

Aus dem Institut für Chirurgie und Unfallchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ergebnisse der Thromboembolieprophylaxe bei stationär und ambulant behandelten Patienten der Chirurgie und Unfallchirurgie / Orthopädie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johannes Tummuseit
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Y. M-Goudarzi

2. Prof. Dr. med. T. Mittlmeier

3. Priv.-Doz- Dr. med. Kayser

Datum der Promotion: 14.06.2009

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	7
1.1. HISTORISCHER ÜBERBLICK.....	8
1.2. HÄMOSTASE: PHYSIOLOGIE & PATHOPHYSIOLOGIE.....	9
1.2.1. Primäre Hämostase - Thrombozytenaggregation.....	9
1.2.2. Sekundäre Hämostase - plasmatisches Gerinnungssystem.....	9
1.2.3. Exogenes Gerinnungssystem.....	10
1.2.4. Endogenes Gerinnungssystem.....	10
1.2.5. Die gemeinsame Endstrecke des Gerinnungssystems.....	10
1.2.6. Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems.....	11
1.2.7. Das fibrinolytische System.....	11
1.2.8. Thrombophile Hämostasedefekte.....	12
1.2.8.1. aPC-Resistenz.....	12
1.2.8.2. Prothrombinmutation.....	12
1.2.8.3. Protein C- und Protein S-Mangel.....	12
1.2.8.4. Antithrombin III – Mangel.....	13
1.3. VENÖSE THROMBOSEN IN DER CHIRURGIE.....	13
1.3.1. Epidemiologie.....	13
1.3.2. Pathophysiologie/Pathogenese.....	14
1.3.3. Risikofaktoren und Risikoklassifikation.....	15
1.3.3.1. Expositionelle Risikofaktoren.....	15
1.3.3.2. Dispositionelle Faktoren.....	16
1.3.3.3. Individuelles Risiko.....	16
1.3.4. Symptomatik und klinische Diagnostik.....	18
1.3.5. Apparative Diagnostik.....	19
1.3.5.1. D-Dimere.....	19
1.3.5.2. Kompressionssonographie.....	20
1.3.5.3. Phlebographie.....	20
1.3.5.4. Magnetresonanz(MR)- und Computertomographie(CT)-Phlebographie.....	20
1.3.5.5. Diagnostischer Algorithmus.....	21
1.3.6. Differentialdiagnose.....	21
1.3.7. Therapie.....	21
1.4. MÖGLICHKEITEN DER THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE.....	22
1.4.1. Physikalische Maßnahmen.....	22
1.4.2. Medikamentöse Maßnahmen.....	23
1.4.2.1. Unfraktioniertes Heparin (UFH).....	23
1.4.2.2. Niedermolekulares Heparin (NMH).....	23

1.4.2.3.	<i>Pentasaccharid (Fondaparinux)</i>	24
1.4.2.4.	<i>Danaparoid</i>	24
1.4.2.5.	<i>Hirudin</i>	25
1.4.2.6.	<i>Melagatran</i>	25
1.4.2.7.	<i>Orale Antikoagulantien – Vitamin-K-Antagonisten</i>	26
1.4.2.8.	<i>Acetylsalicylsäure (ASS)</i>	26
1.4.3.	<i>Komplikationen der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe mit Heparin</i>	26
1.4.3.1.	<i>Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe und rückenmarksnahe Anästhesie</i>	27
1.4.3.2.	<i>Heparininduzierte Thrombozytopenie</i>	27
1.4.3.3.	<i>Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I (HIT I)</i>	28
1.4.3.4.	<i>Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)</i>	28
1.4.3.5.	<i>Blutungen</i>	29
1.5.	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	29
2.	MATERIAL UND METHODEN	31
2.1.	EINSCHLUßKRITERIEN	32
2.2.	OPERATIVES SPEKTRUM	32
2.3.	AUSSCHLUßKRITERIEN	33
2.4.	REGIME DER THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE	33
2.5.	ANALGESIE.....	34
2.6.	NACHKONTROLLE	34
2.6.1.	<i>Klinische Diagnostik</i>	34
2.6.2.	<i>Apparative Diagnostik</i>	34
2.6.3.	<i>Therapie bei TVT</i>	35
3.	ERGEBNISSE	36
3.1.	UNFALLCHIRURGISCHE/ORTHOPÄDISCHE EINGRIFFE	36
3.1.1.	<i>Eingriffe am Kniegelenk</i>	38
3.1.2.	<i>Eingriffe an Sprunggelenk & Tibia/Fibula</i>	41
3.1.3.	<i>Eingriffe am Fuß</i>	43
3.1.4.	<i>Eingriffe an der Hüfte & Femur</i>	45
3.1.5.	<i>Eingriffe im Bereich der oberen Extremität</i>	47
3.2.	ALLGEMEINCHIRURGISCHE EINGRIFFE.....	50
3.2.1.	<i>Abdominelle Eingriffe</i>	52
3.2.2.	<i>Proktologische Eingriffe</i>	54
3.2.3.	<i>Venenstripping</i>	56
3.2.4.	<i>Weichteileingriffe</i>	58
3.2.5.	<i>Sonstige allgemeinchirurgische Eingriffe</i>	60

3.3.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	63
4.	DISKUSSION	64
4.1.	EINGRIFFE AM KNIEGELENK.....	65
4.2.	EINGRIFFE AN SPRUNGGELENK UND FUß.....	68
4.3.	EINGRIFFE DER OBEREN EXTREMITÄT	69
4.4.	ALLGEMEINCHIRURGISCHE EINGRIFFE.....	69
4.5.	PROKTOLOGISCHE EINGRIFFE	70
4.6.	EINGRIFFE BEI VARIZEN	70
4.7.	KOSTEN-NUTZEN-VERHÄLTNIS DER MEDIKAMENTÖSEN THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE.	71
4.8.	MEDIZINRECHTLICHE ASPEKTE DER MEDIKAMENTÖSEN THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE.	72
4.9.	SCHLUßFOLGERUNG	74
5.	ZUSAMMENFASSUNG	76
6.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	77
7.	LITERATURVERZEICHNIS	78

Abkürzungsverzeichnis

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CI	Konfidenzintervall
CTS	Karpaltunnelsyndrom
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
FKDS	farbkodierte Dopplersonographie
HIT I	heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I
HIT II	heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II
INR	International Normalized Ratio
LAE	Lungenarterienembolie
LK-Exstirpation	Lymphknotenexstirpation
NMH	niedermolekulares Heparin
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OAK	orale Antikoagulation
OP	Operation
TEP	Totalendoprothese
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
VTE	venöse Thromboembolie

1. Einleitung

Die tiefe Beinvenenthrombose und die Lungenarterienembolie gehören nach wie vor zu den häufigsten Komplikationen in der Chirurgie.

Daher ist eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe heutzutage im stationären Bereich sowohl in der Unfallchirurgie/Orthopädie als aber auch in der Allgemeinchirurgie ein routinemäßiger Bestandteil der Behandlung. Im ambulanten Bereich wird deren Handhabung jedoch nach wie vor kontrovers diskutiert. Daß auch ambulant operierte Patienten mit Verletzungen der unteren Extremität von einer medikamentösen Prophylaxe profitieren, zeigten bereits 1992 Kujath et al.[57] Das Risiko für eine TVT ließ sich von 17,1% auf 6,1% senken. Andere Studien bestätigen ebenfalls eine Reduktion tiefer Beinvenenthrombosen durch eine medikamentöse Prophylaxe bei Gipsimmobilisierung nach Eingriffen an der unteren Extremität [58] und nach arthroskopischen Kniegelenkseingriffen [99]. Im allgemeinchirurgischen Bereich belegt die Studie von Geerts et al. eine Risikoreduktion von 25% auf 8%.[36]

Nach operativen Eingriffen sind alle drei bereits 1856 von Virchow [92] aufgestellten Faktoren zur Entstehung der Thrombose erfüllt. Im Verlauf der Operation kommt es zur Ausschüttung und zum Anstieg von verschiedenen Plasminogenaktivatoren, wie Faktor VIII und Fibrinogen, postoperativ zu einer Abschwächung der Fibrinolyse. Endothelläsionen entstehen regelmäßig bei jedem operativen Eingriff. Auch Art und Umfang der postoperativen Immobilisierung begünstigen über die Veränderung der Blutströmung die Entstehung einer TVT.

Die Lungenarterienembolie und das postthrombotische Syndrom sind auch heute noch gefürchtete Komplikationen der TVT. Die Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) wird für Europa und Nordamerika mit 160/100.000 Einwohner angegeben.[69] Für Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen mit 130.000/Jahr (ca. 162/100.000 Einwohner) etwa genauso hoch.[70]

Als Langzeitkomplikation ziehen bis zu 50% aller Phlebothrombosen eine chronisch venöse Insuffizienz nach sich.[68],[24]

10-20% der tiefen Beinvenenthrombose münden in eine klinisch relevante und 1% in eine letale Lungenarterienembolie.[82]

1.1. Historischer Überblick

Im Altertum verbarg sich die Thrombose wohl hinter dem Begriff der „Oedemata“ und paßte sich gut in die Säftelehre des Aristoteles und Hippokrates ein.[83]

Erst zu Beginn des 18. Jahrhunderts war die Beziehung der sogenannten Ödemkrankheit zum Venensystem bekannt, jedoch konnte daraus kein Nutzen gezogen werden.

Matthäus Gothofried Purmann widmete sich 1716 in seiner „Chirurgica curiosa“ dem Thema, war jedoch ganz in der antiken Lehre von den Körpersäften des Claudius Galenus (131-201 n. Chr.) verhangen und ordnete die „Ödemkrankheit“ dem Phlegmatischen Temperament zu.

Die erste ausführliche Beschreibung der Thrombose und der Lungenembolie findet sich bei John Hunter 1784. John Hunter beschrieb eine Entzündung, die sich bei der Sektio teilweise als Wand-adhärentes Gerinnsel und teilweise als koagulierte Lymphe darstellte. Hunter erkannte auch die Lungenembolie als Todesursache der Thrombose und erdachte die erste „Kompressionstherapie“ mittels Wickeln aus Leinen.[49]

Mit der Entwicklung der Pathologie als eigenständiges medizinisches Fach ließ sich die intravasale Blutgerinnung als Krankheitsentität erkennen. Rudolf Virchow erarbeitete sieben Formen der Thrombose und veröffentlichte diese und die „Virchow'sche Trias“ 1856 in seinem Werk „Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin“.[92]

Ein weiterer entscheidender Schritt aus gerinnungsphysiologischer Sicht zur Aufklärung der Pathogenese der Thrombose ist die Entdeckung des Fibrins 1862 durch Alexander Schmidt [80] und die definitive Beschreibung der Blutplättchen 1885 durch Giulio Bizzozero.[11]

Nach mikrozirkulatorischen Untersuchungen veröffentlichten Ebert et al. 1885 eine auch heute noch überzeugende Vorstellung der Thrombogenese.[27]

1909 führte Mendel den Begriff der Thrombophilie ein und bezeichnete damit eine angeborene oder erworbene Disposition zur Thrombenbildung.[66]

Ein entscheidender Schritt zur Therapie der Thrombose gelang 1916 Mc Lean mit der Entdeckung des Heparins, welches seinen Namen seinem Ursprung, der Leber, verdankt.

Die erste konsequente Thromboembolieprophylaxe erfolgte bereits 1899 an einer schwedischen Klinik unter der Leitung des Chirurgen Lennander. Seine Maßnahmen erstreckten sich über das Wickeln der Beine, frühe Mobilisierung und aktiver und passiver Bewegungstherapie.[61]

1.2. Hämostase: Physiologie & Pathophysiologie

Um Blutverluste so gering wie möglich zu halten, müssen Verletzungen des Gefäßsystems schnell und zuverlässig abgedichtet werden. Die lokale Abdichtung erfolgt durch Verengung des Gefäßes sowie Thrombozytenaggregation. Anschließend bildet das plasmatische Gerinnungssystem einen festen Fibrinfilz, so daß ein stabiler Verschuß entsteht.

1.2.1. Primäre Hämostase - Thrombozytenaggregation

Die normale Thrombozytenzahl beträgt 170.000-400.000/ μ l, bei Abfall unter 50.000/ μ l kann es zu Störungen in der initialen Phase der Blutstillung kommen.

Im unverletzten Gefäßsystem wird die Aktivierung der Thrombozyten zum einen durch Freisetzung von Mediatoren wie Prostacyclin (=Prostaglandin I₂), Stickstoffmonoxid und Heparin aus den Endothelzellen gehemmt, zum anderen durch die besondere Eigenschaft der Glykokalix der Endothelzellmembran, für die der Thrombozyt keinen Rezeptor besitzt.

Nach Verletzung der Gefäßendothelschicht wird durch den von-Willebrand-Faktor, der zusammen mit Fibronektin und Laminin eine molekulare Brücke zwischen den Kollagenfasern und einem spezifischen Rezeptorkomplex (GP IIb/IIIa) bildet, eine Adhäsion der Thrombozyten an das subendotheliale Gewebe vermittelt.

Die nachfolgende Freisetzung verschiedener Mediatoren aus aktivierten Thrombozyten bewirkt eine Aggregation weiterer Thrombozyten (ADP, Thromboxan A₂, PAF=platelet-activating factor, Thrombin) und eine lokale Vasokonstriktion des Gefäßes (Serotonin, Thromboxan A₂, PDGF=platelet-derived growth factor). Gleichzeitig wird die Sekundäre Hämostase eingeleitet.

1.2.2. Sekundäre Hämostase - plasmatisches Gerinnungssystem

Die plasmatische Gerinnung besteht aus Plasmaenzymen (Proteasen), den Gerinnungsfaktoren. Über einen kaskadenförmigen, Ca²⁺-abhängigen Reaktionsablauf werden inaktive Proenzyme in aktive Enzyme umgewandelt, in dessen Zentrum der Faktor X steht. In seiner aktivierten Form (Faktor Xa) bildet er zusammen mit Faktor Va, Phospholipiden und Ca²⁺ den Enzymkomplex Prothrombinase, der das inaktive Prothrombin in seine aktivierte Form Thrombin überführt.

Die Aktivierung des Faktor X kann auf zwei Wegen erfolgen: dem endogenen (intrinsic system, nicht Tissue-Faktor-vermittelt) und dem exogenen Weg (extrinsic system, Tissue-Faktor-vermittelt). Der Faktor X bildet also den Startpunkt der gemeinsamen Endstrecke beider Aktivierungssysteme.

1.2.3. Exogenes Gerinnungssystem

Im exogenen System aktiviert das nach einer Gewebsverletzung freiwerdende Gewebsthromboplastin (Tissue Faktor) innerhalb von Sekunden den Faktor VII. Der Tissue Faktor ist ein membranständiges Protein, welches insbesondere in der Adventitia der Blutgefäße vorkommt. Bei Verletzung des Gefäßes und Austritt von Blut in den extravasalen Raum treten der Tissue Faktor und der bereits im Blut vorliegende aktivierte Faktor VIIa in Kontakt und bilden zusammen mit Calcium und Phospholipiden einen Komplex, der Faktor X aktiviert.

1.2.4. Endogenes Gerinnungssystem

Das endogene System wird aktiviert durch das Präkallikrein-Kallikrein-Enzymsystem, das Kininogen-Kinin-Enzymsystem oder durch künstliche Oberflächen (extrakorporale Zirkulation, Gefäßimplantate). Letztere erfolgt über eine Kontaktaktivierung des Faktor XII durch Bindung an negativ geladene Oberflächen. Dabei wird ein aktives Zentrum am Faktor XII exponiert und führt zur aktiven Form des Faktor XII. Dieser aktiviert den Faktor XI zu XIa und als Feedback Präkallikrein zu Kallikrein, die im Plasma als Komplex mit hochmolekularem Kininogen zirkulieren (high molecular weight kininogen = HMWK). Im weiteren Verlauf werden die Faktoren IX und VIII aktiviert, die in der Gegenwart von Calcium und Phospholipiden einen Komplex (Tenase) bilden, der schließlich Faktor X aktiviert.

1.2.5. Die gemeinsame Endstrecke des Gerinnungssystems

Die Prothrombinase, der Komplex aus Faktor Xa, Faktor Va, Calcium und dem Plättchenphospholipid, aktiviert das Prothrombin (Faktor II). Dabei entstehen Thrombin (Faktor IIa) und die Prothrombinfragmente F1 und F2.

Das im Plasma als fadenförmiges Molekül zirkulierende Fibrinogen (Faktor I) wird durch Thrombin zu Fibrinmonomeren gespalten. Diese Fibrinmonomere polymerisieren spontan über nicht kovalente Bindungen (z. B. Wasserstoffbrücken) zu langen instabilen Fibrinsträngen. Der direkte Einfluß von Faktor XIII, der durch Thrombin aktiviert wird, katalysiert schließlich das instabile Fibrinnetz zu einem unlöslichen, stabilen Fibrinnetz.

Ein Komplex aus Gewebsthromboplastin und Faktor VII kann Faktor IX aktivieren. Dies stellt eine Verbindung zwischen extrinsischem und intrinsischem System dar (Josso-Schleife).

Thrombin aktiviert über einen Feedback-Mechanismus den Faktor VIII und verstärkt somit die weitere Bildung von Thrombin.

Über den Membranrezeptor Glykoprotein IIb/IIIa und das „Verankerungsprotein“ Fibronektin verbindet sich das Fibrin mit den Thrombozyten. Die Retraktion des Thrombus wird über die Thrombin-vermittelte Aktivierung des kontraktiven Aktin-Myosin-Systems der Thrombozyten

eingeleitet. Unter dem weiteren Zug der sich kontrahierenden Thrombozyten am Fibrinnetz verfestigt sich der Thrombus weiter.

1.2.6. Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems

Der Gerinnungskaskade steht ein antagonistisches System an Inhibitoren gegenüber. Zu diesem gehört das Antithrombin III, α_2 -Makroglobulin, das α_2 -Antitrypsin und das Thrombomodulin des Endothels.

Die wichtigsten Funktionen der Inhibitoren sind:

- Beschränkung der Thrombinwirkung auf einen lokalen Prozeß
- Hemmung, Elimination und proteolytischen Abbau aktivierter Gerinnungsfaktoren

Inhibitorenmangel fördert die Entstehung eines Makrothrombus oder einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC).

Antithrombin ist der wichtigste Inhibitor. Antithrombin III kann Thrombin binden und es entsteht über eine irreversible 1:1-Bindung der Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (TAT). Die inhibitorische Wirkung des Antithrombin III richtet sich nicht nur gegen Thrombin, sondern auch gegen den Faktor Xa und alle wichtigen Gerinnungsfaktoren des extrinsischen (Faktor VIIa) und intrinsischen Systems (Faktor XIIa, Faktor XIa, Faktor IXa). Die Wirkung des Antithrombin III kann durch einen Kofaktor, das endogen von Endothelzellen und Mastzellen gebildete Heparin, massiv verstärkt werden.

Ein zusätzlicher Thromboseschutz wird durch die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin und die damit verbundene Aktivierung der Vitamin-K-abhängigen Proteine C und S gewährleistet. Protein C lagert sich an Protein S an und inaktiviert die Faktoren Va und VIIIa.

Weitere Gegenspieler von Thrombin sind α_2 -Makroglobulin und α_2 -Antitrypsin, welche die Proteasefunktion von Thrombin hemmen.

1.2.7. Das fibrinolytische System

Das fibrinolytische System schützt den Organismus vor einer Thrombosierung der Gefäße. Die Fibrinolyse erfolgt durch das proteolytische Enzym Plasmin, das die polymerisierten Fibrinfäden spalten kann. Aus dieser Spaltung entstehen als kleinste Abbauprodukte die D-Dimere. Die Serinprotease Plasmin entsteht aus Plasminogen durch direkten Einfluß von Plasminogenaktivatoren. Es lassen sich zwei Typenklassen von Plasminogenaktivatoren unterscheiden:

Die physiologisch vorhandenen endogenen Plasminaktivatoren Präkallikrein, Faktor XI und Faktor XII (Hagemann-Faktor) und die exogenen Plasminaktivatoren t-PA (tissue plasminogen activator), Urokinase, Streptokinase, die therapeutisch eingesetzt werden.

Der wichtigste Plasminogenaktivator ist der Faktor XII, der aus Präkallikrein Kallikrein freisetzt, welches Plasminogen in Plasmin überführt. Gewebeaktivatoren (t-PA) werden sowohl bei

Gefäßdehnung und in Anwesenheit von Katecholaminen, die z. B. bei körperlicher Anstrengung erhöht sind, freigesetzt als aber auch von Mastzellen, die so die Voraussetzung für die nachfolgende Gewebereparatur schaffen.

Analog zum plasmatischen Gerinnungssystem gibt es auch im fibrinolytischen System Aktivatoren und Inhibitoren. Der wichtigste Inhibitor ist α_2 -Antiplasmin. Weitere Inhibitoren sind α_2 -Makroglobulin, Antithrombin III und C₁-Inhibitor.

1.2.8. Thrombophile Hämostasedefekte

Sowohl angeborene als auch erworbene Defekte des Gerinnungssystems können eine Thromboseentstehung begünstigen. Bei über 50% aller Patienten mit juveniler oder idiopathischer Thrombose kann eine hereditäre Thrombophilie bestimmt werden.[2]

1.2.8.1. *aPC-Resistenz*

Die aPC-Resistenz (Faktor V Leiden Mutation) zählt zu den angeborenen Störungen und ist mit einer Prävalenz von 4-6% in der Gesamtpopulation die häufigste thrombophile Gerinnungsstörung. Vor allem bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose wurden Prävalenzwerte von 20-60% erhoben.[21] Die Resistenz beruht auf einem Glutamin-Arginin-Austausch, also einer Punktmutation, im Faktor-V-Gen. Bei Vorliegen der Mutation kann die proteolytische Spaltung des aktivierten Faktor Va durch aktiviertes Protein C nicht erfolgen, so daß eine Gerinnungsaktivierung fortbesteht.

1993 zeigte eine schwedische Arbeitsgruppe erstmals einen Zusammenhang von erhöhter Thromboseneigung in einigen Familien und einer fehlerhaften Regulation des Gerinnungssystems durch aktiviertes Protein C.[20] Ein Jahr später fanden Bertina et al. einen Zusammenhang zwischen aPC-Resistenz und einer molekularen Veränderung des Faktor V in mehr als 80% der Fälle heraus.[9] Eine spätere Studie belegte die Resistenz als Risikofaktor für die Entstehung von Thrombosen.[10]

1.2.8.2. *Prothrombinmutation*

1996 wurde eine Mutation des Prothrombin-Gens (G20210A) als Risikofaktor für die Entstehung einer venösen Thrombose entdeckt.[71] Die Prävalenz für die Gesamtbevölkerung wird mit 1,7-3% angegeben, das relative Risiko für eine Thrombose in Verbindung mit der Mutation mit 2,8% (95% Konfidenzintervall, 1,4-5,6). Patienten mit aufgetretener Thrombose wiesen in bis zu 18% der Fälle diese Mutation auf.

1.2.8.3. *Protein C- und Protein S-Mangel*

Die Prävalenz des heterozygoten Protein C- oder Protein S-Mangels in der Bevölkerung ist sehr gering, beträgt aber 5-10% bei Patienten mit stattgefundenener Thrombose.[21] Beide

Glykoproteine werden Vitamin-K-abhängig in der Leber synthetisiert. Die homozygote Form des Protein C-Mangels verläuft ohne Substitution letal und stellt sich schon in der Neonatalperiode als Purpura fulminans dar. Die homozygote Form des Protein S-Mangels ist ausgesprochen selten und verläuft in der Neonatalperiode letal.

1.2.8.4. Antithrombin III – Mangel

Die Prävalenz des Antithrombinmangels beträgt in der Bevölkerung 0,02%, bei Thrombosepatienten 1-2%.[21] Antithrombin ist ein in der Leber synthetisiertes Glykoprotein, welches bevorzugt Thrombin und Faktor Xa zu einem inaktiven Komplex bindet. Patienten mit Antithrombinmangel erleiden frühzeitig und mit einem größeren Risiko eine venöse Thrombose als Patienten mit Protein C oder Protein S Mangel. In einer Studie erlitten sogar bis zu 85% der Patienten mit Antithrombin-III Mangel eine tiefe Beinvenenthrombose.[85]

1.3. Venöse Thrombosen in der Chirurgie

1.3.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) wird für Europa und Nordamerika mit 160.000/100.000 Einwohner angegeben.[69] Für Deutschland beträgt die Zahl der Neuerkrankungen 130.000/Jahr (ca. 162/100.000 Einwohner).[70]

Lediglich ein Viertel bis die Hälfte aller TVT wird bei Patienten, die stationär sind oder kürzlich waren, diagnostiziert.[44]

Als Langzeitkomplikation ziehen bis zu 50% aller Phlebothrombosen ein venöses Ulcus, als Endstadium des postthrombotischen Syndroms, nach sich.[68],[24]

10-20% der TVT münden in eine klinisch relevante und 1% in eine letale Lungenarterienembolie.[82]

Tabelle 1: Langzeitergebnisse nach der ersten symptomatischen TVT

	Kumulative Inzidenz		Überlebensrate
	Rezidivierende TVT	Postthrombotisches Syndrom	
2 Jahre	17%	25%	80%
5 Jahre	24%	30%	74%
8 Jahre	30%	30%	69%

The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients [74]

1.3.2. Pathophysiologie/Pathogenese

Unter dem Begriff venöse Thromboembolie werden die Krankheitsbilder der tiefen Beinvenenthrombose und der Pulmonalarterienembolie zusammengefaßt.

