassifikation nach American Society of Anesthesiologists

ASA I : Normaler, gesunder Patient

ASA II : Patient mit leichter Allgemeinerkrankung

ASA III : Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung

ASA IV : Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige
Lebensbedrohung ist.

ASA V : moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

ASA VI : hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Diese wurde durch den verantwortlichen Anästhesisten dokumentiert und konnte aus den Daten der Operations-Protokolle entnommen werden.

Die präoperative Risikoeinschätzung anhand der ASA-Klassifikation bei Patienten, die eine H-TEP erhielten, ergab 45 Fälle die der Klasse I, 438 die der Klasse II, 185 die der Klasse III und 2 die der Klasse IV zugeordnet werden konnten. Bei 144 Patienten wurde keine Einstufung in die ASA-Klassifikation dokumentiert (Abb. 15). Demzufolge zeigte sich, dass der Großteil des Patientengutes eine leichte oder schwere Allgemeinerkrankung hatte (ASA II/ASA III).

Die präoperative Risikoeinschätzung bei Patienten die mit einer K-TEP versorgt wurden, ergab 10 Fälle die der Klasse I, 149 die der Klasse II und 60 die der Klasse III zugeordnet werden konnten. Auch bei diesem Patientenkollektiv wurde bei 55 Fällen keine Einstufung in die ASA-Klassifikation dokumentiert (Abb. 16). Trotzdem wurde auch hier deutlich, dass der Großteil der knieendoprothetisch versorgten Patienten eine leichte bzw. schwere Allgemeinerkrankung aufwies (ASA II/ASA III).

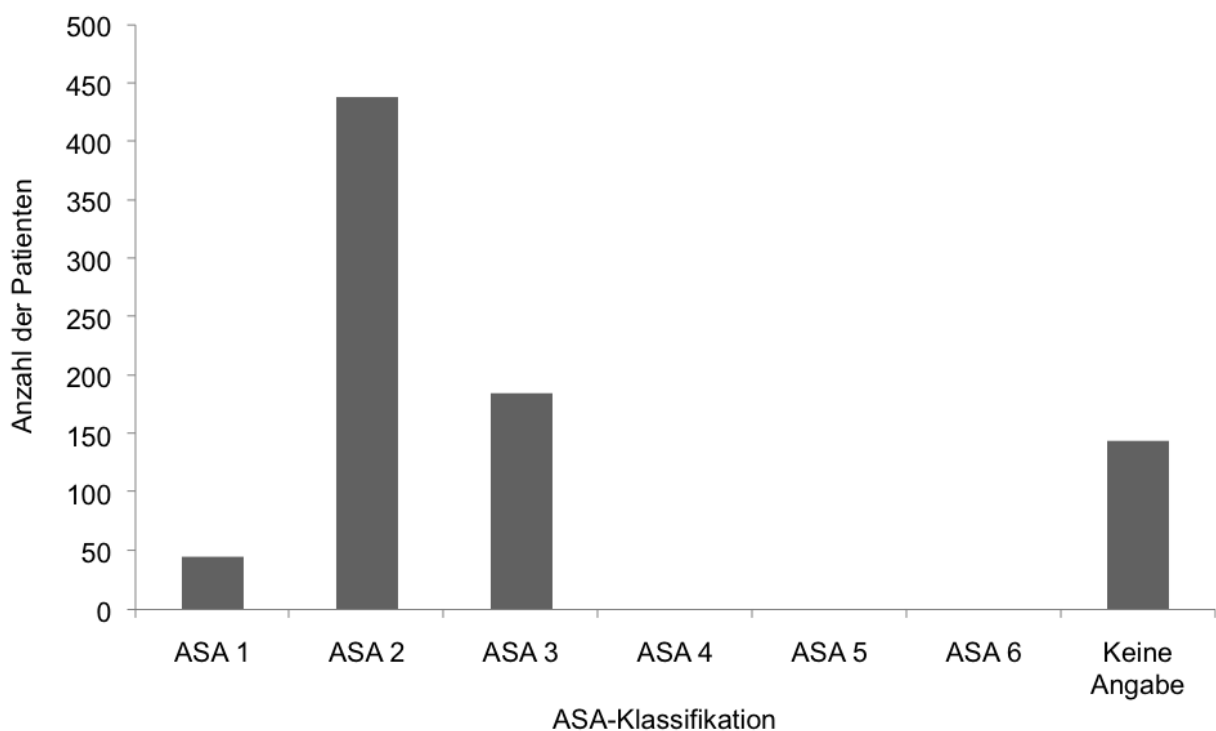


Diagramm 15: Einteilung nach ASA-Klassifikation der Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden

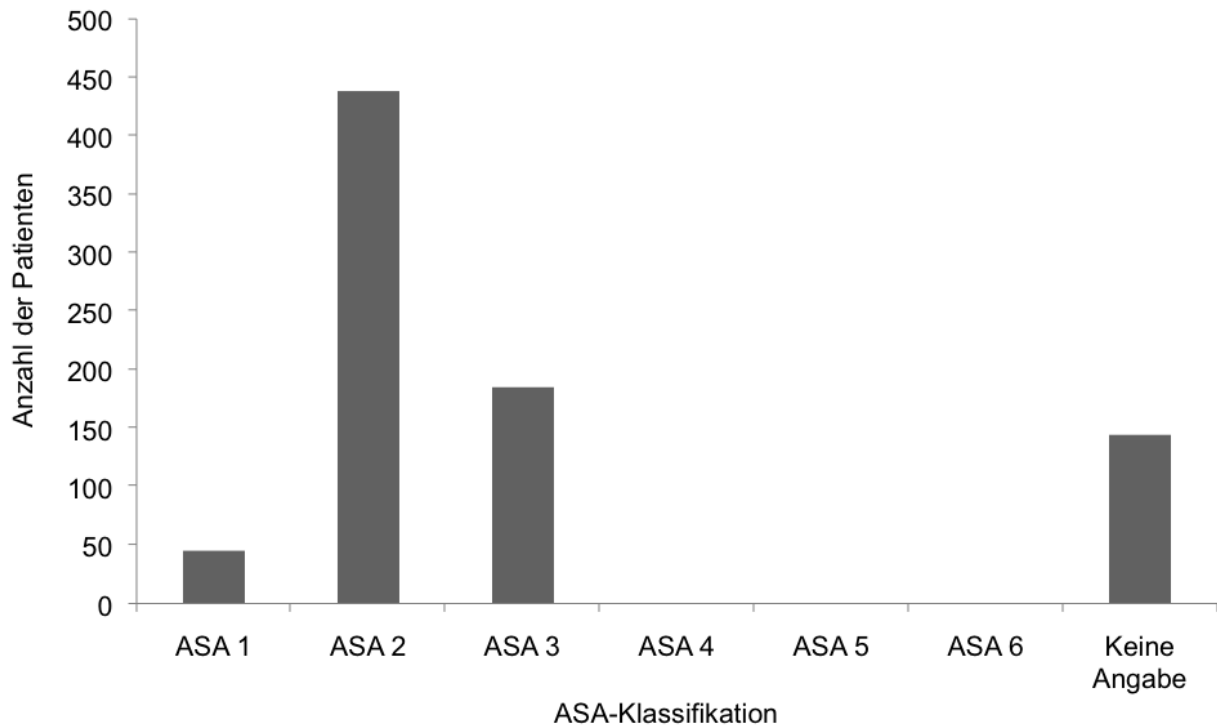


Diagramm 16: Einteilung nach ASA-Klassifikation der Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden

Wie oben beschrieben, wurde bei 571 (70,1 %) Patienten, die hüftendoprothetisch versorgt wurden eine Intubationsnarkose durchgeführt. 243 (29,9 %) Patienten wurden in Spinalanästhesie operiert (Abb. 17). Von den insgesamt 274 Patienten, die eine K-TEP erhielten wurden 179 (65,3 %) Patienten unter ITN, 51 (18,6 %) in Spinalanästhesie und 44 (16,1 %) in einem Kombinationsverfahren (ITN und Katheter) operiert (Abb. 18). Das gewählte Verfahren wurde durch den behandelnden Anästhesisten festgelegt. In der hüftendoprothetisch versorgten Gruppe konnte zwischen der Intubationsnarkose und der Spinalanästhesie, in der knieendoprothetisch versorgten Gruppe zwischen Intubationsnarkose, Spinalanästhesie und einem Kombinationsverfahren unterschieden werden.

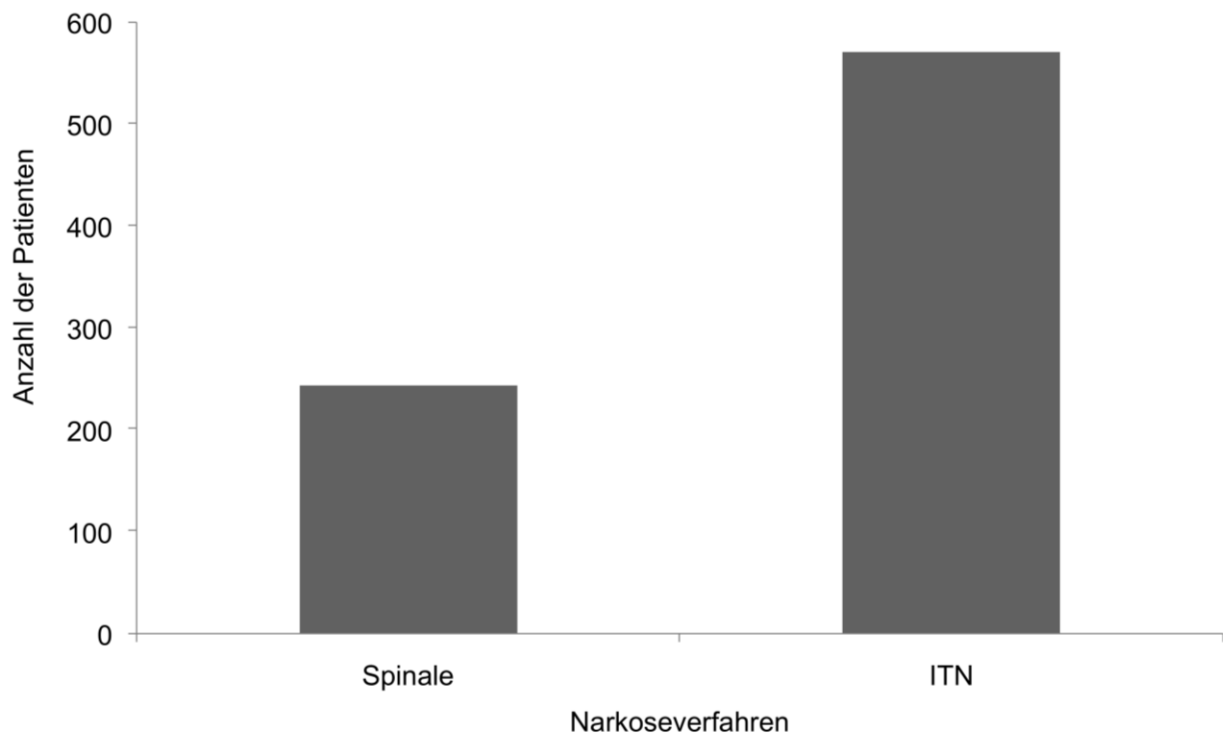


Diagramm 17: Verteilung nach Narkoseverfahren bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden

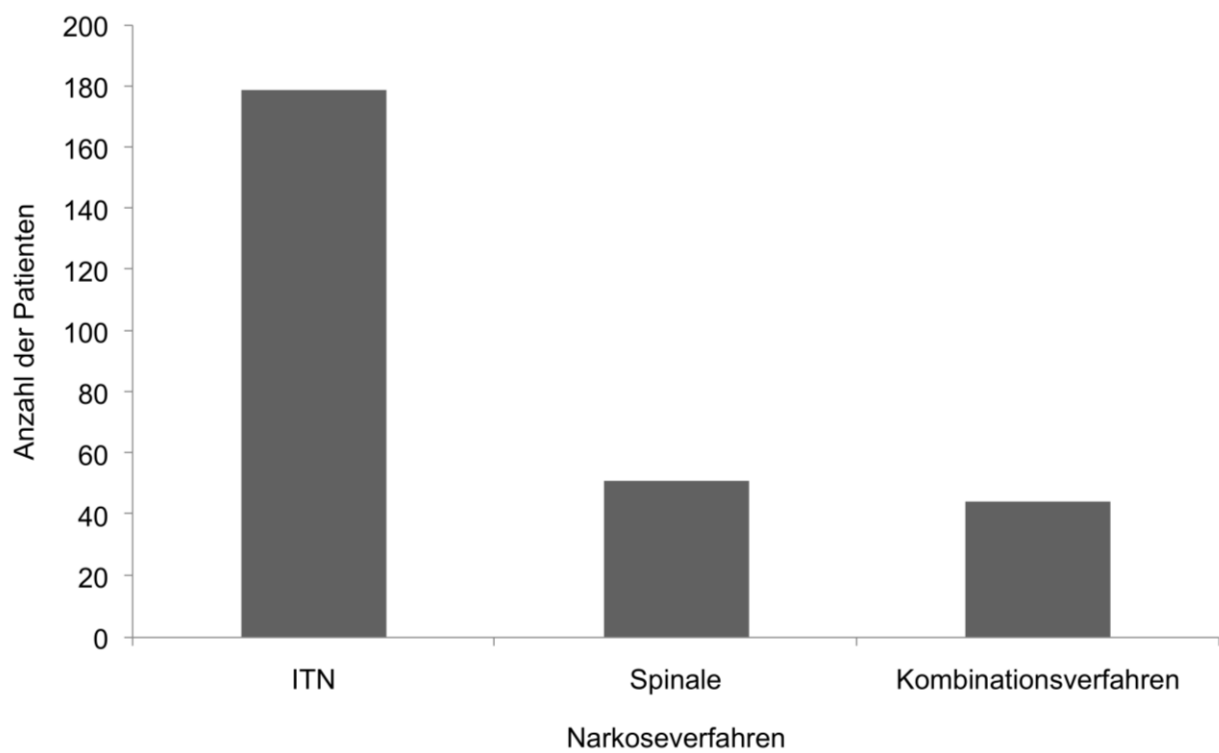


Diagramm 18: Verteilung nach Narkoseverfahren bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden

3.2. OP-Dauer

Die durchschnittliche Operationsdauer für die insgesamt 1088 durchgeführten Eingriffe (H-TEP und K-TEP) betrug 87,7 min. . In der Gruppe der hüftendoprothetisch versorgten Patienten konnte eine durchschnittliche Zeit von 84,8 min. ermittelt werden, wobei die niedrigste Zeit mit 30 min., die höchste Zeit mit 205 min. angegeben wurde (Abb. 19). In der Gruppe, die eine Knieendoprothese erhielt, konnte ein durchschnittliche Zeit von 96,4 min. ermittelt werden, wobei hier der höchste Wert bei 205 min., der niedrigste bei 45 min. lag (Abb. 20). Des Weiteren wurde die durchschnittliche OP-Dauer nach den vier, in dieser Arbeit verwendeten Antikoagulantien (Enoxaparin, Nadroparin, Dalteparin, Dabigatranetexilat) unterschieden (Abb. 21).

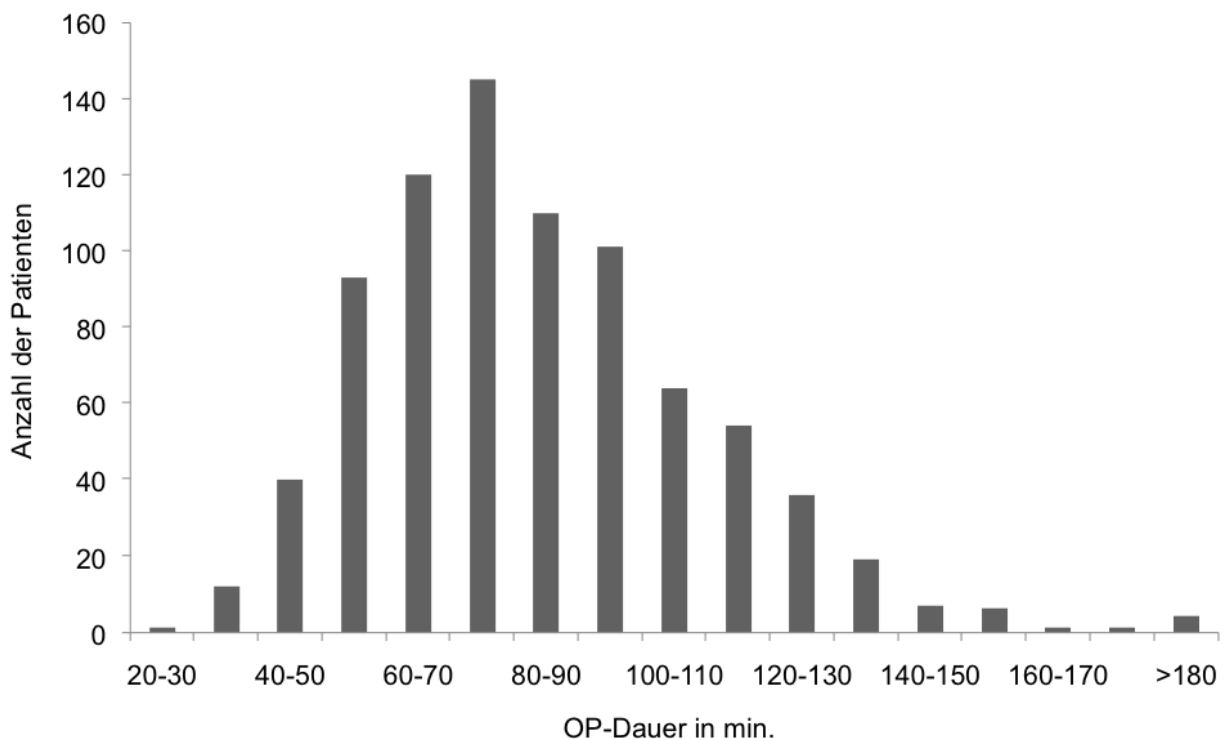


Abbildung 19: Einteilung nach OP-Dauer in Minuten (min.) bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden

