

Leitlinien für die venöse Thromboembolieprophylaxe in Österreich

Ingrid Pabinger¹, Sabine Eichinger¹, Erich Minar² und Herwig Niessner³

für die Gruppe der Diskussionsteilnehmer (siehe Anhang)

¹Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Klinische Abteilung für Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³Em. Vorstand der Ersten Inneren Abteilung, Krankenhaus Wiener Neustadt, Wiener Neustadt, Österreich

Austrian Guidelines for Prophylaxis of Venous Thromboembolism

Summary. Venous thromboembolism occurs in a significant number of patients in typical risk situations (e.g. surgery or trauma). However, in these special high-risk situations anticoagulants, particularly low molecular weight heparin, allow for a decrease in the number of venous thromboses, pulmonary embolisms and deaths caused by pulmonary embolism. Only the wide-spread and adequate use of antithrombotics can safeguard against venous thromboembolism in these various risk situations. Guidelines constitute an integrative part of quality management and ensure the application of evidence-based medicine.

The present consensus on thrombosis prophylaxis in Austria has been elaborated by 23 experts in the fields of hemostasis research, angiology, surgery, orthopedics, internal medicine, anaesthesiology and pharmacology. The recommendations for the management of thrombosis prophylaxis in the fields of general surgery, orthopaedic and trauma surgery and internal medicine have been elaborated drawing on the Guidelines issued by the American College of Chest Physicians. Included are recommendations on indications as well as the choice of antithrombotics, dose and duration of therapy for the various conditions.

The Austrian Guidelines for Venous Thromboembolism Prophylaxis are meant to be a basis for standardising procedures in the above-mentioned fields, thus contributing to an improved management of risk situations by physicians and health care staff and providing more safety for patients.

Key words: Guidelines, thrombosis prophylaxis, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism.

Zusammenfassung. Venöse Thromboembolien treten bei einem bedeutenden Anteil von Patienten in typischen Risikosituationen (z.B. Operation oder Trauma)

Erstellt unter den Auspizien der „Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie“ und der „Österreichischen Gesellschaft für Angiologie“.

auf. Durch gerinnungshemmende Medikamente, insbesondere die niedermolekularen Heparine, ist es möglich, die Anzahl an venösen Thrombosen, Pulmonalembolien und Tod durch Pulmonalembolie in diesen speziellen Risikosituationen zu senken. Nur die breite und richtige Anwendung von Antithrombotika stellt sicher, dass die Patienten in den jeweiligen Risikosituationen effektiv vor venösen Thromboembolien geschützt werden. Leitlinien (Guidelines) sind integrativer Bestandteil des Qualitätsmanagements und stellen die Anwendung evidenzbasierter Medizin sicher.

Der Konsensus zur Durchführung der Thromboseprophylaxe in Österreich wurde von 23 Experten aus dem Gebiet der Hämostaseologie, Angiologie, Chirurgie, Orthopädie, Inneren Medizin, Anästhesiologie und Pharmakologie erarbeitet. Basierend auf den Guidelines des American College of Chest Physicians wurden die Vorschläge für die Durchführung der Thromboseprophylaxe auf den Gebieten Allgemeinchirurgie, Orthopädische Chirurgie, Unfallchirurgie und Innere Medizin erarbeitet. Es werden die Indikationen, die Art der Antithrombotika, Dosis und Dauer in den verschiedenen Indikationen vorgeschlagen.

Die Erstellung der Österreichischen Leitlinien für die Venöse Thromboembolieprophylaxe soll durch eine Harmonisierung des Vorgehens ein größeres Maß an Sicherheit in Organisationsstrukturen für den Arzt, den Pflegebereich und den Patienten schaffen.

Schlüsselwörter: Leitlinien, Thromboseprophylaxe, venöse Thromboembolie, tiefe Venenthrombose, Pulmonalembolie.

Einleitung

Das Vorhandensein von Vorgaben für standardisiertes Vorgehen (SOPs) und Leitlinien (Guidelines) ist integrativer Bestandteil des Qualitätsmanagements und stellt die Anwendung evidenzbasierter Medizin sicher. Eine gewisse Harmonisierung des Vorgehens bei der Anwendung der venösen Thromboembolieprophylaxe in Österreich ist wünschenswert. Dies schafft ein größeres Maß an Sicherheit in Organisationsstrukturen für den Arzt, den Pflegebereich und auch den Patienten.

Leitlinien werden meist von national oder überregional operierenden Fachgesellschaften erstellt. In Bezug auf die Erstellung eines Konsensus für die antithrombotische und fibrinolytische Therapie und Prophylaxe hat sich in Nordamerika eine Task Force des American College of Chest Physicians (ACCP) formiert und erstellt Guidelines, die mittlerweile weltweit als Grundlage für die antithrombotische Therapie und Prophylaxe herangezogen werden. In mehreren europäischen Ländern werden die Schlussfolgerungen der Experten auf nationaler Ebene diskutiert, kritisch beleuchtet und angepasst. Diese Guidelines, zusammen mit den europäischen Guidelines, stellen auch eine wichtige Basis für unsere Diskussion dar, wurden kritisch diskutiert, hinterfragt und teilweise ergänzt, wo es uns notwendig erschien.