Die Virchow-Trias wird auch heute noch zur Beschreibung der Pathogenese herangezogen. Bereits 1846 gab Virchow [92] drei Faktoren an, die er für entscheidend in Bezug auf die Thromboseentstehung hielt. Diese umfassen

- veränderte Eigenschaften des zellulären und plasmatischen Gefäßinhalts (z. B. erhöhte Plättchenzahl nach Splenektomie)
- veränderte Eigenschaften der Gefäßwand (z.B. mechanisch bedingt nach Verweilkathetern, Trauma bei Fraktur oder biologisch bedingter pathologischer Produktion von Tissue Faktor, von-Willebrand-Faktor oder Fibronectin)
- veränderte Eigenschaften der Blutströmung (Stase z.B. nach langen Flugreisen oder Immobilisation)

Virchow'sche Trias

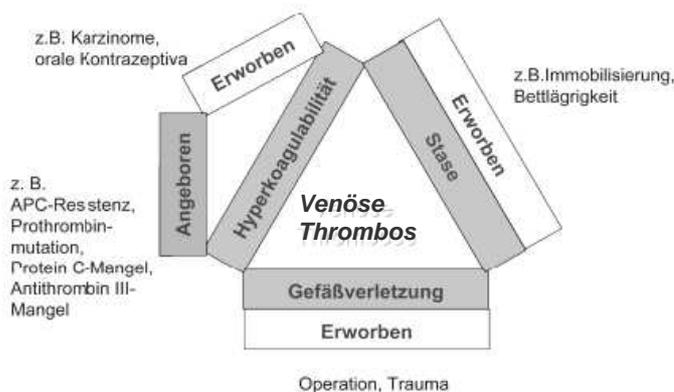


Abbildung 1: Virchow'sche Trias: Gaul M, Katzenschlager R (2006)

Operative Eingriffe in der Chirurgie bedingen eine Aktivierung der Blutgerinnung, deren Ausmaß direkt mit der Schwere des Gewebetraumas korreliert. Reaktiv werden verschiedene Gerinnungsfaktoren im Plasma wie Fibrinogen, Faktor VIII sowie Antiplasmin und Plasminogenaktivatorinhibitor aktiviert. Dagegen kommt es im postoperativen Verlauf zu einer Abschwächung der Fibrinolyse und bei Gesamtbetrachtung letztendlich zu einer Hyperkoagulabilität des Gerinnungssystems.

Außerdem führen operative Eingriffe zu einer Endothelläsion, welche mechanischer, hypoxischer oder metabolischer Ursache sein kann.

Auch die Immobilisation von Extremitäten und Gelenken führt über ihre Beeinflussung der Blutströmung durch Ausfall der Muskelpumpe zu einer Erhöhung des Thromboembolierisikos.

Die TVT entsteht durch intravasale, intravitale und in den tiefen Beinvenen lokalisierte Gerinnung. Man unterscheidet zwei Arten venöser Thrombosen: den erythrozytenarmen Abscheidungsthrombus und den Gerinnungsthrombus ohne feste Haftung und mit hohem Embolierisiko. Am häufigsten finden sich Thromben in der Vena femoralis (50%), aber auch in der Vena poplitea und den Unterschenkelvenen (jeweils 20%) und in der Vena iliaca (10%). Die obere Extremität ist selten betroffen.[42] Dabei kann die tiefe Beinvenenthrombose als Ein- oder Mehretagenthrombose auftreten.

1.3.3. Risikofaktoren und Risikoklassifikation

Für die Entstehung venöser Thrombosen spielen sowohl expositionelle Faktoren, die meist nur über kurze Zeit andauern, als auch dispositionelle Faktoren, die meist endogener Natur sind und über einen längeren Zeitraum bestehen, eine Rolle.[23]

1.3.3.1. *Expositionelle Risikofaktoren*

- Operationsdauer
- Immobilität
- Malignomeingriffe: 2-3-fach erhöhtes Risiko einer TVT [2]
- Art des Eingriffs:

Tabelle 2: Häufigkeiten der TVT in der operativen Medizin ohne medikamentöse Prophylaxe

	Studien n	Patiente n n	TVT% %	95%CI %
Abdominalchirurgie	54	4310	25	24-26
Gynäkologie:				
- Malignomchirurgie	4	297	22	17-26
- benigne Erkrankung	4	460	14	11-17
Elektiver Hüftgelenkersatz	17	851	51	48-54
Multiples Trauma	4	536	50	46-55
Kniegelenkersatz	7	541	47	42-51
Hüftfrakturen	16	836	45	41-48
Neurochirurgie	5	280	22	17-27

Thrombosehäufigkeiten mittels Radiofibrinogentest und Phlebographie ermittelt Internationaler Consensus 2001 [51]

1.3.3.2. *Dispositionelle Faktoren*

- Thrombophile Gerinnungsstörungen:
 - aPC-Resistenz (Faktor-V-Leiden)
 - Protein C-/Protein S-Mangel
 - Antithrombinmangel
 - Prothrombinmutation
 - Hyperhomozystämie
- Bekannte venöse Thrombose in der Anamnese
- Schwangerschaft und Postpartalperiode
- Alter: >50 Jahre, Risikozunahme mit dem Alter
- Therapie mit Blockade von Sexualhormonen: z. B. Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie
- Chronisch venöse Insuffizienz
- Adipositas: ein BMI über >30 bedeutet eine Risikoerhöhung
- Herzinsuffizienz NYHA III oder IV
- Schwere systemisch wirksame Infektion
- Nephrotisches Syndrom: hierbei kommt es zu einer Verminderung des AT-III-Plasmaspiegels und damit verbunden zu einer Risikoerhöhung

1.3.3.3. *Individuelles Risiko*

Das individuelle Risiko des Patienten ergibt sich aus der Summe von Expositions- und Dispositionsfaktoren. Überschreitet diese einen kritischen Wert, kann es zur Manifestation einer Thrombose kommen.

In einer zweidimensionalen Graphik wurde versucht, die Einteilung in ein mittleres und hohes Thromboserisiko durch Auftragung der expositionellen Faktoren gegen die dispositionellen Faktoren zu veranschaulichen. Das Gesamtrisiko ergibt sich aus dem Schnittpunkt der beiden Faktoren und ist dann als hohes oder mittleres Risiko abzulesen. (Abb. (3) und Abb. (4)) In Tabelle 1 wird die Risikoeinstufung anhand von einigen Beispielen vorgenommen.

Individuelle Risikobestimmung für thromboembolische Komplikationen im viszeralchirurgischen Patientengut durch Kombination des dispositionellen und expositionellen Risikos

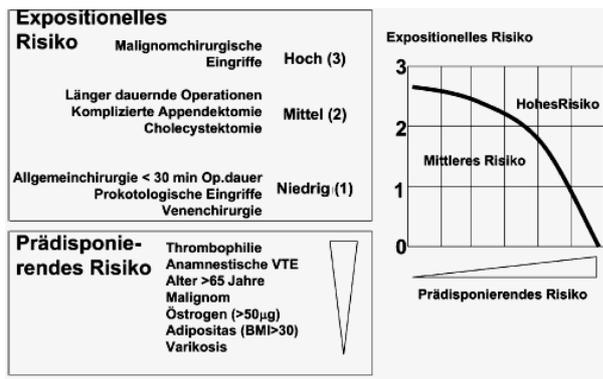


Abbildung 2: Haas S. Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie

Individuelle Risikobestimmung für thromboembolische Komplikationen im orthopädisch/traumatischen Patientengut durch Kombination des dispositionellen und expositionellen Risikos

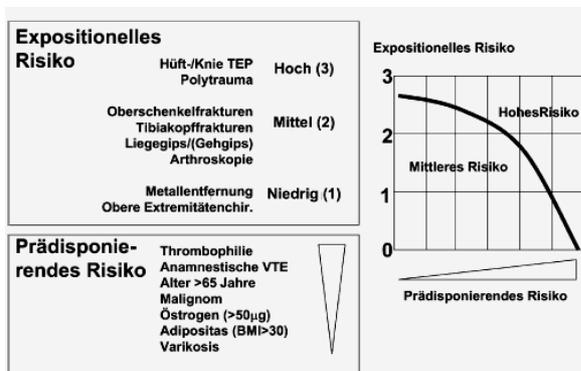


Abbildung 3: Haas S. Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie

Tabelle 3: Beispielhafte Thromboserisiko-Gruppen

niedriges Risiko	<ul style="list-style-type: none"> kleinere oder mittlere operative Eingriffe mit geringer Traumatisierung Verletzungen mit oder ohne geringem Weichteilschaden, kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko
mittleres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> länger dauernde Operationen gelenkübergreifende Immobilisation der unteren Extremität im Hartverband niedriges operations- bzw. verletzungsbedingtes Thromboembolierisiko <u>und</u> zusätzlich dispositionelles Thromboembolierisiko
hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> größere Eingriffe in der Bauch- und Beckenregion bei malignen Tumoren oder entzündlichen Erkrankungen Polytrauma, schwerere Verletzungen der Wirbelsäule, des Beckens und/oder der unteren Extremität größere Eingriffe an Wirbelsäule, Becken, Hüft- und Kniegelenk, größere operative Eingriffe in den Körperhöhlen der Brust-, Bauch- und/oder Beckenregion mittleres operations- bzw. verletzungsbedingtes Risiko und zusätzliches dispositionelles Risiko Patienten mit Thrombosen oder Lungenembolien in der Eigenanamnese

Leitlinien der Dt. Gesellschaft für Chirurgie und Unfallchirurgie [23]

Tabelle 4: Risikogruppe und Thrombosehäufigkeit ohne Prophylaxe

Thromboembolische Komplikationen	Niedriges Thromboembolierisiko [%]	Mittleres Thromboembolierisiko [%]	Hohes Thromboembolierisiko [%]
Distale Beinvenenthrombose	<10	10–40	40–80
Proximale Beinvenenthrombose	<1	1–10	10–30
Tödliche Lungenembolie	<0, 1	0, 1–1	>1

Internationaler Consensus 2001 [51]

1.3.4. Symptomatik und klinische Diagnostik

In den ersten 5-7 Tagen können bei einer akuten TVT Schmerzen distal des Verschlusses, livide Hautverfärbung, verstärkte Venenzeichnung und Umfangsvermehrung beobachtet werden. Die klinischen Zeichen sind nach ihren Erstbeschreibern benannt:

Tabelle 5: Klinische Zeichen einer TVT

Klinisches Zeichen	Autor
Fußsohlendruckschmerz	Payr
Schmerzen bei Plantarflexion des Fußes	Deneke
Schmerzen bei Dorsalflexion des Fußes	Homann
Druckschmerz dorsal der Malleoli	Bisgaard
Schmerzen bei Ballotement der Wade	Ducuing
Schmerzen bei Perkussion der Tibia	Lisker
Wadenkompressionsschmerz	Meyer
Seitendifferenz des Manschettendrucks bei Wadenkompressionsschmerz > 20mmHg	Lowenberg
Schmerzen in der Kniekehle bei passiver Überstreckung im Kniegelenk	Sigg
Druckschmerz in der Kniekehle	Pratt
Schmerzen im Bein beim Husten	Louvel

Nach einigen Tagen bleiben meist nur noch eine Umfangsvermehrung der Wade und eine venöse Stauung als Zeichen der Thrombose zurück.

Die einzelnen Symptome und die klassischen klinischen Zeichen weisen bei ambulanten Patienten eine Sensitivität von 60-90% auf, sind jedoch sehr unspezifisch. Im Gegenzug dazu liegt bei immobilisierten Patienten eine hohe Spezifität, aber eine geringe Sensitivität von 0-20% vor.[25]

Wells et al. [96] entwickelten 1995 einen Score (Tabelle 4), der es erlaubt, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Thrombose in ein niedriges, mittleres und hohes Risiko einzuteilen und auf dieser Erkenntnis gezielt weitere Untersuchungen einzuleiten.

Tabelle 6: Score-System: Klinische Wahrscheinlichkeit einer Thrombose (TVT);

Parameter	Punkte
Aktives Malignom	1, 0
Lähmung oder kürzliche Immobilisation	1, 0
Kürzliche Bettlägerigkeit (>3 Tage) oder große Operation (vor <12 Wochen)	1, 0
Schwellung des ganzen Beines	1, 0
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1, 0
Differenz der Unterschenkeldurchmesser von >3cm	1, 0
Eindrückbares Ödem am symptomatischem Bein	1, 0
Sichtbare oberflächliche nicht-variköse Kollateralvenen	1, 0
Frühere, dokumentierte TVT	1, 0
Alternative Diagnose wahrscheinlicher als tiefe Venenthrombose	-2, 0
<p><i>Auswertung: Es werden die Punkte für die zutreffenden Parameter addiert.</i></p> <p><i>niedrige Wahrscheinlichkeit: <1 Punkt</i></p> <p><i>mittlere Wahrscheinlichkeit: 1-2 Punkte</i></p> <p><i>hohe Wahrscheinlichkeit: > 3 Punkte</i></p>	

Wells et al. [96]

1.3.5. Apparative Diagnostik

Die weiterführende Diagnostik besteht aus der Bestimmung der D-Dimere, der Kompressionssonographie, und der Duplexsonographie, die eine 90%ige Sensitivität und Spezifität aufweist.[41] Zur weiteren Diagnostik ist bei unklarem Befund eine ascendierende Phlebographie indiziert.

1.3.5.1. *D-Dimere*

Bei der Proteolyse des Fibrins entstehen D-Dimere als Spaltprodukt des quervernetzten Fibrins. Bei positivem Ergebnis ist die Aussagekraft der D-Dimere aufgrund der niedrigen Spezifität sehr gering. So treten auch nach Operationen, Blutungen, Trauma oder Tumorerkrankungen erhöhte D-Dimer-Werte auf.

Aufgrund der hohen Sensitivität (je nach Verfahren: ELISA ca. 95%, manuelle Latex-Agglutinationstest geringer) eignet sich das Verfahren vor allem zum Ausschluß einer TVT. Die Aussagekraft der Untersuchung steigt bei Mitberücksichtigung klinischer Untersuchungen und Scores.

1.3.5.2. *Kompressionssonographie*

Bei der Kompressionssonographie lassen sich durch Druck mit dem Schallkopf thrombosierte Anteile einer Vene im Gegensatz zu einer offenen Vene nicht komprimieren.

Sensitivität und Spezifität betragen bei proximaler Thrombose (popliteale und femorale Strombahn) 95-100%. Bei distaler Thrombose lassen sich ähnlich gute Ergebnisse erzielen.[25] Die 3-Monats-Inzidenz eines Thrombosenachweises nach initialem Ausschluß der Krankheit durch eine komplette Kompressionssonographie beträgt zwischen 0,0% und 0,8% (95%CI 0,1-1,6).[31],[37] Werden die Unterschenkelvenen nur bei klinischer Notwendigkeit geschallt, beträgt die 3-Monats-Inzidenz 0,8% (95%CI 0,1-2,7).[37] Hieraus ergibt sich der hohe Stellenwert der Kompressionssonographie als nicht-invasives Verfahren. Zudem lassen sich auch Differentialdiagnosen wie Baker-Zyste, Muskelfaserriß, Aneurysmen oder Tumoren sicher erkennen.

Die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) erlaubt des weiteren die Beurteilung von Flußinformationen und ist vor allem in der Diagnostik der Beckenvenen hilfreich.

1.3.5.3. *Phlebographie*

Mittels eines über eine Fußrückenvene applizierten nichtionischen Kontrastmittels lassen sich die tiefen Beinvenen bis in die Vena Iliaca verfolgen und beurteilen. Normale Beinvenen stellen sich in der Phlebographie glatt berandet und homogen mit Kontrastmittel gefüllt dar. Thrombosierte Venen sind entweder gar nicht dargestellt oder es findet sich eine umschriebene Kontrastmittelaussparung. Das Alter des Thrombus läßt sich anhand der Ausprägung der Kollateralen abschätzen.

Die Phlebographie ist geeignet, eine Venenthrombose sicher nachzuweisen bzw. auszuschließen.[48] Ihre Anwendung ist vor allem bei unklaren Fällen indiziert. Ein weiterer Vorteil liegt in der umfassenden Dokumentation.

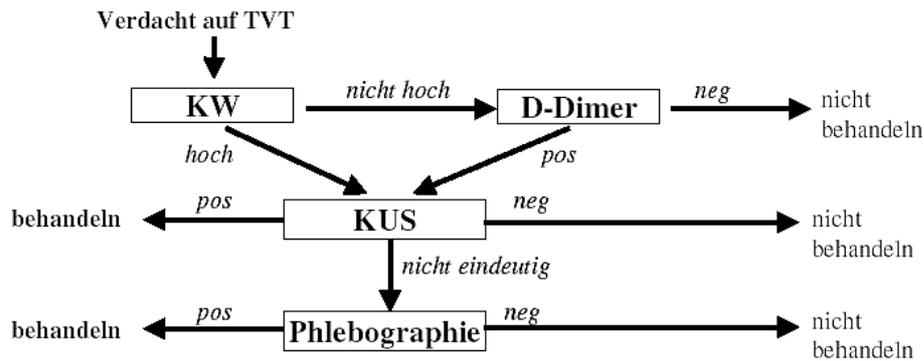
Als Nachteile gelten die Invasivität, das Verabreichen von Röntgenkontrastmittel sowie die Strahlenbelastung.

1.3.5.4. *Magnetresonanz(MR)- und Computertomographie(CT)-Phlebographie*

In der Diagnostik der Venenthrombose weisen MR- und CT-Phlebographie vergleichbare Ergebnisse zur Sonographie und Phlebographie in der popliteofemorale Etage und Vorteile in der Beckenvenenstrombahn und der Vena cava auf. Für die CT-Phlebographie besteht ein zusätzlicher Nutzen in der gleichzeitigen Abklärung möglicher Emboliequellen bei Lungenembolie sowie in der Darstellung anatomischer Ursachen bei Bein- und Beckenvenenthrombose.[55]

1.3.5.5. Diagnostischer Algorithmus

Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Venenthrombose



KW = Klinische Wahrscheinlichkeit

KUS = Kompressionssonographie der Beinvenen

Abbildung 4: AWMF-Leitlinien-Register 2005

1.3.6. Differentialdiagnose

Vor allem die rupturierte, aber auch die nicht rupturierte Bakerzyste des Kniegelenks, Hämatome, Muskelrisse, Erysipel, Arthritiden des Sprunggelenks, Kompartmentsyndrom, Thrombophlebitis und Lymphangitis können ein klinisches Bild der Phlebothrombose zeigen. Nach Ausschluß einer Venenthrombose müssen diese Erkrankungen durch geeignete Diagnostik weiter abgeklärt werden.

1.3.7. Therapie

Für die initiale Behandlung der TVT sind gegenwärtig unfraktionierte und niedermolekulare Heparine zugelassen, die durch Aktivitätsverstärkung von Antithrombin wirken. Niedermolekulare Heparine sind sicherer und mindestens genauso effektiv wie unfraktionierte Heparine. Sie stellen deshalb und aufgrund ihrer praktikableren Anwendbarkeit derzeit die Antikoagulanzen der ersten Wahl dar.[90]

Für Patienten mit Kontraindikationen gegen Heparin, z.B. bei bekannter HIT Typ II sind Danaparoid und Lepirudin zugelassen.

Sofern keine invasiven diagnostischen oder therapeutischen Verfahren geplant sind, wird direkt nach Sicherung der TVT - parallel zur initialen Antikoagulation - mit der gerinnungshemmenden Sekundärprophylaxe begonnen. Derzeitiger Standard ist die Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten mit einem Zielbereich der International Normalized Ratio (INR) zwischen 2,0 und 3,0.[45] Bezüglich der Dauer der Sekundärprophylaxe werden Genese der TVT (idiopathisch/sekundär), persistierende Risikofaktoren (Malignom/Thrombophilie) und die Anzahl abgelaufener Thrombosen (Erstereignis oder Rezidiv) berücksichtigt. [14]

Eine Kompressionstherapie sollte für die Dauer der Antikoagulation erfolgen und reduziert die Inzidenz eines postthrombotischen Syndroms um etwa die Hälfte.

Das Ziel von thrombusbeseitigenden Maßnahmen -zusätzlich zur Antikoagulation- ist die Verringerung von Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms (PTS). Eine Restitutio ad integrum verhindert ein PTS.

1.4. Möglichkeiten der Thromboembolieprophylaxe

1.4.1. Physikalische Maßnahmen

- Frühmobilisation
- 10° Hochlagerung der Beine
- Krankengymnastik und Eigenübungen (Muskelpumpe), Atem- & Kreislauftherapie
- Kompressionsstrümpfe
- Intermittierende pneumatische Kompression (IPK)
- Sprunggelenkbewegungsschiene, Bettfahrrad
- Kritische Indikationsstellung immobilisierender Maßnahmen der unteren Extremität [23]

Zentraler Bestandteil einer jeden Thromboembolieprophylaxe sind die sog. physikalischen Basismaßnahmen zur Vermeidung oder Minderung der venösen Stase.[13]

Wells et al. [97] belegten 1996 die signifikante Senkung der Thromboembolierate von 68% ($p < 0,0001$) durch Kompressionsstrümpfe mit graduiertem Druck. Dies läßt sich vor allem durch die Reduktion des Blutvolumens in den Wadenvenen, die Beschleunigung des venösen Abstroms und die Erhöhung des venösen Muskeltonus erklären. Bei eventuellen Kontraindikationen, wie z.B. einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, sind Kompressionsstrümpfe kontraindiziert. Nicht paßgenaue Oberschenkelstrümpfe können den Abfluß sogar behindern, so daß hier in Hinblick auf eine Studie von Agu et al. [1] zu Kniestrümpfen geraten werden kann. Die Studie belegte keinen Vorteil von Oberschenkelstrümpfen gegenüber Kniestrümpfen.

Die Wirksamkeit der IPK wird diskutiert. Einzelne Studien belegen eine gute Wirksamkeit [36], wengleich auch die problematische Handhabung, Peroneuslähmungen, Kompartmentsyndrom und Drucknekrosen als Nebenwirkungen hervorgehoben werden müssen, andere Studien lassen keine gültige Beurteilung zu.[13]

Für die Sprunggelenksschiene und das Bettfahrrad konnte die Wirksamkeit ohne Nebenwirkungen erwiesen werden.

Andere oben aufgeführte Methoden können einen positiven Effekt auf die Verhinderung der Entstehung von Thrombosen haben, sind aber in klinischen Studien nicht belegt.

1.4.2. Medikamentöse Maßnahmen

Durch den Einsatz von Heparinen in niedriger Dosierung (Low-Dose-Heparin-Prophylaxe) konnte die Inzidenz von Thrombosen deutlich verringert werden. In einer Metaanalyse von Collins et al., die 70 Studien und 16.000 Patienten umfaßte, konnte gezeigt werden, daß mit der Low-Dose-Heparinisierung die Anzahl der tiefen Beinvenenthrombose nach operativen Eingriffen um mindestens 2/3, die der Embolien um mindestens die Hälfte reduziert werden konnten.[17]

1.4.2.1. *Unfraktioniertes Heparin (UFH)*

Das zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen eingesetzte konventionelle UFH ist ein Molekülgemisch (Molekulargewicht zwischen 3 und 30 kD, Mittelwert 8–12 kD) aus Mucopolysaccharid-Schwefelsäureestern, das bevorzugt aus Schweinedarmmukosa oder Rinderlunge hergestellt wird. Für die Hemmung des Faktors Xa sind etwas niedrigere Heparinkonzentrationen erforderlich als für die Thrombininhibition (Antifaktor-Xa:Antifaktor-IIa-Verhältnis von etwa 1:1). UFH wirkt selbst kaum antikoagulativ, aber als katalytischer Kofaktor des Antithrombin III erhöht es dessen Reaktionsgeschwindigkeit um etwa das 1000fache.[46] Zur Inaktivierung des Faktor Xa mit Antithrombin bindet Heparin über eine Pentasaccharid-Sequenz Antithrombin und bewirkt hier eine Konformationsänderung im aktiven Zentrum. Zur Inaktivierung des Thrombin muß Heparin sowohl Antithrombin als auch Thrombin binden. Niedermolekulare Heparine sind aufgrund ihrer kürzeren Kette nicht fähig, die Brücke zwischen Antithrombin und Thrombin herzustellen. Dies erklärt ihre verminderte inhibierende Wirkung auf Thrombin.

Zusätzliche antithrombotische Wirkungen von UFH sind die Freisetzung von körpereigenen heparinähnlichen Substanzen und des TFPI (tissue factor pathway inhibitor) sowie die Aktivierung der körpereigenen Fibrinolyse. UFH hat eine kurze Halbwertszeit von 30-150min nach i.v.-Gabe und eine eingeschränkte Bioverfügbarkeit von 15-20% der subkutan verabreichten Menge.