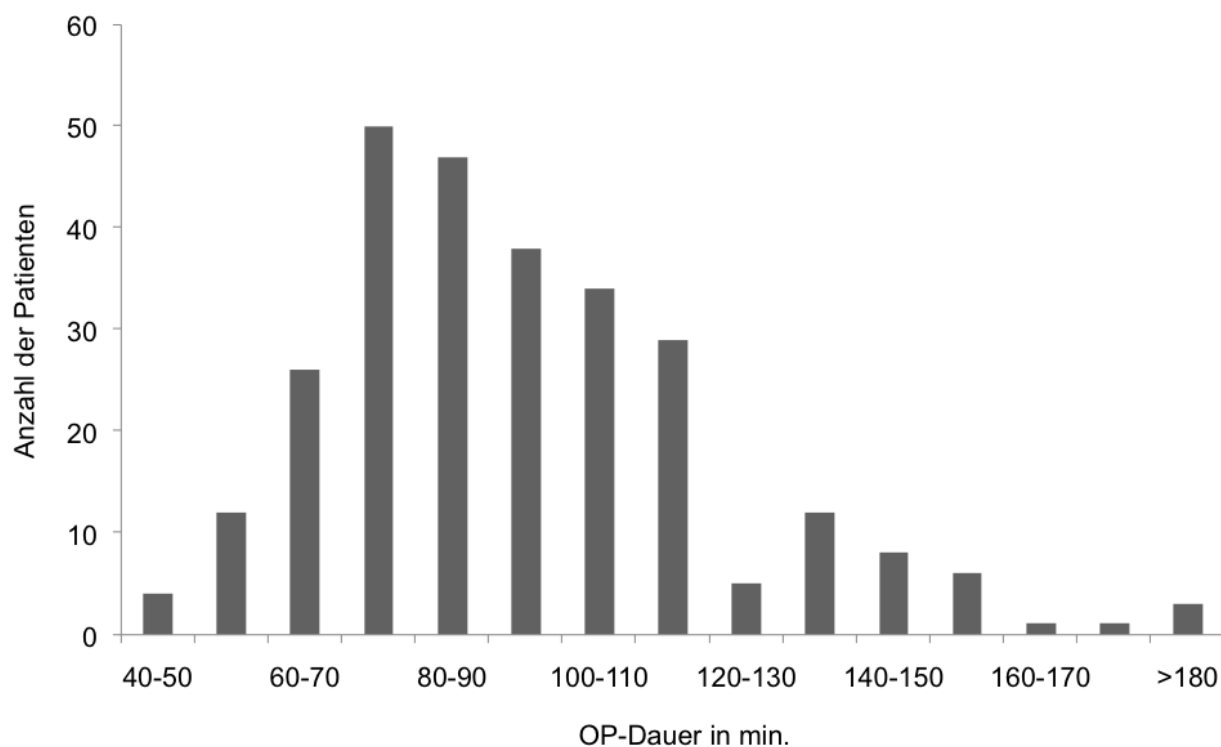


Abbildung 20: Einteilung nach OP-Dauer in Minuten (min.) bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden

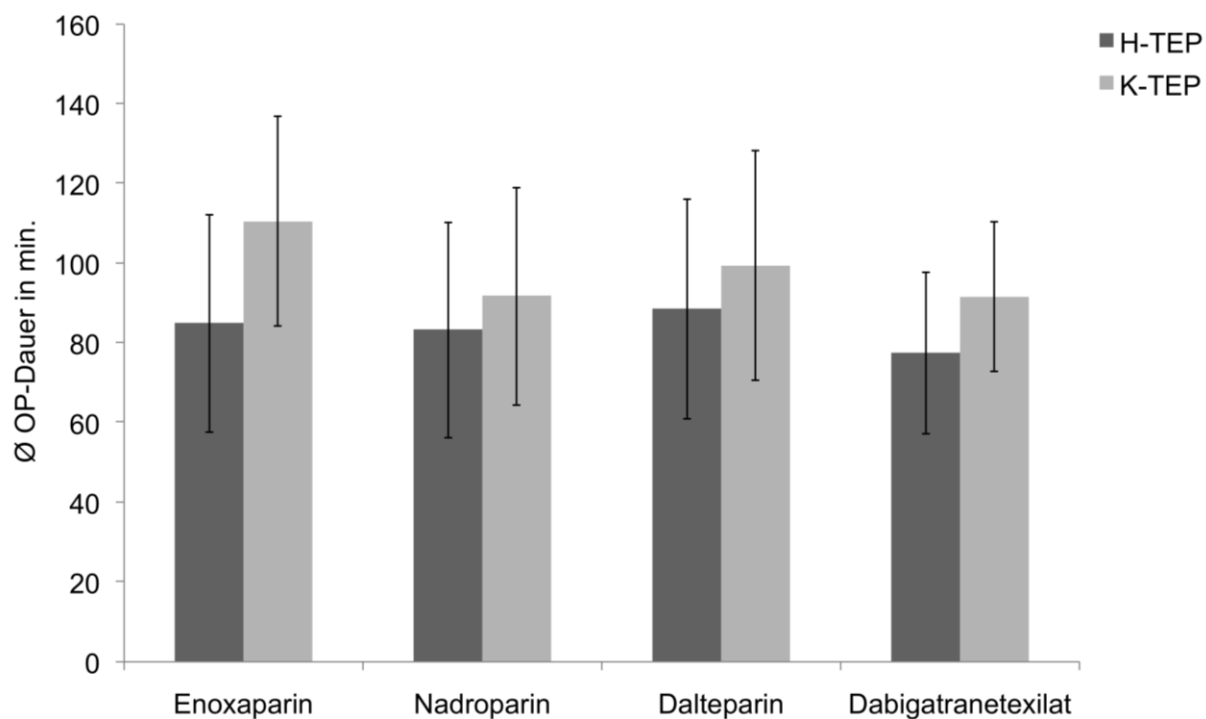


Abbildung 21: Ø OP-Dauer in Minuten (min.) der Patienten, die mit einer H-TEP oder einer K-TEP versorgt wurden unterteilt nach Antikoagulantien

3.3. Blutverlust

Nach der oben aufgeführten Tabelle (Tabelle 2) zur Erfassung des deskriptiven Blutverlustes wurde die Inzidenz von großen und geringen Blutungsereignissen entsprechend den *Safety Criteria for Major and Minor Bleeding* dokumentiert.

In der hüftendoprothetisch versorgten Gruppe konnte nach Auswertung der vorhandenen Daten ein geringes Blutungsereignis in Form eines Wundhämatoms $> 100 \text{ cm}^2$, welches zusätzlich einer Revision bedurfte, eruiert werden. Größere Blutungsereignisse konnten durch die gegebenen Bluttransfusionen (perioperativ und/oder postoperativ) sowie dem Auftreten von Blutungen, die die Gabe von Blutkonserven bedingten, dokumentiert werden. Hierbei zeigte sich, dass insgesamt 309 (37,96 %) Patienten die eine Hüftendoprothese erhielten auch eine Bluttransfusion (Eigenblut, Fremdblut od. beides) erhielten und bei 14 Patienten eine postoperative Blutung aufgetreten ist (Abb. 22). Bei den knieendoprothetisch versorgten Patienten konnten insgesamt 21 (7,66 %) Patienten ermittelt werden, die perioperativ und/oder postoperativ Bluttransfusionen (Eigenblut + Fremdblut oder nur Fremdblut) erhielten (Abb. 23). Somit konnten wir, nach der oben aufgeführten Tabelle (Tabelle 2), 21 große Blutungsereignisse bei Patienten die eine K-TEP erhielten, eruieren. Ein geringes Blutungsereignis wurde in dieser Gruppe nicht dokumentiert.

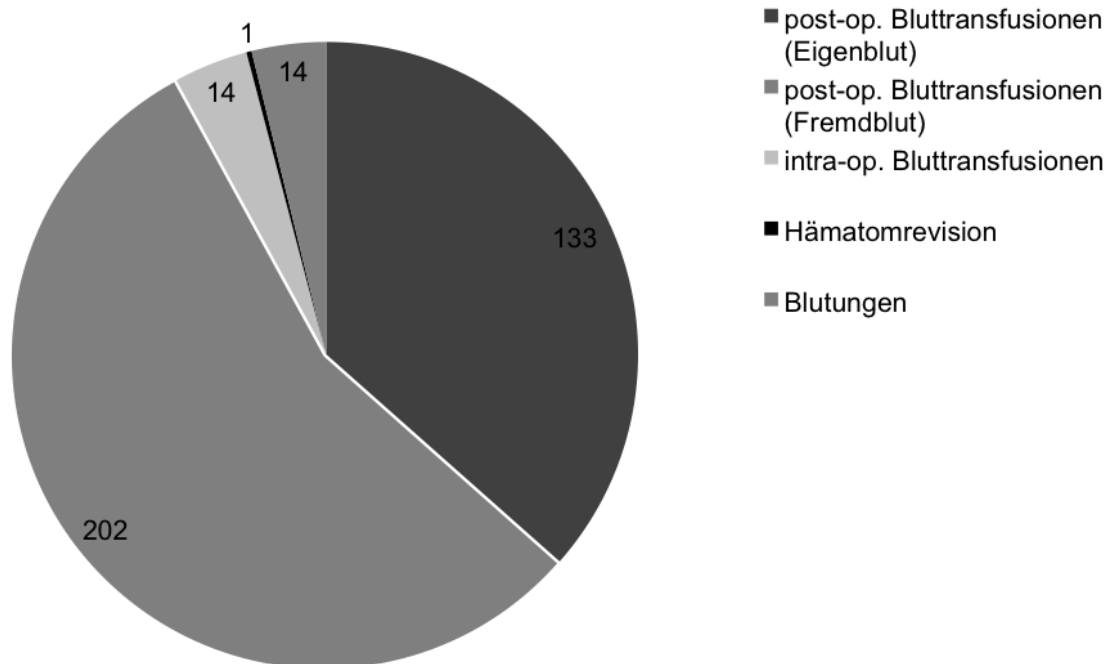


Abbildung 22: Inzidenz von großen und geringen Blutungsereignissen bei hüftendoprothetisch versorgten Patienten

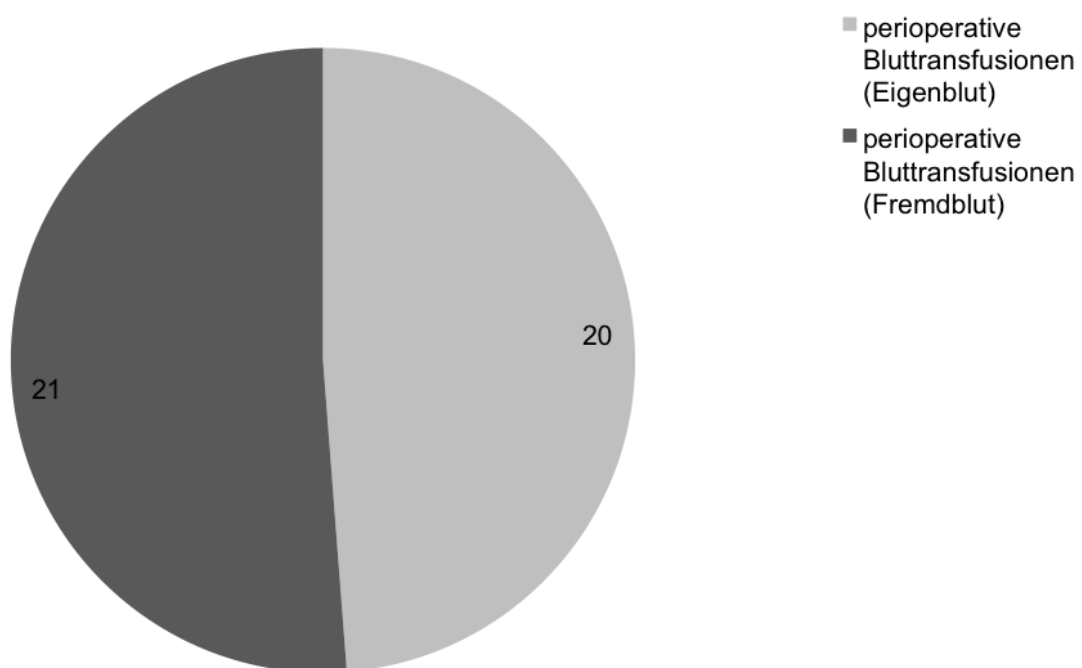


Abbildung 23: Inzidenz von großen Blutungsereignissen bei knieendoprothetisch versorgten Patienten

Mit Hilfe der in 2.7.2. beschriebenen Formeln (Gleichung I und II) konnte der quantitative Blutverlust bestimmt werden. Hierbei zeigte sich ein durchschnittlicher Blutverlust bei Patienten die mit einer H-TEP versorgt wurden von 1,45 l, wobei der höchste bei 4,3 l, der niedrigste bei -0,15 l lag. Der durchschnittliche Blutverlust bei Patienten, die eine K-TEP erhielten lag bei 1,46 l. In dieser Gruppe wurde der höchste Verlust mit 4,31 l berechnet, der geringste mit 0,15 l. Im folgenden Diagramm wurde der durchschnittliche Blutverlust zwischen den beiden Operationen verglichen, welcher keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies (Abb. 24).

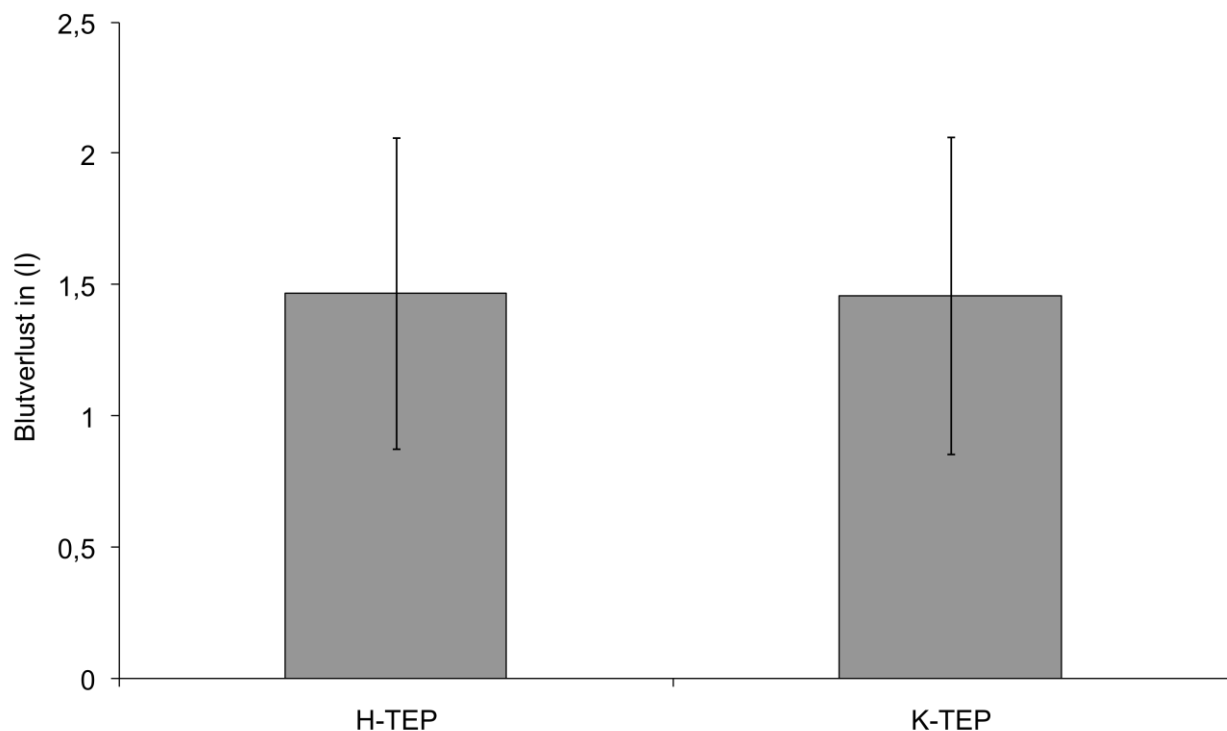


Abbildung 24: Durchschnittlicher Blutverlust in Litern (l) von Patienten, die eine H-TEP erhielten im Vergleich zu Patienten, die eine K-TEP erhielten

Eine genauere Verteilung der Patientenzahl bezogen auf den Blutverlust wird in den beiden folgenden Diagrammen deutlich. Hierbei zeigte sich, dass ca. 66 % der hüftendoprothetisch versorgten Patienten einen Blutverlust zwischen 0,75 l und 1,75 l hatten (Abb. 25). Bei den knieendoprothetisch versorgten Patienten lagen ca. 71 % in einem Intervall zwischen 0,75 l und 2,0 l (Abb. 26).