Die Entscheidung über eine bestimmte Therapie obliegt immer dem behandelnden Arzt, Guidelines können nur eine Entscheidungshilfe darstellen. Das bedeutet für die Praxis, dass von den Vorschlägen abgewichen werden kann, und dass die Entscheidung an den jeweiligen Patienten und die jeweilige Situation angepasst werden muss. Zweifelsfrei wird eine Abweichung von einer Leitlinie, die auf großer Evidenz beruht (1A) eher individuell zu begründen sein, als eine Empfehlung mit niedrigem Evidenzgrad (z.B. 2C).

Der Anstoß zu unserer Initiative kam von einer Gruppe von Experten, die sich zur sogenannten ETFET (European Task Force for Sharing Expertise in Thrombosis Prophylaxis) formiert haben. Aus dieser Anregung ist diese Initiative entstanden. Wir haben uns an 2 Fachgesellschaften gewandt, die Schirmherrschaft für diese Initiative zu übernehmen, es sind dies die „Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie“ und die „Österreichische Gesellschaft für Angiologie“.

Es wurde beschlossen, die Leitlinien sehr knapp in Tabellen zusammenzufassen und bei den verschiedenen Indikationsbereichen Begleittexte zur Erörterung beizulegen. Für ein ausführliches Literaturstudium empfehlen wir die zuletzt 2004 in Chest publizierten ACCP Guidelines und die 2006 publizierten europäischen Guidelines. Weiters beschränken sich die vorliegenden Guidelines nur auf die Gebiete Allgemeinchirurgie, Orthopädie, Unfallchirurgie und Innere Medizin.

Epidemiologie der venösen Thromboembolien (VTE)

Die jährliche Inzidenz tiefer Venenthrombosen (TVT) beträgt 160/100.000 Personen. Symptomatische, nicht tödliche Pulmonalembolien (PE) erleiden 20/100.000 Personen. Mit tödlichen PE (es handelt sich vorwiegend um Autopsieergebnisse) muss in 50/100.000 Personen gerechnet werden. Die Prävalenz von venösen Ulcera cruris beträgt etwa 300/100.000 Personen, wobei 25% die Folge von TVT sind. Die Kosten durch eine chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) erreichen in westeuropäischen Ländern 600 bis 900 Millionen Euro jährlich.

Häufigkeit von VTE bei operativen Eingriffen und in der konservativen Medizin

Es soll hier nur generell auf einige epidemiologische Daten hingewiesen werden. Die Angaben über die Häu-

Tabelle 1. Peri/postoperatives VTE-Risiko

	Risiko (%) für TVT/PE ohne medikamentöse Prophylaxe		
	TVT ges.	TVT prox.	PE †
Niedriges Risiko	2	0,4	<0,01
Mittleres Risiko	10–20	2–4	0,1–0,4
Hohes Risiko	40–60	8–20	1–5

Modifiziert nach W. Geerts et al., 7. ACCP Conference, CHEST 2004. ges. Gesamt; prox. proximal; † tödlich.

figkeit von VTE bei verschiedenen Indikationen ohne medikamentöse Prophylaxe gehen häufig auf Ergebnisse alter Studien zurück. Dies ist vor allem darin begründet, dass bei Indikationen mit hohem VTE-Risiko bei neueren Studien Placebogruppen ethisch nicht mehr vertretbar sind. Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass bei großen Übersichten häufig auch Daten inkludiert sind, die mit Methoden wie etwa dem Fibrinogen-Uptake-Test erhoben wurden.

Das peri-/postoperative VTE-Risiko ist in Tabelle 1 dargestellt. Während bei niedrigem VTE-Risiko (z.B. Appendektomie) keine medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist, wird bei mittlerem VTE-Risiko eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen, da sonst die Gefahr von tödlichen PE in der Größenordnung von 0,1 bis 0,4% besteht. Als Beispiel sei hier etwa die Cholecystektomie angeführt.

Bei hohem VTE-Risiko, hier seien große orthopädische Operationen als Beispiel angeführt, ist eine medikamentöse Prophylaxe unverzichtbar. Ohne eine derartige Prophylaxe müsste in 1 bis 5% mit tödlichen PE gerechnet werden, die Gesamtzahl der TVT würde 40 bis 60% betragen.

Bei bettlägerigen Patienten mit schwerer kardialer Insuffizienz oder schweren respiratorischen Infekten muss, so keine medikamentöse VTE-Prophylaxe gegeben wird, mit einer Gesamtzahl von VTE von etwa 15% (etwa 5% proximale TVT) gerechnet werden. Durch eine adäquate medikamentöse VTE-Prophylaxe (NMH in „Hochrisikodiosierung“ oder aber auch Fondaparinux) lässt sich eine relative Risiko-reduktion von etwa 50% erzielen.

