

Thromboseprophylaxe in der orthopädischen Chirurgie

(veröffentlicht in „Österreichische Ärztezeitung – Supplement“ – April 2007)

Prim. Dr. Josef Hochreiter
O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz
Univ.-Prof. Dr. Martin Krismer
Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner
Univ.-Prof. Dr. Bernhard Schwarz
O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager

Vorsitz

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Ritschl
Präsident der ÖGO

1. Einleitung

Bei dem vorliegenden Consensus Statement für eine adäquate Prophylaxe venöser Embolien (VTE) in der selektiven orthopädischen Chirurgie wurden die zuletzt 2004 publizierten amerikanischen Richtlinien [1] sowie die zuletzt 2006 publizierten europäischen Richtlinien [2] berücksichtigt. Die nachfolgende Expertise beruht aber auch auf einem am 20.10.2006 abgehaltenen Experten-Meeting unter Patronanz der Österreichischen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädischen Chirurgie. Weiters sollte festgehalten werden, dass derzeit generell österreichische Richtlinien für die VTE-Prophylaxe bei verschiedenen Indikationen (chirurgisch, aber auch konservativ) in Ausarbeitung sind. Soweit möglich wurde versucht, eine Übereinstimmung dieser österreichischen Richtlinien anzustreben.

2. Definition einer peri-, postoperativen VTE-Prophylaxe

Man versteht darunter eine primäre VTE-Prophylaxe, da (zumindest in der rezenten) Anamnese keine VTE aufscheint. Im Gegensatz dazu handelt es sich in der Therapie der VTE um eine sekundäre Prophylaxe, die ein Rezidiv einer bereits eingetretenen VTE verhindern soll. Wenn auch in den meisten Studien bei den Endpunkten (siehe anschließend) die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) dominiert so erscheint es dennoch gerechtfertigt, von einer VTE zu sprechen, da (bei Einsatz entsprechender diagnostischer Methoden) in mehr als 50% eine TVT mit einer Pulmonalembolie (PE) einhergeht.

3. Studienendpunkte

3.1. Wirksamkeit

3.1.1. Diagnostik:

Im Vordergrund steht ein objektiver TVT-Nachweis. Gerade bei den großen orthopädischen Eingriffen (Hüft- und Kniegelenksersatz) muss die Phlebographie nach wie vor als „Goldstandard“ bezeichnet werden. In den meisten diese Indikationen betreffenden relevanten Studien erfolgte der Nachweis oder Ausschluss einer TVT mittels Phlebographie.

Die zweite (für den Pat. zweifelsohne besser tolerable) Methodik ist die Duplex-Sonographie (DUS).

3.1.2. Asymptomatische versus symptomatische TVT:

In den letzten Jahren ist es zu einer intensiven Diskussion über die klinische Bedeutung von asymptomatischen (phlebographisch nachgewiesenen) TVT im Vergleich zu symptomatischen (meist proximalen) TVT gekommen [3]. Zum jetzigen Zeitpunkt sollte folgendes festgehalten werden:

- Es besteht eine strenge Korrelation zwischen den auch als „Surrogat-Endpunkt“ bezeichneten asymptomatischen TVT einerseits und den symptomatischen TVT andererseits. Das Verhältnis asymptomatischer zu symptomatischer TVT beträgt etwa 5:1 bis 10:1.
- Weiters kann man davon ausgehen, dass es bei Reduktion asymptomatischer TVT durch eine VTE-Prophylaxe auch zu einer vergleichbaren Reduktion symptomatischer (V)TE kommt.
- Auch ist es wahrscheinlich, dass die Häufigkeit von symptomatischen TVT in Studien mit einem routinemäßigen Screening auf TVT unterschätzt wird, da bei Nachweis einer asymptomatischen TVT in der Phlebographie in der Regel mit einer antithrombotischen Therapie begonnen wird, sodass es erst gar nicht zum Auftreten einer symptomatischen TVT kommt.
- Weiters gibt es Hinweise in der Literatur, dass bei tiefen Unterschenkelvenenthrombosen die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms nicht auszuschließen ist.
- Schließlich muss festgehalten werden, dass in den meisten vergleichenden Studien von Antithrombotika in der VTE-Prophylaxe die asymptomatischen (mit objektiven Methoden diagnostizierten) TVT der entscheidende Endpunkt waren.