2- bis 3-malige subkutane Injektion von Heparin mit einer Tagesdosis bis 15.000 IE gilt als etabliertes Verfahren der Thromboembolieprophylaxe für Patienten mit mittlerem Risiko. Patienten mit hohem und höchstem Risiko profitieren von aPTT-adaptierten Dosierungen über 15.000 IE pro Tag.[62] Wenn auch selten, so sind die Nebenwirkungen nicht selten schwer. Hierzu zählen sowohl Blutungen, Osteoporose und Spontanfrakturen als auch die heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I und Typ II.[94]

1.4.2.2. *Niedermolekulares Heparin (NMH)*

Die Weiterentwicklung des UFH führte zu den NMH. Es handelt sich hierbei um Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 4 und 7 kD, das z.B. durch fraktionierte

Präzipitation oder chromatographische Separation aus UFH gewonnen wird. Das niedermolekulare Heparin besitzt aufgrund der kürzeren Molekülkette einen stärkeren Hemmeffekt auf den Faktor Xa im Vergleich zur Antithrombinaktivität (Antifaktor-Xa:Antifaktor-IIa-Verhältnis von etwa 2:1 bis 4:1).[46] Aufgrund dieser Eigenschaften spricht man den NMH einen verstärkten thromboseprophylaktischen Effekt zu, nicht zuletzt auch wegen der Wirkung auf das Gefäßendothel. Hierzu gehört u.a. die Freisetzung von Plasminogenaktivatoren, die zu einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität nach Gabe von NMH führen können. NMH besitzen eine Halbwertszeit von ca. 5h und eine nahezu 100%ige Bioverfügbarkeit nach subkutaner Applikation.

Vorteile der NMH gegenüber UFH:

- tägliche Einmalgabe möglich, aufgrund längerer Halbwertszeit
- höhere Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe
- dosisunabhängige Eliminationskinetik
- geringeres Osteopenierisiko
- geringere Inzidenz Heparininduzierter Thrombozytopenien (HIT II) [95]
- im Mittel- und Hochrisikobereich überlegene Wirksamkeit der NMH [78]
- kein Labormonitoring außer bei Nieren- und Leberfunktionsstörung oder Dosis größer 15.000 IE/Tag (Anti-Xa-Messung) [23]

1.4.2.3. *Pentasaccharid (Fondaparinux)*

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid und bindet, ebenso wie die Heparine, über ihre Pentasaccharidgruppe, an Antithrombin III. Aufgrund seiner Molekülgröße von 1500 D hemmt es selektiv Faktor Xa. Fondaparinux hat eine 100%ige Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe und wird nicht metabolisiert und renal eliminiert. Hierdurch leitet sich die Niereninsuffizienz als Kontraindikation her.[88] 2,5mg Fondaparinux werden einmal täglich appliziert; die erste Applikation erfolgt 6 Stunden nach der Operation.

Mit einer relativen Risikoreduktion von 50% gegenüber Enoxaparin war der Unterschied bezüglich der Entstehung venöser Thromboembolien zugunsten von Fondaparinux signifikant (6,8% vs. 13,7%), bei ähnlich gutem Verträglichkeitsprofil.[87] Weiterhin ist es zugelassen bei Hüft- und Kniegelenkersatz, nach Hüftfrakturen und als prolongierte postoperative Prophylaxe.[34]

1.4.2.4. *Danaparoid*

Über einen Zeitraum von knapp 15 Jahren war das Danaparoid-Natrium (Orgaran®) das Mittel der Wahl zur Antikoagulation der Patienten mit HIT II, mußte aber bis 1998 über die internationale Apotheke angefordert werden. Seitdem besteht in Deutschland eine Zulassung

zur Prophylaxe und Therapie der HIT II. Danaparoid ist ein Heparinoid mit einem Molekulargewicht von 6 kD und besteht aus einem Gemisch aus Heparan-(84%), Dermatan-(12%) und Chondroitinsulfat(4%). Es besitzt eine ausgeprägte anti-Xa-Aktivität im Vergleich zur Antithrombinwirkung (Antifaktor-Xa:Antifaktor-IIa-Verhältnis von >20:1). Die Halbwertszeit für die Anti-Xa-Aktivität beträgt etwa 24h, die für Anti-IIa-Aktivität etwa 3-4 Stunden. Danaparoid wird renal eliminiert.[98] Die Therapie muß engmaschig durch Überwachung der Anti-Xa-Aktivität erfolgen, da ähnlich den NMH aufgrund der niedrigen Wirkung beider Substanzen auf Thrombin ein faßbarer Laboreffekt auf die Gerinnungsparameter (aPTT, Quick) fehlt. 10-12% der Patienten mit HIT II [63] wiesen eine Kreuzreaktivität gegen Danaparoid mit UFH oder NMH auf. Die Blutungskomplikationen werden mit ca. 3% angegeben.[98]

1.4.2.5. *Hirudin*

Hirudin (Desirudin/Lepirudin) bildet mit Thrombin einen praktisch irreversiblen 1:1-Komplex und ist damit ein spezifischer direkter Thrombinhemmer, der ursprünglich aus den Speicheldrüsen des Blutegels (*Hirudo medicinalis*) gewonnen wurde. Heute wird er gentechnologisch (Rekombinante Hirudine: r-Hirudin) hergestellt. Hirudin ist ein Polypeptid aus 65 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von etwa 7kD und wirkt unabhängig von endogenen Kofaktoren wie Antithrombin. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von ca. 1h ist Hirudin für den ambulanten Bereich jedoch nicht geeignet. Die Kontraindikation bei Niereninsuffizienz ergibt sich aus der überwiegend renalen Elimination.

Hirudin ist zur Thromboembolieprophylaxe im Hochrisikobereich zugelassen und seit 1997 auch für die Therapie der heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II.[5] Es wirkt schwach immunogen; das Auftreten von Hirudin-Antikörpern hat aber nur eine geringe klinische Bedeutung.[72]

1.4.2.6. *Melagatran*

Melagatran ist ein niedermolekularer, kompetitiver, direkter Thrombinhemmer, der in Form eines Prodrugs (Ximelagatran) auch oral verabreicht werden kann. Mit einer Halbwertszeit von 3-5h ist eine zweimal tägliche Gabe notwendig. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt etwa 20%. Im Unterschied zu indirekten Thrombinhemmern, die ihre Wirkung z. B. über Antithrombin III entfalten, wird durch Melagatran auch Thrombin gehemmt, das sich innerhalb eines Thrombus befindet. Dagegen hat der Heparin-Antithrombin-Komplex aufgrund seiner Größe keinen Zugang zu thrombus- oder zellgebundenem Thrombin. Melagatran/Ximelagatran verfügt über ein breites therapeutisches Fenster, welches routinemäßige Laborüberwachungen überflüssig macht.[39]

1.4.2.7. *Orale Antikoagulantien – Vitamin-K-Antagonisten*

Der antithrombotische Effekt der Kumarine (Markumar/Warfarin) lässt sich auf die kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Epoxireduktase zurückführen, so daß die γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X im Rahmen der posttranslationalen Biosynthese ausbleibt. Es entstehen inaktive, nicht funktionstüchtige Vorstufen. Trotz ihres nachgewiesenen hemmenden Effektes auf die Hämostase und ihrer weiten Verbreitung zur Antikoagulation weisen sie einige gravierende Nachteile in der chirurgischen Thromboembolieprophylaxe auf: der verzögerte Wirkungseintritt und die geringe therapeutische Breite (exakte Einstellung der INR notwendig und regelmäßiges Monitoring der INR). Des weiteren besteht nach Gabe von Kumarinen ein erhöhtes Blutungsrisiko, so daß sie selten perioperativ eingesetzt werden, jedoch als Langzeitprophylaxe ab dem siebten postoperativen Tag. (z. B. nach elektiven Hüftgelenkersatz, Gipsimmobilisierung der unteren Extremität).[36] Bei der medikamentösen Einstellung ist eine INR von 2,0-3,0 anzustreben.

1.4.2.8. *Acetylsalicylsäure (ASS)*

ASS hemmt die Prostaglandinsynthese, indem es die Cyclooxygenase irreversibel hemmt und damit die Metabolisierung von Prostaglandinen aus der Arachidonsäure. Die wichtigsten Prostaglandine sind das Prostacyclin und das dazu antagonistisch wirkende Thromboxan A₂. In niedriger Dosierung wird vor allem die Synthese von Thromboxan A₂, einem Agonisten der Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktor, gehemmt, worauf der antikoagulatorische Effekt der ASS zurückzuführen ist.

Obwohl der ASS im allgemeinen kein Effekt im venösen System zugesprochen wird, belegen einige Studien durchaus einen guten Effekt bezüglich der Vermeidung von Thrombosen in der Chirurgie.[3],[73]

Der Einsatz von ASS wird jedoch in der Leitlinie wegen der erhöhten Gefahr perioperativer Blutungen nicht empfohlen.[23]

1.4.3. Komplikationen der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe mit Heparin

Heparine sind sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich die am häufigsten genutzten Antikoagulantien zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen stellen Blutungen und die schwere Form der heparininduzierten Thrombozytopenie dar. Osteopenien treten ebenso wie allergische Reaktionen selten auf. Seltene weitere unerwünschte Wirkungen von Heparin: Transaminasenanstieg, Haarausfall, Priapismus.

1.4.3.1. Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe und rückenmarksnahe Anästhesie

Gehäufte Fallberichte über spinale epidurale Blutungen bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien legen nahe, daß ein Zusammenhang mit einer perioperativ durchgeführten Antikoagulation und insbesondere mit einer Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen besteht. Dies führte zur Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), das Patientenrisiko durch Einhalten von Zeitintervallen (Tabelle 5) zwischen Regionalanästhesieeinleitung und/oder Katheterentfernung einerseits sowie Applikation der medikamentösen Thromboseprophylaxe andererseits zu reduzieren:

Tabelle 7: Zeitintervalle unter medikamentöser Thromboembolieprophylaxe

Medikament	Letzte Medikamentengabe vor Punktion/ Katheterentfernung	Nächste Medikamentengabe nach Punktion/Katheterentfernung
UFH	4h	1h
NMH	10-12h	2-4h
Danaparoid*		
Fondaparinux	20-22h**	2-4h
Hirudin	8-10h	2-4h

*möglichst vermeiden, ggf. „single-shot“-Anästhesie **bei Kreatininclearance < 50ml/min: 36-42h
International Consensus 2001[51]

Bei Patienten mit nichtelektiven Eingriffen, bei denen ein rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren geplant ist, sollte der Beginn der Thromboembolieprophylaxe frühzeitig nach stationärer Aufnahme mit 5000 Einheiten unfraktionierten Heparins subkutan erfolgen, um ein möglichst großes Zeitintervall vor dem Eingriff zu erreichen. Die Thromboembolieprophylaxe kann anschließend risikoadaptiert z.B. mit einem NMH etwa 7-9 Stunden nach Erstgabe des unfraktionierten Heparins fortgeführt werden, so daß in der Regel ein Zeitintervall von mehr als 4h nach rückenmarksnahe Regionalanästhesie resultiert.[23]

1.4.3.2. Heparininduzierte Thrombozytopenie

Unter der Therapie mit Heparinen sind Reduktionen der Thrombozytenzahlen durch heparininduzierte Plättchenaktivierung (HIT I) oder antikörpervermittelte Thrombozytopenien (HIT II) möglich. In einer prospektiven, randomisierten, laborkontrollierten Doppelblindstudie wurden bei 7,8% der mit UFH behandelten, bei 2,2% der mit NMH behandelten Patienten nach elektiver Hüftgelenksprothesen-Implantation HIT-Typ-II-Antikörper nachgewiesen. Zur klinischen Manifestation ein HIT II kam es jedoch lediglich in der UFH-Gruppe in 2,7%. [93] Eine andere vergleichende Studie an 504 Patienten nach Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatz gibt

für die HIT II unter UFH eine Inzidenz von 2% (95%-CI 0,7–4,5) und unter NMH eine Inzidenz von 0,4% (95%-Konfidenzintervall 0–2,1) an.[64]

1.4.3.3. Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I (HIT I)

Sie ist durch einen mäßigen Abfall (selten <100.000/ μ l) der Thrombozyten innerhalb der ersten 3 Tage nach Beginn der Heparintherapie gekennzeichnet. Sie tritt bei ca. 25% der mit Heparin behandelten Patienten innerhalb der ersten Tage auf. Unter Fortführung der Heparintherapie normalisieren sich die Thrombozytenzahlen innerhalb weniger Tage. Heparin wirkt über Bindung und daraus folgender Senkung der thrombozytären cAMP-Konzentration proaggregatorisch. Dies könnte zu einer verstärkten Sequestration im retikuloendothelialen System führen und den Thrombozytenabfall erklären.[38] Ein therapeutisches Eingreifen bei HIT I ist nicht nötig, ebensowenig das Absetzen von Heparin.

1.4.3.4. Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)

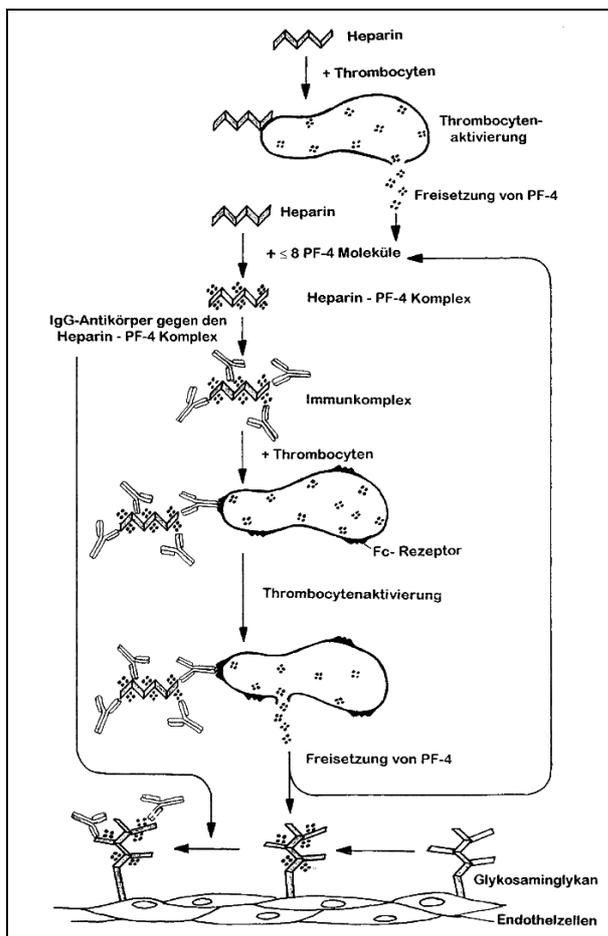


Abbildung 5: Pathophysiologie der HIT Typ II aus Astor RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis.

Im Falle einer HIT II kommt es zwischen dem 5. und 21. Tag nach Heparinexposition zum Thrombozytenabfall auf Werte <100.000, oftmals auch <50.000 oder auf Werte kleiner 50% eines zuvor gemessenen Wertes. Bei schon früher stattgefundener Heparinexposition kann sich die klinische Symptomatik jedoch auch schon innerhalb weniger Stunden entwickeln. Differentialdiagnostisch kommen Thrombozytenabfall nach großen Operationen, Chemotherapie, Sepsis oder HELP-Syndrom in Betracht.

Pathogenetisch liegen der HIT II immunologische Vorgänge zugrunde: Heparin bindet sich ladungsbedingt an Thrombozyten mit nachfolgender Aktivierung und Freisetzung von Plättchenfaktor 4 (PF4). Heparinmoleküle bilden mit bis zu 8 PF4-Molekülen Komplexe, gegen die Patienten mit HIT Typ-II-Antikörper (HIT-AK) bilden. Die Komplexe aus Heparin und PF4 binden mehrere HIT-

AK und formen so große Immunkomplexe, die sich an den Fc-Rezeptor (FcRII,CD32) der Thrombozyten anlagern und zur erneuten Aktivierung mit PF4-Freisetzung,

Serotoninausschüttung und Thromboxan-2-Synthese führen und so einen circulus vitiosus der Thrombozytenaktivierung mit PF4-Freisetzung initiieren. Der überschüssige PF4 bindet sich auch an endothelständige Glukosaminoglykane. Die HIT-AK sind nicht spezifisch und reagieren auch mit den endothelständigen Komplexen aus Glukosaminoglykanen und PF4. Dies führt zu einer immunvermittelten Endothelverletzung mit erhöhtem Thromboserisiko und verstärkter Neigung zur disseminierten intravasalen Gerinnung.[59]

Als Therapie empfiehlt sich das sofortige Absetzen des Heparins und bei fortbestehender Indikation zur Prophylaxe oder Therapie ein alternatives, sofort wirksames Antikoagulum (Hirudin, Danaparoid). Die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten in der akuten Situation wird nicht empfohlen, da Blutungskomplikationen nur in seltenen Fällen auftreten und eine weitere Gabe von Thrombozyten die Entstehung von Gefäßverschlüssen begünstigen würde. Der HIPA (heparininduzierter Plättchenaggregations)-Test und der PF4-Elisa stehen für die laboranalytische Kontrolle zur Verfügung. Allerdings ist zu bedenken, daß das Vorliegen von HIT-Typ-II-Antikörpern nicht zwangsläufig auch zu dem klinischen Bild der HIT II führt. Die Entscheidung der Therapie muß anhand der Klinik getroffen werden.

1.4.3.5. Blutungen

Blutungen können vor allem bei therapeutischer Dosierung auftreten, in prophylaktischer Dosierung sind sie selten anzutreffen. Besonders Patienten mit erhöhter Blutungsneigung oder aktuellen Blutungsereignissen sollten vorsichtig mit Heparin behandelt werden.

1.5. Fragestellung und Zielsetzung

Im Bereich der Chirurgie und Orthopädie werden zunehmend Eingriffe ambulant oder kurzstationär durchgeführt. Die Notwendigkeit der Kombination einer physikalischen und medikamentösen Thromboembolieprophylaxe wird allgemein anerkannt.

Im ambulanten Bereich wird die Bedeutung der Thromboembolieprophylaxe jedoch häufig unterschätzt; zum einen wegen der häufig kleineren Eingriffe, zum anderen wegen der schnellen Mobilisation nach erfolgtem operativem Eingriff. Thrombogenese und Thromboseinzidenz bei chirurgischen Patienten sprechen sowohl im stationären als aber auch ambulanten Bereich für die Notwendigkeit einer Thromboembolieprophylaxe.

Die deutsche Gesellschaft für Chirurgie und Unfallchirurgie hat aus diesem Grund Richtlinien zur Thromboembolieprophylaxe verfaßt. Die Richtlinie bezieht sich jedoch vorwiegend auf den stationären Aufenthalt und verweist hierbei auf die schwache Datenlage sowohl zur Indikation als auch Dauer der Thromboembolieprophylaxe im ambulanten Bereich, so daß die

Entscheidung über Indikation und Dauer der Thromboembolieprophylaxe besonders im niedrig-Risikobereich zur Individualentscheidung des Operateurs wird.

Die unzureichende Datenlage bezüglich Therapieschemata im ambulant operierenden Bereich könnte auf die Umstände zurückzuführen sein, daß ein kosteneffektives Arbeiten im ambulanten Bereich selten mit der Erhebung und Auswertung klinischer Daten vereinbar ist. Möglicherweise ist auch die Motivation der Veröffentlichung von praxiseigenen Daten aufgrund bestehender stationärer Richtlinien und dem damit verbundenen Arbeitsaufwands gering ausgeprägt.

In der vorliegenden Dissertation werden retrospektiv die Ergebnisse einer unfallchirurgischen/orthopädischen und allgemeinchirurgischen Praxis bezüglich der verabreichten Thromboembolieprophylaxe über einen Zeitraum von ca. 10 Jahren ausgewertet. Hierbei richtet sich das verwendete medikamentöse Prophylaxeschema an den geltenden Thromboembolieprophylaxerichtlinien und Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie und Unfallchirurgie.

Ziel dieser Arbeit ist es, das angewandte Therapieschema der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe für den ambulanten Bereich vorzustellen und eine Vergleichsmöglichkeit für niedergelassene Operateure der Chirurgie und Unfallchirurgie/Orthopädie mit deren eigenem Therapieregime zu bieten. Dabei wird auf die Indikationsstellung und Abwägung der Vor- und Nachteile einer solchen Therapie eingegangen. Weiterhin wird die Anwendung von medikamentösen und physikalischen Maßnahmen berücksichtigt, welche nur in Kombination eine effektive Prophylaxe gewährleisten.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt dabei im ambulanten Bereich, jedoch werden auch Operationen mit kurzstationärem Aufenthalt berücksichtigt und den ambulant durchgeführten gegenübergestellt.

In der niedergelassenen Chirurgie besteht selten ein homogenes Patientengut. Diese Arbeit unterteilt daher in Eingriffe bei unfallchirurgischen/orthopädischen und allgemeinchirurgischen Krankheitsbildern. Eine weitere Unterteilung erfolgte für jede der beiden Gruppen nach der Lokalisation und Art der Operation, sowie in ambulant oder stationär durchgeführt. Hiermit wird angestrebt, mehrere homogene Gruppen zu schaffen, um die Ergebnisse im Einzelnen mit der Literatur vergleichbar zu machen.

2. Material und Methoden

In Form einer retrospektiven Studie wird in dieser Arbeit die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen bei unfallchirurgisch/orthopädischen und allgemeinchirurgischen Eingriffen unter einer medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (Fraxiparin®/Mono Embolox®) untersucht. Dabei wurden entsprechend der Leitlinie zur thromboembolieprophylaxe der deutschen Gesellschaft für Chirurgie und Unfallchirurgie

- Geschlecht
- Alter bei Operation
- Art des Eingriffs
- Operationsdauer
- Immobilisierungsdauer
- Dauer der Thromboembolieprophylaxe und
- Anamnese (Risikofaktoren, LAE, TVT)

berücksichtigt

Nach eindeutiger Diagnosestellung erfolgte das Aufklärungsgespräch zur Operation. Kam eine Thromboembolieprophylaxe in Betracht, beinhaltete das Aufklärungsgespräch auch die Aufklärung über Notwendigkeit, Nutzen und Risiken der Thromboembolieprophylaxe und thrombosebegünstigenden Faktoren, wie z.B. Immobilisierung. Die Kombination aus physikalischen und medikamentösen Maßnahmen wurde erläutert.

Das Aufklärungsgespräch wurde schriftlich festgehalten. Die anschließenden Operationen wurden durch Herrn Professor Goudarzi durchgeführt.

Insgesamt wurden 531 Eingriffe an 421 Patienten bei unfallchirurgischen/orthopädischen Krankheitsbildern durchgeführt, 209 Eingriffe an 163 Patienten mit allgemeinchirurgischen Erkrankungen.

Einige Patienten wurden mehrmals operiert, so daß sich eine Diskrepanz zwischen Anzahl der Eingriffe und Anzahl der Patienten erklärt. (Abb. 6)

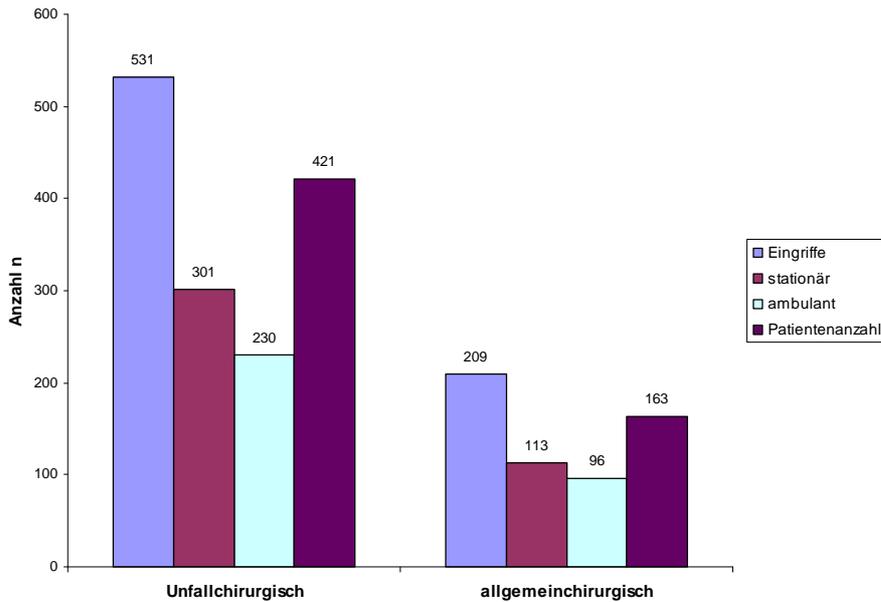


Abbildung 6: Anzahl der Eingriffe gesamt, stationär und ambulant, Patientenanzahl unfallchirurgischen & allgemeinchirurgischen Indikationen zugeordnet

Aus beiden Gruppen verblieben 414 Patienten (55,9%) stationär für noch mindestens einen weiteren Tag, 326 (44,1%) wurden ambulant behandelt.

2.1. Einschlußkriterien

Patienten, die sich im Zeitraum von November 1996 bis Februar 2007 in der allgemein- und unfallchirurgischen Praxis von Herrn Professor Goudarzi vorstellten, sich nachfolgend einer Operation unterzogen und einer der folgenden Gruppen zuordnen ließen, wurden in dieser Studie berücksichtigt. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über das unfallchirurgische und allgemeinchirurgische Spektrum.