In den ACCP Guidelines erfolgt eine Graduierung der Empfehlungen nach der Stärke der Empfehlung und der

Tabelle 2. Graduierung der Empfehlungen in den ACCP Guidelines

<i>Stärke der Empfehlung</i>	
1 stark	Vorteile überwiegen klar Risiken und Belastungen
2 schwach	Vorteile, Risiken und Belastungen liegen nahe beieinander
<i>Methodische Qualität</i>	
A	Randomisierte klinische Studien ohne wesentliche Einschränkungen oder überzeugende Evidenz von Beobachtungsstudien
B	Randomisierte klinische Studien mit wesentlichen Einschränkungen
C	Beobachtungsstudien und Fallserien

methodischen Qualität der Studienlage. Diese Graduierungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Antikoagulantien für die VTE-Prophylaxe in der operativen und konservativen Medizin

Zum Unterschied von einigen anderen europäischen Ländern, aber auch den USA, kommt in Österreich Vitamin K-Antagonisten (VKA) keine Bedeutung mehr in der VTE-Prophylaxe zu. Es sei hier auf die Problematik des „engen therapeutischen Fensters“ sowie die regelmäßig erforderlichen Laborkontrollen hingewiesen. Ebenso haben in Österreich unfraktionierte Heparine (UFH) keine Bedeutung mehr in der primären VTE-Prophylaxe. So gibt es in Österreich keine Einmalspritzen mit der in der Prophylaxe üblichen Dosis von 5.000 I.U. Außerdem sei auf die etwas höhere Gefahr des Auftretens einer heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) unter UFH verwiesen. Schließlich haben sich in Österreich auch direkte Antithrombine (Hirudinderivate) in der primären VTE-Prophylaxe nicht durchgesetzt.

Die in Österreich in der primären VTE-Prophylaxe sowohl in der perioperativen als auch der konservativen Medizin eingesetzten Antithrombotika, reduzieren sich somit auf niedermolekulare Heparine (NMH, siehe Tabelle 3) sowie bei einigen Indikationen auf Fondaparinux (Arixtra®).

NMH in der primären VTE-Prophylaxe

Einige wichtige Eigenschaften von NMH sind hier wiedergegeben.

Es sollte betont werden, dass verschiedene NMH nicht „frei austauschbar“ sind, da es sich um unterschiedliche Substanzen handelt (chemisch, physikalisch, pharmakokinetisch und pharmakodynamisch, unterschiedlicher Herstellungsmechanismus).

Dosierung von NMH in der primären VTE-Prophylaxe

Hier ist prinzipiell zwischen zwei Dosierungen zu unterscheiden:

- **Mittleres VTE-Risiko**
Bei einem mittleren Risiko (z.B. Cholecystektomie) wäre eine Dosierung von 2.000 bis 3.000 Anti-Faktor Xa-Einheiten 1 × tgl. s.c. ausreichend. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass an vielen Abteilungen generell die „hohe“ Dosierung auch bei mittlerem VTE-Risiko eingesetzt wird.
- **Hohes VTE-Risiko**
Bei operativen Eingriffen mit hohem Risiko (z.B. Karzinomoperationen im Abdomen, Hüft- oder Kniegelenkersatz, Schenkelhalsfraktur) ist es unbedingt erforderlich, NMH in einer Dosierung von 4.000 bis 5.000 Anti-Faktor Xa-Einheiten 1 × tgl. s.c. zu verabreichen. Das gleiche gilt auch für eine VTE-Prophylaxe bei internistischen Patienten.

Im Hinblick auf die Dosierung von NMH in der Sekundärprophylaxe (Therapie) von VTE sei auf die entsprechende Literatur verwiesen.

Tabelle 3. In Österreich zugelassene NMH im Überblick

Medikament	Mittleres Risiko	Hohes Risiko*
Fragmin	2500 IE	5000 IE
Fraxiparin	0,3 ml	0,3 ml–0,6 ml
Ivor	2500 IE	3500 IE
Lovenox	20 mg	40 mg
Sandoparin	3000 IE	3000 IE

* Es wird auf die Erläuterungen für die Orthopädische Chirurgie (S 743) hingewiesen, in denen für die Hochrisikodosierung 4000 bis 5000 Anti-Xa Einheiten empfohlen werden.

Kommentar zu Tabelle 3

Dosierungsangaben für die verschiedenen NMH bei den unterschiedlichen Risikogruppen (insbesondere dem hohen Risiko) sind schwierig, da es sich nicht um pharmakologisch idente Substanzen handelt und nicht für alle NMH in allen klinischen Bereichen Studien existieren. In den 2004 publizierten ACCP Guidelines wurde für das hohe Risiko eine Mindestdosierung von 3.400 Einheiten angegeben, dieser Grenzwert ist aber nicht mehr allgemein akzeptiert. Zu dieser speziellen Frage haben die Autoren Prof. Geerts, den Erstautor des Kapitels über die Thromboseprophylaxe der ACCP Guidelines (2004 und der 2008 zu erwartenden Version), um einen Kommentar gebeten. Seine Stellungnahme war, dass prinzipiell von einem „dose-response“ Effekt sowohl für die Prophylaxe als auch für die Blutungskomplikationen auszugehen ist. Es ist sehr wahrscheinlich, dass Hochrisikopatienten von einer höheren Dosis mehr profitieren.