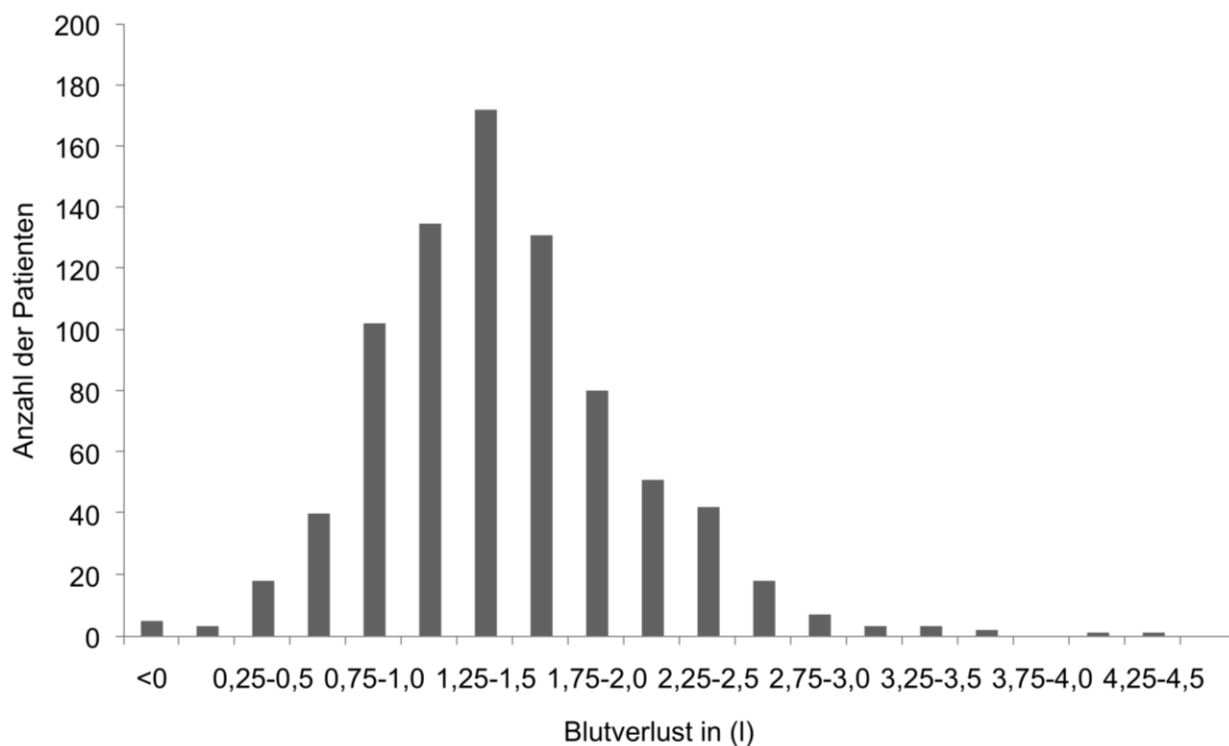


Abbildung 25: Blutverlust in Litern (l) bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden

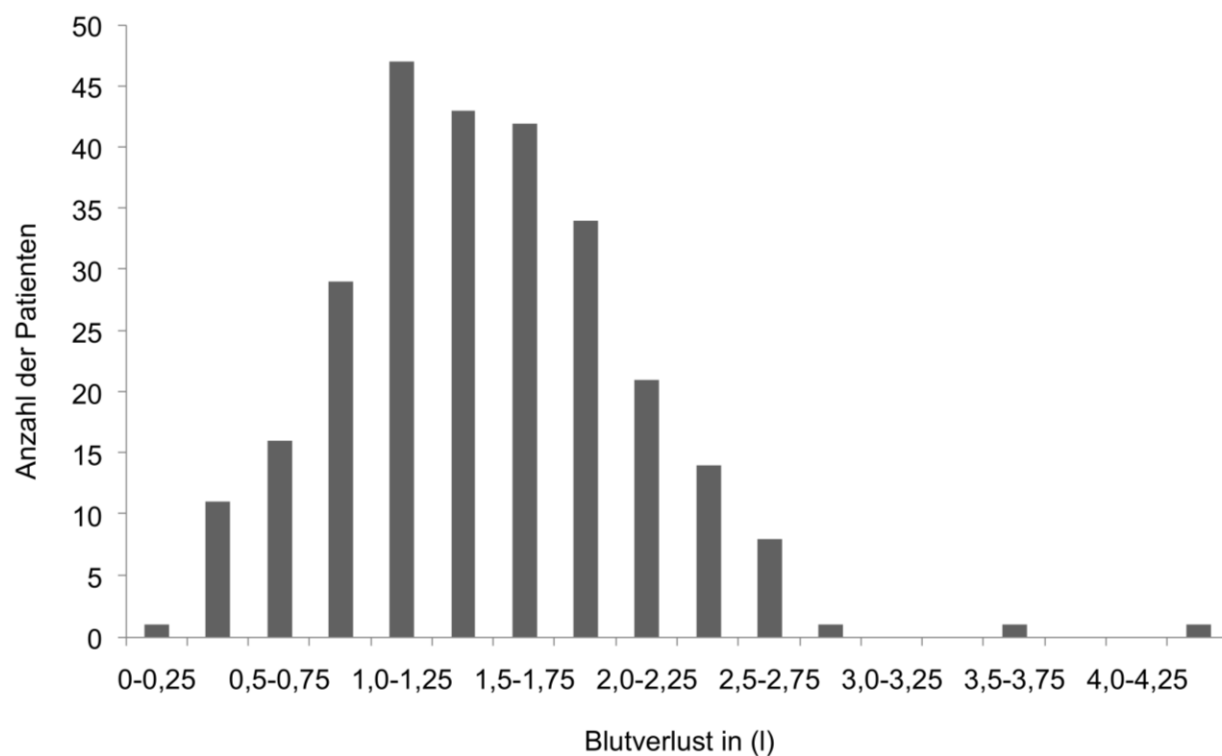


Abbildung 26: Blutverlust in Litern (l) bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden

Als weiteren möglichen Einflussfaktor auf den perioperativen Blutverlust wurden die unterschiedlichen Diagnosen, die zur operativen Versorgung führten in Betracht gezogen. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied, sowohl in der hüftendoprothetisch als auch in der knieendoprothetisch versorgten Gruppe, festgestellt werden (Abb. 27; Abb. 28). Somit konnte gezeigt werden, dass die zur Operation führende Diagnose scheinbar keinen Einfluss auf den perioperativen Blutverlust hat.

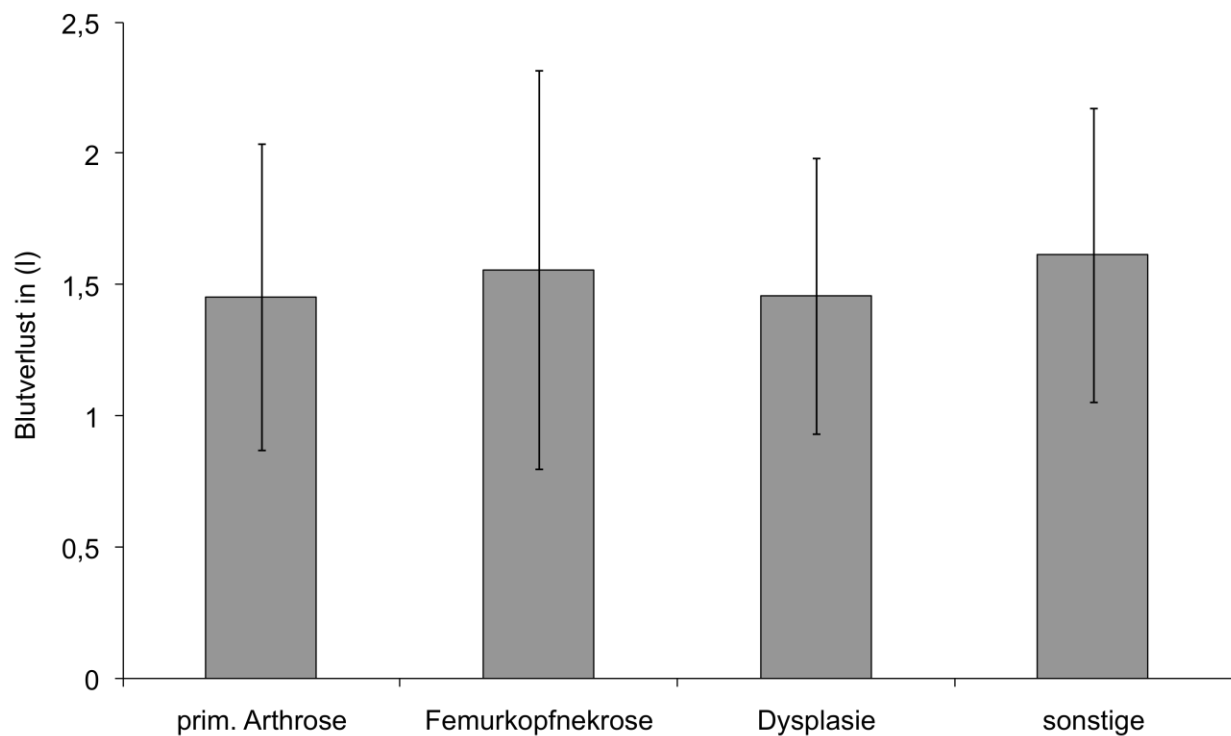


Abbildung 27: Durchschnittlicher Blutverlust in Litern (l) bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden bezogen auf ihre Diagnose

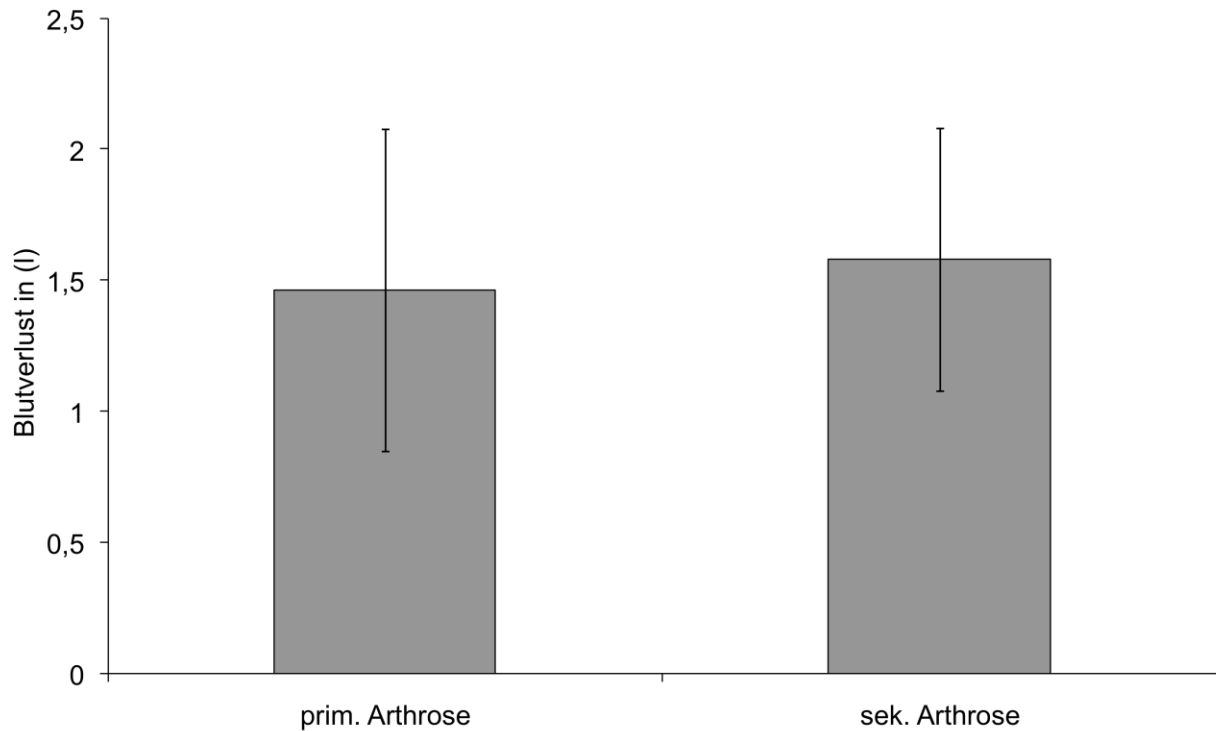


Abbildung 28: Durchschnittlicher Blutverlust in Litern (l) bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden bezogen auf ihre Diagnose

Die unterschiedlichen Antikoagulantien hatten bei Patienten, die eine Hüftendoprothese erhielten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Blutverlust. Die Bonferroni Anpassung des Kruskal Wallis Tests ergab ein Signifikanzniveau von $p = 0.0083$, welches nicht erreicht wurde, so dass keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden konnten (Abb. 29).

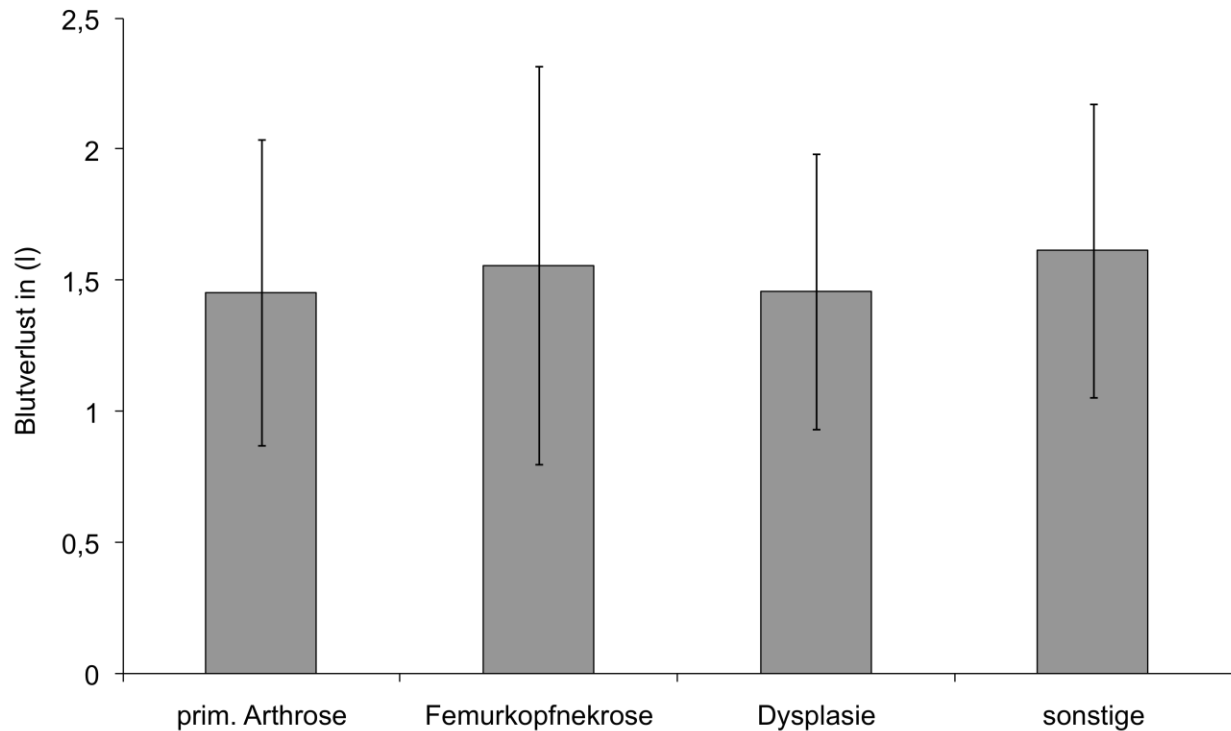


Abbildung 29: Durchschnittlicher Blutverlust bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden in Bezug auf das verwendete Antikoagulans

Im Gegensatz dazu erhielten wir bei den Patienten, die eine Knieendoprothese erhielten einen statistisch signifikanten Unterschied des Blutverlustes bezüglich der verwendeten Antikoagulantien. Auch hier ergab die Bonferroni Anpassung des Kruskal Wallis Tests ein Signifikanzniveau von $p = 0.0083$. Nach dem verwendeten Mann-Whitney U-Test ergab sich ein statistisch signifikant höherer Blutverlust bei der Gabe von Enoxaparin ($\bar{x} = 1,67$ l) gegenüber Nadroparin ($\bar{x} = 1,39$ l) ($p = 0.008$). Auch zwischen der Gruppe, die mit Enoxaparin behandelt wurde und der Dabigatranetexilat-Gruppe mit $\bar{x} = 1,34$ l erhielten wir statistisch signifikante Differenzen ($p = 0.001$). Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Blutverlust bei Dalteparin gegenüber Dabigatranetexilat ($p = 0.006$). Insgesamt konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der durchschnittliche perioperative Blutverlust unter Dabigatranetexilat am geringsten ausfiel (Abb. 30).

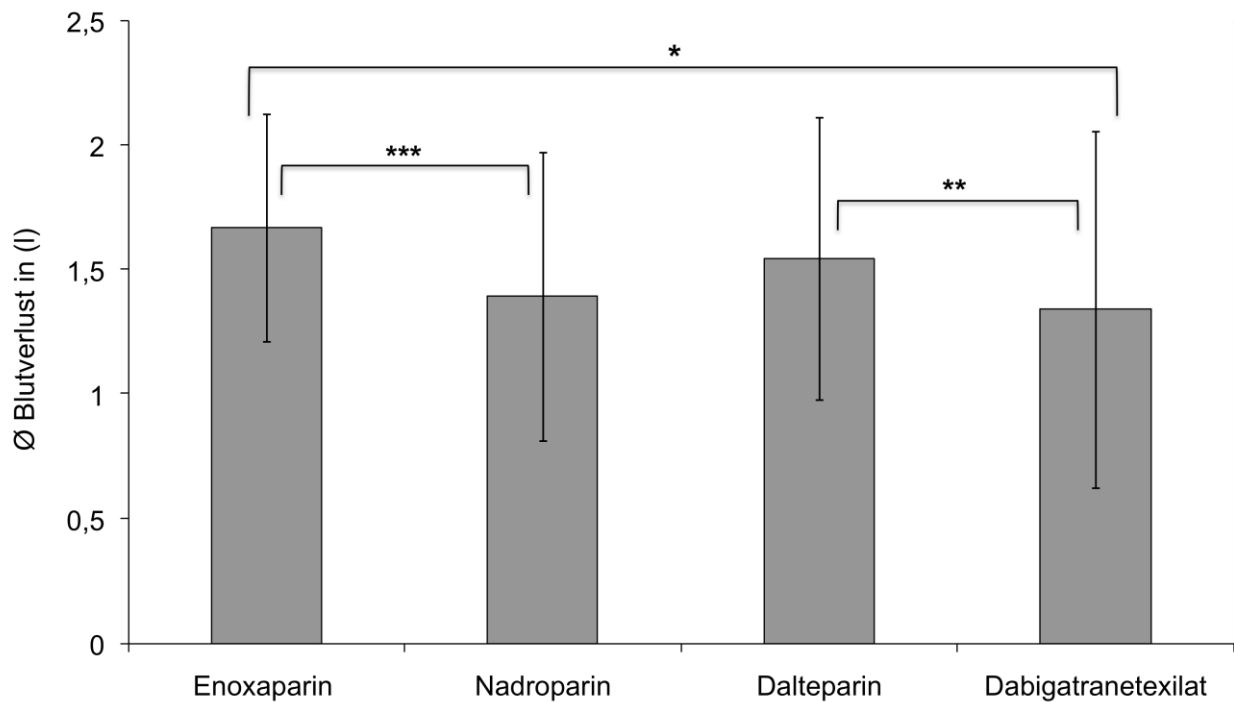


Abbildung 30: Durchschnittlicher Blutverlust in Litern (l) bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden in Bezug auf das verwendete Antikoagulans (* $p = 0.001$; ** $p = 0.006$; *** $p = 0.008$)

In Folge dessen wurden die gewichtsadaptierte Dosierung und ihr möglicher Einfluss auf den perioperativen Blutverlust untersucht. Hierbei stellte sich unter Verwendung des Mann-Whitney U-Tests weder in der hüftendoprothetisch versorgten, noch in der knieendoprothetisch versorgten Gruppe eine statistisch signifikante Differenz bezüglich des Blutverlustes dar. Damit zeigt sich, die gewichtsadaptierte Dosierung von Nadroparin hat keinen Einfluss auf den perioperativen Blutverlust (Abb. 31; Abb. 32).