2.2. Operatives Spektrum

Unfallchirurgische Eingriffe		531
Kniegelenk	339	
Sprunggelenk & Tibia/Fibula	51	
Fuß	42	
Hüfte & Femur	6	
Obere Extremität	93	

Allgemeinchirurgische Eingriffe**209**

abdominelle Eingriffe	91
proktologische Eingriffe	44
Venenstripping	17
Weichteileingriffe	39
sonstige Eingriffe	18

2.3. Ausschlußkriterien

Patienten, die keiner Gruppe zugeordnet werden konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Grunderkrankungen, Risikofaktoren, sowie prädisponierende Faktoren führten nicht zum Ausschluß aus dieser Studie.

2.4. Regime der Thromboembolieprophylaxe

Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation älter als 16 Jahre alt waren, erhielten ab dem Operationstag bis zum 5.-10. postoperativen Tag oder bis zum Abschluß der Immobilisierung eine medikamentöse und physikalische Thromboembolieprophylaxe.

Die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe erfolgte postoperativ mit einer einmal täglichen Applikation mit dem NMH Certoparin in der Dosierung von 0,3ml s.c. (Mono-Embolex NM®; Novartis Pharma, entspricht Ceroparin-Natrium 3000 I.E. Anti-Xa) oder dem NMH Nadroparin in der Dosierung von 0,3ml s.c. (Fraxiparin®; GlaxoSmithKline, entspricht Nadroparin-Calcium 2850 I.E. Anti-Xa).

Lagen zusätzliche Risikofaktoren für die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose (z.B. thrombophile Gerinnungsstörungen, TVT in der Anamnese, Alter>50J., CVI, Adipositas, Herzinsuffizienz NYHA III/IV) vor, wurde eine Dosierung von 0,4ml s.c. Nadroparin (Fraxiparin®, entspricht Nadroparin- Calcium 3800 I.E. Anti-Xa) gewählt, bei endoprothetischen Eingriffen wurde gewichtsadaptiert dosiert: 0,3ml (50-69kg) oder 0,4ml (>70kg) Fraxiparin® s.c. bis zum 3. postoperativen Tag, ab dem 4.Tag postoperativ 0,4ml (50-69kg) oder 0,6ml (>70kg) Nadroparin s.c. (Fraxiparin® entspricht Nadroparin-Calcium 5700 I.E. Anti-Xa).

Präoperativ wurden Fraxiparin® und Mono-Embolex NM® 1-2h vor Operationsbeginn verabreicht, bei endoprothetischen Eingriffen erfolgte die Applikation gewichtsadaptiert 12h präoperativ.

Die Patienten wurden zur Selbstapplikation angeleitet und bezüglich der Dauer und Häufigkeit der postoperativen Applikation angewiesen. Zudem erhielt jeder Patient postoperativ

Krankengymnastik zur Verbesserung des venösen Rückflusses sowie paßgenaue Antithrombosestrümpfe (FA Kendall) für mindestens drei Tage.

2.5. Analgesie

Analgetisch wurden die Patienten mit einem Antiphlogistikum (NSAR 3-mal täglich), ggf. zusätzlich mit einem Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol) behandelt.

2.6. Nachkontrolle

Die postoperative Betreuung bestand mindestens bis zum Zeitpunkt des Fadenzugs am 12.-14.Tag postoperativ bzw. bis zum Abschluß der Behandlung.

Es erfolgten regelmäßige laborchemische Verlaufskontrollen zur Bestimmung des Hämoglobins und Hämatokrits, der Entzündungsparameter, Elektrolyte und Thrombozytenzahlen. Die Patienten wurden gezielt auf Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose aufmerksam gemacht und aufgefordert sich bei Beschwerden sofort in der Praxis vorzustellen.

Viele der operierten Patienten suchten die Praxis bei anderen Beschwerden oder zu Nachuntersuchungen im halbjährlichen oder jährlichen Abstand wieder auf.

2.6.1. Klinische Diagnostik

Die Patienten wurden in der Nachbetreuung gezielt auf folgende Symptome hin untersucht:

- Anspannungsschmerz der Wade
- Einseitiges Ödem
- Schwellung und Wadenschmerz
- Umfangsdifferenz >3cm
- Livide Hautverfärbung
- Ausbildung venöser Kollateralen auf der Haut des entsprechenden Beins

2.6.2. Apparative Diagnostik

Bei Auftreten klinischer Symptome einer TVT wurde ein Sonographie durchgeführt. Kam es in der FKDS oder Phlebographie zum Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose, wurde umgehend eine antikoagulative Therapie mit Heparin und überlappender oraler Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten eingeleitet.

Bei einem Thrombozytenabfall unter 100.000/µl bzw. bei einem um 50% niedrigerem Wert eines zuvor gemessenen Ausgangswertes wurde zum Ausschluß einer HIT Typ II das Serum im Heparininduzierten Plättchenaktivierungstest (HIPA- Test) untersucht.

2.6.3. Therapie bei TVT

Die initiale Heparinisierung erfolgte dabei mit Fraxiparin® s.c. 2xtgl. gewichtsadaptiert (Tabelle 6) bis zur vollständigen OAK, die überlappend mit einer Ziel-INR von 2,0-3,0 begonnen und für 6 Monate fortgesetzt wurde.

Tabelle 8: Schema der gewichtsadaptierte Heparinisierung mit Fraxiparin® bei Vorliegen einer TVT

Gewicht in kg	Subkutane Injektion 2-mal täglich
<50	0,4ml, entspricht 3.800 I.E. Anti-Xa
50 bis 59	0,5ml, entspricht 4.750 I.E. Anti-Xa
60 bis 69	0,6ml, entspricht 5.700 I.E. Anti-Xa
70 bis 79	0,7ml, entspricht 6.650 I.E. Anti-Xa
80 bis 89	0,8ml, entspricht 7.600 I.E. Anti-Xa
>90	0,9ml, entspricht 8.550 I.E. Anti-Xa

3. Ergebnisse

3.1. Unfallchirurgische/orthopädische Eingriffe

Insgesamt wurden 531 Operationen aus dem unfallchirurgischen/orthopädischen Gebiet durchgeführt. Die Eingriffe wurden anhand ihrer Lokalisation unterteilt:

Unfallchirurgische/orthopädische Eingriffe	531
Kniegelenk	339
Sprunggelenk & Tibia/Fibula	51
Fuß	42
Hüftgelenk & Femur	6
Obere Extremität	93

Von den 531 durchgeführten Operationen aus dem unfallchirurgischen/orthopädischen Spektrum waren 179 Patienten weiblich (33,7%) und 352 männlich (66,3%). Der Altersdurchschnitt betrug 42,3 Jahre. Der jüngste Patient war 4 der älteste 79 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 88,5 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 11, der längste 252 Minuten.

In dieser Gruppe wurde bei 320 (60,3%) Patienten während der Operation eine Blutsperre angelegt. 164 Patienten (30,9%) wurden postoperativ mittels Mecron-Schiene, Donjoy-Schiene, Vacuped-Schuh oder gelenkübergreifendem Unterschenkelgips immobilisiert.

301 Patienten (56,7%) verblieben für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 230 (43,3%) wurden noch am selben Tag nach Hause entlassen.

505 Patienten (95,1%) erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe. 26 Patienten (4,9%) waren jünger als 16 Jahre, wiesen keine Risikofaktoren auf und erhielten daher keine Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 7,6 Tage verabreicht.

In dieser Gruppe trat eine tiefe Beinvenenthrombose nach einer Arthroskopie des Kniegelenks auf und wird ausführlich im Kapitel „Eingriffe am Kniegelenk“ dargestellt.

Das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II wurde nicht beobachtet.

Alters- / Geschlechtsverteilung

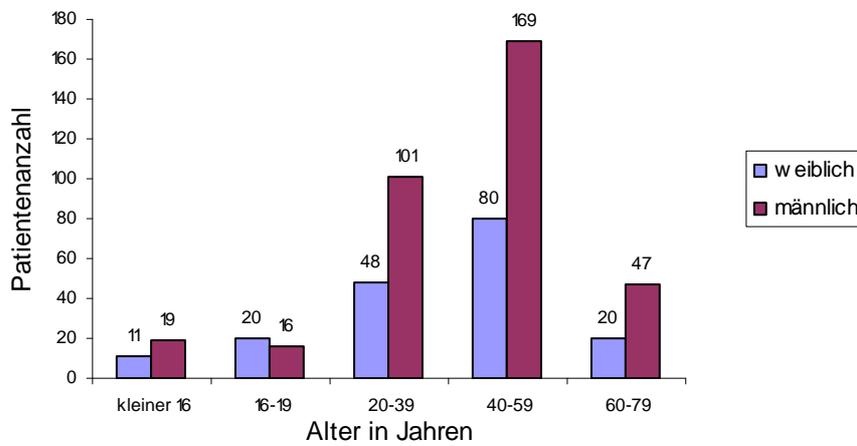


Abbildung 7: Alters/Geschlechtsverteilung Eingriffe unfallchirurgisch/orthopädisches Patientengut gesamt

Operationsdauer

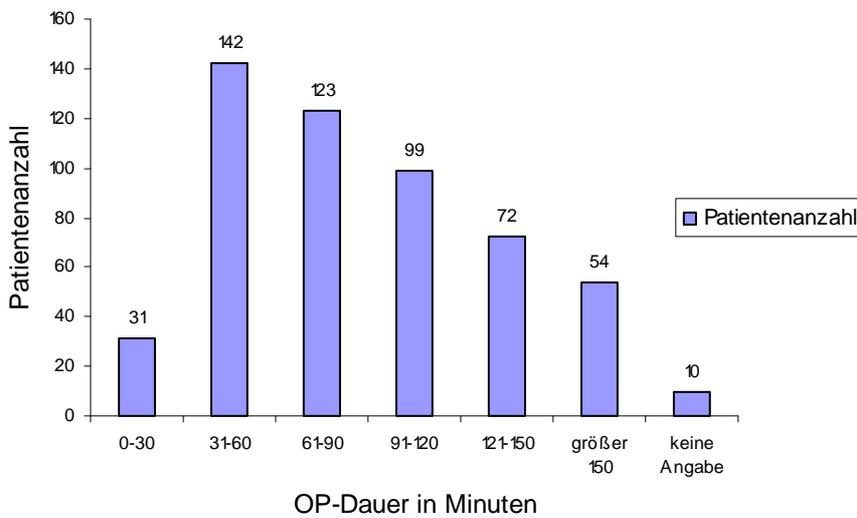


Abbildung 8: Operationszeiten Eingriffe unfallchirurgisch/orthopädisches Patientengut gesamt

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

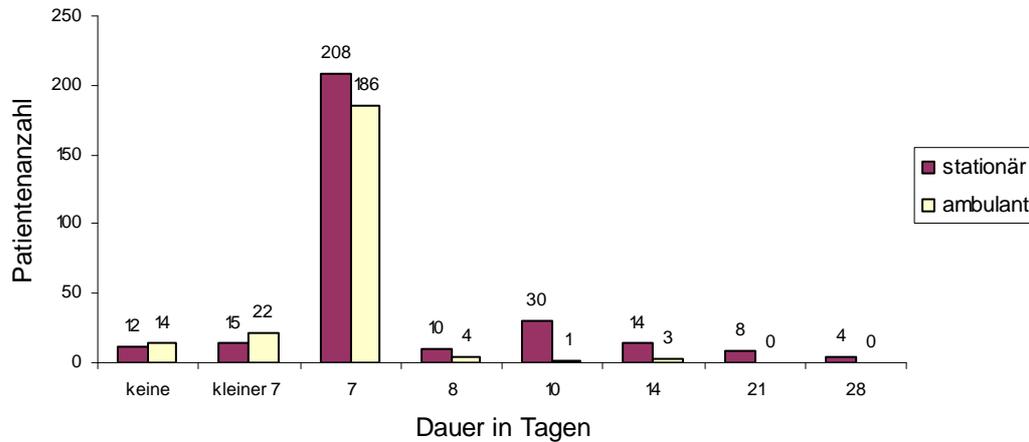


Abbildung 9: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe Eingriffe aus dem unfallchirurgisch/orthopädischen Patientengut gesamt

3.1.1. Eingriffe am Kniegelenk

Es wurden insgesamt 339 Operationen am Kniegelenk durchgeführt.

Das Spektrum reichte von wenigen rein diagnostischen Arthroscopien, arthroscopischen Eingriffen (Meniskusteilresektion, Knorpelglättung, Synovektomie partiell) über die Entfernung von Osteosynthesematerial bis hin zu Eingriffen an Kreuzband und Korrektur der Gelenkachse.

Eingriffe im Bereich des Kniegelenks	339
Arthroscopische Operationen	172
rein diagnostische Arthroscopien	9
Vordere Kreuzbandplastik	46
OP nach Elmslie	24
lateral release	71
Patellasehnenplastik	1
Osteosynthese bei Patellafraktur	2
Materialentfernung	14

112 Patienten waren weiblich (33,0%) und 227 männlich (67,0%). Der Altersdurchschnitt betrug 42,5 Jahre. Der jüngste Patient war 10 Jahre, der älteste 79 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 82,4 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 11, der längste 238 Minuten. In dieser Gruppe wurde bei 275 (81,1%) Patienten während der Operation eine Blutsperre angelegt. 133 Patienten (39,2%) wurden postoperativ mit einer Mecron-Schiene oder Donjoy-Schiene zur Stabilisierung des Kniegelenks versorgt (Eingriffen am Kreuzband, OP nach

Elmslie, lateral release). Von diesen Patienten erhielten 125 (94%) eine Mecron-Schiene, 8 (6%) eine Donjoy-Schiene.

Von 339 operierten Patienten blieben postoperativ 206 (60,8%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 133 (39,2%) wurden noch am selben Tag entlassen.

329 Patienten (97,1%) erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe. 10 Patienten (10,1%) waren jünger als 16 Jahre, wiesen keine Risikofaktoren auf und erhielten daher keine Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 7,3 Tage verabreicht.

Die Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose traten in dieser Gruppe bei einem Patienten postoperativ auf. Daraufhin wurde zur Sicherung des Verdachts eine FKDS und Phlebographie der Beinvenen vorgenommen. In der Phlebographie zeigte sich eine vollständig verschlossene Vena femoralis und eine deutlich aufgeweitete Vena saphena magna als Zeichen eines Umgehungskreislaufes. Ebenso stellten sich die restlichen oberflächlichen Venen des rechten Beines geweitet dar.

Es erfolgte die antikoagulative Therapie mit Heparin und im weiteren Verlauf eine OAK für 6 Monate. In der 5 Monate später durchgeführten Phlebographie des rechten Beines zeigte sich die erfolgreiche Rekanalisierung der Vena femoralis und eine deutliche Reduktion der venösen Umgehungskreisläufe.

Bei dem Patienten handelte es sich um einen 66-jährigen Mann, der sich aufgrund eines degenerativen Risses des Meniskus rechts, einem Knorpelschaden Grad IV und einer ausgeprägten Retropatellararthrose zu einer Operation entschied. Als Eingriff erfolgte bei ihm eine arthroskopisch durchgeführte Meniskusteilresektion, Knorpelglättung und Mikrofrakturierung sowie ein lateral release. Aufgrund seiner positiven Anamnese für eine TVT erhielt der Patient eine verlängerte Prophylaxe über 10 Tage mit Fraxiparin® 0,4 s.c. 1x täglich.

In der Gruppe der Eingriffe am Kniegelenk (n=339) ergibt sich eine Thromboseinzidenzrate von 0,29%, berücksichtigt man nur die arthroskopischen Eingriffe am Kniegelenk (n=172) beträgt die Inzidenzrate 0,58%.

Die übrigen Patienten dieser Gruppe zeigten postoperativ keine Symptome, die auf eine Thrombose hingedeutet haben. Das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II wurde nicht beobachtet.

Alters- / Geschlechtsverteilung

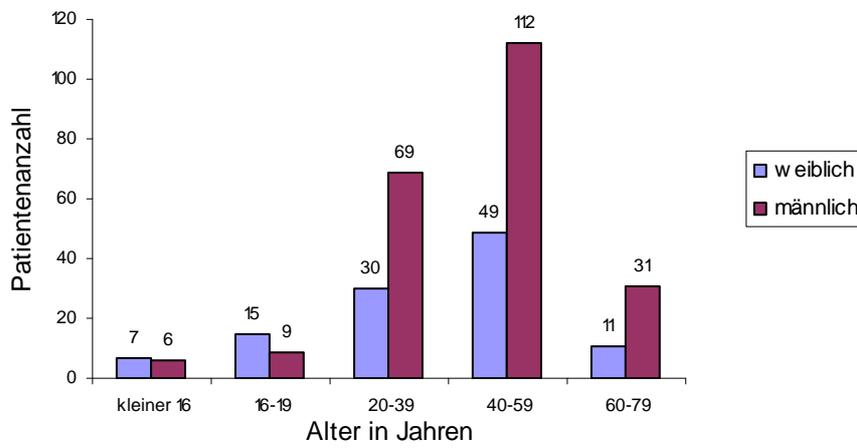


Abbildung 10: Alters-/Geschlechtsverteilung bei Eingriffen am Kniegelenk

Operationsdauer

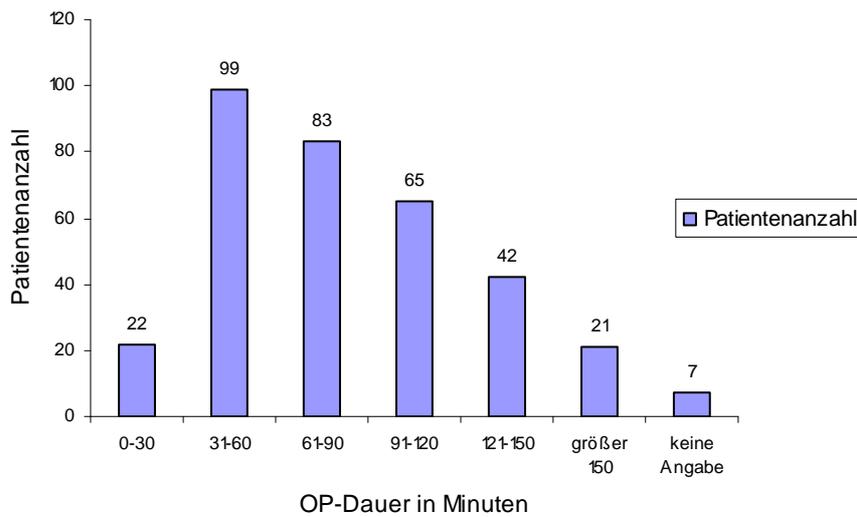


Abbildung 11: Operationsdauer bei Eingriffen am Kniegelenk

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

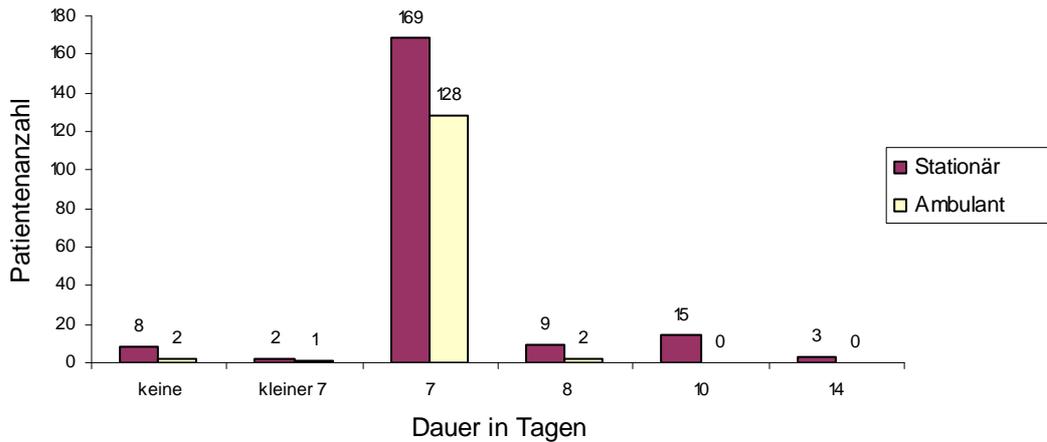


Abbildung 12: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei Eingriffen am Kniegelenk

3.1.2. Eingriffe an Sprunggelenk & Tibia/Fibula

Es wurden insgesamt 51 Operationen am Sprunggelenk und der Tibia bzw. Fibula durchgeführt. Das Spektrum umfaßte sowohl Frakturversorgung, als aber auch Plastiken der Achillessehne und des Bandapparates des Sprunggelenks.

Eingriffe am Sprunggelenk & Tibia/Fibula	51
Achillessehnenplastik	9
Plastik des Bandapparates	15
Osteosynthese	7
Materialentfernung	20

9 Patienten waren weiblich (17,6%) und 42 männlich (82,4%). Der Altersdurchschnitt betrug 36,7 Jahre. Der jüngste Patient war 12 Jahre, der älteste 62 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 91,3 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 20, der längste 218 Minuten. In dieser Gruppe wurde bei 25 (49,0%) Patienten während der Operation eine Blutsperre angelegt. 31 Patienten (60,8%) wurden postoperativ mit einem Vacuped-Schuh oder gelenkübergreifendem Unterschenkelgips versehen. Hierbei handelte es sich um Eingriffe nach Achillessehnenruptur oder Fraktur des oberen Sprunggelenks. Davon erhielten 7 Patienten (22,6%) einen Vacuped-Schuh, 24 Patienten (77,4%) einen Unterschenkelgips. Von 51 operierten Patienten blieben postoperativ 30 (58,8%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 21 (41,2%) wurden noch am selben Tag entlassen.

48 (94,1%) Patienten erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe. 3 Patienten (5,9%) waren jünger als 16 Jahre, wiesen keine Risikofaktoren auf und erhielten daher keine Thromboseprophylaxe. Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 11,6 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

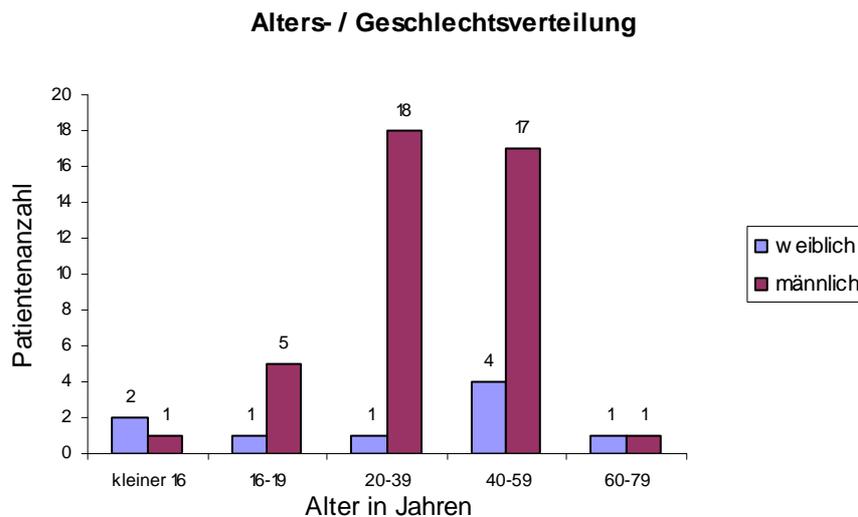


Abbildung 13: Alters-/Geschlechtsverteilung bei Eingriffen am Sprunggelenk

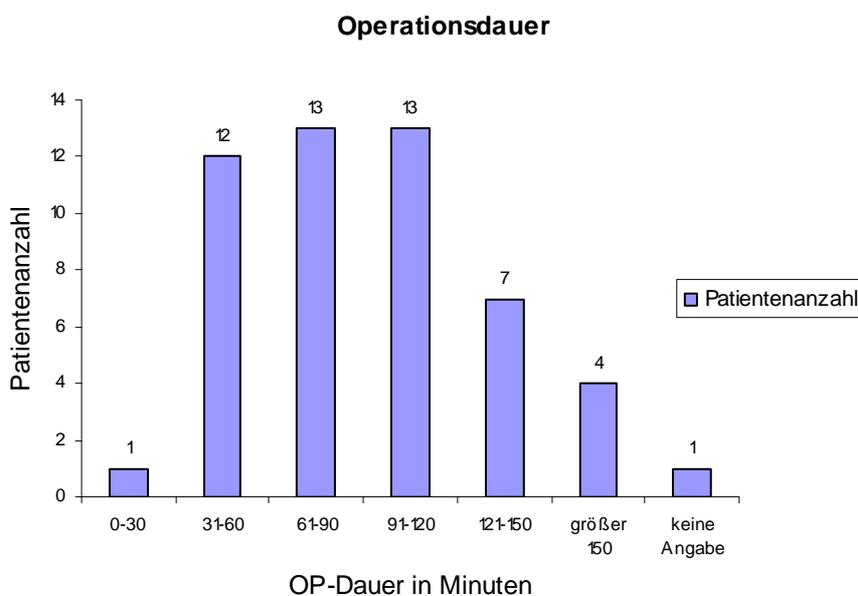


Abbildung 14: Operationsdauer bei Eingriffen am Sprunggelenk

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

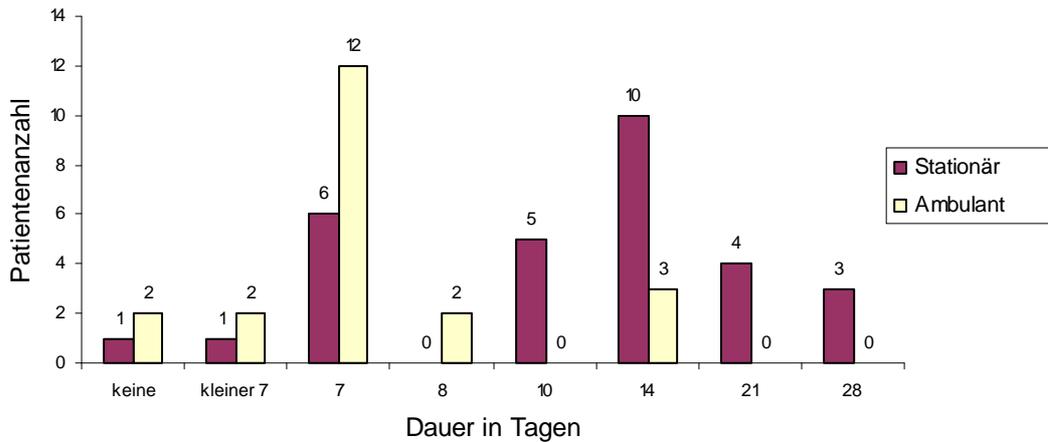


Abbildung 15: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei Eingriffen am Sprunggelenk

3.1.3. Eingriffe am Fuß

Es wurden insgesamt 42 Operationen im Bereich des Fußes durchgeführt.

