



# Stau im Gefäßsystem

Effektive Thromboseprophylaxe:  
Für wen? Wie lange? Womit? Was ist neu?

## DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

Das Risiko, eine Thrombose zu erleiden, hängt neben der persönlichen Disposition von der Art des geplanten Eingriffs ab. Ob und welche Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe ergriffen werden sollten, richtet sich nach der jeweiligen Risikoklassifikation. Neben medikamentösen Optionen ist dabei die physikalische Behandlung in Form von Kompression und aktiver und passiver Frühmobilisation keinesfalls zu vernachlässigen. Die neuen oralen Antikoagulanzen werden wegen ihrer Wirksamkeit, ihrer erweiterten Zulassung und einfachen Handhabung immer öfter eingesetzt.

von Christof Rader und Stephan vom Dahl

Das Thromboserisiko wird durch allgemeine Risikofaktoren sowie durch angeborene thrombophile Hämostasedefekte beeinflusst. Zu den genetisch determinierten thromboembolischen Erkrankungen zählt z. B. die Resistenz des aktivierten Protein C (aPC-Resistenz, Faktor-V-Leiden-Mutation). Die aPC-Resistenz ist der häufigste Grund für die familiäre Thrombophilie. Bei familiärer Anamnese kann ein aPC-Resistenz-Test präoperativ durchgeführt werden. Der zweithäufigste Gendefekt, der mit einer erhöhten Thrombophilie einhergeht, ist die Mutation im Prothrombin-Gen. Kongenitale Mangelzustände von Antithrombin, Protein S, Protein C sowie andere Erkrankungen wie Dysfibrinogenämie, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidsyndrom sind eher seltene Ursachen für das Auftreten von Thrombosen.

### Risikoklassifikation

Entsprechend den Leitlinien wird eine eingriffsspezifische Risikoklassifikation vorgenommen (Tab. 1 und 2). Für die präoperative Risikoeinschätzung wurden zusätzlich folgende Risikofaktoren benannt:

- Lebensalter > 70 Jahre (Faktor 1,5)
- Z. n. Thrombose (Faktor 1,5)
- Malignom (Faktor 1)
- Übergewicht (Faktor 0,5)
- Varikosis (Faktor 0,5)
- postoperative Immobilisation (Faktor 0,5)

- angeborene Thrombophilie (Faktor 1,5).

Mithilfe dieser Risikofaktoren kann ein individuelles Risikoprofil erstellt und die Thromboseprophylaxe entsprechend angepasst werden (z. B. erhöhte Dosierung, wenn die Summe der Faktoren  $\geq 2$  liegt).

### Allgemeine Maßnahmen

Eine Thrombose kann entweder auf eine Veränderung der Gefäßwand, auf eine Veränderung des Gefäßinhalts (d. h. des Bluts) oder auf die Veränderung der Blutströmung zurückgeführt werden (Rudolf Virchow, 1856). Entsprechend sollten die Allgemeinmaßnahmen der Prophylaxe an den folgenden Punkten angreifen:

- frühfunktionelle Behandlung mit postoperativem Aufstehen und Bewegung
- aktive Krankengymnastik
- Kompressionsstrümpfe oder -verbände
- intermittierende externe pneumatische Kompression am Fuß bzw. Unterschenkel
- Absetzen thrombosefördernder Medikamente (z. B. Östrogene)
- bei rezidivierenden Thrombosen Ausschluss einer Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein-C- oder -S-Mangel, Lupus-Antikoagulans etc.)
- Vorsicht beim Ausschwemmen von Ödemen.