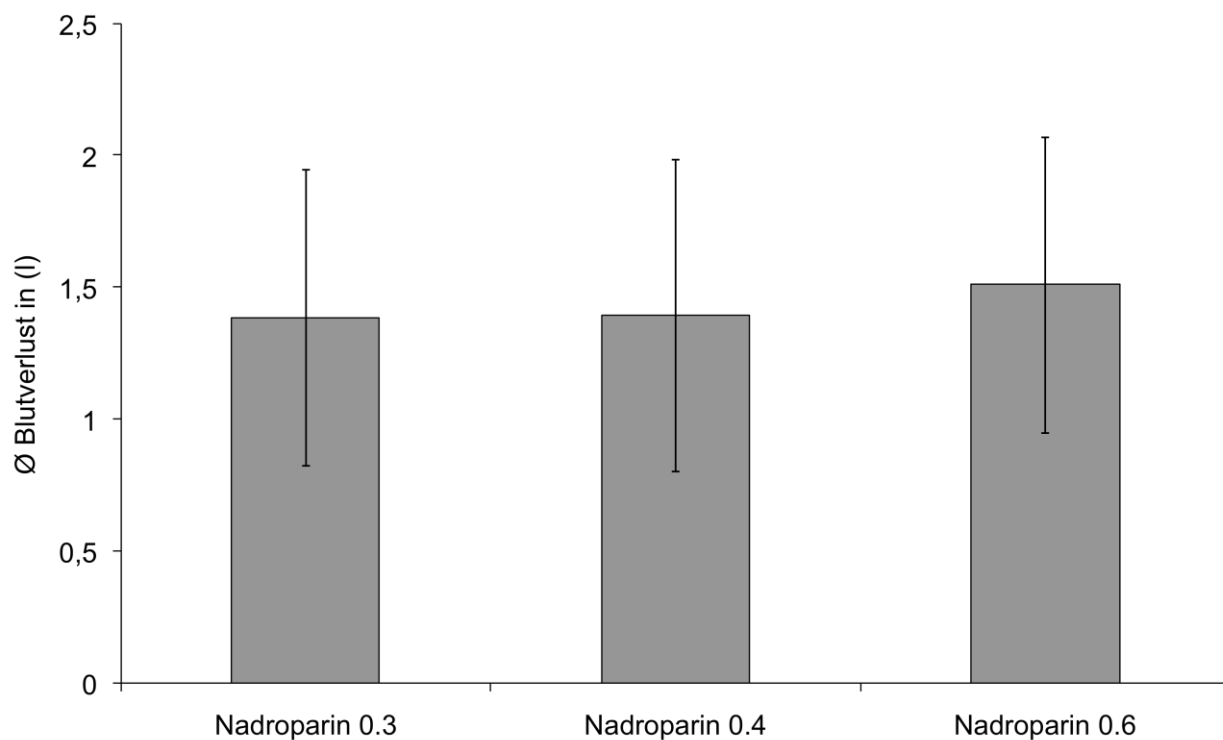


Abbildung 31: Durchschnittlicher Blutverlust in Litern (l) bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden bezogen auf die gewichtsadaptierte Dosierung von Nadroparin

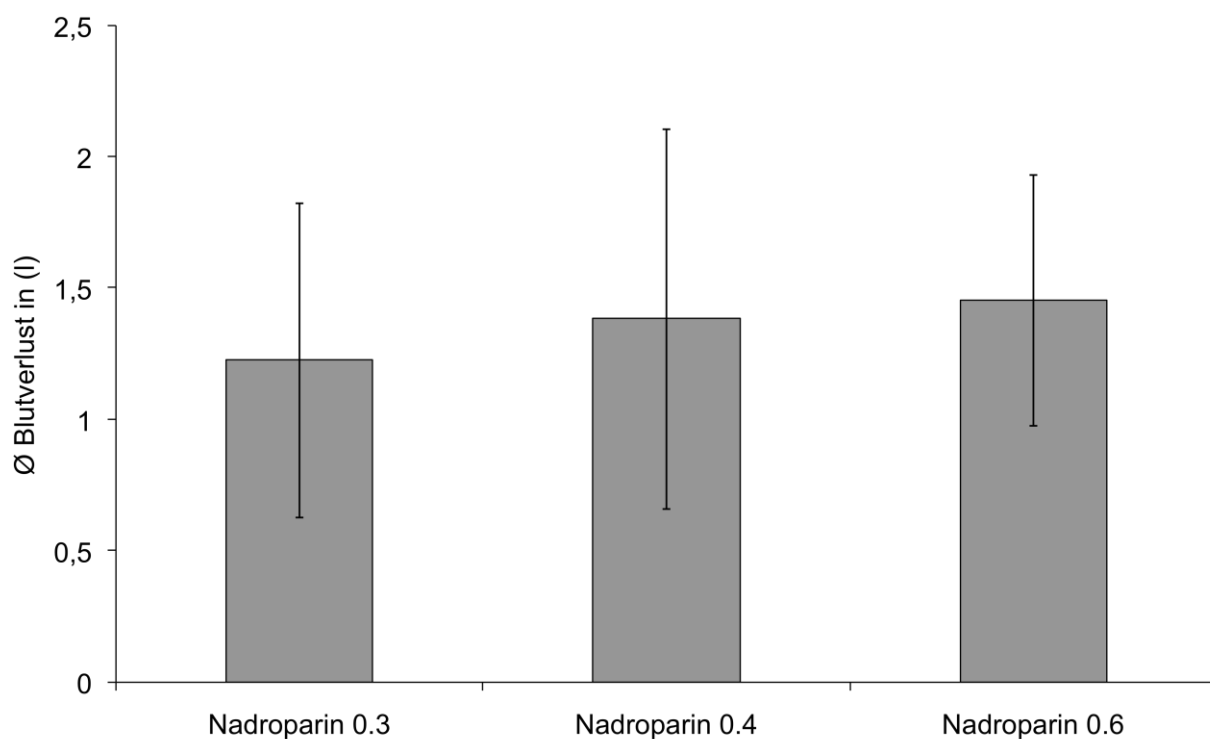


Abbildung 32: Durchschnittlicher Blutverlust in Litern (l) bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden bezogen auf die gewichtsadaptierte Dosierung von Nadroparin

Als nächster möglicher Einflussfaktor wurde die gewählte Narkoseform (ITN, Spinale, Kombinationsverfahren) in Betracht gezogen. Auch hier wurde die statistische Auswertung mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests durchgeführt. In der Gruppe, die mit einer Knieendoprothese versorgt wurde, konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich des Einflusses der Narkose auf den perioperativen Blutverlust gezeigt werden (Abb. 33). Bei Patienten, die mit einer H-TEP operativ behandelt wurden, konnte dagegen ein p-Wert von 0,014 ermittelt werden und damit ein statistisch signifikanter Unterschied des Blutverlustes bezogen auf die Narkoseform (Abb. 34). Die ausgewerteten Daten ergaben demzufolge, dass hüftendoprothetisch versorgte Patienten unter Intubationsnarkose statistisch signifikant mehr Blut verlieren als Patienten unter Spinalanästhesie.

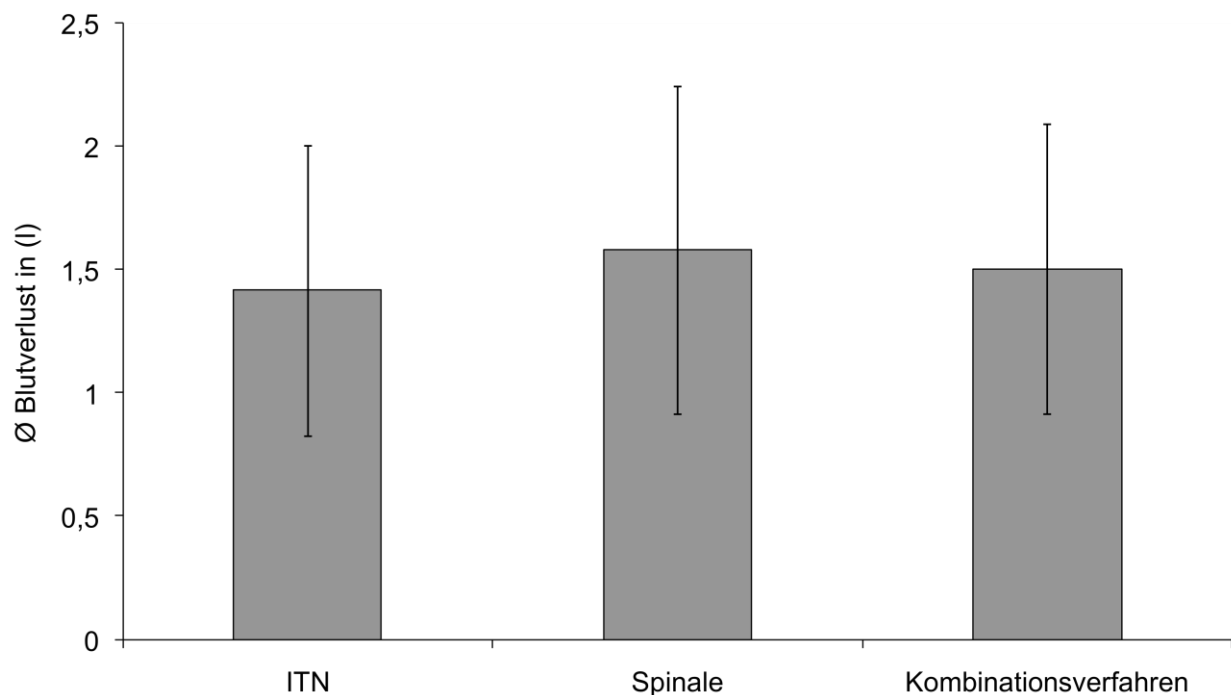


Abbildung 33: Durchschnittlicher Blutverlust in Litern (l) bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden bezogen auf die Narkoseform

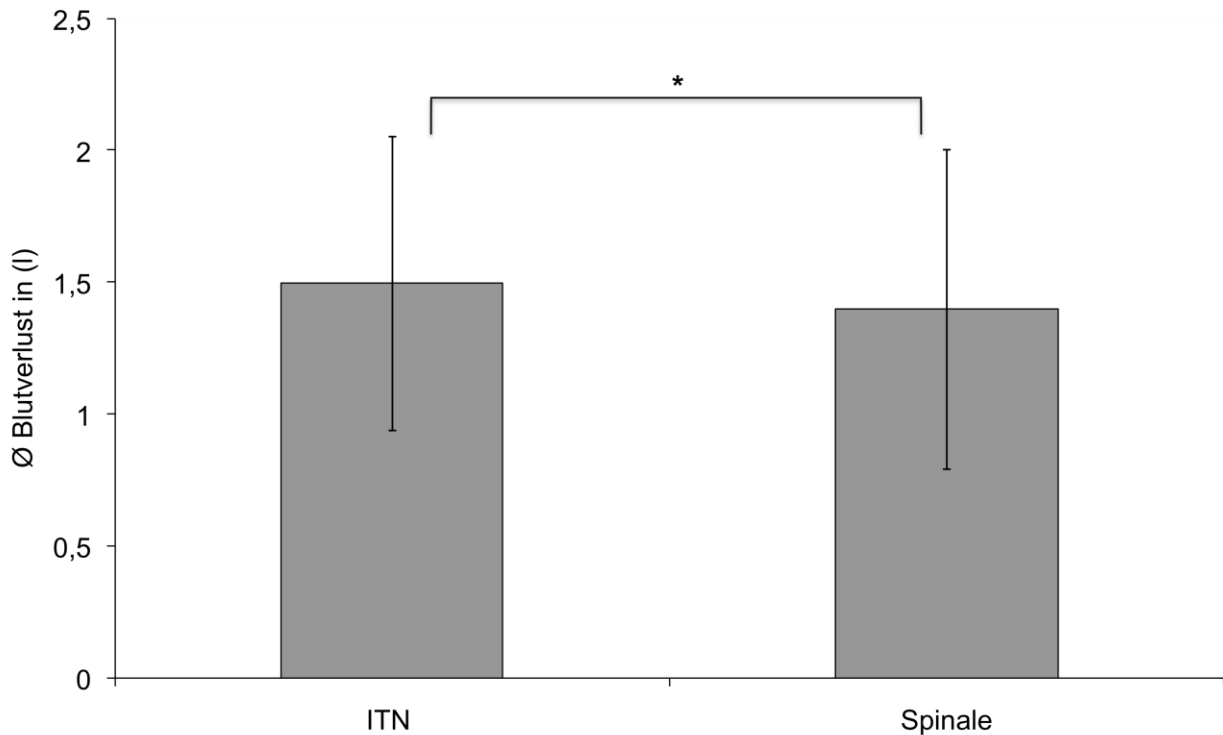


Abbildung 34: Durchschnittlicher Blutverlust in Litern (l) bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden bezogen auf die Narkoseform (* $p = 0.014$)

Des Weiteren wurde der Einfluss der OP-Dauer auf den perioperativen Blutverlust in beiden Gruppen untersucht. Hierbei zeigte sich sowohl in der Patientengruppe, die mit einer Hüftendoprothese, als auch in der Patientengruppe, die mit einer Knieendoprothese versorgt wurde, mit längerer OP-Dauer ein statistisch signifikant höherer Blutverlust. Dies wurde ebenfalls durch den Mann-Whitney U-Test berechnet und in den beiden folgenden Diagrammen dargestellt. Der p-Wert in der Gruppe, die operativ mit einer H-TEP behandelt wurden lag bei $p < 0.001$ mit einem Korrelationskoeffizienten von $R = 0.129$ (Abb. 35). In der knieendoprothetisch versorgten Gruppe konnte ein p-Wert von ebenfalls $p < 0.001$ bei einem Korrelationskoeffizienten von $R = 0.225$ berechnet werden (Abb. 36).

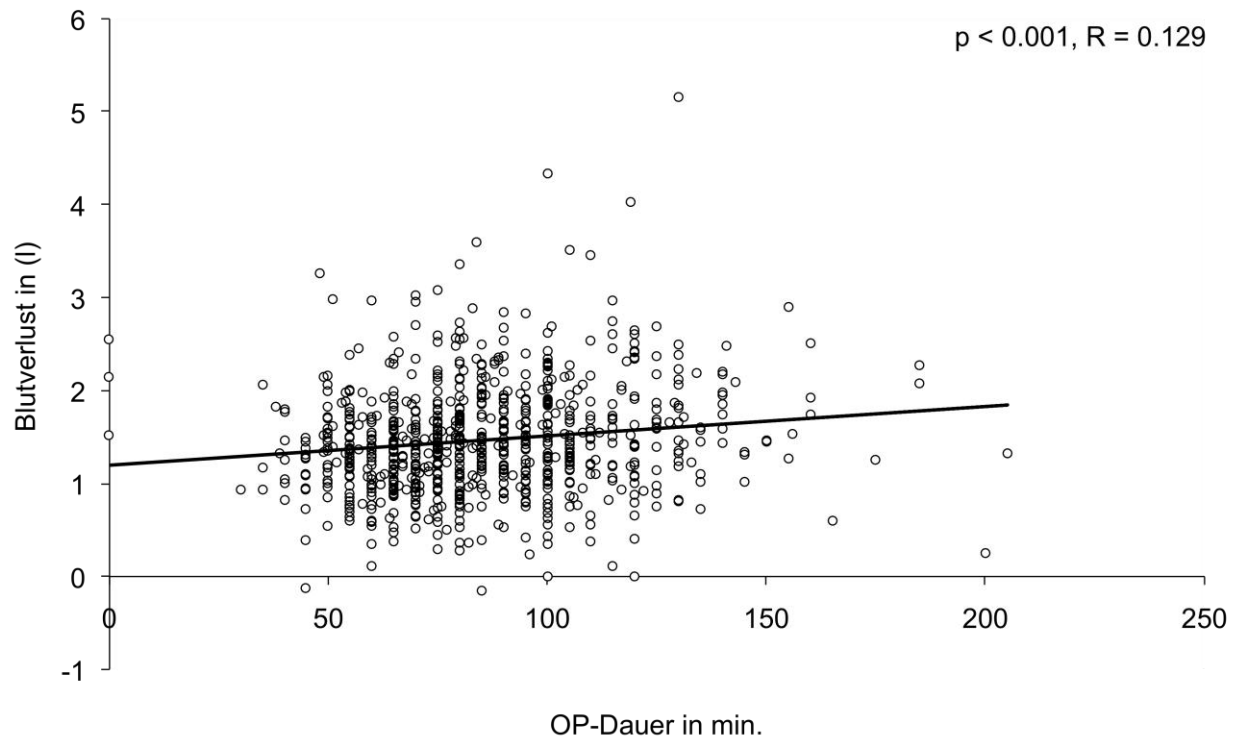


Abbildung 35: Verteilung des Blutverlustes in Litern (l) bezogen auf die OP-Dauer in Minuten (min.) bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden

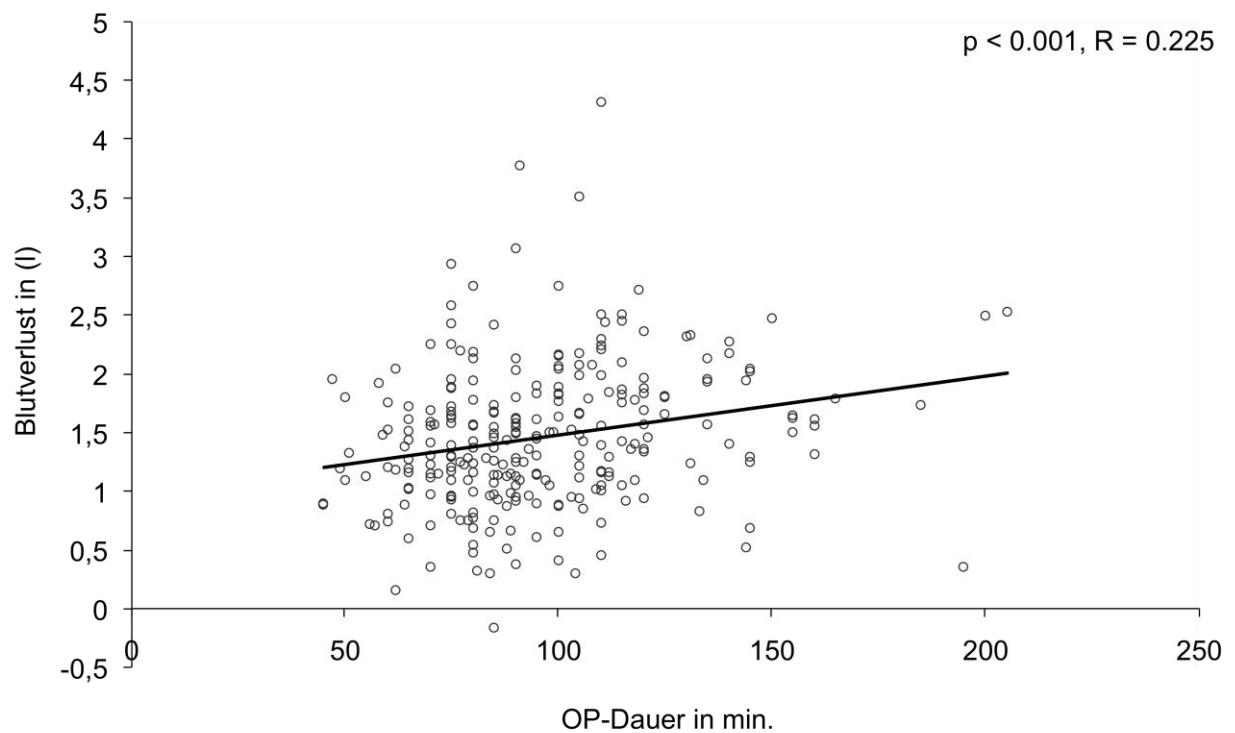


Abbildung 36: Verteilung des Blutverlustes in Litern (l) bezogen auf die OP-Dauer in Minuten (min.) bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden

Die Untersuchung des Einflusses des Alters der Patienten und der Einstufung nach der ASA-Klassifikation auf den perioperativen Blutverlust, konnte keine statistisch signifikanten Unterschiede aufzeigen.

Als Nebenergebnisse konnte nach Auswertung der Daten gezeigt werden, dass die durchschnittliche OP-Dauer bezogen auf das Geschlecht, sowohl in der hüftendoprothetisch als auch in der knieendoprothetisch versorgten Gruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies (Abb. 37; Abb. 38).

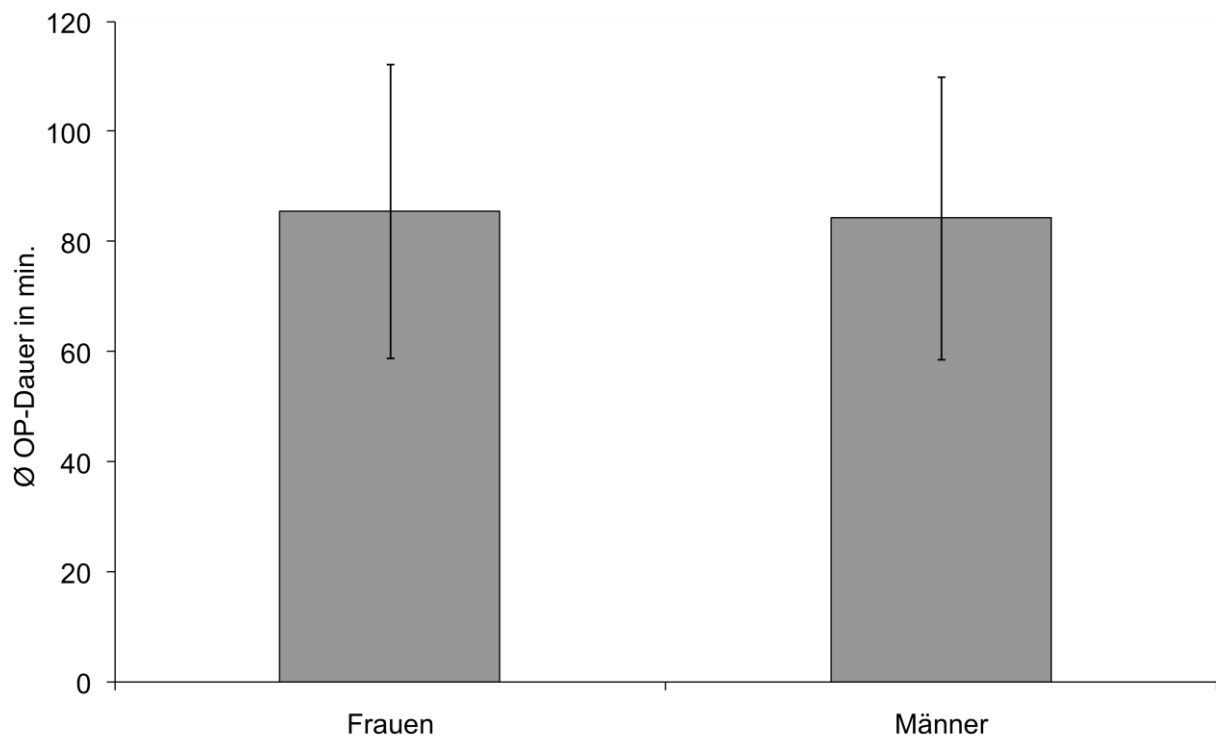


Abbildung 37: Durchschnittliche OP-Dauer in Minuten (min.) bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden getrennt nach Frauen und Männern

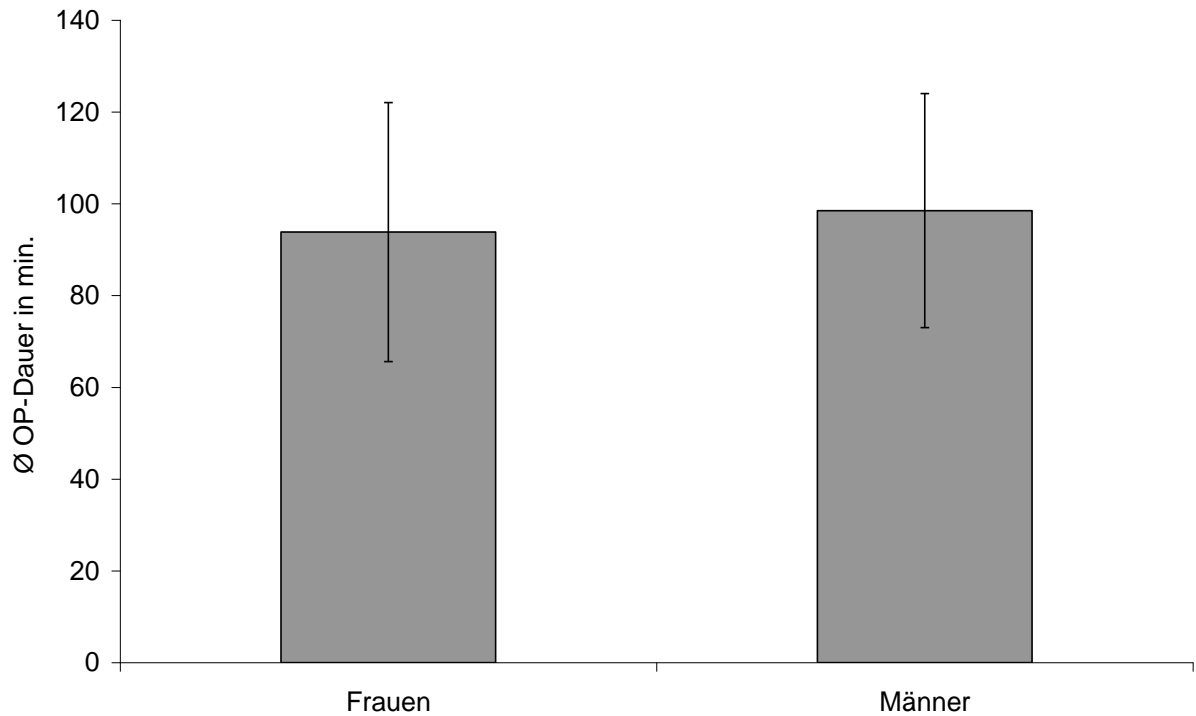


Abbildung 38: Durchschnittliche OP-Dauer in Minuten (min.) bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden getrennt nach Frauen und Männern

Um dieses Ergebnis weiter zu differenzieren, wurden die beiden Patientengruppen (H-TEP, K-TEP) sowohl nach ihrem Geschlecht als auch nach ihrer Antikoagulationstherapie getrennt. Auch hier zeigten sich in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf die Operationsdauer (Abb. 39; Abb. 40).

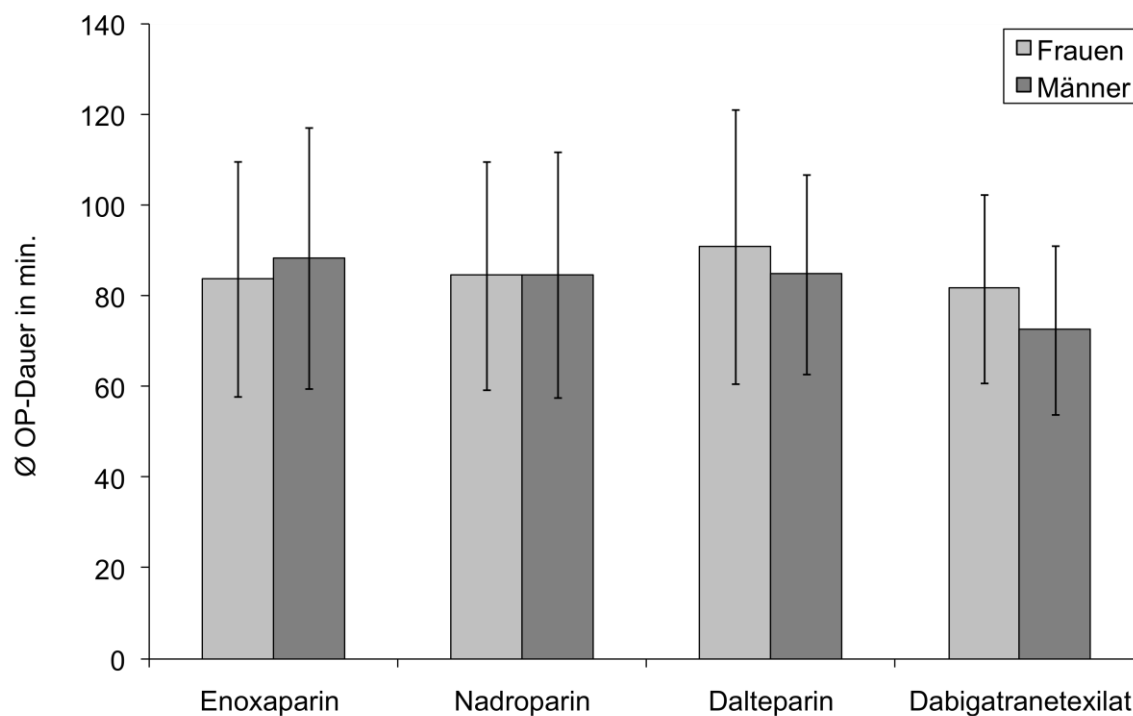


Abbildung 39: Durchschnittliche OP-Dauer in Minuten (min.) getrennt nach Männer, Frauen und Antikoagulation bei hüftprothetisch versorgten Patienten

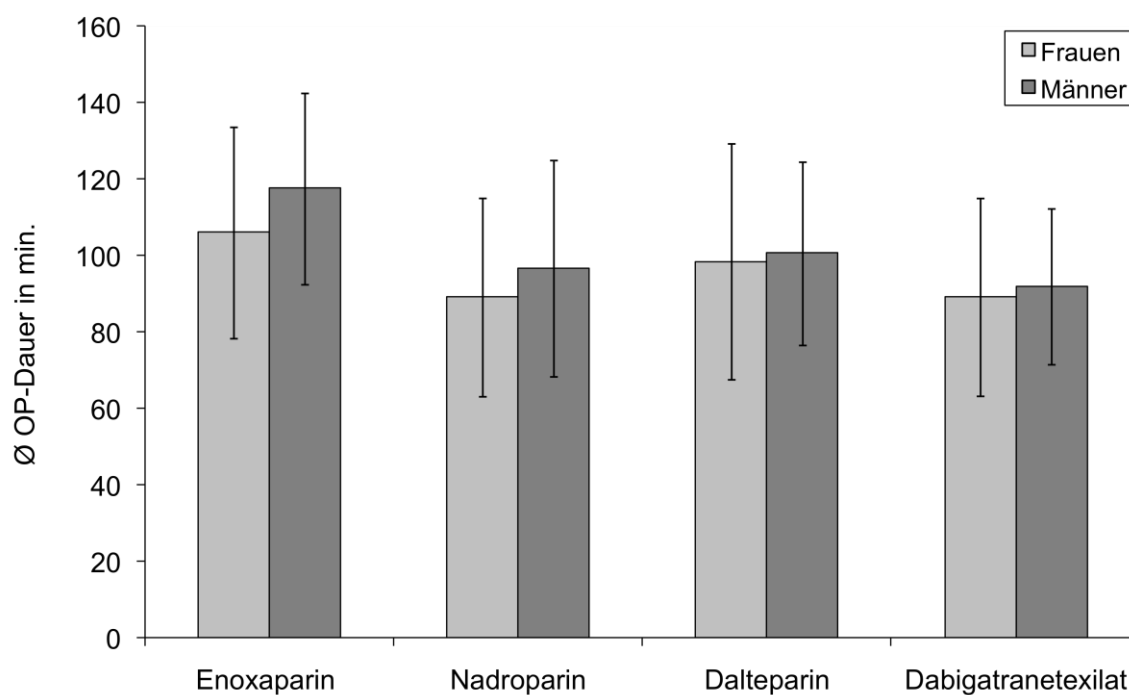


Abbildung 40: Durchschnittliche OP-Dauer in Minuten (min.) getrennt nach Männer, Frauen und Antikoagulation bei knieprothetisch versorgten Patienten

3.4. Thrombembolische Ereignisse

Um die eingangs formulierte Nebenhypothese zu klären, wurden zunächst alle thrombembolischen Ereignisse dokumentiert. Hierbei ist anzumerken, dass nur klinisch symptomatische thrombembolische Ereignisse mit Hilfe einer Duplexsonographie bzw. einer Thorax-Computertomographie überprüft wurden. Insgesamt zeigte sich nur eine postoperative Komplikation in Form einer LAE bei Patienten, die mit einer K-TEP versorgt wurden, wobei 13 Patienten wegen unvollständiger Dokumentation entfielen (Abb. 41). Bei Patienten, die mit einer H-TEP versorgt wurden, zeigten sich bei insgesamt 814 Patienten postoperativ zwei TVTs und drei LAEs (Abb. 41).

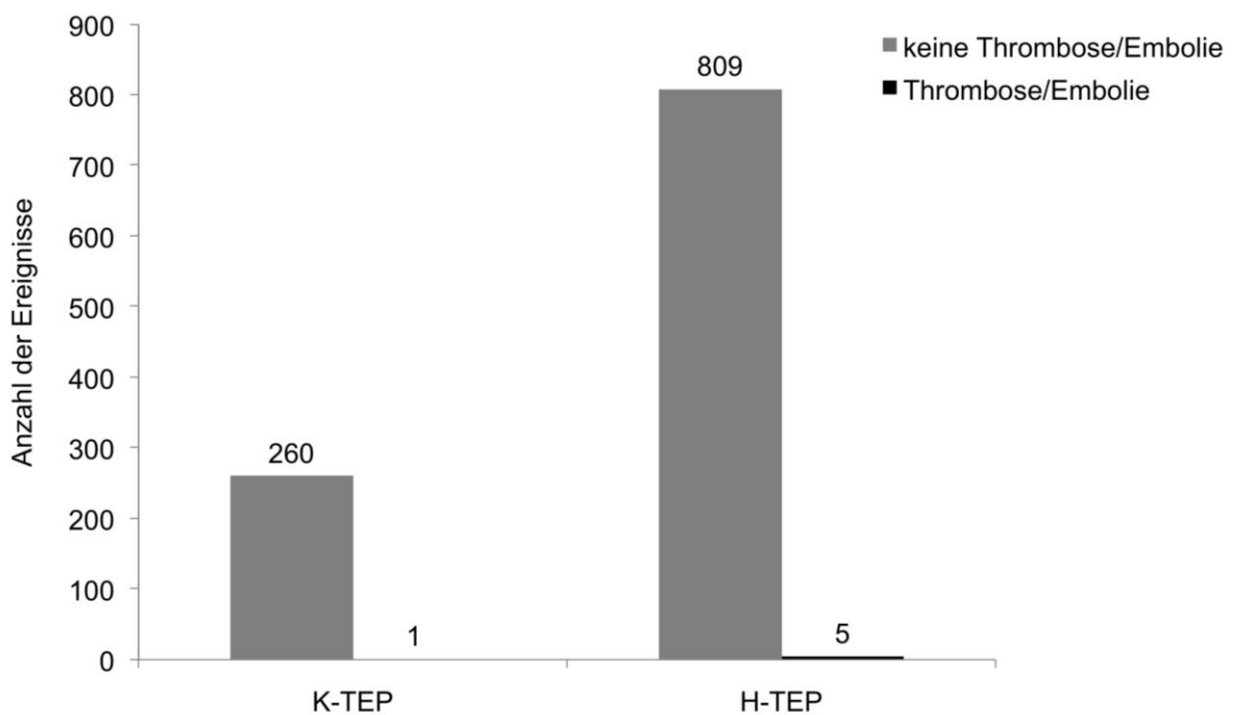


Abbildung 41: Anzahl thrombembolischer Ereignisse getrennt nach H-TEP und K-TEP

Um diese Ergebnisse weiter zu differenzieren, wurden die beiden Gruppen zusätzlich nach der verwendeten Antikoagulation aufgeteilt.