Der hier hauptsächlich durchgeführte Eingriff war die Operation eines Hallux valgus.

Eingriffe am Fuß	42
Osteosynthese	3
Hallux Valgus - OP	14
Materialentfernung nach Hallux Valgus - OP	25

30 Patienten waren weiblich (71,4%) und 12 männlich (28,6%). Der Altersdurchschnitt betrug 49,3 Jahre. Der jüngste Patient war 22 Jahre, der älteste 71 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 108,4 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 35, der längste 230 Minuten. Von 42 operierten Patienten blieben postoperativ 23 (54,8%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 19 (45,2%) wurden noch am selben Tag entlassen.

Alle Patienten (100%) erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 8,0 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

Alters- / Geschlechtsverteilung

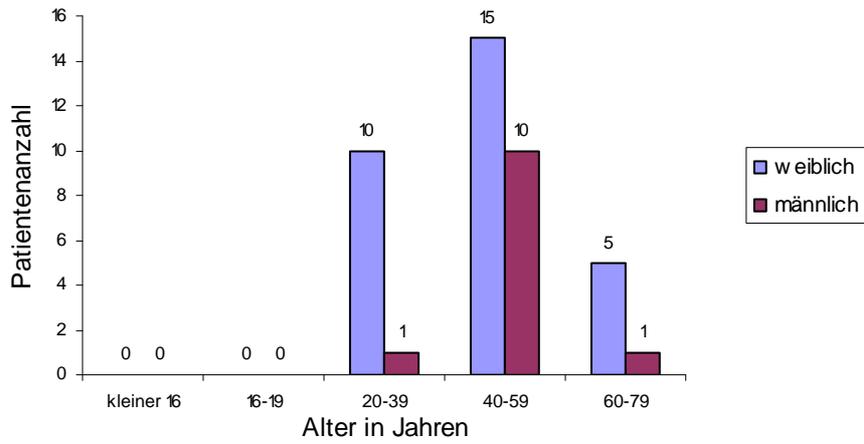


Abbildung 16: Alters-/Geschlechtsverteilung bei Eingriffen am Fuß

Operationsdauer

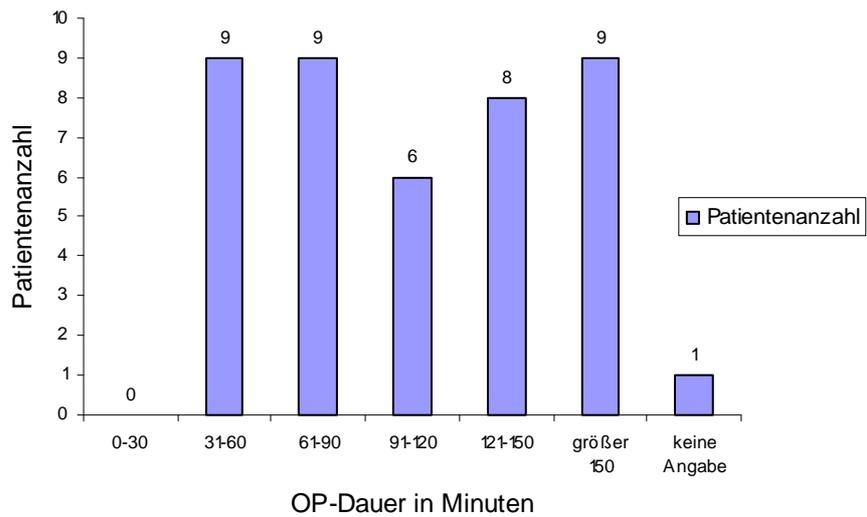


Abbildung 17: Operationsdauer bei Eingriffen am Fuß

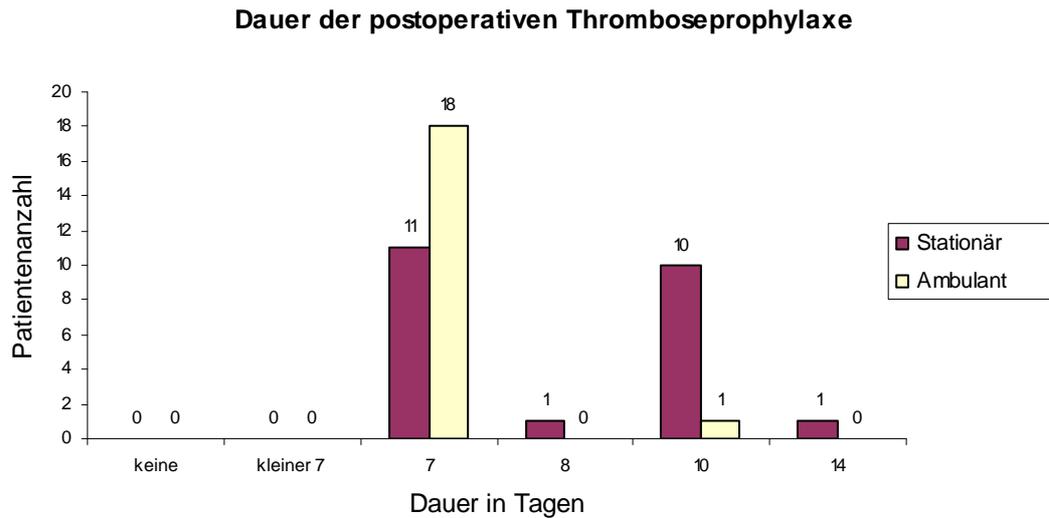


Abbildung 18: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei Eingriffen am Fuß

3.1.4. Eingriffe an der Hüfte & Femur

Es wurden insgesamt 6 Operationen im Bereich der Hüfte und des Femurs durchgeführt.

Eingriffe an Hüfte & Femur	6
Totalendoprothese der Hüfte	4
Materialentfernung nach medialer Schenkelhalsfraktur oder Epiphyseolysis capitis femoris	2

1 Patient war weiblich (16,7%) und 5 Patienten waren männlich (83,3%). Der Altersdurchschnitt betrug 49,2 Jahre. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 66 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 120,8 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 60, der längste 180 Minuten. Alle Patienten wurden weiter stationär betreut.

5 Patienten (83,3%) erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe.

Ein Patient (Materialentfernung nach operativer Versorgung einer Epiphyseolysis capitis) war jünger als 16 Jahre, wies keine Risikofaktoren auf und erhielt daher keine Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 22,4 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

Alters- / Geschlechtsverteilung

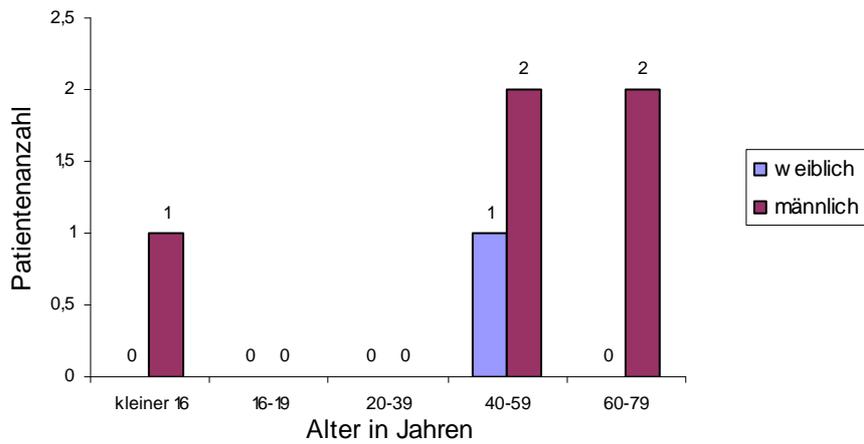


Abbildung 19: Alters-/Geschlechtsverteilung bei Eingriffen an Hüfte und Femur

Operationsdauer

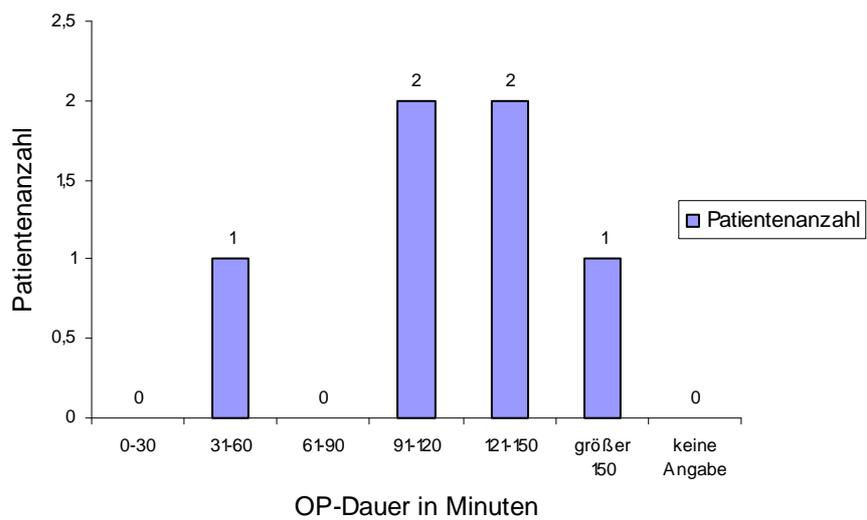


Abbildung 20: Operationsdauer bei Eingriffen an Hüfte und Femur

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

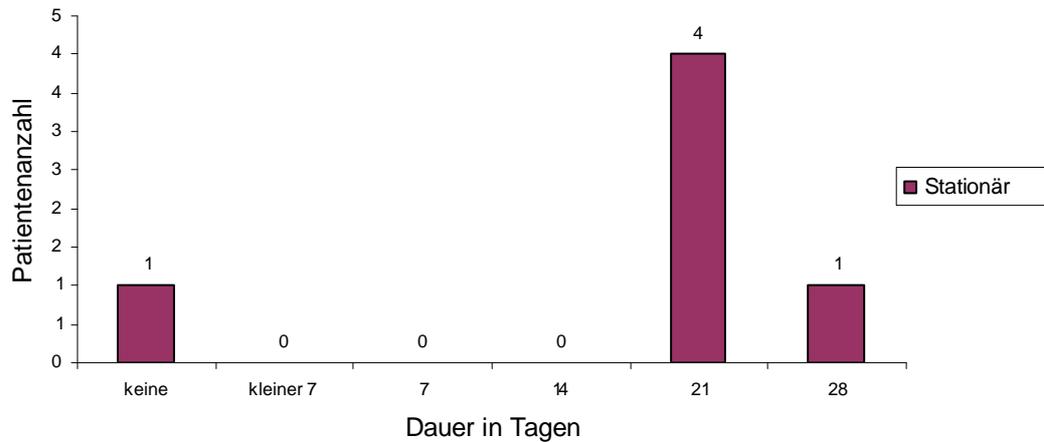


Abbildung 21: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei Eingriffen an Hüfte/Femur

3.1.5. Eingriffe im Bereich der oberen Extremität

Es wurden insgesamt 93 Operationen an der oberen Extremität durchgeführt.

Das Spektrum reichte von handchirurgischen Eingriffen bis hin zu Frakturversorgungen des Humerus, der Ulna und des Radius, sowie der Clavicula.

Eingriffe an der oberen Extremität **93**

Bizepssehnenplastik	6
Sehnenplastik der Hand	11
Arthrodese der Hand	4
CTS	11
Akromioplastik	15
Osteosynthesen	18
Materialentfernung	28

27 Patienten waren weiblich (29%) und 66 männlich (71%). Der Altersdurchschnitt betrug 40,8 Jahre. Der jüngste Patient war 4 Jahre, der älteste 68 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 98,3 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 10, der längste 253 Minuten. Von 93 operierten Patienten blieben postoperativ 36 (38,7%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 57 (61,3%) wurden noch am selben Tag entlassen.

81 Patienten (87,1%) erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe. 12 Patienten (12,9%) waren jünger als 16 Jahre, wiesen keine Risikofaktoren auf und erhielten daher keine Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 6,2 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

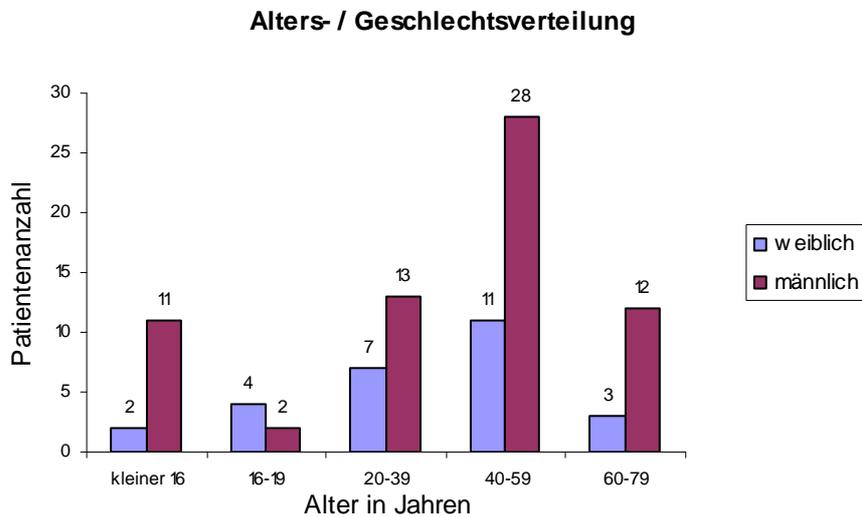


Abbildung 22: Alters-/Geschlechtsverteilung bei Eingriffen an der oberen Extremität

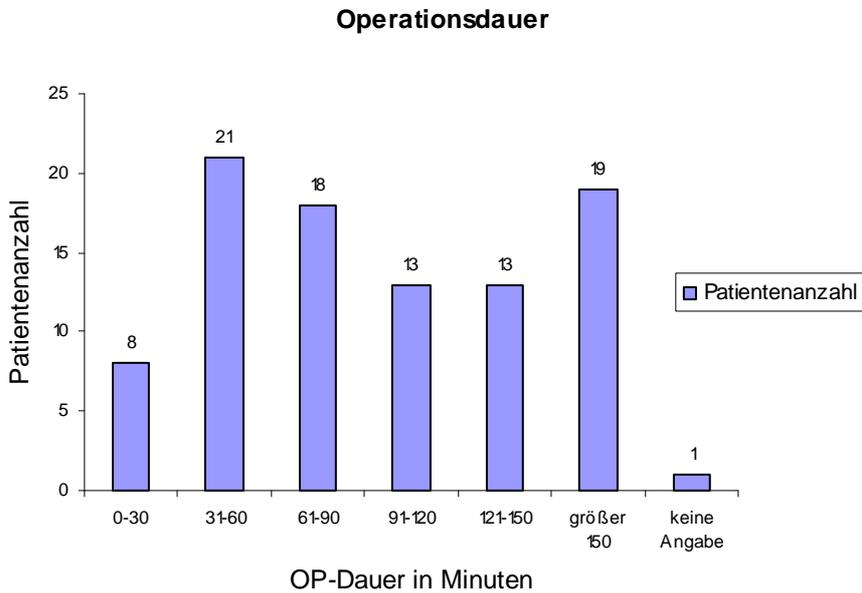


Abbildung 23: Operationsdauer bei Eingriffen an der oberen Extremität

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

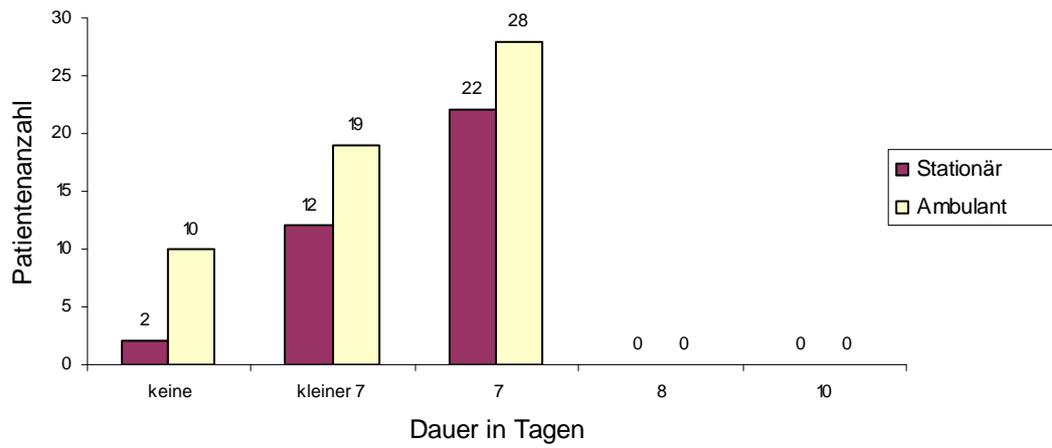


Abbildung 24: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei Eingriffen an der oberen Extremität

3.2. Allgemeinchirurgische Eingriffe

Insgesamt wurden 209 Operationen aus dem allgemeinchirurgischen Gebiet durchgeführt. Die Eingriffe wurden anhand ihrer Lokalisation unterteilt:

Allgemeinchirurgische Eingriffe	209
abdominelle Eingriffe	91
proktologische Eingriffe	44
Venenstripping	17
Weichteileingriffe	39
sonstige Eingriffe	18

76 Patienten waren weiblich (36,4%) und 133 männlich (63,6%). Der Altersdurchschnitt betrug 41,5 Jahre. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 77 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 75,7 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 15, der längste 255 Minuten. Von 209 operierten Patienten blieben postoperativ 112 (53,6%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 97 (46,4%) wurden noch am selben Tag entlassen.

186 Patienten (89,0%) erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe. 23 Patienten (11,0%) waren jünger als 16 Jahre, wiesen keine Risikofaktoren auf und erhielten daher keine Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 6,9 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

Alters- / Geschlechtsverteilung

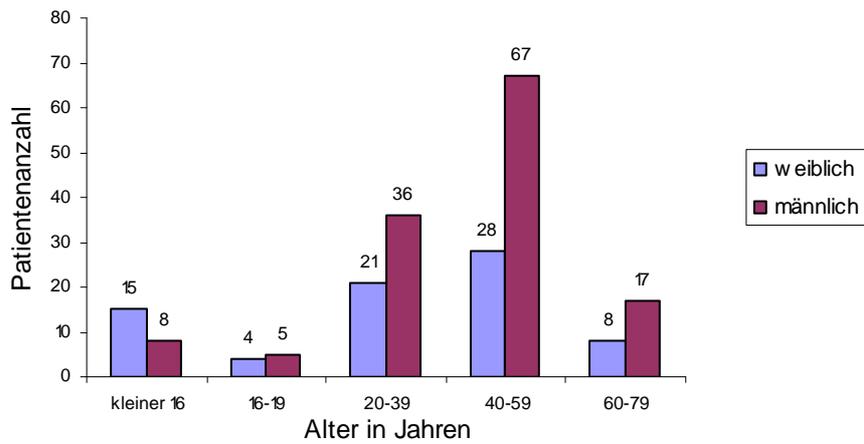


Abbildung 25: Alters-/Geschlechtsverteilung allgemein chirurgische Operationen gesamt

Operationsdauer

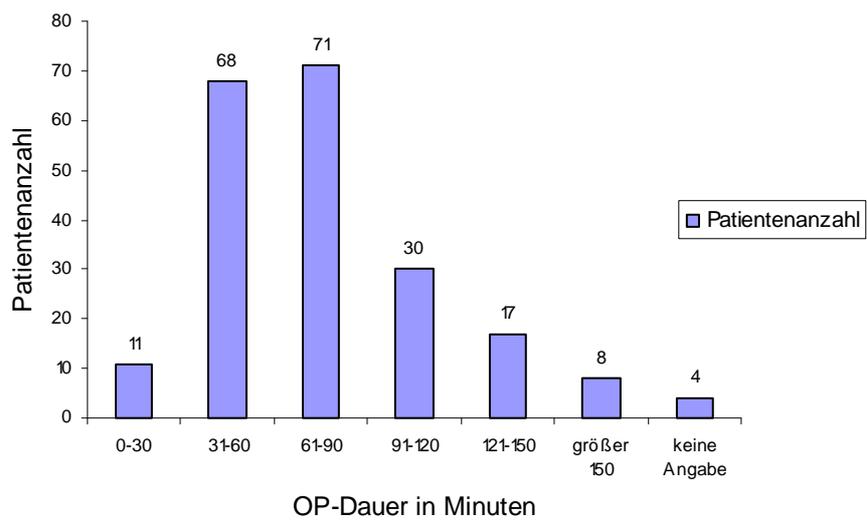


Abbildung 26: Operationszeiten allgemein chirurgische Operationen gesamt

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

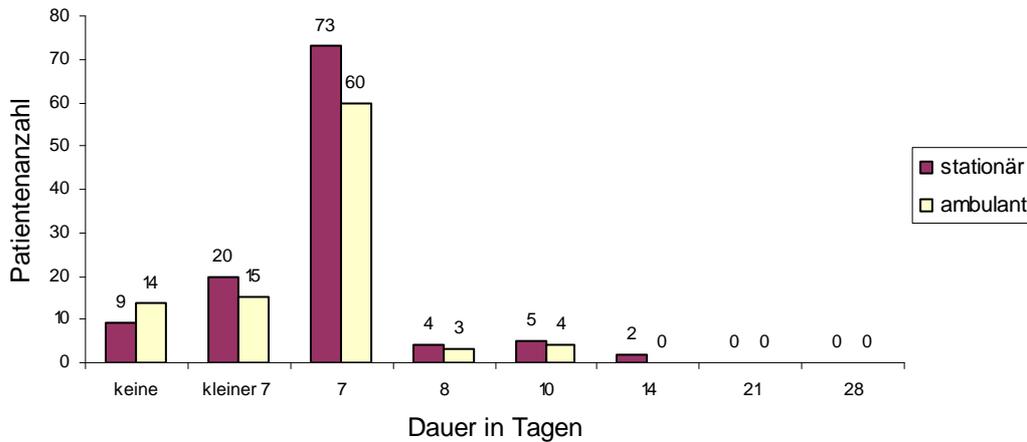


Abbildung 27: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe allgemein chirurgische Operationen gesamt

3.2.1. Abdominelle Eingriffe

Es wurden insgesamt 91 Operationen im Bereich des Abdomens vorgenommen.

Abdominelle Eingriffe	91
Appendektomie	6
Inguinalhernie	62
Umbilicalhernie	16
Bauchwandhernie	7

20 Patienten waren weiblich (22,0%) und 71 männlich (78,0%). Der Altersdurchschnitt betrug 37,8 Jahre. Der jüngste Patient war 2 Jahre, der älteste 74 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 84,9 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 23, der längste 175 Minuten. Von 91 operierten Patienten blieben postoperativ 63 (69,2%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 28 (30,8%) wurden noch am selben Tag entlassen.