### Physikalische Thromboseprophylaxe

Die physikalische Thromboseprophylaxe nimmt bei immobilisierten Patienten den größten Stellenwert ein. Sie wird normalerweise postoperativ durch die Frühmobilisation des Patienten mit Krankengymnastik und durch Kompressionsverbände oder -strümpfe durchgeführt. Die prophylaktische Kompressionstherapie mit Strümpfen führt im Liegen zu einer durchschnittlichen Zunahme der Blutströmungsgeschwindigkeit auf das 1,5-Fache des Ausgangswerts. Diese Zu-

### RISIKOFAKTOREN FÜR THROMBOEMBOLIEN

- nephrotisches Syndrom
- myeloproliferative Erkrankungen, z. B. paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Polycythaemia vera
- maligne Erkrankungen
- orale Kontrazeptiva
- Sepsis
- höheres Lebensalter
- Immobilisierung
- Apoplex
- anamnestisch bekannte thromboembolische Komplikationen
- schwere Herzerkrankung
- Adipositas
- Varikosis

**Tab. 1: Risikogruppen für thromboembolische Ereignisse**

<b>niedriges Risiko</b>	kleinere oder mittlere operative Eingriffe mit geringer Traumatisierung Verletzungen ohne oder mit geringem Weichteilschaden kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko
<b>mittleres Risiko</b>	länger dauernde Operationen gelenkübergreifende Immobilisation der unteren Extremität im Hartverband niedriges operations- bzw. verletzungsbedingtes Thromboembolierisiko und zusätzlich dispositionelles Thromboembolierisiko
<b>hohes Risiko</b>	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-, Kniegelenk größere operative Eingriffe in den Körperhöhlen der Brust-, Bauch- und/oder Beckenregion mittleres operations- bzw. verletzungsbedingtes Risiko und zusätzlich dispositionelles Risiko Thrombosen oder Lungenembolien in der Anamnese

nach Phlebologie 2003;32:164

**Tab. 2: Thromboemboliehäufigkeit ohne spezifische Prophylaxe**

Kategorie	distale Beinvenenthrombose	proximale Beinvenenthrombose	tödliche Lungenembolie
niedriges Risiko	< 10%	< 1%	< 0,1%
mittleres Risiko	10–40%	1–10%	0,1–1%
hohes Risiko	40–80%	10–30%	≤ 1%

nahme setzt sich auch in den Beckenvenen und in der Vena cava fort.

Eine weitere sehr effektive physikalische Maßnahme ist die Sprunggelenksbewegungsschiene, mit der durch kontinuierliche passive Bewegungen, d.h. durch Dehnung und Entspannung der Faszien an Fuß und Unterschenkel (z. B. über 3 x 30 min/Tag), eine erhöhte Blutflussgeschwindigkeit in den Beinvenen erreicht und Blutstauungen der unteren Extremität vermieden werden können. In einer prospektiven Studie konnte die Thrombose-rate bei 150 Patienten nach Knieendoprothese von 11,4% mit der Sprunggelenksbewegungsschiene auf 2,2% in der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt werden.

Fuß- bzw. Unterschenkelkompressions-systeme werden ähnlich wie Sprunggelenksbewegungsschienen bewertet. Hiermit konnten zum Teil ohne wesentliche Antikoagulationstherapien niedrigere Thromboseraten bei Hochrisikopatienten erreicht werden.

### Medikamentöse Prophylaxe

Die klassische Low-Dose-Heparinisierung mit 3 x 5000 IE oder 2 x 7500 IE un-

fraktioniertem Heparin (UFH) wird wegen der mehrmals täglich erforderlichen subkutanen Verabreichung und der Problematik einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II mittlerweile nur noch kurzfristig perioperativ angewendet. Längerfristig ist wegen des deutlich geringeren Risikos einer HIT Typ II ein niedermolekulares Heparin (NMH), ein Heparinoid (selten) oder ein Pentasaccharid zu bevorzugen. Diese Antikoagulanzen können dem Thromboserisiko entsprechend dosiert werden.

### Niedermolekulare Heparine (NMH)

Die Standardtherapie bei geringem und mittlerem Risiko ist die einmal tägliche Gabe eines NMH. Im Hochrisikobereich empfehlen wir ein risikoadaptiertes Schema, das die o.g. individuellen Risikofaktoren des Patienten berücksichtigt.