Hierbei zeigte sich bei den hüftendoprothetisch versorgten Patienten in der Gruppe die Enoxaparin zur Thromboseprophylaxe erhielten nur eine klinisch symptomatische TVT bei 348 Patienten (0,29 %). In den beiden Gruppen, die mit Nadroparin oder Dalteparin behandelt wurden, konnten keine thrombembolischen Ereignisse nachgewiesen werden. Dagegen konnten in der Gruppe, die mit Dabigatranetexilat behandelt wurden, insgesamt vier thrombembolische Ereignisse bei 95 Patienten (1 TVT, 3 LAE) eruiert werden (4,21 %). Somit treten diese statistisch signifikant häufiger auf, als unter der Gabe von Enoxaparin ($p = 0,001$), Dalteparin ($p < 0,001$) oder Nadroparin ($p < 0,001$) (Abb. 42).

Bei den knieendoprothetisch versorgten Patienten konnte nur in der Gruppe, die mit Enoxaparin behandelt wurde, ein thrombembolisches Ereignis bei 26 Patienten (1 LAE) nachgewiesen werden (3,85 %). In den drei weiteren Gruppen, welche ihre Prophylaxe entweder mit Nadroparin, Dalteparin oder Dabigatranetexilat erhielten, konnten keine thrombembolischen Ereignisse nachgewiesen werden. Demzufolge konnte bei den knieendoprothetisch versorgten Patienten für keines der verwendeten Medikamente eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich der Thromboseprophylaxe gezeigt werden (Abb. 42).

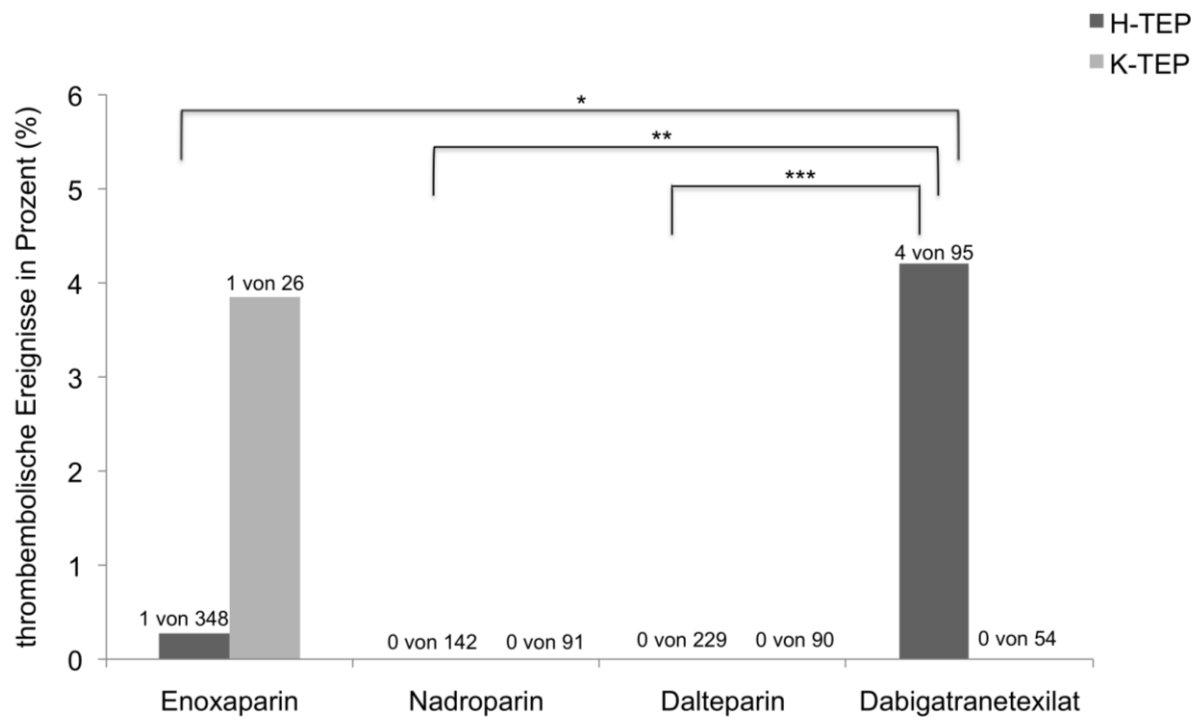


Abbildung 42: prozentuale Angabe thrombembolischer Ereignisse getrennt nach H-TEP, K-TEP und den verwendeten Antikoagulantien. (* $p = 0,001$), (** p / $***p < 0,001$)

4. Diskussion

Mit dieser retrospektiven kontrollierten Kohortenstudie sollte der Blutverlust bei primären Knieendoprothesen bzw. Hüftendoprothesen unter der Gabe verschiedener niedermolekularer Heparine (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) und dem neueren oralen Antithrombosemedikament Dabigatranetexilat gegenübergestellt werden.

Viele Studien zum Risikoprofil der Thromboseprophylaktika beschreiben die Inzidenz von Blutungsereignissen häufig lediglich in Form von großen und geringen Ereignissen wie sie in Tabelle 2 aufgeführt sind. Eine andere Option ist, die Menge des Blutverlustes durch einfache Addition der perioperativ im Sauger aufgefangenen Menge an Blut zusammen mit der postoperativ in der(n) Drainage(n) gesammelten Menge an Blut zu berechnen. Hierbei wird die nicht zu unterschätzende Menge des sogenannten *hidden blood loss* nicht berücksichtigt. Dieser beschreibt diejenige Menge an Blut, die sich zum einen durch Extravasation im Gewebe, und zum anderen postoperativ intraartikulär sammelt. Des Weiteren beinhaltet der *hidden blood loss* die Menge an Blutverlust, welche durch Hämolyse, ausgelöst durch den operativen Eingriff, entsteht [105]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der *hidden blood loss* bis zu ca. 50 % der verlorenen Menge an Blut ausmachen kann [106]. In einer Studie von Prasad et al. wurde der Blutverlust bei K-TEP-Implantationen zum einen lediglich durch Wiegen der während des Eingriffs genutzten Kompressen, zum anderen der Menge im intraoperativ genutzten Sauger und der postoperativ in der Drainage gesammelten Menge ermittelt [107]. Berechnet wurde der Blutverlust in dieser Studie mit der Formel nach Gross [108]. Die Menge des *hidden blood loss* wurde im Mittel mit 38 % angegeben. In einer Studie von Sehat et al. wurde der *hidden blood loss* bei hüftendoprothetisch versorgten Patienten im Mittel mit 26 % angegeben, in der knieendoprothetisch versorgten Gruppe betrug er im Mittel sogar 49 % [105].

Daher wurde in dieser Arbeit, im Gegensatz zu den oben beschriebenen Methoden und der damit verbundenen Problematik, der absolute Blutverlust mit Hilfe der Formel nach Nadler [103] berechnet, so dass eine separate und oftmals unpräzise Bestimmung des Blutverlustes, bedingt durch den häufig ungenau zu ermittelten Verlust im Operationssitus, dem Sauger, der(n) Drainage(n) und dem Wundverband entfällt.

Mit Hilfe dieser Methode und der statistisch hinreichend großen Kohorte konnten somit wesentliche Fehlerquellen bei der Betrachtung des perioperativen Blutverlustes beseitigt und damit möglicherweise ein genaueres Ergebnis der untersuchten Problematik erzielt werden.

Die gewählte Methode und die somit vorhandene Berücksichtigung des hidden blood loss erklärt die relativ große Menge unseres gemessenen Blutverlustes im Vergleich zu anderen Studien [109].

4.1. Der perioperative Blutverlust unter den verschiedenen Antikoagulantien

Mit der unter 2.7. beschriebenen Methodik wurde in dieser Arbeit erstmalig gezeigt, dass nach endoprothetischem Hüft- oder Kniegelenksersatz und durchgeführter Thrombembolieprophylaxe mit Dabigatranetexilat kein höherer Blutverlust als bei Gabe eines der verwendeten niedermolekularen Heparine (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) auftritt. Als Nebenuntersuchung wurden zunächst verschiedene mögliche Einflussfaktoren, wie die Operationsdauer (getrennt nach Geschlecht und Antikoagulans), die Operationsindikation, die Einstufung der Patienten nach der ASA-Klassifikation, das Narkoseverfahren sowie das Alter auf den perioperativen Blutverlust untersucht. Des Weiteren konnte die Inzidenz von großen und geringen Blutungsereignissen entsprechend den *Safety Criteria for Major and Minor Bleeding* (Tabelle 2) dokumentiert werden. Zusätzlich wurde die Inzidenz der klinisch symptomatischen Thrombosen unter der unterschiedlichen Thrombembolieprophylaxe verglichen.

Die unterschiedliche medikamentöse Antikoagulation zeigte sich in der vorliegenden Arbeit als unabhängiger Risikofaktor für die Menge des perioperativen Blutverlustes bei Patienten, die mit einer Knieendoprothese versorgt wurden. Hierbei wurden statistisch signifikante Differenzen zwischen den Medikamenten gefunden. In der Gruppe bei der die Thrombembolieprophylaxe mit Enoxaparin durchgeführt wurde, zeigte sich ein Blutverlust von \bar{x} 1,67 l gegenüber einem Blutverlust von \bar{x} 1,39 l bei der Gruppe, die mit Nadroparin behandelt wurden ($p = 0,008$). Auch zwischen Enoxaparin und der mit Dabigatranetexilat behandelten Gruppe, die einen Blutverlust von \bar{x} 1,34 l aufwies, wurden signifikante Unterschiede deutlich ($p = 0,001$). Als letzte statistisch signifikante Abweichung wurde der durchschnittliche Blutverlust der Gruppe, die mit Nadroparin behandelt wurde und \bar{x} 1,54 l Blut verlor, gegenüber der Dabigatranetexilat-Gruppe ermittelt ($p = 0,006$). Um einen erhöhten Blutverlust bei Patienten unter der Gabe von Nadroparin, bedingt durch die gewichtsadaptierte Dosierung, auszuschließen wurde deren Einfluss auf den perioperativen Blutverlust untersucht. Dieser ergab aber weder in der hüftendoprothetisch noch in der knieendoprothetisch versorgten Gruppe einen statistisch signifikanten Unterschied, was in Übereinstimmung mit der Arbeit von Blanchard et al. zu sehen ist [110].

Letztlich konnte mit dieser Untersuchung gezeigt werden, dass der durchschnittliche Blutverlust unter Thrombembolieprophylaxe mit Dabigatranetexilat bei Patienten, die eine Knieendoprothese erhielten am geringsten ausfiel.

Diese Ergebnisse können im unterschiedlichen Wirkmechanismus der verschiedenen Antikoagulantien begründet sein. Grundsätzlich muss man festhalten, dass niedermolekulare Heparine keine einheitliche Stoffgruppe darstellen. Auch die drei hier verwendeten Heparinmische (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin) unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur und damit in ihrem pharmakologischen Wirkungsprofil. Bedingt durch ihre unterschiedlichen Gewinnungsverfahren sind ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften verschieden, was auch den unterschiedlichen perioperativen Blutverlust erklären könnte [111; 112].

Nicht nur wegen der differenten chemischen Struktur, sondern auch wegen des anderen Angriffspunktes in der Gerinnungskaskade besitzt Dabigatranetexilat eine gewisse Sonderstellung gegenüber den anderen hier verwendeten Antikoagulantien.

Der eigentliche Wirkstoff Dabigatran geht eine kompetitive, reversible, direkte Bindung mit Thrombin ein und blockiert so dessen Wirkung, womit die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin gehemmt wird und damit das mögliche Auftreten einer Thrombose unterbunden wird. Eine weitere Besonderheit von Dabigatran ist, dass es neben im Plasma frei vorliegenden Thrombin auch fibrin gebundenes Thrombin hemmt, wodurch zusätzlich die durch Thrombin induzierte Thrombozytenaggregation verhindert wird. Dem gegenüber steht der Wirkungsmechanismus der NMH, die vor allem Antithrombin III (AT III) binden. Der durch diese Reaktion entstandene Komplex beschleunigt die Inaktivierung von bereits aktivierten Gerinnungsfaktoren um ein Vielfaches, wobei der stärkste Hemmeffekt auf den Faktor Xa entfällt. Diese unterschiedlichen Angriffspunkte in der Gerinnungskaskade könnten auch ein Erklärungsmodell für die Unterschiede bezüglich des perioperativen Blutverlustes liefern.

Die unterschiedliche Initialisierung der Medikamente könnte ebenfalls einen Einfluss auf den perioperativen Blutverlust haben. Die Initialisierung von Dabigatranetexilat wurde erst 1 – 4 Stunden postoperativ durchgeführt, die Prophylaxe mit den drei verschiedenen niedermolekularen Heparinen wurde bereits 12 Stunden vor der Operation begonnen.

Bei Patienten, die mit einer Hüftendoprothese versorgt wurden, war die unterschiedliche medikamentöse Antikoagulation kein unabhängiger Risikofaktor für die Menge des perioperativen Blutverlustes. Zwischen den verschiedenen Medikamenten konnten in dieser Gruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Eine Begründung weshalb keine statistisch signifikanten Differenzen in der hüftendoprothetisch versorgten Gruppe gezeigt werden konnte, konnte mit dieser Arbeit nicht näher erklärt werden. Blutungsereignisse entsprechend den *Safety Criteria for Major and Minor Bleeding* (Tabelle 2) konnten in der hüftendoprothetisch versorgten Gruppe insgesamt 323 große Blutungsereignisse in Form von verabreichten Blutkonserven (309 \approx 37,96 %) und postoperativen Blutungen (14 \approx 1,72 %) gezählt werden. Nur ein geringes Blutungsereignis (Hämatomrevision) wurde festgestellt.

In der aktuellen Literatur sind zum Teil unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Häufigkeit benötigter Bluttransfusionen nach Hüftendoprothesen zu finden. In einer 2009 publizierten Studie von Pedersen et al. erhielten ebenfalls 37 % der Patienten eine Bluttransfusion nach hüftendoprothetischer Versorgung [113]. Dagegen konnte in einer 2010 veröffentlichten Studie bei nur 29 % der Fälle die Notwendigkeit Blutkonserven zu verabreichen gezeigt werden [114].

In der knieendoprothetisch versorgten Gruppe konnten insgesamt nur 21 (\approx 7,66 %) große Blutungsereignisse in Form von Bluttransfusionen festgestellt werden. Dies ist im Vergleich zu anderen Studien relativ gering. In einer Arbeit von Spencer et al. war bei 58 % der Patienten, die eine K-TEP erhielten eine Transfusion notwendig [115].

Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse ist bedingt dadurch, dass es keine einheitlichen Regeln zur Gabe von Bluttransfusionen gibt, so dass verschiedene Kliniken unterschiedliche Regime haben nach denen entschieden wird, ob eine Transfusion überhaupt notwendig ist (z.B. postoperative HB-Kontrolle, Neuauftreten einer Tachykardie, Hypotension, orthostatische Dysregulation usw.).

4.2. Inzidenz thrombembolischer Ereignisse

Die Nebenhypothese der Arbeit über die Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen unter der Gabe der unterschiedlichen Antikoagulantien muss vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass es sich bei den erfassten thrombembolischen Komplikationen (TVT, LAE) nur um klinisch symptomatische Ereignisse handelte. Diese wurden ausschließlich bei klinischem Verdacht apparativ mittels Duplexsonographie bzw. mittels einer Thorax-Computertomographie geprüft (siehe auch 2.8.). Auf ein standardmäßig durchgeführtes sonographisches Screeningverfahren bei allen Patienten wurde verzichtet, da letztendlich nur symptomatische thrombembolische Ereignisse im klinischen Alltag eine Relevanz besitzen und möglichst frühzeitig eine adäquate Therapie benötigen.

Bei knieendoprothetisch versorgten Patienten fanden sich unter Dabigatranetixilat im Vergleich zu den etablierten Antithrombotika nicht mehr thrombembolische Ereignisse, jedoch ein statistisch signifikant geringerer Blutverlust. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Eriksson et al. zu sehen und entspricht den aktuellen Literaturangaben [13; 15].

In der hüftendoprothetisch versorgten Gruppe, bei der keine Unterschiede bezüglich des Blutverlustes gezeigt werden konnten, kam es allerdings signifikant häufiger zu thrombembolischen Ereignissen unter Dabigatranetixilat im Vergleich zu den anderen verwendeten Antikoagulantien. Dies steht im Gegensatz zu den aktuellen Literaturdaten von Eriksson et al. [13; 15; 116].

4.3. Einflussfaktoren auf den perioperativen Blutverlust

Eine große Anzahl an Studien hat eine Vielzahl von unterschiedlichen Einflussfaktoren auf den perioperativen Blutverlust untersucht. Hervorzuheben ist die Problematik, dass viele der unten genannten Studien unterschiedliche Faktoren untersucht haben bzw. sie mit andersartigen Methoden und Studiendesigns überprüft haben.

Ein entscheidender Faktor, der die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien limitiert, ist die Tatsache, dass die Operationen nicht alle vom gleichen Operateur durchgeführt wurden. Somit gibt es Unterschiede bezüglich des operativen Zugangsweges, der Operationstechnik, der operativen Erfahrung des Chirurgen und damit verbunden vor allem in der Operationszeit, welche einen relevanten Einfluss auf den perioperativen Blutverlust hat.

Des Weiteren begrenzt die große Anzahl der vielfältigen Einflussfaktoren die Studienanzahl zu einzelnen Faktoren und macht somit eine differenzierte Betrachtung und Vergleichbarkeit dieser schwierig.