Es wird empfohlen, in der Fachinformation die genaue Zulassung zu prüfen und bei einer Entscheidung für ein bestimmtes niedermolekulares Heparin in größerem Umfang (z.B. für eine Abteilung oder ein Krankenhaus) jeweils auch die entsprechende Studienlage genau und kritisch zu prüfen.

Dosierung von Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter Anti-Xa-Inhibitor, die Unterschiede zu NMH sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4. Unterschiede zwischen NMH und Fondaparinux

	NMH	Fondaparinux
Herstellung	Schwein	synthetisch
Angriffspunkt	Xa/IIa	Xa
Molekulargewicht	2000–9000	1728
Bioverfügbarkeit (s.c.)	90–100%	100%
Halbwertszeit (Std.)	3–4	15–20
Elimination	renal	renal
Antidot	(Protamin)	keines (r. FVIIa) ¹

Modifiziert nach W. Geerts et al., 7. ACCP Conference, CHEST 2004. s.c. subcutan; Std. Stunden; ¹Novoseven®.

Für die primäre VTE-Prophylaxe gibt es nur eine einzige Dosierung von 1 × tgl. 2,5 mg s.c. Mit dieser Dosierung liegen überzeugende Daten bei Hochrisikoeingriffen wie großen orthopädischen Operationen (Hüft-Totalendoprothese, Knie-Totalendoprothese, Hüftfraktur), aber auch in der konservativen Medizin (internistische Patienten mit hohem VTE-Risiko) vor.

Rückenmarksnahe Anästhesie

Bei allen Patienten mit rückenmarksnaher Anästhesie empfehlen wir spezielle Vorsicht in Verbindung mit einer antithrombotischen Prophylaxe. Es sei hier auch auf die Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin verwiesen.

Bei den Empfehlungen sowohl für die Katheterentfernung, als auch neuerlicher Beginn mit einem Antikoagulans wurden die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Antithrombotika berücksichtigt.

Vermeidung bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese.

Besondere Vorsicht wird bei antikoagulierten Patienten empfohlen:

- Punktion/Katheterentfernung nach Gabe des Antikoagulans:
NMH in Prophylaxedosis: 12 h
NMH in therapeutischer Dosis: 24 h
Fondaparinux: 36 h
- Beginn des Antikoagulans nach Punktion/Katheterentfernung:
2–4 h (NMH), 12 h (Fondaparinux)

Thromboseprophylaxe in der Allgemein-Chirurgie

Die Empfehlungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Für die laparoskopische Chirurgie werden folgende Empfehlungen gemacht

- Keine routinemäßige medikamentöse Thromboseprophylaxe, außer *Frühmobilisierung* (GRAD 1A).
- Bei Patienten mit laparoskopischen Eingriffen und zusätzlichen RF folgende Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe (TP): *NMH in Hochrisikodosierung (Grad 1C)*.

Erläuterungen

Bei allgemeinchirurgischen Patienten besteht aufgrund der Daten früherer Placebo-kontrollierter Studien in Abhängigkeit von Art und Umfang des operativen Eingriffs ein sehr unterschiedliches Thromboserisiko. So wird z.B. die Häufigkeit von Thrombosen im Unterschenkelbereich zwischen wenigen Prozent und >50% angegeben. Es wurden daher unterschiedliche Risikogruppen definiert mit Notwendigkeit einer unterschiedlich intensiven Thromboembolieprophylaxe. Das Risiko wird einerseits durch das Patientenalter und durch das allfällige Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren definiert, sowie andererseits durch die Art („Größe“) des chirurgischen Eingriffes. Hier bleibt allerdings eine Unklarheit, weil die „Größe“ des chirurgischen Eingriffes unterschiedlich interpretiert werden kann.

Sieht man ab von der verlängerten Prophylaxe bei Malignom-Patienten, gibt es kaum Angaben über die Dauer einer Thromboseprophylaxe bei allgemein-chirurgischen Eingriffen. In den meisten Fällen wird die Thrombose-Prophylaxe über 5–10 Tage verabreicht.

In Österreich kommen zur VTE-Prophylaxe in der Allgemein Chirurgie fast ausschließlich niedermolekulare Heparine zum Einsatz.

Leider gibt es für die zunehmend häufigeren laparoskopischen Eingriffe praktisch keine Studien und daher auch keine allgemein akzeptierten bzw. Evidenz-basierten Richtlinien.