Die meisten Hersteller empfehlen eine starre Dosierung, ohne auf das individuelle Risiko des Patienten einzugehen; manche bieten dazu ein gewichtsadaptiertes Dosierschema. Nach Leyvraz et al. wird der Fettleibigkeit hinsichtlich des Thromboserisikos aller-

dings eine zu hohe Bedeutung zuzumessen.

Bei Hüft- und Kniegelenksersatz oder ähnlichen Operationen wurde nach den ersten beiden postoperativen Wochen ohne eine prolongierte postoperative Thromboseprophylaxe nochmals in ca. 10% der Fälle eine tiefe Venenthrombose beobachtet. Entsprechend wird empfohlen, in einer starren Dosierung über insgesamt 5–6 Wochen eine prolongierte Prophylaxe mit NMH vorzunehmen, bis die Vollbelastung der Extremität erreicht ist.

Nebenwirkungen der Heparine sind Blutungskomplikationen, zerebrale Blutungen, Haarausfall, Osteoporose (bei langfristiger Anwendung) sowie lokale allergische Reaktionen.

### Heparinoide

Heparinoide spielen in der Thromboseprophylaxe nur bei bekannten Nebenwirkungen unter Heparinen (v.a. Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II) eine Rolle. Die zwei- bis dreimalige Gabe von 750 IE Danaparoid s.c. ist zur Thromboseprophylaxe geeignet.

### Hirudine

Alternativen zu Danaparoid sind Hirudine, die in dieser Situation ebenfalls mittels Perfusor verabreicht werden können, z.B. Lepirudin. Die Thromboseprophylaxe mit Hirudinen hat sich in der orthopädischen Chirurgie nicht allgemein durchgesetzt, zudem fanden sich Hinweise auf seltene allergische Reaktionen nach mehrmaligen Gaben.

### Direkte Thrombininhibitoren

Argatroban ist ein synthetisches L-Arginin-Derivat mit einer Halbwertszeit von 50 Minuten. Es wirkt antikoagulatorisch durch eine reversible direkte Inhibition von Thrombin. Ein Monitoring kann mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) erfolgen, bei der eine 1,5- bis 3-fache Erhöhung des Ausgangswerts angestrebt wird. Die Indikation zur Anwendung liegt besonders bei der HIT Typ II.

### Pentasaccharid

Fondaparinux ist ein synthetisches Heparin-Analogon, das über Anti-thrombin (AT) selektiv an den Faktor Xa bindet und die-



sen hemmt. Aufgrund der langen Halbwertszeit (15 h) wird es nur einmal pro Tag gegeben. Es ist kein Antidot für Fondaparinux verfügbar. Da Fondaparinux selektiv an AT bindet und keine Wechselwirkungen mit Thrombozyten oder anderen Gerinnungsfaktoren (wie die Heparine) eingeht, erscheint eine HIT-II-Problematik weitgehend ausgeschlossen.

Die Zulassungsstudien mit Fondaparinux zeigten eine Thromboserate, die um 50% niedriger lag als mit NMH in starrer Standarddosierung. Wegen der perioperativen Blutungsgefahr sollte Fondaparinux erst 8–12 Stunden nach einer Operation verabreicht werden. Es ist ein sehr potentes Antithrombotikum, das zunehmend im Hochrisikobereich, z. B. nach Knie-TEP oder bei der Thromboserapie, die Standardmedikation der niedermolekularen Heparine ersetzt. Die Vorteile sind:

- niedrigere Thromboseraten gegenüber NMH
- keine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) möglich; kann als Alternativmedikament bei bekannter HIT-II-Hypersensibilität eingesetzt werden
- wegen der verlängerten Halbwertszeit genügt die einmal tägliche Verabreichung.