In dieser Arbeit wurden die Operationsindikation (primäre vs. sekundäre Arthrose), die Operationsdauer nach Geschlecht und Antikoagulans, die Einteilung nach der ASA-Klassifikation, das gewählte Narkoseverfahren sowie der Einfluss des Alters untersucht.

Mögliche Einflussfaktoren wie das Geschlecht, das Körpergewicht, die Körpergröße und damit verbunden der BMI wurden nicht in dieser Arbeit berücksichtigt, da sie bereits in den beiden Formeln (Gleichung I/II) zur Berechnung des Gesamtblutvolumens bzw. des perioperativen Blutverlustes verwendet wurden.

Die Indikationen (Hüfte: prim. Arthrose, FKN, Dysplasie-Koxarthrose; Knie: prim. und sek. Arthrose), die zu einer hüftendoprothetischen oder knieendoprothetischen Versorgung der Patienten führten, zeigten keine Unterschiede bezüglich des Blutverlustes. Dies steht im Gegensatz zu der 2005 publizierten Arbeit von Charrois et al., welche signifikante Unterschiede im perioperativen Blutverlust zwischen den verschiedenen Krankheitsentitäten bezüglich der Coxarthrose (prim. Arthrose, FKN, RA, rapidly destructive degenerative disease) nachweisen konnten [117]. Prasad et al. untersuchte 2006 den unterschiedlichen Blutverlust bei Patienten, die entweder eine primäre Gonarthrose oder eine rheumatoide Arthritis aufwiesen. Diese Studie zeigte dagegen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Blutverlustes und entspricht damit unseren Ergebnissen [107].

Einen relevanten Einfluss auf den perioperativen Blutverlust hat nach unseren Ergebnissen die Operationsdauer. Hier konnten wir sowohl in der hüftendoprothetisch als auch knieendoprothetisch versorgten Gruppe ein $p < 0.001$ ermitteln (H-TEP: $R = 0.129$, K-TEP: $R = 0.225$). Um diesen Punkt genauer differenzieren zu können, betrachteten wir den Einfluss des Geschlechts auf die benötigte Operationszeit und damit auch einen indirekten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Blutverlust. In diesem Fall zeigte sich allerdings in beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Operationszeit zwischen Männern und Frauen. Dies entspricht den 2004 von Pola et al. und den 2009 veröffentlichten Ergebnissen von Bell et al., die beide zeigen konnten, dass das Geschlecht allein keinen Einfluss auf den perioperativen Blutverlust hat [118; 119]. Allerdings konnte in einer 2007 publizierten Studie von Prasad et al., der den geschlechtsabhängigen Blutverlust bei Knieendoprothesen betrachtete, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden ($p = 0.001$) [107].

Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte die nicht Berücksichtigung des *hidden blood loss* in der Arbeit von Prasad et al. sein, der insgesamt eine erhebliche Menge des verlorenen Blutvolumens darstellt (ca. 25 – 50 %) und somit großen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte [105]. Auch die weitere Differenzierung der beiden Gruppen (H-TEP, K-TEP) nach Geschlecht und Antikoagulation zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Operationszeit in unserer Arbeit.

Als weiteren Einflussfaktor auf den perioperativen Blutverlust untersuchten wir die unterschiedlichen Narkoseformen (ITN, Spinalanästhesie, Kombinationsverfahren). Hierbei zeigte sich bei Patienten, die eine Knieendoprothese erhielten, kein statistisch signifikanter Unterschied im gemessenen Blutverlust, was in Übereinstimmung mit einem 2009 veröffentlichten Review von Macfarlane et al. zu sehen ist. Dieses beschreibt das Outcome von

Knieendoprothesen-Implantationen nach Regionalanästhesie bzw. Allgemeinanästhesie. Als Parameter des Reviews, mit 28 Studien und insgesamt 1538 Patienten, diente unter anderem der perioperative Blutverlust, welcher auch in dieser Studie nicht statistisch signifikant durch das gewählte Narkoseverfahren beeinflusst wird [120].

Bei Patienten, die eine Hüftendoprothese erhielten, konnten wir einen Einfluss der Narkoseform auf den perioperativen Blutverlust feststellen. Patienten die eine Intubationsnarkose erhielten verlieren demzufolge signifikant mehr Blut als Patienten unter Spinalanästhesie. Dies entspricht den Ergebnissen einer 2004 veröffentlichten Arbeit von Indelli et al., die ebenfalls den Einfluss der Regionalanästhesie im Vergleich zur Intubationsnarkose bei hüftprothetischer Versorgung untersuchten [121]. Dieses Ergebnis konnte 2007 von Mauerer et al. bestätigt werden. In dieser Arbeit wurde ebenfalls der Vorteil der Spinalanästhesie gegenüber der Vollnarkose bezüglich des Blutverlustes bei H-TEP-Implantationen deutlich [122].

Auch die Einteilung nach der ASA-Klassifikation wurde von uns als möglicher Risikofaktor für den perioperativen Blutverlust untersucht. Hierbei zeigte sich weder in der hüftendoprothetisch noch in der knieendoprothetisch versorgten Gruppe ein Unterschied.

Als weiteren möglichen Risikofaktor für einen größeren perioperativen Blutverlust wurde von uns das Alter der Patienten untersucht. Hierbei zeigten sich, ebenfalls in beiden Gruppen, keine Unterschiede bezüglich des Blutverlustes. Dieses Ergebnis deckt sich mit der 2004 publizierte Arbeit von Pola et al. . In dieser konnte gezeigt werden, dass das Alter des Patienten isoliert betrachtet keinen Einfluss auf den perioperativen Blutverlust hat [123].

In der aktuellen Literatur finden sich einige weitere Untersuchungen zu möglichen Risikofaktoren des perioperativen Blutverlustes in der Endoprothetik.

Der Body-Mass-Index scheint nach Studien von Pola et al. und Prasad et al., sowohl in der Hüftendoprothetik als auch in der Knieendoprothetik, keinen Einfluss auf den Blutverlust zu haben [107; 118]. Diese Erkenntnis steht allerdings im Widerspruch zu einer ebenfalls 2004 veröffentlichten Studie, die einen Zusammenhang zwischen dem Blutverlust und dem BMI nachweisen konnte ($p < 0.5$) [123].

Ein weiterer häufig untersuchter Einflussfaktor in der Knieendoprothetik ist die Nutzung einer Blutsperrung bzw. die Entscheidung über den besten Zeitpunkt ihrer Öffnung ist. Bell et al. untersuchten in ihrer Studie mit 1642 Patienten unter anderem den Einfluss der Blutsperrung auf den perioperativen Blutverlust bei knieendoprothetisch versorgten Patienten. Ergebnis ihrer Arbeit war, dass die intraoperative Öffnung der Blutsperrung zu einer statistisch signifikant geringeren Senkung des HB-Wertes führt als die Öffnung nach Wundverschluss ($p = 0.005$)

[119]. Grund dafür könnte die bessere intraoperative Blutstillung durch den Operateur sein. Dies entspricht auch den Ergebnissen einer 2007 publizierten Arbeit von Prasad et al., die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg des perioperativen Blutverlustes und der Zeit der Blutsperre zeigen konnten ($p = 0.001$) [107]. Dagegen konnte in einer ebenfalls 2007 veröffentlichten Metaanalyse gezeigt werden, dass das frühe Eröffnen der Blutsperre zu einem erhöhten Blutverlust gegenüber dem Eröffnen nach Wundverschluss führt. Der gemessene Blutverlust in der Gruppe in der die Blutsperre intraoperativ geöffnet wurde lag bei \bar{x} 930,6 ml wohingegen der Blutverlust in der Vergleichsgruppe nur bei \bar{x} 740,3 ml lag [124].

Auch die Verwendung einer Redondrainage gilt als möglicher Einflussfaktor auf den perioperativen Blutverlust. Esler und Blakeway zeigten in ihrer Studie, dass Patienten die eine Drainage nach Versorgung mit einer zementierten K-TEP erhielten, einen statistisch signifikant höheren Blutverlust hatten als Patienten die keinen Redon erhielten (mit Drainage: \bar{x} 568 ml; ohne Drainage: \bar{x} 119 ml) [125]. Dagegen wurde in der Arbeit von Mengal et al. deutlich, dass hüftendoprothetisch versorgte Patienten mit oder ohne Drainage keine Unterschiede bezüglich des Blutverlustes aufwiesen (ohne Drainage: 1766 ml, mit Drainage: 1942 ml). Bei Patienten die knieendoprothetisch versorgt wurden zeigte sich dagegen ein signifikant höherer Blutverlust ohne Drainage gegenüber Patienten mit Drainage (1983 ml vs. 1590 ml) [126]. In einer 2004 veröffentlichten Studie zeigte sich dagegen, dass Patienten die eine passive, intraartikuläre Wunddrainage erhielten im Vergleich zu keiner bzw. drei aktiven Wunddrainagen einen geringeren Blutverlust und eine reduzierte Häufigkeit von benötigten Bluttransfusionen hatten [127].

Als weiteren potenziellen Risikofaktor für einen erhöhten perioperativen Blutverlust wurden die vom Operateur gewählten Zugangswege untereinander verglichen. In einer 2010 veröffentlichten Arbeit von Lee et al. wurden die zwei Standardzugangswege (medialer parapatellarer Zugang vs. Midvastus-Zugang) für eine Knieendoprothesen-Implantation verglichen. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit unterschiedlichen Zugangswegen keinen Unterschied bezüglich des Blutverlustes aufwiesen [128].

Sun et al. verglichen in ihrer 2009 publizierten Studie den konventionellen posterolateralen Zugang mit dem minimalinvasiven Zugang bei Patienten die eine Hüftendoprothese erhielten. Sie kamen unter anderem zu dem Ergebnis, dass die minimalinvasive Technik zu geringerem perioperativem Blutverlusten, weniger Blut in den Drainagen und zu selteneren Bluttransfusionen führt ($p < 0,005$) [129].

Als letzten häufig diskutierten Einflussfaktor bezüglich des perioperativen Blutverlustes wird die gewählte Verankerungstechnik (zementiert, zementfrei, Hybrid-Technik) in der Endoprothetik

gesehen. In einer Studie von Mylod et al. wurde der Blutverlust zwischen zementierten und unzementierten K-TEPs untersucht. Hierbei stellten die Autoren fest, dass sowohl der intraoperative als auch der postoperative Blutverlust bei Patienten mit einer nicht zementierten Prothese signifikant höher gegenüber der zementierten Gruppe war [130]. Ishii und Matsuda verglichen in ihrer 2005 publizierte Studie zementfreie versus in Hybrid-Technik verankerte K-TEPs und kamen zu keiner statistisch signifikanten Differenz in Bezug auf den perioperativen Blutverlust. Dieser betrug in der Gruppe mit zementfreier Verankerungstechnik \bar{x} 731 \pm 331 ml. Damit war dieser nahezu genauso hoch wie in der Gruppe der in Hybrid-Technik versorgten Patienten, und wurde mit \bar{x} 731 \pm 288 ml angegeben [131]. Diese Unterschiede konnten wir nicht zeigen, da identische Verfahren in beiden Gruppen durchgeführt wurden.

4.4. Limitationen der Arbeit

Die Arbeit wurde als eine retrospektive kontrollierte Kohortenstudie durchgeführt, welche grundsätzlich eine nicht-interventionelle Studie ist und somit im Allgemeinen eine geringere Aussagekraft gegenüber einem prospektiven Studiendesign hat.

Eines der wesentlichen Probleme, wodurch sich die Limitation der erhaltenen Ergebnisse begründen lässt, besteht darin, dass die operative Versorgung der Patienten (mit einer K- bzw. H-TEP) durch unterschiedliche Operateure durchgeführt wurde. Dies kann zur Folge haben, dass, bedingt durch die unterschiedliche Operationstechnik wie beispielsweise dem gewählten Zugangsweg oder der intraoperativen Blutstillung, auch Unterschiede bezüglich des perioperativen Blutverlustes auftreten. Nicht zuletzt korreliert auch die Erfahrung des einzelnen Operateurs mit der Operationsdauer und damit ebenfalls mit dem perioperativen Blutverlust des Patienten.

Als weiteren Kritikpunkt an der angewandten Methodik, welcher die Ergebnisse der Arbeit limitiert, kann die Verwendung unterschiedlicher Implantate, sowohl bei Patienten die sich mit einer Hüftendoprothese als auch bei Patienten die sich mit einer Knieendoprothese versorgen ließen, aufgeführt werden. Diesbezüglich muss man allerdings anmerken, dass eine weitere Aufspaltung in unterschiedliche Subgruppen bezüglich des verwendeten Implantates zu statistisch nicht mehr sinnvoll auswertbaren Gruppengrößen geführt hätte.

Auch die Methodik der Bestimmung des perioperativen Blutverlustes ist limitiert. Allerdings muss hierbei deutlich gemacht werden, dass mit der Anwendung der oben beschriebenen Gleichungen (Gleichung I/II) ein möglichst objektives und genaues Verfahren zur Bestimmung

des Blutverlustes angewandt wurde, und die Problematik der Nichtberücksichtigung des *hidden blood loss* im wesentlichen verhindert werden konnte. Dies steht im Gegensatz zu vielen anderen Studien, die oftmals nur eine einfache Summation des intraoperativen Blutverlustes (Blut im Sauger) zusammen mit der postoperativ in der Drainage gesammelten Menge an Blut durchgeführt haben.

Des Weiteren ist auch der Bias der Operationsdauer eine Limitation der Arbeit. Diese wurde wie oben beschrieben zum einen durch den Operateur selbst beeinflusst zum anderen möglicherweise aber auch durch die Genese der Arthrose (primär/sekundär). Damit können oftmals Unterschiede bezüglich des Schwierigkeitsgrades der Operation bedingt sein und dies wiederum eine mögliche Begründung für eine verlängerte Operationszeit erklären. Das Gleiche gilt für Patienten, die eine ausgeprägte Adipositas oder auch Achsenfehlstellung aufweisen und sich dadurch schwieriger versorgen lassen, was ebenfalls zu einer Verlängerung der benötigten Operationszeit führen kann.

Des Weiteren ist der Bias des Narkoseverfahrens nicht zu vergessen, welches in unserer Studie vom behandelnden Anästhesisten festgelegt wurde und seinerseits vor allem vom physischen Zustand des Patienten (ASA-Klassifikation, BMI, spezielle Vorerkrankungen usw.) abhängig ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass, bedingt durch die Vielzahl unterschiedlicher Einflussfaktoren und der eingeschränkten Möglichkeit den perioperativen Blutverlust bei K- und H-TEPs zu messen, weitere Studien mit einem standardisierten Verfahren zur Ermittlung des Blutverlustes nötig sind um die Vergleichbarkeit der einzelnen Faktoren zu verbessern.

Außerdem sollte die statistisch signifikant erhöhte Thrombose rate unter Dabigatranetixilat bei hüftendoprothetisch versorgten Patienten, die sich bei uns im Gegensatz zu allen anderen Untersuchungen fand, durch weitere Studien mit einem prospektiv randomisierten Design überprüft werden.

5. Zusammenfassung

Thrombembolische Ereignisse und deren Folgen zählen auch heute noch zu den gefürchteten postoperativen Komplikationen in der orthopädischen Chirurgie. Vor allem in der Knie- und Hüftgelenksendoprothetik (Hochrisikogruppe für thrombembolische Ereignisse) stellt diese Problematik eine besondere Rolle dar.

Mit dem Medikament Dabigatranetexilat (Pradaxa[®]), welches im Frühjahr 2008 zur postoperativen Thromboseprophylaxe bei Knie- und Hüftgelenksendoprothesen zugelassen wurde, bekam die derzeitige Standardtherapie mit niedermolekularen Heparinen eine mögliche Alternative.

In der vorliegenden Arbeit sollte erstmalig gezeigt werden, dass unter Thrombembolieprophylaxe mit Dabigatranetexilat kein höherer Gesamtblutverlust als unter Gabe eines der verwendeten niedermolekularen Heparinen (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) auftritt. Des Weiteren sollten zum einen die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse zwischen den Medikamenten verglichen, zum anderen mögliche Einflussfaktoren auf den perioperativen Blutverlust bestimmt werden.

Insgesamt wurden die Daten von 1399 Patienten, die entweder mit einer primären Knie- oder Hüftendoprothese in der Orthopädischen Klinik der Charité versorgt wurden, untersucht und verglichen.

Um den perioperativen Blutverlust bestimmen zu können wurden von allen Patienten die Körpergröße, das Körpergewicht, der präoperative Hämatokrit und der Hämatokrit am ersten postoperativen Tag ermittelt. Mit Hilfe der Formel nach Nadler konnten wir zunächst das Gesamtblutvolumen eines Patienten berechnen. Um daraus den perioperativen Blutverlust ermitteln zu können, nutzten wir die Gleichung ($V = EBV \times \ln Hct_0/Hct_1$), die den Zusammenhang zwischen chirurgischem Blutverlust und der unter isovolämischer Hämodilution entstehenden Anämie beschreibt. Darüber hinaus wurden die klinisch symptomatischen thrombembolischen Ereignisse (TVT, LAE) eruiert und deren Inzidenz bezüglich der Antikoagulantien verglichen. Zusätzlich wurden mögliche Einflussfaktoren auf den perioperativen Blutverlust (OP-Indikation, OP-Dauer, Narkoseverfahren, ASA-Klassifikation, Alter) untersucht.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir feststellen, dass bei Patienten die knieendoprothetisch versorgt wurden, der durchschnittliche perioperative Blutverlust unter Dabigatranetexilat am geringsten ausfiel. Weiter stellte sich die Intubationsnarkose bei hüftendoprothetisch versorgten Patienten als unabhängiger Risikofaktor für einen erhöhten Blutverlust dar.

Zusätzlich zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von thrombembolischen Ereignissen bei Patienten, die eine H-TEP unter Dabigatranetexilat erhielten.

Abschließend ist festzuhalten, dass Dabigatranetexilat (Pradaxa[®]) verschiedene Vorteile wie die orale Verabreichung, das nicht Auftreten einer HIT I/II, kein notwendiges Monitoring und eine gewichtsunabhängige, fixe Dosierung gegenüber der derzeitigen Standardtherapie mit niedermolekularen Heparinen bietet. Als weiteren Vorteil zeigte sich in unserer Arbeit ein signifikant geringerer Blutverlust bei Patienten, die knieendoprothetisch versorgt wurden.