Tabelle 5. Prophylaxe in der Allgemein-Chirurgie

Art des Eingriffs	Prophylaxe	Empfehlungsgrad
Kleiner chirurgischer Eingriff ¹ : – Patient <40 a und keine zusätzlichen Risikofaktoren ²	Niedriges Risiko Keine med. Prophylaxe	1C
Kleiner chirurgischer Eingriff ¹ : – Patient >60 a oder – Patient mit zusätzlichen Risikofaktoren ²	Mittleres Risiko NMH, Dosis für mittleres Risiko ³	1A
Großer chirurgischer Eingriff: – Patient 40–60 Jahre und keine zusätzlichen Risikofaktoren ²		1A
Großer chirurgischer Eingriff: – Patient >60 a oder – Patient mit zusätzlichen Risikofaktoren ²	Hohes Risiko NMH, Dosis für hohes Risiko ³	1A 1A
Ausgewählte allgemeinchirurgische Hochrisiko-Patienten, vor allem nach großen Malignom-Operationen	NMH über 3 Wochen nach KH-Entlassung	2A

¹Kleiner chirurgischer Eingriff: OP mit OP-Dauer <45 min., außer Abdominal OP; ²Risikofaktoren: anamnestisch venöse Thromboembolie, Malignom, Thrombophilie, Adipositas, Immobilität, orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie; ³Dosen für mittleres und hohes Risiko sind in Tabelle 3 angeführt.

Eine mechanische Thrombose-Prophylaxe mit Anti-thrombose-Strümpfen sollte bei allen Patienten zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe zum Einsatz kommen, wobei diese Maßnahme bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko und fehlender Möglichkeit einer medikamentösen Prophylaxe besonders wichtig ist (Grad 1A-Empfehlung). Prinzipiell kann auch eine intermittierende pneumatische Kompression eingesetzt werden, wobei diese in Österreich jedoch kaum verwendet wird.

Thromboembolieprophylaxe in der Orthopädischen Chirurgie und Unfallchirurgie

Tabelle 6. VTE-Prophylaxe bei großen orthopädischen Operationen (elektiver Hüft- und Kniegelenkersatz)

Prophylaxe	Dosierung	Empfehlung
NMH	Dosierung für hohes Risiko ¹ 1. Injektion: 12 h präoperativ oder 8–12 Stunden postoperativ	1A
Fondaparinux	1 × 2,5 mg s.c. 1. Injektion: 6–8 h postoperativ oder am 1. postoperativen Tag	1A

¹Dosen für mittleres und hohes Risiko sind in Tabelle 3 angeführt. Dauer der Prophylaxe bis 5 Wochen postoperativ (Grad 1A).

Kniearthroskopie

- Bei Patienten ohne fassbares erhöhtes Thromboserisiko wird keine medikamentöse Thromboseprophylaxe empfohlen (GRAD 2B).
- Bei Patienten mit einem höheren Risiko als üblich (präexistierende VTE – RF oder längerer bzw. komplizierter Eingriff) wird eine TP mit NMH in Hochrisikodosierung vorgeschlagen (GRAD 2B).
- Dauer der Prophylaxe 7–10 Tage oder bis zur Vollbelastung der Extremität.

Vorfußchirurgie

- Bei unkomplizierter Vorfußoperation bei Patienten mit minimalem Thromboserisiko (unter 60 Jahre, normgewichtig, keine Immobilisation) wird keine Thromboseprophylaxe (Grad 2B) empfohlen.

Verletzung der unteren Extremität

Tabelle 7. Prophylaxe bei Hüftfraktur

Prophylaxe	Dosierung	Empfehlung
Fondaparinux	1 × 2,5 mg s.c. Beginn: 6–8 h postoperativ oder am 1. postoperativen Tag	1A
NMH	Dosierung für hohes Risiko	1C

Bei Verzögerung der Operation, Prophylaxe mit NMH bis OP (GRAD 1C).

Bei *isolierten Verletzungen der unteren Extremität* (mit Ruhigstellung, mit oder ohne immobilisierendem Verband) wird keine routinemäßige Thromboseprophylaxe empfohlen (GRAD 2A), jedoch beträgt das Thrombose-

risiko 10–40% bei Verletzungen unterhalb des Kniegelenkes. Es ist festzuhalten, dass in europäischen Ländern die Thromboseprophylaxe zur Routineversorgung bei diesen Patienten zählt. In den ACCP Guidelines wird darauf hingewiesen, dass es weder möglich ist, Empfehlungen abzugeben, welche Patienten (wenn überhaupt) von der Thromboseprophylaxe profitieren könnten, noch über die Art, Dosis und Dauer der Thromboseprophylaxe. Auf jeden Fall wird bei Frakturen der unteren Extremität eine Thromboseprophylaxe bis zur Abnahme des Gipsverbandes bzw. bis zur vollständigen Mobilisierung empfohlen (GRAD 1C).

Thromboembolieprophylaxe bei Traumatopatienten

Die Bezeichnung „Traumatopatient“ umfasst einerseits Patienten mit isolierten Verletzungen einer Extremität oder eines Organsystems und andererseits polytraumatisierte Patienten mit gleichzeitigen Verletzungen verschiedener Körperregionen oder Organsysteme, die einzeln oder in Kombination lebensbedrohlich sind. Die Thromboseprophylaxe für Patienten mit Verletzung der unteren Extremität wurde bereits besprochen, im Folgenden soll speziell auf die Gruppe der polytraumatisierten Patienten eingegangen werden.