#### Orale direkte Thrombinhemmer

Im April 2008 wurde der orale, direkte Thrombinhemmer Dabigatranetexilat zur Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- und Kniegelenksersatz zugelassen. Es handelt sich um eine inaktive Vorstufe, die durch Plasma- und Leberenzyme in den aktiven Wirkstoff Dabigatran umgewandelt wird. Hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zeigte Dabigatran (Normaldosierung 2 × 110 mg/d) keine Unterschiede zu Enoxaparin (1 × 40 mg/d). Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran und Amiodaron, bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz sowie bei Patienten über 75 Jahren ist die Dabigatran-Dosis auf 2 × 75 mg/d zu senken.

Unter Dabigatran traten selten bzw. in ähnlicher Frequenz Leberwerterhöhungen auf wie unter Enoxaparin. Alle Leberwerterhöhungen waren nach dem Absetzen reversibel.

Die Zulassung besteht vorerst für die elektive Hüft- und Kniegelenksendoprothetik, bei der das Medikament wegen der Wirksamkeit und einfachen Handhabung gerne in Reha-Einrichtungen eingesetzt wird. Im 4. Quartal dieses Jahres wird auch die Zulassung zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern erwartet.

#### Orale direkte Faktor-Xa-Inhibitoren

Seit Oktober 2008 ist der erste direkte orale Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban zugelassen. Für den Hochrisikobereich wurden umfangreiche Studien mit 12 700 Patienten nach elektiven Hüft-TEP- und Knie-TEP-Implantationen vorgenommen. Die Untersuchungen zeigten eine überlegene Wirksamkeit von Rivaroxaban (1 × 10 mg/d) gegenüber Enoxaparin (1 × 40 mg/d). Ein erhöhtes Blutungsrisiko wurde nicht beobachtet. Eine besondere Lebertoxizität besteht nicht.

Die Zulassung besteht für die elektive Hüft- und Kniegelenksendoprothetik. Das Medikament wird wegen seiner

deutlich verbesserten antikoagulatorischen Wirkung im Vergleich zu niedermolekularen Heparinen, wegen seiner einfachen Handhabung und der nicht erhöhten Blutungsneigung immer öfter in Akutkliniken und Reha-Einrichtungen verwendet. Eine Zulassung für andere, vor allem internistische Indikationen ist im ersten Halbjahr 2011 zu erwarten.

#### Cumarine

Die Indikation von Cumarinen ist die Thromboseprophylaxe nach stattgehabter Thrombose. Cumarine senken das Rezidivrisiko auf Normalniveau. Sie sind auch wirksam bei Thrombophilie wegen aPC-Resistenz, AT-, Protein-C- oder -S-Mangel. Die Wirkung der Cumarine beruht auf der Antagonisierung der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X.

Zur Verfügung stehen Phenprocoumon (Halbwertszeit 3–7 Tage) und Warfarin (Halbwertszeit 1,5–2 Tage). Die Dosierung ist normalerweise eine milde Antikoagulation mit Quick-Werten (Thromboplastinzeit) zwischen 25 und 35% oder einer INR

### NOTFALL: HEPARIN-INDUZIERTE THROMBOZYTOPENIE (HIT)

Die HIT Typ II ist die schwerwiegendste Komplikation nach der Heparinabgabe. Beim ersten Kontakt mit Heparin kommt es zur Bildung von Antikörpern; bei der nächsten Verabreichung von Heparin tritt dann eine Antigen-Antikörper-Reaktion auf, in deren Folge die Thrombozytenzahl auf unter 50% des Ausgangswerts oder < 100 000/ml abfällt.

Die Inzidenz der HIT Typ II liegt bei ca. 0,5–2,7% bei unfraktioniertem Heparin; bei niedermolekularem Heparin ist das Risiko um den Faktor 10–20 niedriger. In ca. 50–70% der Fälle kommt es zu thromboembolischen Verschlüssen. Klinisch zeigen die Patienten teilweise das Bild einer Thrombose oder Lungenembolie, es können aber auch arterielle Thrombosen beobachtet werden. Lokale Reaktionen an der Einstichstelle sind ebenfalls nicht untypisch. Die HIT Typ II kann tödlich verlaufen oder in einer Extremitätenamputation enden, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt wird.