Trotzdem sind nach unseren Ergebnissen, mit einer erhöhten Inzidenz thrombembolischer Ereignisse, weitere Studien bezüglich des Sicherheitsprofils von Dabigatranetexilat zur Thromboprophylaxe in der Knie- und Hüftendoprothetik notwendig.

6. Abbildungsverzeichnis:

- Abbildung 1: Primäre Hämostase (Blutstillung durch Thrombozyten) Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos Taschenatlas Physiologie; 7. vollst. überarb. Aufl. 2007.12
- Abbildung 2: Sekundäre Hämostase (exogener und endogener Weg); Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos Taschenatlas Physiologie; 7. vollst. überarb. Aufl. 2007.14
- Abbildung 3: Inhibitoren des Gerinnungssystems; C. Fahlke, W. Linke, B. Raßler, R. Wiesner; Taschenatlas Physiologie; 1. Aufl. 2008.17
- Abbildung 4: Das fibrinolytische System; C. Fahlke, W. Linke, B. Raßler, R. Wiesner; Taschenatlas Physiologie; 1. Aufl. 2008.18
- Abbildung 5: Heparin. In: www.wikipedia.de. Stand: 30.05.2010.
URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Hauptseite>; (letzter Abruf am 30.05.2010).20
- Abbildung 6: Dabigatranetexilat und Dabigatran. aus Pradaxa® Produktmonographie (Boehringer Ingelheim) Seite 19/20. Stand: März 2008.24

7. Literaturverzeichnis

1. Sudhoff K. Geschichte der Medizin. Berlin: Karger 1922; 381-6.
2. Hunter J. Observations on the inflammation of the internal coats of veins. Trans Soc Improv Med Chir Knowl 1793; 1: 18-26.
3. Haeser H. Lehrbuch der Geschichte der Medizin und der Volkskrankheiten. Jena: Mauke 1845; 375-6, 495-500.
4. Schmidt AG. Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen in den eiweissartigen thierischen Körperflüssigkeiten. Dorpat: Matthiesen 1877.
5. Fischer H. Eine neue Therapie der Phlebitis. Med Klin 1910; 30:1172-5.
6. Läden A. Über Thromboektomie bei Venenthrombose und Arteriospasmus. Zbl Chir 1937; 64:961-8.
7. Fontaine R, Mandel P, Apprill G. Contribution à l'étude bio-chimique des phlébites et à leur traitement chirurgical. Med Acad Chir 1947; 73:663-70.
8. Lennander KG. Ueber die Möglichkeit, Thrombose in den Venen der unteren Extremitäten nach Operation zu verhüten, nach denen längeres Still-Liegen nöthig ist. Centralbl Chir 1899; 19:553-60.
9. Choay J. Structure and activity of heparin and its fragments: an overview. Semin Thromb Hemost. 1989;15(4):359–364.
10. Choay J, Lormeau JC, Petitou M, Sinaÿ P, Fareed J. Structural studies on a biologically active hexasaccharide obtained from heparin. Ann NY Acad Sci. 1981; 370:644–649.

11. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Lassen MR, Mouret P et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost.* 2003 Dec;1(12):2490-6.
12. Testa L, Andreotti F, Biondi Zoccai GG, Burzotta F, Bellocchi F, Crea F. Ximelagatran/melagatran against conventional anticoagulation: a meta-analysis based on 22,639 patients. *Int J Cardiol.* 2007 Nov 15;122(2):117-24.
13. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007 Sep 15;370(9591):949-56.
14. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):77-85.
15. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007 Nov;5(11):2178-85.
16. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:338-400.
17. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381-453.
18. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331:1601-6.

19. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch Intern Med* 1998;158: 873-8.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Venous thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. London: NICE; 2007.
21. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98:756-764.
22. Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN, Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2005; 93:236.
23. Stain M, Schonauer V, Minar E et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2671.
24. Dobesh PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(8):943-53.
25. House of Commons Health Select Committee, 2005.
26. Encke A, Haas S, Sauerland S et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). *Vasa Supplementum* 2009; 76:1-131.
27. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:204-233.

28. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2009; 133:160-198.
29. Stern SH, Wixson RL, O'Connor D. Evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin and warfarin for prevention of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2000; 15:153–8.
30. Novotný J, Konvicková L. Heparin-induced thrombocytopenia. *Vnitr Lek.* 1998; 44(5):282-7.
31. Mendez J, Sanchis ME, de la Fuente R et al. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparin. *Allergy* 1998; 53:999–1003.
32. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: A pooled analysis of three trials. *Thromb Res.* 2010 May 14.
33. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(11):1354-73.
34. Ikawa M, Stahmann MA, Link KP. Studies on 4-hydroxycoumarin. V. The condensation of α,β -unsaturated ketones with 4 hydroxycoumarin. *J Am Chem Soc* 1944; 66: 902-6.
35. Deitelzweig SB, McKean SC, Amin AN, Brotman DJ, Jaffer AK, Spyropoulos AC. Prevention of venous thromboembolism in the orthopedic surgery patient. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75 Suppl 3:27-36.
36. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2009. 17. Auflage 2008.

37. Denas G, Marzot F, Offelli P, Stendardo A, Cucchini U, Russo R et al. Effectiveness and safety of a management protocol to correct over-anticoagulation with oral J Thromb Thrombolysis. 2009 Apr;27(3):340-7.
38. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4(1):43-55.
39. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on clinical investigation of medical products for prophylaxis of intra- and postoperative venous thromboembolic risk. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2000.
40. Bergqvist D. Bleeding profiles of anticoagulants, including the novel oral direct thrombin inhibitor ximelagatran: definitions, incidence and management. Eur J Haematol. 2004; 73(4):227-42.
41. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty. 2009; 24(1):1-9.
42. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. BMJ 1994; 308:235-46.
43. Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomised clinical trials. Lancet 1986; II:143-6.
44. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med 1988; 318:1162-73.

45. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83:14-9.
46. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003679.
47. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, Baigent C. Towards evidence based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-94.
48. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82:795-800.
49. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001217.
50. Collins R, Yusuf S, Scrimgeour A, Peto R. Substantial reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162-73.
51. Lindahl U, Bäckström G, Thunberg L. The antithrombin-binding sequence in heparin. Identification of an essential 6-O-sulfate group. *J Biol Chem*. 1983; 258(16):9826-30.
52. Lindahl U, Kjellén L. Heparin or heparan sulfate--what is the difference? *Thromb Haemost*. 1991; 66(1):44-8.
53. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med*. 1991; 324(22):1565-74.

54. Samama MM, Gerotziafas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26 Suppl 1:31-8.
55. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337(10):688-98.
56. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. In: www.fachinfo.de. Stand: 09.06.2010. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep> (letzter Abruf am 09.06.2010).
57. Wiene W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2007; 98(1):155-62.
58. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med.* 2005; 353(10):1028-40.
59. Stief TW. Kallikrein activates prothrombin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008; 14(1):97-98.
60. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009.
61. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(3):292-303.
62. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45(5):555-63.
63. Pradaxa® Summary of Product Characteristics. März 2008

64. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008; 36(2):386-99.
65. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005; 115(12):3378-84.
66. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS): BQS-Bundesauswertung 2008 Hüft-Endoprothesen-Erstimplantation. In: www.bqs-outcome.de. Stand: 15.03.2009. URL: http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/hueft_endo_erst (letzter Abruf am 30.05.2010)
67. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS): BQS-Bundesauswertung 2008 Knie-Endoprothesen-Erstimplantation. In: www.bqs-outcome.de. Stand: 15.03.2009. URL: http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/knie_tep_erst (letzter Abruf am 30.05.2010)
68. Mylod AG Jr, France MP, Muser DE, Parsons JR. Perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. A comparison of procedures performed with and without cementing. *J Bone Joint Surg Am.* 1990; 72(7):1010-2.
69. Lemos MJ, Healy WL. Blood transfusion in orthopaedic operations. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78(8):1260-70.
70. Knight JL, Sherer D, Guo J. Blood transfusion strategies for total knee arthroplasty: minimizing autologous blood wastage, risk of homologous blood transfusion, and transfusion cost. *J Arthroplasty.* 1998; 13(1):70-6.
71. Spence RK. Anemia in the patient undergoing surgery and the transfusion decision. A review. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; (357):19-29.
72. Miller RD, von Ehrenburg W. Controversies in transfusion medicine: indications for autologous and allogeneic transfusion should be the same: con. *Transfusion.* 1995; 35(5):450-2.

73. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong M, Caglioti S, Wright DJ, et al. for the Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *NEJM* 2004;351:760–8.
74. Fopp M, Wernli M. Sicherheit der Bluttransfusion heute. *Schweiz Med Forum* 2006;6:139–144.
75. Serious Hazards of Transfusion (SHOT): Annual Report 2008. In: www.shotuk.org/home/. Stand: Juni 2009. <http://www.shotuk.org/shot-reports/shot-reports-and-summaries-2008/> (letzter Abruf am 30.05.2010)
76. Linden JV. Errors in transfusion medicine. Scope of the problem. *Arch Pathol Lab Med*. 1999; 123(7):563-5.
77. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 95-116.
78. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline (SIGN Pub. No. 62). Edinburgh: SIGN; 2002.
79. Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 135:858-69.
80. Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion* 1997; 37(10):1070-4.
81. Khanna A, Gougoulis N, Longo UG, Maffulli N. Minimally invasive total knee arthroplasty: a systematic review. *Orthop Clin North Am*. 2009; 40(4):479-89.
82. Rosencher N, Bellamy L, Chabbouh T, Arnaout L, Ozier Y. Blood conservation approaches in orthopedic surgery. *Transfus Clin Biol*. 2008 ; 15(5):294-302.

83. Moonen AF, Neal TD, Pilot P. Peri-operative blood management in elective orthopaedic surgery. A critical review of the literature. *Injury*. 2006; 37 Suppl 5:S11-6.
84. Callaghan JJ, O'Rourke MR, Liu SS. Blood management: issues and options. *J Arthroplasty*. 2005; 20(4 Suppl 2):51-4.
85. Ausset S, Donat N, Foisseau V, Cirodde A, Clavier B, Auroy Y. Risk analysis of postoperative anemia through biological databases querying. *Transfus Clin Biol*. 2008; 15(4):168-73.
86. Biscopig J, Bein G. Kongressbericht: Kritische Indikationsstellung beim Einsatz von Blutprodukten im klinischen Alltag. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 Apr;100(14):A 929-A 932.
87. Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Revision 2002. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;49:A3359-A3362.
88. Madjdpour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR. Perioperative Bluttransfusion. Nutzen, Risiken und Richtlinien. *Anaesthesist* 2005; 54(1):67-80.
89. Spohr F, Bottiger BW. Fremdblut sparende Massnahmen. *Anaesthesist* 2002; 51(3):221-33.
90. Lorentz A, Gasteiger P, Osswald PM. Berechnung des zulässigen Blutverlustes vor Transfusion mit einem programmierbaren Taschenrechner. *Anaesthesist* 1987; 36(6):306-12.
91. Hurle R, Poma R, Maffezzini M et al. A simple mathematical approach to calculate blood loss in radical prostatectomy. *Urol Int* 2004; 72(2):135-9.
92. Nelson CL, Fontenot HJ, Flahiff C, Stewart J. An algorithm to optimize perioperative blood management in surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1998; (357):36-42.

93. McCullough TC, Roth JV, Ginsberg PC, Harkaway RC. Estimated blood loss underestimates calculated blood loss during radical retropubic prostatectomy. *Urol Int* 2004; 72(1):13-6.
94. Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg* 2003; 97(3):671-9.
95. Bourke DL, Smith TC. Estimating allowable hemodilution. *Anesthesiology* 1974; 41(6):609-12.
96. Brecher ME, Rosenfeld M. Mathematical and computer modeling of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1994; 34(2):176-9.
97. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts--blood conservation. *N Engl J Med* 1999; 340(7):525-33.
98. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology* 1983; 58(3):277-80.
99. Hay SN, Monk TG, Brecher ME. Intraoperative blood salvage: a mathematical perspective. *Transfusion* 2002; 42(4):451-5.
100. Waters JH, Lee JS, Karafa MT. A mathematical model of cell salvage compared and combined with normovolemic hemodilution. *Transfusion* 2004; 44(10):1412-6.
101. Orth VH, Rehm M, Haller M, Thiel M, Finsterer U. Die Messung des Blutvolumens – akuteller Stand. *Anaesthesist* 2001; 50(8):562-8.
102. Hahn RG. Estimating allowable blood loss with correction for variations in blood volume. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33(6):508-12.
103. Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 51:224-32.

104. Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 May;86(4):561-5.
105. Sehat KR, Evans RL, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty?. Correct blood loss Knee management should take hidden loss into account. 2000 Jul 1;7(3):151-155.
106. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop.* 2007 Feb;31(1):39-44.
107. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology.* 1983 Mar;58(3):277-80.
108. Chang CW, Wu PT, Yang CY. Blood loss after minimally invasive total knee arthroplasty: effects of imageless navigation. *Kaohsiung J Med Sci.* 2010 May;26(5):237-43.
109. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br.* 1999 Jul;81(4):654-9.
110. Andrassy K, Eschenfelder V. Are the pharmacokinetic parameters of low molecular weight heparins predictive of their clinical efficacy? *Thromb Res.* 1996;81(2 Suppl):S29-38.
111. Samama MM, Gerotziakas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26 Suppl 1:31-8.
112. Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S, Møller B, Johnsen SP. Transfusion practice in total hip arthroplasty in Danish departments of orthopaedic surgery. *Ugeskr Laeger.* 2009 Mar 16;171(12):973-7.

113. Vuille-Lessard E, Boudreault D, Girard F, Ruel M, Chagnon M, Hardy JF. Red blood cell transfusion practice in elective orthopedic surgery: a multicenter cohort study. *Transfusion*. 2010 May 18.
114. Spencer J, Thomas SR, Yardy G, Mukundan C, Barrington R. Are we overusing blood transfusing after elective joint replacement? a simple method to reduce the use of a scarce resource. *Ann R Coll Surg Engl*. 2005 Jan;87(1):28-30.
115. Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K-antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;4:CD005981.
116. Charrois O, Kahwaji A, Gagnaire AL, Courpied JP. [Variables influencing bleeding during total hip arthroplasty] *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2005 Apr;91(2):132-6.
117. Pola E, Papaleo P, Santoliquido A, Gasparini G, Aulisa L, De Santis E. Clinical factors associated with an increased risk of perioperative blood transfusion in nonanemic patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Jan;86-A(1):57-61.
118. Bell TH, Berta D, Ralley F, Macdonald SJ, McCalden RW, Bourne RB et al. Factors affecting perioperative blood loss and transfusion rates in primary total joint arthroplasty: a prospective analysis of 1642 patients. *Can J Surg*. 2009 Aug;52(4):295-301.
119. Macfarlane AJ, Prasad GA, Chan VW, Brull R. Does regional anesthesia improve outcome after total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Sep;467(9):2379-402.
120. Indelli PF, Grant SA, Nielsen K, Vail TP. Regional anesthesia in hip surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Dec;441:250-5.
121. Maurer SG, Chen AL, Hiebert R, Pereira GC, Di Cesare PE. Comparison of outcomes of using spinal versus general anesthesia in total hip arthroplasty. *Am J Orthop* 2007 Jul;36(7):E101-6.

122. Jibodh SR, Gurkan I, Wenz JF. In-hospital outcome and resource use in hip arthroplasty: influence of body mass. *Orthopedics*. 2004 Jun;27(6):594-601.
123. Rama KR, Apsingi S, Poovali S, Jetti A. Timing of tourniquet release in knee arthroplasty. Meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Apr;89(4):699-705.
124. Esler CN, Blakeway C, Fiddian NJ. The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Mar;85(2):215-7.
125. Mengal B, Aebi J, Rodriguez A, Lemaire R. A prospective randomized study of wound drainage versus non-drainage in primary total hip or knee arthroplasty. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2001 Feb 1;87(1):29-39.
126. Martin A, Prenn M, Spiegel T, Sukopp C, von Stempel A. Relevance of wound drainage in total knee arthroplasty--a prospective comparative study. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2004 Jan-Feb;142(1):46-50.
127. Lee DH, Choi J, Nha KW, Kim HJ, Han SB. No difference in early functional outcomes for mini-midvastus and limited medial parapatellar approaches in navigation-assisted total knee arthroplasty: a prospective randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Apr 14.
128. Sun S, Wang S, Zhao L, Wang X. Comparative study of posterolateral conventional and minimally invasive total hip arthroplasty. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2009 Jun;23(6):641-3.
129. Mylod AG Jr, France MP, Muser DE, Parsons JR. Perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. A comparison of procedures performed with and without cementing. *J Bone Joint Surg Am*. 1990 Aug;72(7):1010-2.

130. Ishii Y, Matsuda Y. Effect of the timing of tourniquet release on perioperative blood loss associated with cementless total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty*. 2005 Dec;20(8):977-83.

8. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Sebastian Hardt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Einfluss unterschiedlicher Antikoagulantien auf den perioperativen Blutverlust nach primärer Hüft- oder Knieendoprothesenimplantation* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 25.07.2010

Unterschrift

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

10. Danksagung

Hiermit möchte ich mich für die sehr gute Zusammenarbeit bei meinen beiden Betreuern Herrn Privatdozent Dr. med. Georg Matziolis und Frau Dr. Dörte Matziolis bedanken. Zunächst einmal dafür, dass sie mir überhaupt die Möglichkeit gegeben haben diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen. Zusätzlich aber auch, für die hervorragende Betreuung, die vielen wertvollen Anregungen und die stete Hilfsbereitschaft während der ganzen Zeit.

Für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung während meines gesamten Studiums möchte ich mich ebenfalls ganz besonders herzlich bei meinen Eltern bedanken, ohne die das alles so nicht möglich gewesen wäre.

Als letztes möchte ich mich bei meiner Freundin, Conny Meurer, bedanken, die mir in den letzten Jahren immer den Rücken frei gehalten hat und mich während all der Prüfungsphasen und der Zeit der Dissertation jederzeit und so gut sie konnte unterstützt hat.