- Eine Thromboseprophylaxe wird für alle Traumatopatienten mit zumindest einem RF für VTE empfohlen (GRAD 1A).
- Sofern keine wesentlichen KI vorliegen soll die TP mit NMH begonnen werden, sobald es möglich und sicher ist (GRAD 1A).
- Es wird bei KI für NMH eine mechanische Prophylaxe (IPC oder Antiemboliestrümpfe) empfohlen (GRAD 1B).
- Es werden ausdrücklich keine Vena Cava-Filter zur Primärprophylaxe bei Traumatopatienten empfohlen (GRAD 1C).
- Die Fortführung der TP bis zur KH-Entlassung, das schließt auch die Dauer des Aufenthalts im Rehabilitationszentrum mit ein, wird empfohlen (GRAD 1C).
- Es wird vorgeschlagen, die TP mit NMH oder OAK bei Patienten mit stark eingeschränkter Mobilität nach KH-Entlassung weiterzuführen (GRAD 2C).

Erläuterungen

Bei den großen orthopädischen und unfallchirurgischen Operationen handelt es sich um Eingriffe mit hohem VTE-Risiko (siehe auch Epidemiologie). Es ist daher eine medikamentöse Prophylaxe obligatorisch. In Österreich kommt in der Praxis nur mehr den niedermolekularen Heparinen (NMH) und Fondaparinux (Arixtra®) Bedeutung zu. Es ist dies insofern ein Unterschied zu anderen Ländern, als in internationalen Guidelines auch unfraktionierte Heparine (UFH) und Vitamin K-Antagonisten berücksichtigt werden.

Prophylaxe bei H-TEP, K-TEP und Hüftfraktur mit niedermolekularen Heparinen (NMH). Die Studienlage ist für einzelne NMH stark unterschiedlich. Für die Praxis lässt sich folgende Empfehlung abgeben:

- *Dosierung:* Es ist eine Hochrisikodosierung von 4.000 bis 5.000 Anti-Faktor Xa)-Einheiten 1 × tgl. s.c. erforderlich.

- *Zeitpunkt der 1. Injektion:* Die 1. Injektion sollte entweder 12 Stunden präoperativ (Empfehlung in den meisten europäischen Ländern) oder aber 12 Stunden postoperativ (Empfehlung in den USA) verabreicht werden. Ein wirklicher Unterschied (sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit als auch Sicherheit) zwischen prä- oder postoperativem Prophylaxebeginn ließ sich nicht zeigen.
- Ab dem 2. *postoperativen Tag* sollte 1 × tgl. das NMH früh oder abends verabreicht werden.
- Auch bei dieser „korrekten“ Thromboseprophylaxe mit NMH muss mit einer „Restthromboserate“ von etwa 15% gerechnet werden.

VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux (Arixtra®) bei H-TEP, K-TEP und Hüftfraktur. Aufgrund von vier Phase 3-Studien (Literatur siehe Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, April 2007) kann davon ausgegangen werden, dass Fondaparinux gegenüber NMH eine weitere Senkung venöser Thromboembolien um etwa 50% bewirkt. Es sollte allerdings betont werden, dass es sich vorwiegend um eine Senkung von phlebographisch nachgewiesenen asymptomatischen tiefen Venenthrombosen handelt. Wenn auch davon ausgegangen werden kann, dass auch diesen „asymptomatischen Thrombosen“ klinische Bedeutung sowohl im Hinblick auf das Auftreten eines postthrombotischen Syndroms, als auch einer PE Bedeutung zukommt, so sollte doch erwähnt werden, dass in den zuletzt 2004 publizierten amerikanischen Richtlinien (ACCP, Chest 2004) die Wirksamkeit von NMH einerseits und Fondaparinux andererseits gleich hoch bewertet wurde (Empfehlung Grad 1A). Als Begründung wird die Problematik der klinischen Bedeutung der erwähnten asymptomatischen Thrombose angeführt. So keine Kontraindikation (Nierenfunktionseinschränkung) vorliegt, sollte vor allem bei der Hüftfraktur Fondaparinux (Arixtra®) der Vorzug gegeben werden gegenüber NMH.

Aufgrund der vorliegenden Daten ergeben sich folgende Empfehlungen für die Praxis

- *Dosierung:* 1 × tgl. 2,5 mg Fondaparinux s.c.
- *Zeitpunkt der 1. Injektion:* Aufgrund der FLEXTRA-Studie kann die Empfehlung ausgesprochen werden die 1. Injektion am Morgen des 1. postoperativen Tages zu verabreichen. Es kommt dadurch zu keinem Wirkverlust. Es zeigt sich aber ein (nicht signifikanter) Trend zu weniger Blutungen.
- Ab dem 2. postoperativen Tag sollte Fondaparinux in einer unveränderten Dosierung von 1 × tgl. 2,5 mg s.c. früh oder abends verabreicht werden.
- Es muss darauf hingewiesen werden, dass (dies gilt auch für die NMH) Fondaparinux vorwiegend renal ausgeschieden wird. In Anbetracht der langen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden ist Fondaparinux bei Nierenfunktions-einschränkung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) kontraindiziert.