- **Diagnose:** Außer der klinischen und radiologischen Diagnostik wie Phlebografie oder Phlebasonografie bzw. Lungenszintigrafie oder Computertomografie ist der Nachweis der Thrombozytenerniedrigung wichtig. Zur Sicherung der Diagnose können der heparininduzierte Plättchenaktivierungstest (HIPA) oder der Heparin-Plättchenfaktor-4-ELISA-Test vorgenommen werden. Diese Tests zeigen die Bildung der Antikörper gegen Heparin an.
- **Vorgehen:** Bei Verdacht auf eine HIT Typ II sollte die Heparintherapie abgebrochen und auf ein Nicht-Heparinpräparat gewechselt werden. Die meisten Erfahrungen liegen mit dem Heparinoid Danaparoid vor. Alternativ und ohne Kreuzreaktion können z. B. Lepirudin oder Argatroban zum Einsatz kommen.
- **Cave:** Thromboembolische Komplikationen unter Heparintherapie sollten immer an eine HIT Typ II denken lassen, so dass diese ausgeschlossen werden muss (Thrombozytenscreening).
- **Verhängnisvolle Fehlbewertung:** Heparinunterdosierung als Ursache der Thrombose. Durch Erhöhung der Heparindosis kommt es zu einer Verschlimmerung der Antigen-Antikörper-Reaktion und zu einem weiteren Thrombozytenabfall mit multilokulären Thrombosen (arteriell und venös).

Tab. 3: Zur Thromboseprophylaxe zugelassene Präparate

Substanzklasse	Wirkstoff (Handelsname)
unfraktionierte Heparine	• Heparin (diverse Generika)
niedermolekulare Heparine	• Certoparin (Mono-Embolex <sup>®</sup> , Sandoparin <sup>®</sup> ) • Dalteparin (Fragmin <sup>®</sup> ) • Enoxaparin (Clexane <sup>®</sup> ) • Nadroparin (Fraxiparin <sup>®</sup> ) • Reviparin (Clivarin <sup>®</sup> ) • Tinzaparin (Innohep <sup>®</sup> )
Heparinoid	• Danaparoid (Orgaran <sup>®</sup> )
direkte Thrombin-Inhibitoren	• Lepirudin (Refludan <sup>®</sup> ) • Argatroban (Argatra <sup>®</sup> )
oraler direkter Thrombin-Inhibitor	• Dabigatran (Pradaxa)
Faktor-Xa-Inhibitor	• Fondaparinux (Arixtra <sup>®</sup> )
oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor	• Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )
Cumarine	• Phenprocoumon (diverse Generika) • Warfarin (Coumadin <sup>®</sup> )

von 2,0–3,0. Wegen möglicher Interferenzen mit anderen Medikamenten, Vitamin-K-haltiger Kost und der langen Halbwertszeit sind häufige Laborbestimmungen notwendig, um eine effektive Prophylaxe zu gewährleisten. Bei bestimmten künstlichen Herzklappen oder Vorhofflimmern kann auch eine INR von >3 oder ein Quickwert von 15–25% sinnvoll sein.

Nebenwirkungen sind Blutungen, Haarausfall, Allergien und Vitamin-K-bedingte Hautnekrosen. Besonders die Überdosierung mit Blutungskomplikationen bei mangelnder Compliance des Patienten (Hirnblutung, retroperitoneale Blutungen, Blutungen nach geringen Verletzungen) bedürfen der Aufmerksamkeit.

**Präoperative Umstellung von Phenprocoumon auf ein NMH (Bridging):** In der Regel kann Phenprocoumon 8–10 Tage vor einer Operation abgesetzt werden, abhängig von der Strenge der Indikation zur Antikoagulation und den individu-

ellen Faktoren. Anschließend wird sofort mit einem NMH in erhöhter Dosierung begonnen, um ein mögliches rasches Ansteigen des Quickwertes zu verhindern.