75 Patienten (82,4%) erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe. 16 Patienten (17,6%) waren jünger als 16 Jahre, wiesen keine Risikofaktoren auf und erhielten daher keine Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 6,5 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

Alters- / Geschlechtsverteilung

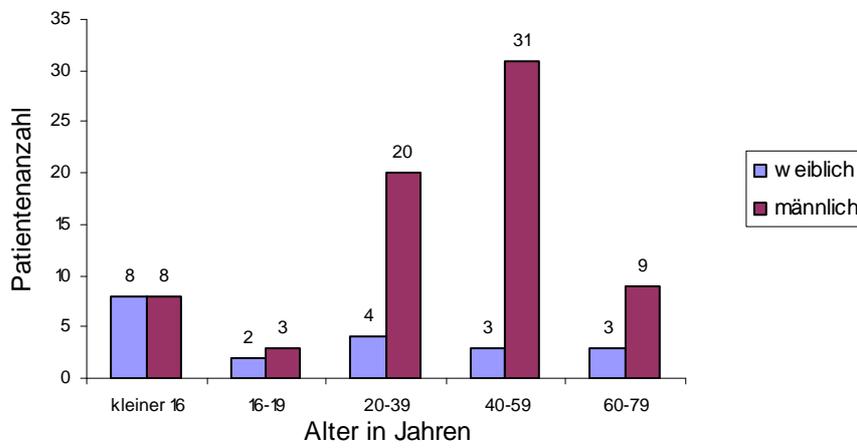


Abbildung 28: Alters-/Geschlechtsverteilung bei abdominalen Eingriffen

Operationsdauer

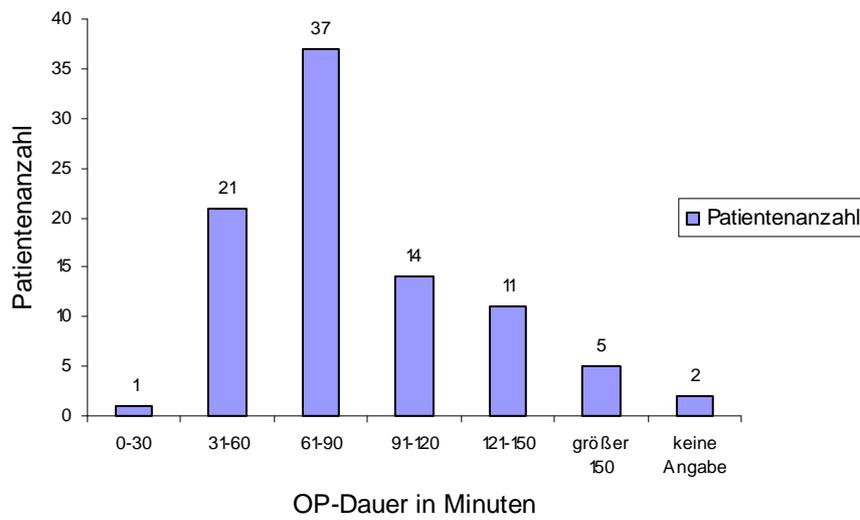


Abbildung 29: Operationsdauer bei abdominalen Eingriffen

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

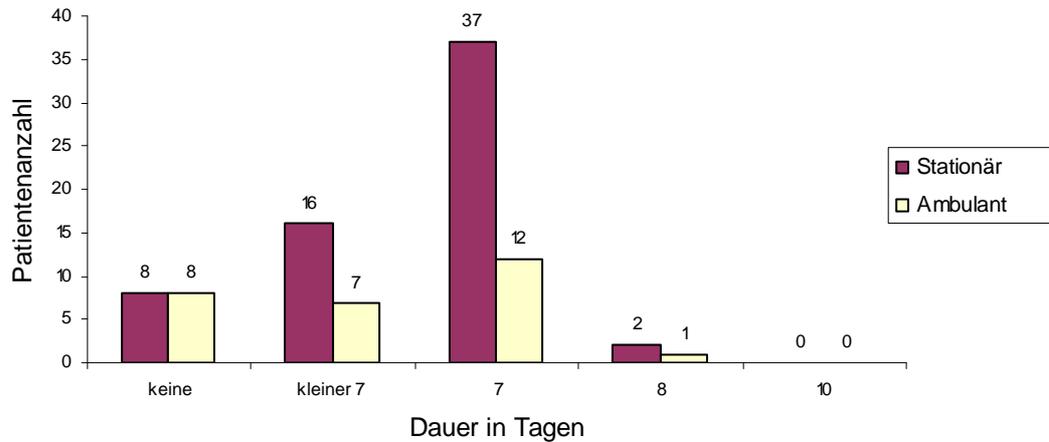


Abbildung 30: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei abdominalen Eingriffen

3.2.2. Proktologische Eingriffe

Es wurden insgesamt 44 proktologische Eingriffe vorgenommen. Das Spektrum reichte von einigen Fistelektomien bis hin zu Hämorrhoidektomien und Versorgung von Analfissuren.

Proktologische Eingriffe	44
Hämorrhoidektomie	15
Fistelektomie	5
Pilonidalsinus	4
Rektumpolypen	5
Analfissur	15

19 Patienten waren weiblich (43,2%) und 25 männlich (56,8%). Der Altersdurchschnitt betrug 47,4 Jahre. Der jüngste Patient war 24 Jahre, der älteste 66 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 50,5 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 25, der längste 92 Minuten. Von 44 operierten Patienten blieben postoperativ 23 (52,3%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 21 (47,7%) wurden noch am selben Tag entlassen.

Alle Patienten erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 6,9 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

Alters- / Geschlechtsverteilung

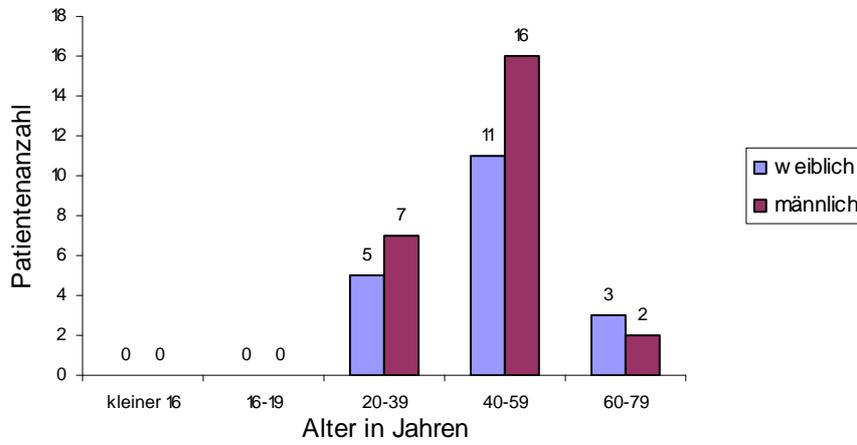


Abbildung 31: Alters-/Geschlechtsverteilung bei proktologischen Eingriffen

Operationsdauer

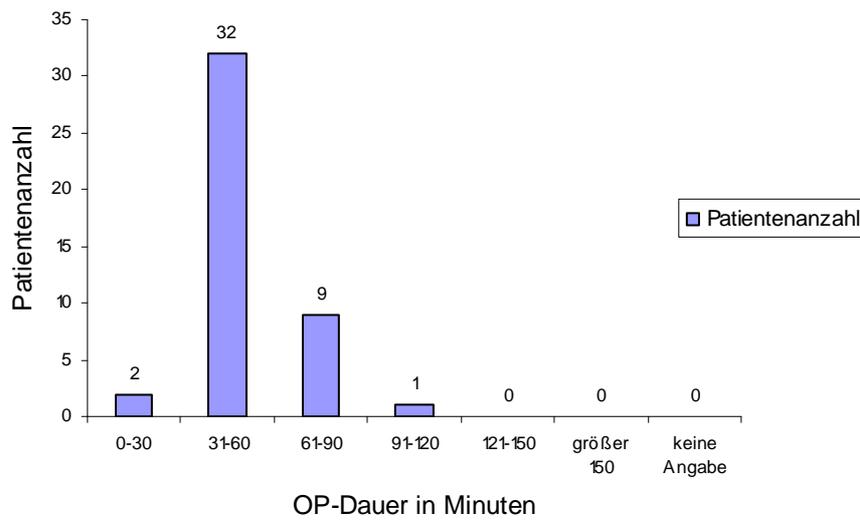


Abbildung 32: Operationsdauer bei proktologischen Eingriffen

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

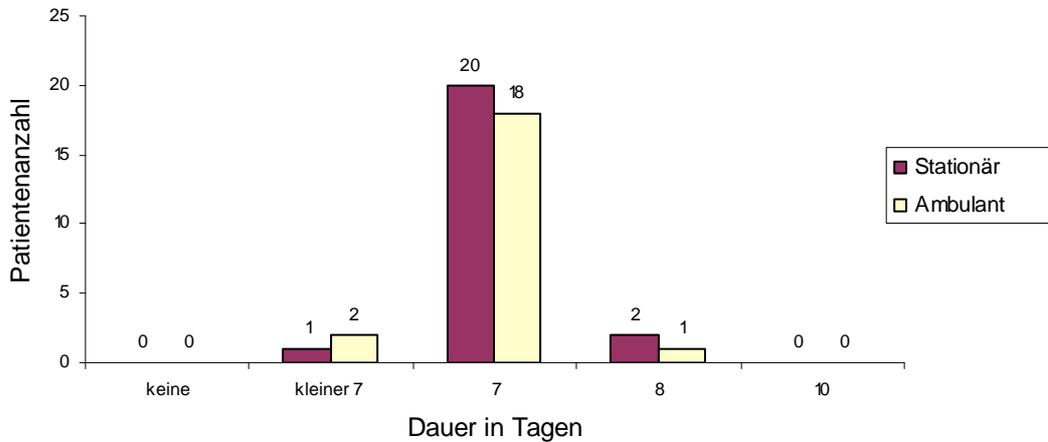


Abbildung 33: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei proktologischen Eingriffen

3.2.3. Venenstripping

Es wurden insgesamt 17 Venenstrippings nach Babcock bei Varizen der oberflächlichen Unterschenkelvenen vorgenommen.

Davon waren 8 Patienten weiblich (47,1%) und 9 männlich (52,9%). Der Altersdurchschnitt betrug 52,8 Jahre. Der jüngste Patient war 38 Jahre, der älteste 65 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 86,7 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 55, der längste 135 Minuten. Von 17 operierten Patienten blieben postoperativ 9 (52,9%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 8 (47,1%) wurden noch am selben Tag entlassen.

Alle Patienten erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 9,5 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

Alters- / Geschlechtsverteilung

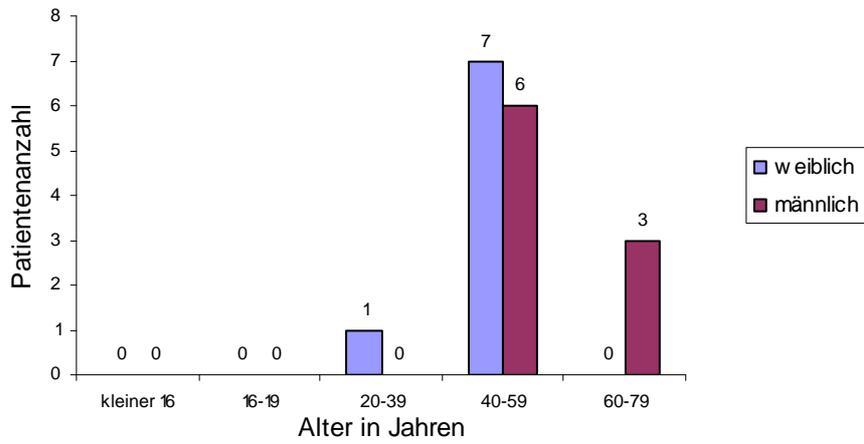


Abbildung 34: Alters-/Geschlechtsverteilung bei Varizen-OP

Operationsdauer

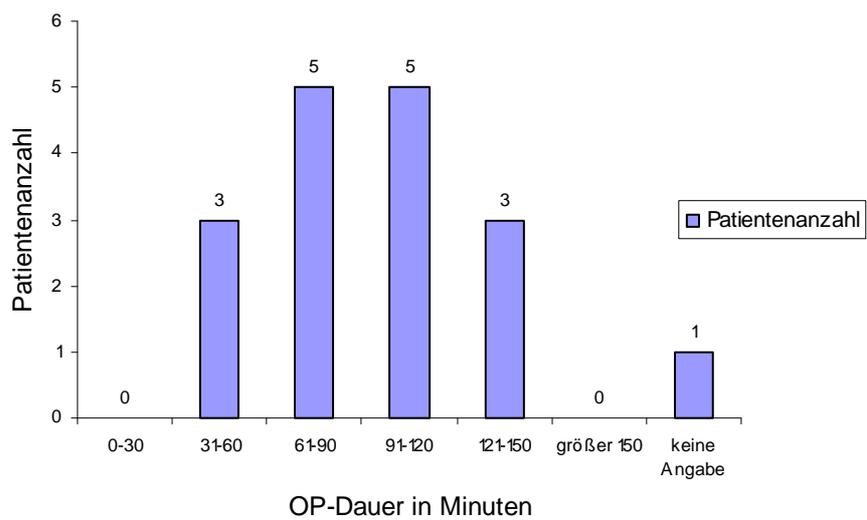


Abbildung 35: Operationsdauer bei Varizen-OP

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

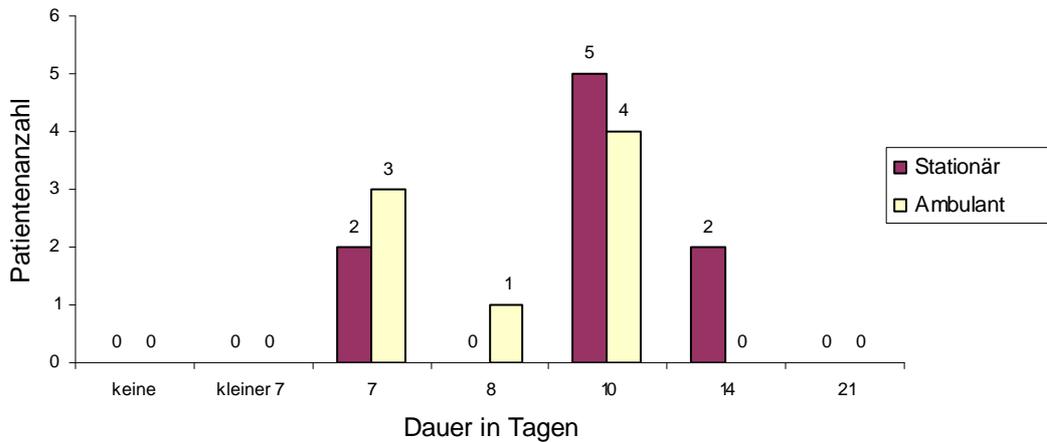


Abbildung 36: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei Varizen-OP

3.2.4. Weichteileingriffe

Es wurden insgesamt 39 tumoröse Veränderungen, Lymphknoten und Hämatome entfernt.

Weichteileingriffe	39
Lipom	9
Atherom	2
Ganglion	5
Große Drüsen/Struma	4
Hämatomausräumung	4
Sonstige	13

20 Patienten waren weiblich (51,3%) und 19 männlich (48,7%). Der Altersdurchschnitt betrug 41,9 Jahre. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 77 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 76,1 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 20, der längste 215 Minuten. Von 39 operierten Patienten blieben postoperativ 14 (35,9%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 25 (64,1%) wurden noch am selben Tag entlassen.

35 Patienten (89,7%) erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe. 4 Patienten (10,3%) waren jünger als 16 Jahre, wiesen keine Risikofaktoren auf und erhielten daher keine Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 6,7 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

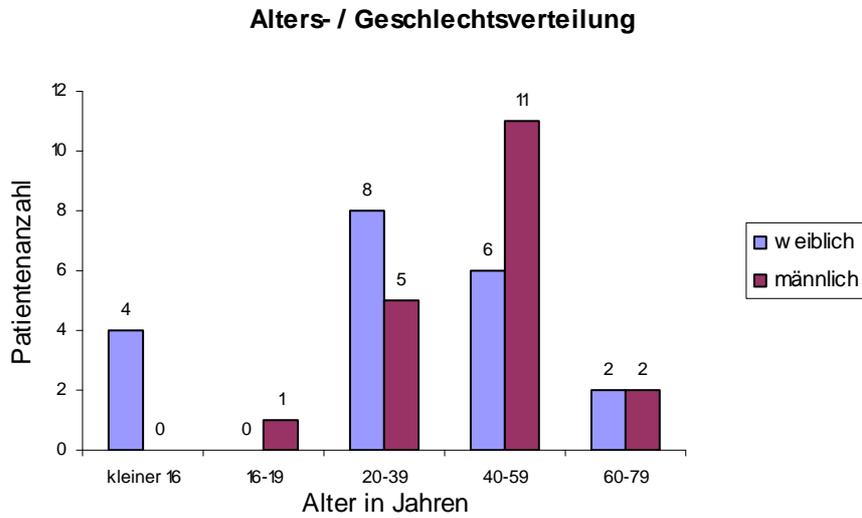


Abbildung 37: Alters-/Geschlechtsverteilung bei Weichteileingriffen

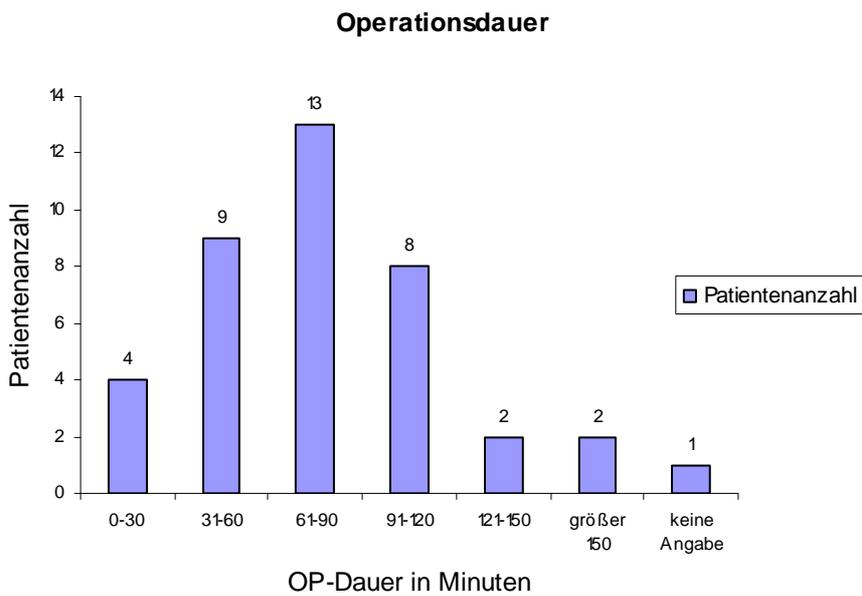


Abbildung 38: Operationsdauer bei Weichteileingriffen

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

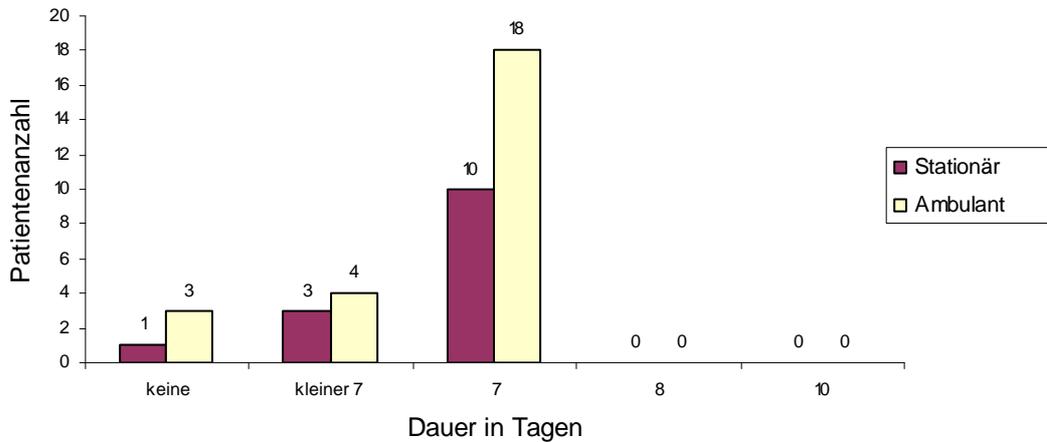


Abbildung 39: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei Weichteileingriffen

3.2.5. Sonstige allgemein chirurgische Eingriffe

In dieser Gruppe wurden 18 Eingriffe durchgeführt.

Eingriffe gesamt	18
Plastische Eingriffe	10
Narbenkorrektur	5
Wundrevisionen	1
Portim- & Portexplantation	2

9 Patienten waren weiblich (50,0%) und 9 männlich (50,0%). Der Altersdurchschnitt betrug 34,3 Jahre. Der jüngste Patient war 10 Jahre, der älteste 59 Jahre alt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 79,7 Minuten. Der kürzeste Eingriff dauerte 15, der längste 255 Minuten. Von 18 operierten Patienten blieben postoperativ 4 (22,2%) für mindestens einen weiteren Tag auf der Station, 14 (77,8%) wurden noch am selben Tag entlassen.

15 Patienten (83,3%) erhielten eine postoperative Thromboseprophylaxe. 3 Patienten (16,7%) waren jünger als 16 Jahre, wiesen keine Risikofaktoren auf und erhielten daher keine Thromboseprophylaxe.

Durchschnittlich wurde die postoperative Thromboseprophylaxe über 6,7 Tage verabreicht.

Klinische Symptome einer TVT oder LAE wurden nicht beobachtet, ebensowenig das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I oder Typ II.

Alters- / Geschlechtsverteilung

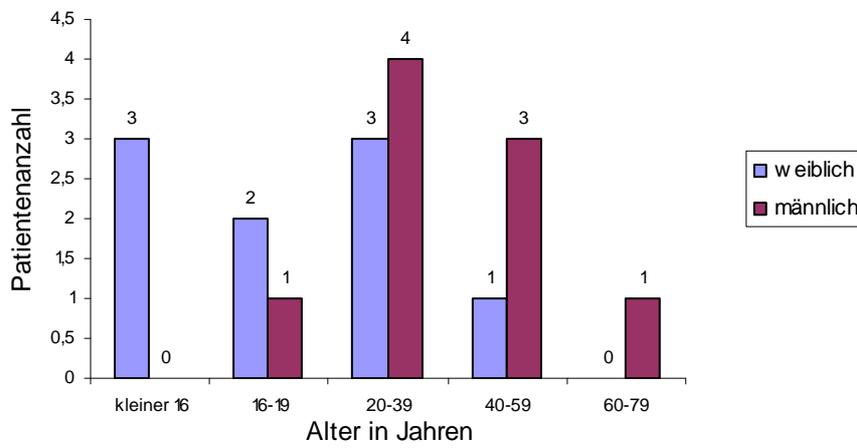


Abbildung 40: Alters-/Geschlechtsverteilung bei sonstigen allgemein chirurgischen Eingriffen

Operationsdauer

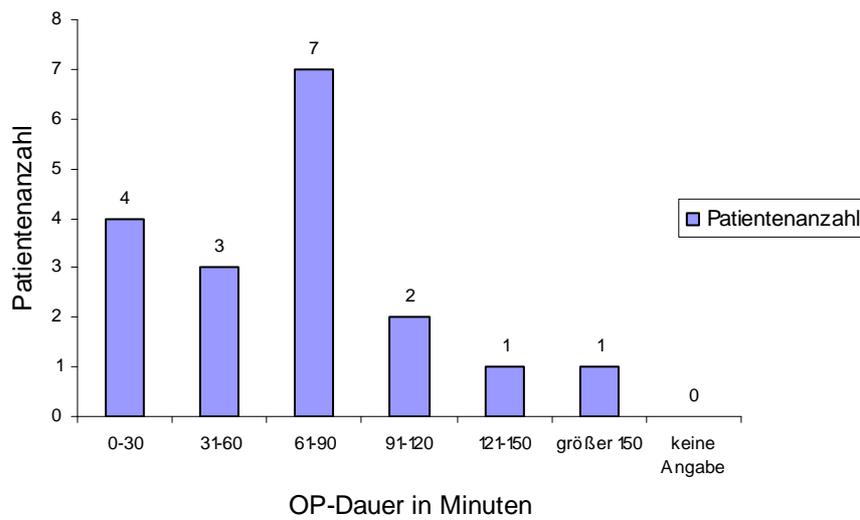


Abbildung 41: Operationsdauer bei sonstigen allgemein chirurgischen Eingriffen

Dauer der postoperativen Thromboseprophylaxe

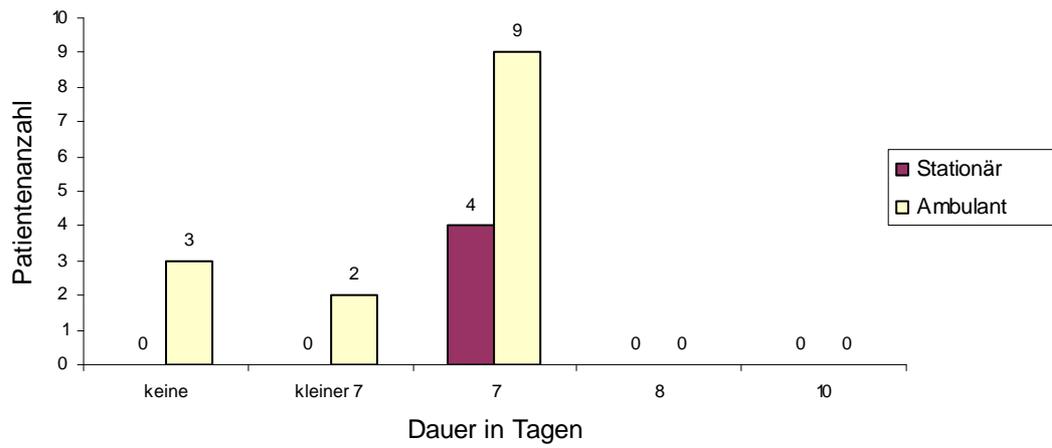


Abbildung 42: Dauer der postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei sonstigen allgemein chirurgischen Eingriffen

3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die Gruppe der arthroskopischen Eingriffe am Kniegelenk (n=172) ergibt sich eine Thromboserate von 0,58%.