Verlängerte medikamentöse VTE-Prophylaxe nach H-TEP, K-TEP und Hüftfraktur

Aufgrund mehrerer Studien, insbesondere betrifft dies den elektiven Hüftgelenkersatz, ist eine über die Entlas-

sung hinausgehende medikamentöse VTE-Prophylaxe bei H-TEP, aber auch K-TEP und Hüftfraktur zu empfehlen. Man kann davon ausgehen, dass bei jedem 5. Patienten nach H-TEP nach der Entlassung eine phlebographisch verifizierte Beinvenenthrombose auftritt, wenn keine verlängerte medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt wird.

Durch eine über die Entlassung hinausgehende VTE-Prophylaxe mit einem NMH in der „Hochrisikodosierung“ für drei bis vier Wochen ab dem Entlassungstag, kann die Gesamtzahl der TVT um etwa 50%, die Zahl der proximalen TVT auf etwa 1/3 gesenkt werden. Diese hochsignifikanten Ergebnisse konnten allerdings bisher nur nach H-TEP gezeigt werden. Für K-TEP liegt nur eine verlängerte Prophylaxestudie vor, die kein signifikantes Ergebnis zeigte. Eindrucksvolle Daten für eine verlängerte Prophylaxe nach Hüftfraktur liegen nur mit Fondaparinux (Arixtra®) vor (PENTHIFRA plus-Studie). Es konnte hier eine hochsignifikante Senkung venöser Thromboembolien (allerdings im Vergleich zu Placebo) gezeigt werden.

In der Praxis wird man aber nach allen 3 „Hochrisikoeingriffen“ eine verlängerte Prophylaxe mit NMH (oder aber Fondaparinux nach Hüftfraktur) für 4 bis 5 Wochen (gerechnet ab dem OP-Tag oder aber 3 Wochen ab dem Entlassungstag) durchführen.

Thromboembolieprophylaxe in der Inneren Medizin

- Bei akut erkrankten stationär aufgenommenen Patienten mit Insuffizienz des Herzens oder schweren Atemwegserkrankungen, oder immobilisierten Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie aktive maligne Erkrankung, stattgehabte VTE, Sepsis, neurologische Erkrankung oder entzündliche Darmerkrankung wird eine Prophylaxe mit NMH* in der Hochrisikodosierung empfohlen (Grad 1A).
- Alternativ kann Fondaparinux 2,5 mg tgl. verwendet werden (Grad 1A).
- Bei internen Patienten mit RF für VTE, aber KI gegen Antikoagulation, wird eine mechanische Prophylaxe vorgeschlagen (Grad 1C).

Erläuterungen

Das Thromboserisiko von Patienten mit internen Erkrankungen ist mangels adäquater Studien nur ungenügend definiert. Die Häufigkeit asymptomatischer Venenthrombosen wird mit ca. 15% angegeben, symptomatische venöse thromboembolische Ereignisse sind sehr selten (<1%). Prophylaktische Maßnahmen sind ungenügend validiert. Es gibt derzeit nur drei kontrollierte Studien über Effektivität und Sicherheit einer Thromboseprophylaxe.

In der MEDENOX-Studie wurde Enoxaparin 20 mg oder 40 mg tgl. gegen Placebo verglichen. Eine signifikante Reduktion venöser thromboembolischer Ereignisse konnte nur für die 40 mg-Dosierung gezeigt werden; die Wirksamkeit von 20 mg war mit jener von Placebo vergleichbar. Schwere Blutungskomplikationen traten bei 1,7% der Patienten, die Enoxaparin 40 mg erhielten, auf.

In PREVENT waren 5000 IE Dalteparin tgl. signifikant effektiver in der Prophylaxe venöser Thromboembo-

lien als Placebo; schwere Blutungskomplikationen traten bei 0,3% der Patienten in der Dalteparin-Gruppe auf.

In ARTEMIS wurde Fondaparinux 2,5 mg tgl. mit Placebo verglichen. Fondaparinux führte zu einer deutlichen Reduktion venöser Thromboembolien. Es gilt zu betonen, dass 5 Patienten der Placebogruppe an einer PE verstarben, in der Fondaparinuxgruppe jedoch keine tödliche PE auftrat.

Eine mechanische Thrombose-Prophylaxe mit Antithrombose-Strümpfen sollte bei allen Patienten zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe zum Einsatz kommen, wobei diese Maßnahme bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko und fehlender Möglichkeit einer medikamentösen Prophylaxe besonders wichtig ist (Grad 1A-Empfehlung).

Die optimale Dauer der Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten ist unklar, soll aber zumindest die Dauer des stationären Aufenthaltes umfassen.

Aufgrund der Daten der – noch nicht publizierten – randomisierten (40 mg Enoxaparin vs. Placebo) EXCLAIM-Studie kann unter Berücksichtigung eines etwas erhöhten Blutungsrisikos eine verlängerte Thromboseprophylaxe von insgesamt 6 Wochen empfohlen werden.