Für das Bridging mit NMH gibt es verschiedene Regime. 24 Stunden präoperativ wird eine zweimalige Standarddosierung des NMH verabreicht, letztmalig zwölf Stunden vor dem geplanten Eingriff, z.B. am Abend vor der Operation. 4–6 Stunden nach der Operation erhält der Patient eine einmalige Standarddosierung. Ab dem ersten oder zweiten postoperativen Tag kann dann auf die erhöhte Dosierung, die auch vor der Operation verabreicht wurde, gesteigert werden. Nach 8 Tagen kann bei komplikationslosem Verlauf überlappend die Cumarintherapie wieder aufgenommen werden.

Bei forcierter Cumarintherapie mit einer INR zwischen 2,5 und 3,5 liegen mit Enoxaparin und Dalteparin die meisten Erfahrungen vor.

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Thromboembolische Ereignisse sind schwere Komplikationen nach orthopädischen und unfallchirurgischen Behandlungen.
- Ohne Thromboseprophylaxe ist bei Risikopatienten, z.B. nach künstlichem Hüftgelenkersatz oder auch nur durch Immobilisation einer unteren Extremität, in weit über einem Viertel der Fälle mit einer Thrombose zu rechnen.
- Die niedermolekularen Heparine und die Pentasaccharide stellen die Standardtherapie in der heutigen medikamentösen Thromboseprophylaxe dar.
- Die physikalische Thromboseprophylaxe mit frühestmöglicher Krankengymnastik, Kompressionsverbänden oder -strümpfen, ggf. auch Sprunggelenkbewegungsschienen oder Fuß- bzw. Unterschenkelkompressionssystemen sind fast nebenwirkungsfrei und sehr effektiv – sie sollten nicht vernachlässigt werden.

## Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel, die z.B. zur Sekundärprävention eines Herzinfarkts zum Einsatz kommen, sind als Prophylaktika venöser Thrombosen nicht geeignet und werden auch forensisch kritisch gesehen. Bei Immobilisierung der unteren Extremität (z.B. Walker, Gips) sind Thrombozytenfunktionshemmer nicht ausreichend wirksam. Selbst bei Kontinentalflurreisenden und Vielfliegern wird ASS zur Prophylaxe als nicht geeignet angesehen.

## Ausblick

In den nächsten Jahren könnte ein weiteres Pentasaccharid (Idraparinux) zugelassen werden. Diese Substanz hat eine Halbwertszeit von fast 3 Tagen und muss nur alle 6–8 Tage appliziert werden. Als Antidot steht allerdings nur ein Faktor-VII-Präparat zur Verfügung. Die Dosisfindung scheint jedoch schwieriger als bisher gedacht, eine Indikation wäre dann die Schlaganfallprophylaxe.

Darüber hinaus verbreiten sich die „deutschen Innovationen“ Dabigatran (Boehringer Ingelheim) und Rivaroxaban (Bayer Leverkusen) als neue orale Antikoagulantien immer mehr. Im orthopädischen Zulassungsbereich haben sie sich gut bewährt, weitere Indikationen wie Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern stehen kurz vor der Zulassung. Somit könnten die oralen Antikoagulantien in wenigen Jahren der Standard der Thromboseprophylaxe werden. Mit den erwähnten Präparaten sind umfangreiche Studien vorgenommen worden, um die Sicherheit und Langzeitauglichkeit zu untersuchen. Es ist zu erwarten, dass diesen Medikamenten aufgrund der oralen Applikation, ihrer geringen Nebenwirkungen und guten Wirksamkeit die Zukunft gehört.

Literatur bei den Verfassern

Prof. Dr. med. Christof P. Rader, Praxisklinik Franziskushospital, Sanatoriumsstr. 10, 52064 Aachen  
E-Mail: rader@praxisklinikorthopaedie.de

Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl, St. Franziskus-Hospital, Schönsteinstr. 63, 50825 Köln-Ehrenfeld  
E-Mail: innere@st-franziskus-koeln.de

Mögliche Interessenkonflikte: keine