Für die Gruppe aller Eingriffe am Kniegelenk (n=339) ergibt sich eine Inzidenz von 0,29% für das Auftreten einer TVT.

Für die Gruppe aller Operationen aus dem unfallchirurgischen/orthopädischen Gebiet (n=531) ergibt sich eine Thromboseinzidenzrate von 0,18%.

Im Bezug auf alle durchgeführten Eingriffe aus dem unfallchirurgischen/orthopädischen und allgemeinchirurgischen Bereich (n=740) zeigt sich eine Thromboserate von 0,14%.

Kein Patient (n=740) zeigte Symptome einer HIT I oder HIT II, sowie einer LAE.

Tabelle 9: Ergebnisse der einzelnen Gruppen im Überblick.

Lokalisation	Anzahl	Prophylaxe-Dauer Ø in [d]	Range Prophylaxe-Dauer [d]	TVT absolut	TVT [%]
Kniegelenk	339	7,2	5-14	1	0,29
<i>Kniearthroskopie</i>	172	7,1	5-14	1	0,58
<i>Plastik des vorderen Kreuzbandes</i>	46	7,5	7-10	0	0
<i>OP nach Elmslie</i>	24	7,2	7-10	0	0
Sprunggelenk & Tibia/Fibula	51	11,6	5-28	0	0
<i>Achillessehnenplastik</i>	9	14,2	10-21	0	0
<i>Plastik des Bandapparates</i>	15	13,0	7-28	0	0
<i>Osteosynthese</i>	7	18,0	14-28	0	0
Fuß	42	7,9	7-14	0	0
<i>Hallux Valgus - OP</i>	25	8,3	7-14	0	0
Hüft-TEP	6	22,4	21-28	0	0
Obere Extremität	93	6,1	3-7	0	0
Abdominelle Eingriffe	91	6,5	5-8	0	0
Proktologische Eingriffe	44	6,9	5-8	0	0
Venenstripping	17	9,5	7-14	0	0
Weichteileingriffe	39	6,8	5-7	0	0
Sonstige allgemeinchirurgische Eingriffe	18	6,7	5-7	0	0

Einzelne Eingriffe der Gruppen sind aufgrund ihrer Häufigkeit nochmals separat aufgeführt.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt ein breites Spektrum an chirurgischen und unfallchirurgischen/orthopädischen Operationen vor.

In der heutigen Zeit ist sowohl die physikalische als auch die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe ein fester Bestandteil der postoperativen Nachsorge des Patienten, sowohl im ambulanten Bereich als auch im stationären Bereich stellt sie einen wichtigen Bestandteil dar.

Die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie und Unfallchirurgie hat hierzu eine Leitlinie herausgegeben (aktueller Stand: 04/2003) und Empfehlungen ausgesprochen. Insbesondere Indikation und Dauer der Thromboembolieprophylaxe im Niedrigrisikobereich werden jedoch weiterhin kontrovers diskutiert. Hierzu gibt die Leitlinie folgendes an:

„Für Patienten mit niedrigem Thromboembolierisiko können physikalische und frühmobilisierende Maßnahmen als ausreichend angesehen werden. Auf der Grundlage der zur Zeit verfügbaren Daten kann eine generelle medikamentöse Thromboembolieprophylaxe für Patienten mit niedrigem Risiko nicht empfohlen werden. Einzelne Studien ergaben jedoch, daß auch Patienten dieser Risikogruppe von einer medikamentösen Prophylaxe profitieren können. Bei Patienten mit mittlerem und insbesondere hohem Thromboserisiko ist neben den physikalischen und frühmobilisierenden Maßnahmen auch eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe indiziert. Zur Dauer der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe erlauben die vorliegenden Ergebnisse der klinischen Studien noch keine generell verbindliche Empfehlung. Sie ist abhängig von zusätzlichen dispositionellen Risikofaktoren, dem operativen Trauma und dem Grad der Immobilisation.“[23]

Im ambulanten Bereich besteht eine unzureichende Datenlage bezüglich einer adäquaten Thromboseprophylaxe. Hierfür könnte man anführen, daß bei heutigen Bedingungen auf dem Gesundheitsmarkt ein kosteneffektives Arbeiten im niedergelassenen Bereich selten mit der Erhebung und Auswertung klinischer Daten vereinbar ist. Ein postoperatives Screening mittels FKDS ist zudem ein zeitaufwendiges Unterfangen und ist mehr als im stationären Bereich von der Mitarbeit und Zeit des Patienten abhängig.

Daher gestaltet sich das Design einer solchen Studie schwierig, wenn auch die Daten dringend benötigt werden, da ein großer Teil der Operationen vermehrt in den ambulanten Sektor verschoben wird. In der vorliegenden Studie wird der Anteil der klinisch stummen Thrombosen nicht miterfaßt, da sonographische Kontrollen bzw. eine phlebographische Darstellung der tiefen Beinvenen nur bei Vorliegen eines klinischen Verdachts durchgeführt wurden. Es bleibt nur die Abschätzung anhand der Literatur, die Aussagen über den Anteil klinisch stummer Thrombosen trifft. Auch hier ist zu bedenken, daß diese Studien größtenteils im stationären

Bereich durchgeführt wurden und die Ergebnisse für den ambulanten Bereich zutreffen können, aber nicht müssen.

Wenn im nachfolgenden Studien zum Vergleich herangezogen werden, so sind dies größtenteils klinisch-stationäre Untersuchungen, die eine sonographische bzw. phlebographische Kontrolle durchgeführt haben und somit Aussagen über die absolute Zahl der TVT erlauben.

Ein allgemeiner Unterschied zu der vorhandenen vergleichbaren Literatur, ist das inhomogene Patientengut einer Praxis. In der Literatur wurde in den meisten Fällen ein sorgfältig ausgesuchtes Patientengut, was z.B. Alter, Art und Ort des Eingriffs, Geschlecht sowie Risikofaktoren anbelangt, untersucht. Ein solches Patientengut ist in der Praxis kaum zu finden. In dieser Arbeit wurden die Daten retrospektiv ausgewertet und einzelnen, ähnlichen Gruppen zugeordnet, so daß ein Überblick über Prophylaxe und Prophylaxedauer gegeben wird.

Weiter problematisch ist auch die große Zeitspanne über die die Betrachtung angelegt ist. Hier finden sich neben vielen Niedrigrisikoeingriffen auch einige wenige Hochrisikoeingriffe (z.B. Endoprothese des Hüftgelenks), die in die Auswertung mit eingehen.

Die vorliegende Studie trifft somit eine Aussage über die Häufigkeit einer postoperativen klinisch auffälligen TVT und ihrer Komplikationen unter dem hier vorgestellten Therapieregime mit den klinischen Mitteln, die jedem niedergelassenen Chirurgen zur Verfügung stehen. Weiterhin zeigt sie die Problematik in der Weiterbetreuung ambulant operierter Patienten im Hinblick auf die Entstehung thromboembolischer Komplikationen auf.

4.1. Eingriffe am Kniegelenk

Die Inzidenz einer Thrombose nach Arthroskopien des Knies ohne medikamentöse Prophylaxe wird zwischen 17,9%^[22] und 4,1%^[99] angegeben. Im Vergleich zur Thromboseinzidenz bei Implantation von Hüft- und Knieendoprothesen oder nach Versorgung von Frakturen im Bereich des Oberschenkelhalses mit 40%-60%^[36] ist die Thromboserate sicher sehr gering ausgeprägt; der Eingriff wird jedoch sehr viel häufiger durchgeführt.

In einer 2005 von Ilahi et al. ^[50] vorgestellten Metaanalyse ergab sich eine Thromboseinzidenz von insgesamt 9,9% bei Arthroskopien des Kniegelenks, die an insgesamt 684 Patienten durchgeführt wurden. Die Metaanalyse schloß nur Studien ein, die nachfolgende Kriterien erfüllte: 1. prospektiv angelegtes Design, 2. keine Verabreichung einer medikamentösen Prophylaxe, 3. postoperatives Thrombose-Screening mittels Sonographie oder Kontrastmittelvenographie, 4. keine Eingriffe an den Bandstrukturen oder offene Eingriffe. Die

Inzidenz von gesamt 9,9% und 2,1% für proximale Thrombosen belegt deutlich den Bedarf einer medikamentösen Prophylaxe auch bei kleineren Eingriffen.

In einer Studie von 1998 erreichten Schippinger et al. mit einer präoperativ verabreichten medikamentösen Thromboembolieprophylaxe eine Thromboserate von 11,8%. [79] Aktueller (2006) ist die Studie von Hoppener et al. [47], die bei 335 Patienten nach arthroskopischem Eingriff am Kniegelenk eine Einmaldosis eines NMH verabreichten. Die Thromboseinzidenz betrug 5,7%. Beide Studien könnten in Anlehnung an die Richtlinie der deutschen Gesellschaft für Chirurgie und Unfallchirurgie als Hinweis darauf gewertet werden, daß Patienten auch bei kleineren Eingriffen im Niedrigrisikobereich von einer verlängerten Thromboembolieprophylaxe von 7-10 Tagen profitieren könnten.

Die Thromboseinzidenz bei Kniearthroskopien läßt sich mit einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe senken. Michot et al. zeigten in ihrer Studie eine Reduktion durch den Gebrauch eines täglich über 4 Wochen verabreichten NMH auf 1,5% [67], Wirth et al. reduzierten die Thromboseinzidenz auf 0,85% durch Verabreichung eines NMH für 7-10 Tage.[99].

In der hier vorgestellten Studie zeigt sich eine vergleichbare Inzidenz von 0,58% berücksichtigt man nur die arthroskopisch durchgeführten Eingriffe; im Bezug auf alle 339 am Knie durchgeführten Eingriffe, inbegriffen die diagnostischen Arthroskopien vor vorderer Kreuzbandplastik, Operationen nach Elmslie und offenem lateral release, ergibt sich eine Inzidenz von 0,29%

Die zitierten Studien arbeiteten alle mit einer Kontrollgruppe, die Patienten wurden postoperativ mit Hilfe der Kompressionssonographie auf Thrombosen untersucht. Damit erfaßten sie auch die klinisch stumm verlaufenden Thrombosen, was den Unterschied zwischen der hier vorgestellten Thromboseinzidenz und den Inzidenzen der vergleichbaren Studien erklären könnte. Michot et al. schlossen Patienten mit einer Thrombose in der Vorgeschichte aus ihrer Studie aus.

Der einzige Fall einer postoperativen Thrombose in der hier vorgestellten Studie ereignete sich bei einem 66-jährigen Mann, der sich aufgrund eines degenerativen Risses des Meniskus rechts, einem Knorpelschaden Grad IV und einer ausgeprägten Retropatellararthrose zu einer Operation entschied. Als Eingriff erfolgte eine arthroskopisch durchgeführte Meniskusteilresektion, Knorpelglättung und Mikrofrakturierung sowie ein lateral release. Der Patient wurde postoperativ in einer Mecron-Schiene ruhiggestellt und blieb für 2 Tage stationär. Aufgrund seiner positiven Anamnese (thrombotisches Ereignis ca. 10 Jahre präoperativ), wurde bei diesem Patienten eine verlängerte medikamentöse Thromboembolieprophylaxe über 10 Tage mit einem NMH und Thrombosestrümpfen verabreicht. Des weiteren litt der Patient an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus sowie einer Adipositas. Obwohl er eine adäquate

Thromboembolieprophylaxe erhielt und früh mobilisiert werden konnte (Teilbelastung), entwickelte er am 6.postoperativen Tag Schmerzen und Schwellung im rechten Unterschenkel. Darauf wurde sofort eine Kompressionssonographie veranlaßt und aufgrund der weiten Ausdehnung des Thrombus erfolgte eine ascendierende Phlebographie, bei welcher sich ein Thrombus darstellen ließ, der vom Unterschenkel bis in das proximale Drittel des Oberschenkels des rechten Beines reichte. Der Patient wurde stationär aufgenommen. Sofort wurde eine antikoagulative Therapie mit Heparin eingeleitet, anschließend erfolgte die OAK des Patienten. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient einige Phlebitiden im Bereich der Beine und ließ zweimal ein Venenstripping durchführen.

Die Studienlage zur Thromboembolieprophylaxe bei Ersatz des vorderen Kreuzbandes nach Ruptur ist sehr schwach. Cullison et al. veröffentlichten 2001 in ihrer Studie über Kreuzbandplastiken ohne postoperativ verabreichte medikamentöse Thromboembolieprophylaxe eine sonographisch kontrollierte Inzidenz von 1,5%.[19] Die Auswahl der Patienten beschränkte sich hierbei jedoch auf männliche Probanden im Alter zwischen 19 und 39 Jahren ohne weitere Risikofaktoren. Die Studie ist somit nicht auf ein allgemeines Patientengut, wie es üblicherweise in Klinik und Praxis anzutreffen ist, anzuwenden. Ein kürzlich erschienener Case Report [52] stellt den Verlauf einer 19-jährigen Frau dar, die wegen einer vorderen Kreuzbandruptur operiert wurde und daraufhin einer letalen Lungenarterienembolie erlag. Die Thromboembolieprophylaxe wurde während des dreitägigen stationären Aufenthaltes verabreicht, diese wurde nach dem Krankenhausaufenthalt wahrscheinlich nicht weitergeführt. Bei Beschwerden wandte sich die Patientin an ihren Hausarzt, der den Unterschenkelspannungsschmerz und die Verfärbung als Hämatom fehlinterpretierte. Am Tag darauf kollabierte die Patientin und wurde in eine Klinik eingeliefert; dort wurde umgehend eine Therapie mit Streptokinase eingeleitet. Trotz Maximaltherapie verstarb die Patientin. Das darauf durchgeführte Screening der Eltern und Geschwister ergab einen Protein C- und Protein S-Mangel der Schwester, was nahelegt, daß auch die Patientin an einem solchen Mangel gelitten haben könnte. Dieses Beispiel soll zeigen, daß selbstverständlich nicht jeder Patient präoperativ einer Diagnostik für angeborene oder erworbene thrombophile Gerinnungsstörungen unterzogen werden kann; das Risiko solcher Komplikationen kann jedoch durch eine konsequente postoperative Thromboembolieprophylaxe auch nach kleineren operativen Eingriffen am vermeintlichen „Niedrig-Risiko-Patient“ und eine sorgfältige postoperative Betreuung des Patienten reduziert werden.

In der hier vorliegenden Studie wurde keiner der 46 Patienten nach Eingriff am Kreuzband bezüglich einer tiefen Beinvenenthrombose klinisch auffällig.

4.2. Eingriffe an Sprunggelenk und Fuß

Operative Eingriffe im Bereich des Sprunggelenkes nach Fraktur oder Ruptur der Achillessehne verlangen häufig eine längere Ruhigstellung des betroffenen Gelenkes. Lassen et al. untersuchten die Thrombosehäufigkeit bei Ruhigstellung im Gipsverband oder mittels Schiene nach Fraktur des Sprunggelenkes und Achillessehnenruptur. In der Kontrollgruppe fanden sich sonographiegestützt 35 Thrombosen der tiefen Beinvenen von 183 Patienten (18,6%) dieser Gruppe. In der Rivaparin-Gruppe fand sich lediglich eine Inzidenz von 9,3%. [58] Ähnlich reduzierten Jorgensen et al. durch eine Thromboembolieprophylaxe mit Innohep das Auftreten einer TVT von 17,9% auf 10,0%. [53] Die Patienten erhielten in beiden Studien für die Zeit der Immobilisation im Sprunggelenk ein einmal täglich verabreichtes NMH. Ähnliche Zahlen dokumentierten auch Kujath et al. bereits 1993. [56] Sie betrachteten Verletzungen der unteren Extremität mit nachfolgender Ruhigstellung im Gipsverband und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis wie Lassen und Jorgensen.

Die Studienlage zur Thromboembolieprophylaxe nach Hallux valgus-Operationen ist ebenfalls unbefriedigend. Radl et al. eruierten eine Thrombosehäufigkeit von 4% nach Hallux valgus-Operation ohne Thromboembolieprophylaxe. [75] Allerdings schlossen sie alle Patienten mit Risikofaktoren aus und hatten somit ein Patientengut mit niedrigster Risikostruktur zur Verfügung, welches selten im Praxis- und Klinikalltag anzutreffen ist.

Durch die Reduktion des Bewegungsumfanges und der Belastbarkeit bei Ruhigstellung im Sprunggelenk reduziert sich auch der venöse Rückstrom. Die 20/20 Methode wird derzeit weitläufig diskutiert. Hierbei geht man davon aus, daß mit einer Teilbelastung von 200 N und einem Bewegungsumfang von 20° im oberen Sprunggelenk eine „quasi-physiologische“ Situation in Bezug auf den venösen Rückstrom hergestellt und damit die Gefahr einer tiefen Beinvenenthrombose nicht unphysiologisch erhöht ist. [28] In einer Studie von 2005 untersuchte Eisele die Flußgeschwindigkeiten des venösen Rückstroms in unterschiedlichen Situationen. Er konnte zeigen, daß vor allem die Bewegung im Sprunggelenk und in den Zehengelenken sowie die Belastung der betreffenden Extremität den venösen Fluß in besonderem Maße fördern. [30] Für die Dauer des Gipsverbandes oder der Fixierung im Vacuped-Schuh wurden die Patienten dieser hier vorliegenden Studie täglich mit einem NMH versorgt. Es traten bei keinem Patienten klinische Symptome einer TVT auf.

Als schwierige Indikationsstellung bezeichnet Haas in einer aktuellen Publikation die „fußchirurgischen Eingriffe, Patienten mit postoperativer bzw. posttraumatischer Orthesenbehandlung und die exakte Abgrenzung von Patientengruppen mit minimaler Thrombosegefahr“. [40]

Die Dauer der Thromboembolieprophylaxe sollte sich also vor allem nach der Mobilität des Patienten richten. Es empfiehlt sich für den Zeitraum der vollständigen Immobilisierung durch Fixierung des Sprunggelenkes im Gips oder in der Schiene eine medikamentöse

Thromboembolieprophylaxe zu verabreichen. Im folgenden Zeitraum ist das Aufrechterhalten der Thromboembolieprophylaxe entscheidend von Bewegungsumfang und Belastbarkeit des Sprunggelenks abhängig.

4.3. Eingriffe der oberen Extremität

Auch bei Eingriffen im Bereich der oberen Extremität kommt es zur Ausprägung aller drei von Virchow [92] postulierten Faktoren, die eine Thrombose begünstigen: Endothelläsion, Änderung der Blutzusammensetzung und über die schmerzbedingt eingenommene Schonhaltungen zu einer verminderten Mobilität und damit zu einer verminderten Flußgeschwindigkeit im venösen System. Sicherlich ist die Thrombosegefahr weniger ausgeprägt als bei Eingriffen im Bereich der unteren Extremität, sie ist jedoch trotz der besseren Mobilisation der Patienten nicht zu unterschätzen. In dem in dieser Arbeit vorgestellten Prophylaxeschema erhielten die Patienten durchschnittlich eine Thromboembolieprophylaxe über 5 Tage. Unter Verwendung des hier vorgestellten Schemas konnten keine klinischen Zeichen einer Thrombose in der Phase der postoperativen Betreuung festgestellt werden. Die Studienlage hierzu ist äußerst unzureichend. Eisele et al. untersuchten bei 154 Patienten mit Eingriffen an der oberen Extremität die Häufigkeit des Auftretens einer tiefen Beinvenenthrombose.[29] Bei ihm fand sich, ebenso wie in der hier vorliegenden Studie, keine postoperative Thrombose bei Durchführung der Thromboembolieprophylaxe mit einem NMH.

Es erscheint sinnvoll, weitere Studien durchzuführen, die untersuchen, ob und inwieweit eine Thromboembolieprophylaxe nach handchirurgischen Eingriffen, Versorgung von Ober- und Unterarmfrakturen, Eingriffen an der Schulter und anderen Operationen im Bereich der oberen Extremität sinnvoll ist.

4.4. Allgemeinchirurgische Eingriffe

Die Inzidenz einer tiefen Beinvenenthrombose ohne eine spezielle Thromboembolieprophylaxe wird bei allgemeinchirurgischen Eingriffen mit 25% angegeben.[36] Durch den Gebrauch eines UFH läßt sie sich auf 8%, mit einer NMH-Prophylaxe sogar auf 6% senken.[32]

Enoch et al. untersuchten 2001 [33] die Inzidenz von tiefen Beinvenenthrombosen nach Versorgung von Inguinalhernien. Sie definierten eine Niedrigrisikogruppe. In diese wurden alle Patienten aufgenommen, deren Operationsdauer unter 30 Minuten lag oder deren Operationsdauer über 30 Minuten lag, die jedoch unter 40 Jahre alt waren, keine Thrombose in der Vorgeschichte aufwiesen und keine hormonellen Kontrazeptiva einnahmen. Diese Gruppe erhielt keine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe, alle anderen Patienten wurden mit

einem NMH versorgt. Es ergab sich für die Prophylaxegruppe eine Thromboserate von 0,05%, für die Gruppe ohne Prophylaxe eine Inzidenz von 0,16%. Diese Studie könnte darauf hindeuten, daß bei einem niedrigen Risikoprofil auf eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei Hernien- und Varizeneingriffen verzichtet werden kann. Eine weitere Studie deutet ebenfalls darauf hin, daß bei ambulanten Hernien-Operationen wegen des niedrigen Risikos auf eine generelle medikamentöse Prophylaxe verzichtet werden kann.[76] Im Allgemeinen wird jedoch auch bei Inguinalhernien-Operation nicht auf eine medikamentöse Prophylaxe verzichtet.[4],[26]

Einige Studien berichten über Wundheilungsstörungen und vermehrte Hämatome unter einem medikamentösen Prophylaxeschema nach Hernien-Operation.[100],[60] Entscheidend für die Beeinflussung ist der Ort der subkutanen Verabreichung des Heparins. So ergeben sich weniger postoperative Komplikationen bei Injektion des Heparins in den Oberschenkel als bei Injektion in den abdominalen Bereich.

4.5. Proktologische Eingriffe

Der kolorektalen Chirurgie wird ein erhöhtes Risiko für die Entstehung venöser Thromben gegenüber anderen allgemeinchirurgischen Eingriffen zugeschrieben.[12] Als optimale antithrombotische Therapie wird hier auf die Kombination eines Heparins (UFH und NMH haben die gleichen Ergebnisse) und Kompressionsstrümpfen verwiesen.

Die Inzidenz venöser Thromben wird ohne Thromboembolieprophylaxe in der Literatur mit 30-40% angegeben.[54],[35] Mit der Verwendung eines NMH oder UFH läßt sich die Inzidenz auf 12% [86] bzw. 9,4% [65] senken. McLeod et al. wiesen für NMH und UFH eine vergleichbar gute Wirksamkeit nach. [65]

4.6. Eingriffe bei Varizen

Der Stellenwert von Erkrankung der oberflächlichen Beinvenen in Bezug auf die Begünstigung der Entstehung von Thrombosen wird kontrovers diskutiert, ebenso der Umgang mit einer medikamentösen Prophylaxe nach Eingriffen bei Varizen. Häufig werden Varizen als Risikofaktor für die Entstehung einer TVT angesehen. Baumann-Baretti et al. [6] sehen Varizen zwar als Risikofaktor an, empfehlen aber für die Varizenchirurgie an Patienten ohne weitere Risikofaktoren keine Thromboembolieprophylaxe. Eine Umfrage unter den Gefäßchirurgen Großbritanniens und Irlands ergab, daß lediglich 12% der Chirurgen eine medikamentöse Prophylaxe routinemäßig einsetzen, während 71% den Einsatz einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe von der Anamnese und dem Untersuchungsbefund abhängig

machen: 1.positive Anamnese für TVT, 2.Adipositas, 3.Alter, 4.rezidivierende Varizen und 5.stationäre Patienten.[15]

Enoch et al. untersuchten 2001 [33] die Inzidenz von tiefen Beinvenenthrombosen nach Varizen-Operationen. Sie definierten eine Niedrigrisikogruppe, in die alle Patienten mit einer Operationsdauer unter 30 Minuten oder längerer Operationsdauer, aber mit einer Altersbeschränkung unter 40 Jahren, ohne Thrombose in der Vorgeschichte und ohne Einnahme von oralen Kontrazeptiva aufgenommen wurden. Diese Gruppe erhielt keine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe, alle anderen wurden mit einem NMH versorgt. Hier zeigten sich in der Prophylaxe-Gruppe vier Thrombosen (0,3%), in der Gruppe ohne Prophylaxe trat keine Thrombose auf. Crichtley et al. (1997, [18]) und Hagemüller et al. (1992, [43]) beschrieben eine Inzidenz tiefer Beinvenenthrombosen nach Varizeneingriff von 0,5% bzw. 0,15%. Sie verwendeten keine Thromboembolieprophylaxe, kontrollierten ihre Ergebnisse allerdings auch nicht sonographisch oder phlebographisch. In einer neueren Studie von 2004 führten van Rij et al. [91] eine sono- und phlebographisch kontrollierte Studie an 377 Patienten durch, die sich einem operativen Eingriff bei Varizen unterzogen. Es ergab sich für die Prophylaxegruppe eine Inzidenz von 4,5% und für die Kontrollgruppe von 5,7%. Der Autor kam nach Interpretation der Ergebnisse zu dem Schluß, daß eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe keinen nennenswerten Einfluß auf Entstehung von Thrombosen nach Varizen-Eingriff habe. Die uneinheitliche Literatur macht eine Empfehlung schwer. Sicher ist eine medikamentöse Prophylaxe bei jungen Patienten ohne weitere Risikofaktoren nicht notwendig. Zu Bedenken ist allerdings, daß Erkrankungen des oberflächlichen Venensystems häufig mit anderen Risikofaktoren für tiefe Beinvenenthrombose vergesellschaftet sind. In der hier vorgestellten Studie erhielten alle Patienten, bei denen ein Venenstripping nach Babcock durchgeführt wurde, eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe. Nur ein Patient war knapp jünger als 40 Jahre, die Operationsdauer betrug durchschnittlich über 60 Minuten und 52,9% der Patienten waren stationär für mehr als 2 Tage. Nach der aktuellen Datenlage war eine Prophylaxe indiziert. So erhielten alle Patienten ein NMH für durchschnittlich 9,5 Tage. Kein Patient wurde hinsichtlich einer TVT klinisch auffällig.