Danksagung

S. Kozek-Langenecker, S. Marlovits und C. Wurnig wird für die Erstellung der Unterlagen in den jeweiligen Fachgebieten gedankt.

Wir danken Frau Mag. T. Altreiter für die hervorragende redaktionelle Mitarbeit.

Interessenkonflikte

Bei einem Treffen in Fuschl im April 2006 wurden die Leitlinien vorgetragen und diskutiert. Das Treffen der Diskussionsteilnehmer fand im Anschluss an ein firmengesponsertes Meeting von sanofi-aventis statt. Die Diskussion erfolgte in Abwesenheit von Angestellten der Firma, Einflussnahmen erfolgten nicht. In weiterer Folge war die Erstellung der Leitlinien völlig firmenunabhängig. Alle Autoren und ein Teil der Diskussionsteilnehmer erhielten von Arzneimittelfirmen, die Antithrombotika in Österreich vertreiben, Honorare für Vorträge im Rahmen verschiedener Veranstaltungen.

Diskussionsteilnehmer

Univ.-Prof. Dr. Sabine EICHINGER-HASENAUER, Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

OA Dr. Karl FORSTNER, Landesklinik für Dermatologie, LKH Salzburg

Univ.-Prof. Dr. Alois G. GASTL, Klinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Univ.-Klinik Innsbruck

OA Dr. Franz GREMEL, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

OA Dr. Rosemarie GREUL, Abteilung für Innere Medizin III, AKH Linz

Univ.-Doz. OA Dr. Walter M. HALBMAYER, Inst. für med. und chem. Labordiagnostik, Krankenhaus Hietzing

Univ.-Doz. Dr. Hans Christian KORNINGER, Innere Medizin, UKH Lorenz Böhler

Univ.-Prof. Dr. Sibylle KOZEK-LANGENECKER, Abteilung für Allgemein Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Stefan MARLOVITS, Unfallchirurgie, Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Erich MINAR, Angiologie, Univ.-Klinik Wien, Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Herwig NIESSNER, Wiener Neustadt, Waisenhausgasse 5

Univ.-Prof. Dr. Ingrid PABINGER-FASCHING, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Christoph PECHLANER, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

OA Dr. Georg PFANNER, Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH Feldkirch

Univ.-Prof. Dr. Max PICHLER, 2. Interne Abteilung, LKH Salzburg

Univ.-Prof. Dr. Ernst PILGER, Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Dr. Elisabeth PRELOG-IGLER, Unfallkrankenhaus Kalwang

Univ.-Prof. Prim. Dr. Hans RABL, Abteilung für Chirurgie, LKH Leoben

OA Dr. Susanne RASOUL-ROCKENSCHAUB, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Univ.-Doz. Prim. Dr. Gerhard STARK, Medizinische Abteilung, LKH Deutschlandsberg

OA Dr. Hubert WALLNER, Interne Abteilung Kardiologie, Kardinal Schwarzenberg'sches KH, Schwarzach im Pongau

Univ.-Prof. DDr. Hans WINKLER, Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. OA Dr. Christian WURNIG, II. Allgem. Orthopädische Abteilung, Orthopädisches Spital Speising

Literatur

1. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlebologie (2006) Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 25 (2): 101–161
2. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al (2006) Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients. Randomized placebo controlled trial (ARTEMIS). *BMJ* 332: 325–329
3. Cohen AT, et al (2007) A large-scale, global observational study of venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting: the ENDORSE study. XXIst Conference of the ISTH, July, Geneva, abstr 0-S-002
4. Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG, Davidson BL (2006) Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery (FLEXTRA Study). *J Arthroplasty* 21: 36–45
5. Eriksson BI, Lassen MR, PENTHIFRA Plus Study: For the Pentasaccharide in Hip-fracture Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators (2003) Duration of prophylaxis

- laxis against venous thromboembolism fondaparinux after Hip-fracture Surgery: A multi-center, randomized, placebo-controlled, double blind study. *Arch Intern Med* 163: 1337–1342
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG (2004) Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, Sep 126: 338S–400S
 7. Geerts WH (2007) Personal communication
 8. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Zelman Lewis S, Schünemann H (2006) Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 129: 174–181
 9. Ritschl P, Hochreiter J, Kotz R, Krismer M, Niessner H, Schwarz B, Windhager R; unter Patronanz der Österreichischen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (2007) Thromboseprophylaxe in der orthopädischen Chirurgie. *Österreichische Ärztezeitung [Suppl]*: 1–8
 10. Hull RD, et al (2007) Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. XXIst Conference of the ISTH, Geneva, abstr. 0-S-001
 11. Leizorovic A, Cohen AT, Turpie AG, et al (2004) Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (PREVENT). *Circulation* 110: 8749
 12. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D (1991) Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 302: 709–711
 13. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A, Hallböök T (1991) Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health* 45: 184–187
 14. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T (1992) A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 232: 155–160
 15. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR (2002) Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized double blind studies. *Arch Intern Med* 162: 1833–1840

Korrespondenz: Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich,
E-mail: ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at