4.7. Kosten-Nutzen-Verhältnis der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe

Vor dem Hintergrund der aktuellen Bedingungen auf dem Gesundheitssektor tritt auch zunehmend der Kostenfaktor einer Thromboembolieprophylaxe in den Vordergrund.

Salzman und Davies betrachteten bereits 1980 das Kosten-Nutzen-Verhältnis der Thromboembolieprophylaxe in der orthopädischen Chirurgie [77]. Vor dem Hintergrund aktueller Arbeiten besteht Konsens darüber, daß (bei Mittel- und Hochrisikopatienten) die empfohlenen

Prophylaxearten kosteneffektiver sind als das postoperative Screening und die gezielte Behandlung diagnostizierter VTE- Fälle.

In einer 2000 von Bergqvist et al. veröffentlichten Studie aus Schweden, in der eine Prophylaxedauer von 9 Tagen einer von 19-23 Tagen gegenübergestellt wurde, wird der prolongierten Thromboembolieprophylaxe mit einem NMH eine Kostenersparnis von ca. \$ 380 pro Patient zugeschrieben. Den Mehrkosten von ca. \$ 65 pro Patient für die Materialkosten steht eine Ersparnis von \$ 445 pro Patient durch vermiedene Krankenhausaufenthalte gegenüber. Sollte also die verlängerte Prophylaxe unter einem Betrag von \$ 380 für die Verabreichung von subkutanen Injektionen bleiben, könnten Kosten eingespart werden.[8]

Dementsprechend nicht ohne Bedeutung sind die Langzeitkosten nach aufgetretener Thrombose: So entwickeln bis 50% aller Patienten ein postthrombotisches Syndrom.[24] Bergqvist schätzt, daß die Behandlungskosten der chronisch venösen Insuffizienz über einen Zeitraum von 15 Jahren pro tiefer Beinvenenthrombose etwa 75% der primären Behandlungskosten ausmachen.[7] Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Caprini et al. für das Gesundheitssystem der USA.[16]

Im Hinblick auf die Wahl der zu verabreichenden Thromboseprophylaxe fertigten Szucs und Schramm für das deutsche Gesundheitswesens eine vergleichende Kosteneffektivitätsanalyse für den Einsatz von unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin an. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe favorisierten den Einsatz von NMH. So ergäben sich durch den Einsatz von NMH allein aus Sicht des Krankenhausmanagements Einsparungen von € 98,90 pro Patient (€ 989.094 pro 10.000 Patienten) nach knochen- und gelenkorthopädischen Eingriffen.[84]

Neben diesen objektiven Fakten sollte auch die erhöhte bzw. die durch das Vermeiden einer Thrombose nicht verminderte Lebensqualität des Patienten mitberücksichtigt werden.

4.8. Medizinrechtliche Aspekte der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe

Die Thematik der unterlassenen oder falsch durchgeführten Thromboembolieprophylaxe und die Fehlinterpretation von klinischen Symptomen im Falle einer manifesten Thrombose gewinnen zunehmend an medizinrechtlicher Bedeutung. Dies treffe vor allem auf die chirurgischen Disziplinen zu, da hier immer häufiger, durch den technischen Fortschritt bedingt, risikoreichere Eingriffe vorgenommen werden. [89]

Strafrechtlich relevant seien aber laut Ulsenheimer nicht nur grobe Behandlungsfehler, sondern jedes Fehlverhalten könne zur Verurteilung führen. Er plädiert daher für die Vornahme einer

Thromboseprophylaxe, falls ein Thromboserisiko besteht und dieses größer und gefährlicher ist als die mit der Prophylaxe verbundenen Risiken oder Nebenwirkungen. [89]

Aus gutachterlicher Sicht haben sich in der Vergangenheit folgende Situationen als häufigste Fallstricke erwiesen [40]:

- falsche Risikoeinschätzung
- inadäquate Prophylaxe (z.B. die Dosis der Prophylaxe wird als zu gering oder die Prophylaxedauer als zu kurz angesehen)
- unzureichende Thrombosedagnostik (z.B. im Fall einer aufgetretenen Thrombose sei keine objektive Diagnostik erfolgt oder die klinische Symptomatik einer tiefen Beinvenenthrombose sei fehlgedeutet worden)
- unzureichende Thrombosebehandlung
- unzureichende Aufklärung (z.B. eine Aufklärung über Risiken, Nebenwirkungen und alternative Behandlungsmaßnahmen sei nicht oder nur unzureichend erfolgt)

4.9. Schlußfolgerung

Mit einer konsequenten und adäquaten Thromboembolieprophylaxe und einer guten postoperativen Betreuung des Patienten läßt sich die Inzidenz von Thrombosen signifikant senken. Hierzu gehört auch ein gutes perioperatives Management und standardisierte Verfahren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine Wirksamkeit des verabreichten Thromboembolieprophylaxeschemas für den ambulanten und kurzstationären Bereich, sowie für ein weites Spektrum an chirurgischen und unfallchirurgischen/orthopädischen Eingriffen. Auch für Eingriffe am „Niedrig-Risiko-Patienten“ scheint ein derartiges Regime mit einer verlängerten medikamentösen Thromboembolieprophylaxe sinnvoll zu sein.

Allerdings müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da aufgrund des Designs die klinisch stummen TVT nicht erkannt sein mögen. Hierfür ist eine Studie notwendig, die den ambulant operierten Patienten zusätzlich zur klinischen Begutachtung in zeitlich definierten Abständen einer sonographischen Diagnostik der tiefen Beinvenen unterzieht.

Unter Einbeziehung der Leitlinie zur Thromboembolieprophylaxe der deutschen Gesellschaft für Chirurgie und Unfallchirurgie und den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie erscheint folgendes Therapieregime zur Thromboembolieprophylaxe für den ambulanten und kurzstationären Bereich sinnvoll:

- medikamentöse Thromboembolieprophylaxe für alle Patienten mit erworbenen oder dispositionellen Risikofaktoren
- keine Thromboembolieprophylaxe für Kinder unter 16 Jahren ohne Risikofaktoren
- Kompressionsstrümpfe für alle Patienten
- Dauer der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe bis zum Ende der Immobilisierung, zusätzlich ist die Dauer abhängig von dispositionellen Risikofaktoren, dem operativen Trauma und dem Grad der Immobilisierung
- Für Patienten mit gelenkübergreifender Immobilisation der unteren Extremität im Hartverband durchgehend medikamentöse Thromboembolieprophylaxe
- physikalische Thromboembolieprophylaxe postoperativ für alle Patienten
- rasche Mobilisierung postoperativ
- für Patienten mit Thrombose oder Lungenembolie in der Anamnese eine verlängerte Prophylaxe

- bei Fortbestehen relativer Risikofaktoren für venöse Thromboembolien Fortführen der Thromboseprophylaxe auch poststationär in Erwägung ziehen; der weiterbehandelnde Arzt ist über die Notwendigkeit zu informieren.
- Die Diagnostik der TVT aufgrund klinischer Zeichen und Symptome ist unzuverlässig. Daher sollte bei Verdacht auf eine Thrombose oder Embolie zum objektiven Nachweis oder Ausschluß unverzüglich eine apparative Diagnostik eingesetzt werden. Je nach Fragestellung und vermuteter Lokalisation (Becken, Ober- oder Unterschenkel) gehören hierzu die Duplexsonographie, die ascendierende Phlebographie, die (Ventilations-) Perfusionsszintigraphie oder CT-/MRT-Verfahren.

Das hier vorgestellte Schema der Thromboembolieprophylaxe für ambulante und kurzzstationäre Eingriffe kann trotz der genannten methodischen Einschränkungen aufgrund der erhobenen Ergebnisse als wirksam eingeschätzt werden und somit empfohlen werden. Die endgültige Dauer und Dosierung der Thromboembolieprophylaxe ist von weiteren Faktoren, wie z.B. dispositionellem und expositionellem Risiko des Patienten abhängig.

5. Zusammenfassung

ZIELSETZUNG: Die physikalische und die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe wird im ambulanten Bereich nach wie vor kontrovers diskutiert. Es besteht keine Einigkeit im Management des Niedrigrisikobereichs. Die vorliegende Arbeit untersucht an einem Patientenkollektiv einer ambulant operierenden Praxis das verwendete Thromboseregime und die darunter auftretende Thromboseinzidenz. **MATERIAL & METHODEN:** Retrospektiv wurde die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen bei unfallchirurgisch/orthopädischen und allgemeinchirurgischen Krankheitsbildern bei insgesamt 740 operativen Eingriffen in einem Zeitraum von 10 Jahren ausgewertet. Davon waren 531 Patienten unfallchirurgisch und 209 Patienten chirurgisch, 414 Patienten (55,9%) stationär für mindestens einen weiteren Tag und 326 (44,1%) ambulant. Eingeschlossen wurden alle Patienten dieses Zeitraums, die sich einer Operation unterzogen haben. Die Einteilung erfolgt in Untergruppen in Abhängigkeit von Art und Lokalisation des Eingriffs. Allen Patienten über 16 Jahren wurde ein NMH als Thromboembolieprophylaxe verabreicht. Die Dosierung erfolgte in Abhängigkeit von Risikofaktoren, Schwere des Eingriffs und Dauer der Immobilisierung. In der Nachkontrolle wurden die Patienten gezielt auf das Vorliegen klinischer Symptome untersucht. Bei klinischem Verdacht auf eine TVT, erfolgte die weiterführende Diagnostik mittels FKDS und ggfs. Phlebographie der tiefen Beinvenen. Die Nachkontrolle erfolgte durch den Operateur selbst bis mindestens zum Zeitpunkt des Fadenzuges, meist aber bis zum Abschluß der Behandlung oder darüber hinaus bei Auftreten neuer Krankheitsbilder. Das operative Spektrum umfaßt alle größeren und kleineren Operationen aus dem Kreis der chirurgischen und unfallchirurgisch/orthopädischen Krankheitsbilder. **ERGEBNISSE:** In der Gruppe der rein arthroskopischen Knieoperationen ergibt sich eine Thromboseinzidenz von 0,58%, in der Gruppe aller am Kniegelenk durchgeführten Operationen eine Inzidenz von 0,29%. In den anderen Gruppen trat keine thromboembolische Komplikation auf. Das Auftreten einer HIT Typ I oder Typ II wurde bei keinem Patienten beobachtet. **SCHLUSSFOLGERUNG:** Durch die vorliegende Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Thromboserate bei gezielter medikamentöser Thromboembolieprophylaxe und einem leitliniengerechten und standardisierten perioperativen Management in der Chirurgie sehr gering ist. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist allerdings vorsichtig vorzunehmen, da klinisch stumme TVT nicht erfaßt wurden. Es ist jedoch zu vermuten, dass auch kleine Eingriffe bei vermeintlichen Niedrig-Risiko-Patienten von einer konsequenten Thromboembolieprophylaxe profitieren. Zur Evaluierung von Umfang und Dauer der Prophylaxe sind randomisierte Studien auch im ambulanten Bereich unerlässlich.

6. Abbildungsverzeichnis

- 01 Gaul M, Katzenschlager R. Thromboembolieprophylaxe. Gefäßchirurgie 2006;11: 121-130
- 02 Haas S. Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie. Chirurg 2004;45: 323-343
- 03 Haas S. Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie. Chirurg 2004;45: 323-343
- 04 Deutsche Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin und weitere AWMF-Mitgliedsgesellschaften. Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. AWMF-Leitlinien-Register 2005; Nr. 065/002
- 05 Astor RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med 1995;332: 1374 – 1376

7. Literaturverzeichnis

- 01 Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999;86: 992–1004
- 02 Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.Review.
- 03 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. *Br Med J* 1994;308: 235-246
- 04 Anwar S, Scott P. Current practice for anticoagulation prophylaxis in inguinal hernia surgery: a questionnaire survey. *N Z Med J*. 2003 Sep 12;116(1181):U583.
- 05 Astor RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332: 1374 – 1376
- 06 Baumann-Baretti B, Kalus U, Pruss A, Kiesewetter H, et al. Perioperative antithrombotic prophylaxis in varicose vein surgery. *Zentralbl Chir*. 2002;127(9):752-4
- 07 Bergqvist D, Jendteg S, Johansen L. Cost of longterm complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: An analysis of a defined patient population in Sweden. *Ann Intern Med* 1997; 126: 454–457
- 08 Bergqvist D, Jönsson B. Cost-effectiveness of prolonged out-of-hospital prophylaxis with low-molecular weight heparin following total hip replacement. *Haemostasis* 2000; 30: 130–135
- 09 Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369: 64–67
- 10 Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;74:4 49–453

- 11 Bizzazaro J. Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Arch Path Anat Physiol Klin Med 1882; 90: 261-332.
- 12 Borly L, Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS. Systematic review of thromboprophylaxis in colorectal surgery -- an update. Colorectal Dis 2005 Mar ;7(2):122-7
- 13 Bounameaux H. Integrating pharmacological and mechanical prophylaxis of venous thromboembolism. Thromb Haemost 1999;82: 931–937
- 14 Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 401S-28S.
- 15 Campbell WB, Ridler BM. Varicose vein surgery and deep vein thrombosis. Br J Surg 1995 Nov ;82(11):1494-7
- 16 Caprini JA, Botteman MF, Stephens JM (2003) Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. Value in Health 6: 59–74
- 17 Collins R, Yusuf S, Scrimgeour A, et al. Substantial reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomised trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med 1988;318: 1162–1173
- 18 Critchley G, Handa A, Maw A, Harvey MR, et al. Complications of varicose vein surgery. Ann R Coll Surg Engl 1997 Mar ;79(2):105-10
- 19 Cullison TR, Muldoon MP, Gorman JD, et al. The incidence of deep venous thrombosis in anterior cruciate ligament reconstruction. Arthroscopy 1996;12(6):657-9
- 20 Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombosis due to a previously unrecognised mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90: 1004–1008

- 21 De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531–3544.
- 22 Demers C, Marcoux S, Ginsberg J, et al. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158:45-47
- 23 Deutsche Gesellschaft für Chirurgie und Unfallchirurgie. Stationäre und ambulante Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie und der perioperativen Medizin. AWMF-Leitlinien-Register 2003;Nr. 003/001
- 24 Deutsche Gesellschaft für Phlebographie. Diagnostik und Therapie der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose. AWMF-Leitlinienregister 2003; Nr. 037/002
- 25 Deutsche Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin und weitere AWMF-Mitgliedsgesellschaften. Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. AWMF-Leitlinien-Register 2005; Nr. 065/002
- 26 Dietrich K, Eichhorn J. Ambulante Hernioplastik nach Lichtenstein–500 ambulante Herniotomien in einer ambulanten Praxis. *Chirurg*. 2004 Sep;75(9):890-5.German.
- 27 Eberth JC, Schimmelbusch C. Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. *Fortschr Med* 1885; 3: 379-89.
- 28 Eisele R, Greger W, Weikert E, et al. Ambulante Thromboembolieprophylaxe in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 2001; 104:240-245
- 29 Eisele R, Maier E., Kinzle L, et al. Stationäre Thromboembolieprophylaxe in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 2004; 107:294-299
- 30 Eisele R. Konzepte der Vor- und Nachbehandlung nach Fußoperationen. Thromboseprophylaxe in der Fußchirurgie. *FussSprungg* 2005; 3:99-106
- 31 Elias A, Mallard L, Elias M, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patient with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89: 221-7
- 32 Encke A, Haas S. Prävention venöser Thrombosen. *Chirurg* 2007;78:110-118

- 33 Enoch S, Woon E, Blair SD. Thromboprophylaxis can be omitted in selected patients undergoing varicose vein surgery and hernia repair. *Br J Surg* 2003 Jul ;90(7):818-20
- 34 Eriksson BI, Lassen MR. Pentasaccharide in Hip- Fracture Surgery Plus Investigators: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with Fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Int Med* 2003;163: 1337–1342
- 35 Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973; 288: 545
- 36 Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S.
- 37 Gottlieb RH, Voci SL, Syed L, et al. Randomized prospective study comparing routine versus selective use of sonography of the complete calf in patients with suspected deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 241-5.
- 38 Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Semin Thromb Hemost* 1995;21: 106 – 116
- 39 Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini-review. *Thromb Res*. 2003;109 (Suppl 1): S9–15
- 40 Haas S. Thrombembolieprophylaxe in der Chirurgie. *Chirurg* 2004;45: 323-343
- 41 Hach W, Hach-Wunderle V. Phlebography and sonography of the veins. 1997;Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- 42 Hach-Wunderle V. Venöser Gefäß- status. *Internist* 1995;36(5):525-43
- 43 Hagmüller GW. Complications in surgery of varicose veins. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1992;:470-4

- 44 Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2001;162:1245–1248.
- 45 Hirsh J , Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8-21
- 46 Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565–1574
- 47 Hoppener MR. Low incidence of deep vein thrombosis after knee arthroscopy without thromboprophylaxis: a prospective cohort study of 335 patients. *Acta Orthop* 2006 Oct ;77(5):767-71
- 48 Hull R, Hirsh J, Sackett DL, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64: 622-5.
- 49 Hunter J. Observations on the inflammation of the internal coats of veins. *Trans Soc Improv Med Chir Knowl* 1793; 1: 18-26.
- 50 Ilahi OA, Reddy J, Ahmad I. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Arthroscopy.* 2005;21(6):727-30.
- 51 Internationaler Consensus 2001. *Int Angiol* 2001;16: 3–38
- 52 Janssen RP, Sala HA. Fatal Pulmonary Embolism After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med.* 2007 Feb 16;
- 53 Jorgensen PS, Warmin T, Hansen K et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res Suppl* 2002 Mar 15;105(6):477-80
- 54 Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet.* 1975; 2: 45–51
- 55 Kanne JP, Lanani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: I15- I21.

- 56 Kujath P, Spannagel U, Habscheidt W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis* 1993;23 Suppl 1:20-6
- 57 Kujath P, Spannagel W, Habscheid G, et al. Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten mit Verletzungen der unteren Extremität. *DMW* 1992;117: 6-10
- 58 Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the lowmolecular-weight heparin reviparin to prevent deepvein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002;347: 726–730
- 59 Laubenthal FCA, Sabin GV. Heparin-induzierte Thrombozytopenie – Pathophysiologie, Klinik, Therapie, Prophylaxe. *Intensivmed* 1998;35: 307-315
- 60 Lemke H, Imhoff M, Lohlein D. Increased wound healing disorders in patients with inguinal hernia caused by administration of antithrombotic agents in the abdominal wall. *Chirurg* 1994 Aug ;65(8):714-6
- 61 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.
- 62 Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted vs fixed- dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983;309:954-8
- 63 Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): An overview of 230 patients treated with orgaran (Org 10172). *Thromb Hemost* 1993;70:554–561
- 64 Mahlfeld K, Franke J, Schaeper O, et al. Heparininduzierte Thrombozytopenie als Komplikation der postoperativen Thromboembolieprophylaxe mit UFH/NMH-Heparinen nach Hüft- und Knieendoprothetik. *Unfallchirurg* 2002;105: 327-331
- 65 McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C. et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg.* 2001 Mar;233(3):438-44.

- 66 Mendel F. Ueber »Thrombophilie« und das Frühaufstehen der Wöchnerinnen und Laparotomierten. Münch Med Wochenschr 1909; 51:2149-55.
- 67 Michot M, Conen D, Holtz D, et al. Prevention of deep vein thrombosis in ambulatory arthroskopie knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparins. Arthroscopy 2002; 18:257263
- 68 Nelzen O, Bergquist D, Lindhagen. A. Leg ulcer etiology – a cross-sectional population study. J Vasc Surg 1991;14: 557–564
- 69 Nicolaidis AN Prevention of venous thrombembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. Int Angiol 2001;20: 1–37
- 70 Pillny M, Sandmann W. Chirurgische Therapie der Beinvenenthrombose. Gefäßchirurgie 2005;10: 367-375
- 71 Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88:3698–3703.
- 72 Pötzsch B, Madlener K, Seelig C, et al. Monitoring of r-hirudin anticoagulation during cardiopulmonary bypass – assessment of the whole blood Ecarin Clotting Time. Thromb Hemost 1997;77:920–925
- 73 Powers J, Gent M, Jay R, Levine M, Hirsh J. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. Arch Intern Med 1998;149:771-774
- 74 Prandomi P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica 1997;82: 423–428
- 75 Radl R, Kastner N, Aigner C, et al. Venous thrombosis after hallux valgus surgery. J Bone Joint Surg Am 2003 Jul ;85-A(7):1204-8

- 76 Riber C, Alstrup N, Nymann T, et al. Postoperative thromboembolism after day-case herniorrhaphy. *Br J Surg*. 1996 Mar;83(3):420-21.
- 77 Salzman EW, Davies GC. Salzman E, Davies Prophylaxis of venous thromboembolism: analysis of cost effectiveness. *Ann Surg*. 1980 Feb;191(2):207-18.
- 78 Samama M, Bernhard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988;75:128
- 79 Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, et al. Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand* 1998 Apr ;69(2):144-6
- 80 Schmidt AG. Die Lehre von der fermentativen Gerinnungserscheinungen in den eiweißartigen thierischen Körperflüssigkeiten. Dorpat: Matthiesen 1877.
- 81 Solis G, Saxby T. Incidence of DVT following surgery of the foot and ankle. *Foot Ankle Int*. 2002 May;23(5):411-4.
- 82 Spengel FA, Liebe S. Venöse Thrombosen – eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Radiologe* 1998;38: 549-553
- 83 Sudhoff K. Geschichte der Medizin. Berlin: Karger 1922; 381-6.
- 84 Szucs TD, Schramm W. The cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin in general and orthopaedic surgery: an analysis für the German healthcare system. *Pharmacol Res* 1999; 40: 83–89
- 85 Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10:369–390.
- 86 Torngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1982 Sep ;25(6):563-6

- 87 Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2001;162: 1833–1840
- 88 Turpie AG. Pentasaccharide Org31540 /SR90107A clinical trials update: lessons for practice. *Am Heart J* 2001;142:S9-15.
- 89 Ulsenheimer K (2001) Rechtliche Aspekte bei der Prophylaxe und Therapie der venösen Thrombose. *Chirurg BDC* 4: 104–110
- 90 van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thrombembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001100
- 91 van Rij AM, Chai J, Hill GB et al. Incidence of deep vein thrombosis after varicose vein surgery. *Br J Surg.* 2004 Dec;91(12):1582-5.
- 92 Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.* Berlin: von Meiningen 1856: III: 458-635
- 93 Warkentin TE, Levine M, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombozytopenia in patients with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332: 1330 – 1335 (20)
- 94 Weissmann R, Tobin R. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *Arch Surg* 1958;76:219–227
- 95 Weitz JI. Low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
- 96 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35.
- 97 Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;154: 67–72

- 98 Wilde MI, Markham A. Danaparoid. A review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Drugs* 1997;54:903–924
- 99 Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial *Arthroscopy* 2001;17(4):393-9
- 100 Wright DM. Influence of injection site for low-dose heparin on wound complication rates after inguinal hernia repair. *Ann R Coll Surg Engl* 1998 Jan ;80(1):58-60

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Herrn Professor Y.M.-Goudarzi aus dem Institut für Chirurgie und Unfallchirurgie der medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit Hilfe von Daten der Praxisklinik - Zehlendorf (Bogenhaus) angefertigt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Y.M.-Goudarzi für seine kompetente Betreuung und fachlichen Rat, für die Diskussionsbereitschaft und sein ständiges Interesse am Fortgang der Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern und meinen Geschwistern, die mich während meines Studiums unterstützt haben.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Freundin Paula für die Korrektur meiner Arbeit und die unendliche Geduld, die sie immer wieder aufgebracht hat, bedanken.

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

Erklärung

„Ich, Johannes Tummuseit, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Ergebnisse der Thromboembolieprophylaxe bei stationär und ambulant behandelten Patienten der Chirurgie und Unfallchirurgie / Orthopädie“ 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.“

Berlin, den 27.12.2008