Neue Antithrombotika wurden und werden anhand dieses Endpunktes mit etablierten Antithrombotika verglichen.

Aufgrund dieser Daten wird in den letzten amerikanischen Richtlinien [3] vorgeschlagen in Phase II-, aber auch Phase III-Studien weiterhin asymptomatische TVT mit empfindlichen Methoden nachzuweisen oder auszuschließen. Erst anschließend sollten große klinische Studien durchgeführt werden, in denen als Endpunkte die Kombination von asymptomatischen (mit objektiven Methoden verifizierten) TVT und symptomatischen (proximalen) TVT (nachgewiesen mit nicht invasiven Tests wie dem DUS) untersucht wird.

Festgehalten sei noch, dass allein von der Praktikabilität her in Studien meist nur symptomatische PE als Endpunkt aufscheinen.

3.2. Sicherheit

Im Vordergrund stehen hier vor allem Blutungskomplikationen. Von Bedeutung sind hier vor allem die schweren, klinisch relevanten Blutungen. Wenn auch die Definition in den einzelnen Studien variiert, so seien hier vor allem Blutungen in „kritische Organe“ (Cerebrum, Auge, Gastrointestinaltrakt, Retroperitoneum), Transfusionsbedürftigkeit, oder aber Re-Operation in Folge einer Blutung angeführt.

4. Quantifizierung des VTE-Risikos

4.1. Definition von Risikokategorien bei operativen Eingriffen

In Anlehnung an die europäischen Richtlinien [2] empfiehlt sich die in Tabelle 1 wiedergegebene Risikostratifizierung. Es sind hier die Zahlen (in %) von tödlichen PE, proximalen TVT und Unterschenkelvenenthrombosen wiedergegeben, mit denen bei einem operativen Eingriff dann gerechnet werden müsste, wenn keine (medikamentöse) VTE-Prophylaxe durchgeführt wird.

Tab.1: Risikokategorien

Kategorien	Unterschenkel-thrombose (%)	Proximale Venen-thrombose (%)	Tödliche PE (%)
Niedriges Risiko	<10	<1	<0,1
Mittleres Risiko	10-40	1-10	0,1-1
Hohes Risiko	40-80	10-30	>1

4.2. Zusätzliche Risikofaktoren (abgesehen vom operativen Eingriff)

Die wichtigsten Faktoren, die das Risiko für eine VTE im Rahmen eines operativen Eingriffes zusätzlich erhöhen, sind in Tabelle 2 angeführt.

Es sollte aber festgehalten werden, dass in den meisten Studien derartige Risikofaktoren im Hinblick auf die Dosierung eines Antithrombotikums nicht berücksichtigt wurden.

Tab.2: Risikoerhöhung bei Operationen

Alter	Vielfach
Vorangegangene Thrombose	5x
Maligne Erkrankungen	5x
Kontrazeptiva	2 bis 6x
Varizen	1,5 bis 3x
Kardiale Insuffizienz	1,5 bis 3x
Übergewicht	1,3x

5. Grad der Empfehlung für eine VTE-Prophylaxe-Methode

Die nachfolgende praxisnahe Einteilung entspricht im wesentlichen den europäischen Richtlinien [2].

Grad A: Mehrere randomisierte klinische Studien zeigen (auch in systematischen Reviews) übereinstimmende Resultate.

Grad B: Vorliegende randomisierte klinische Studien zeigen (zum Teil) inkonsistente Resultate sowie auch methodische Schwächen.

Grad C: Es liegen Beobachtungsstudien mit konsistenten Ergebnissen vor.

6. Wichtige in der orthopädischen Chirurgie untersuchte Prophylaxe-Methoden

Sowohl bei dem elektiven Hüftgelenksersatz (H-TEP) als auch dem elektiven Kniegelenksersatz (K-TEP) wie auch bei der Hüftfraktur handelt es sich um Eingriffe mit einem hohen VTE-Risiko (Tab. 1). Es ist daher nicht verwunderlich, dass gerade bei diesen Eingriffen (dies gilt insbesondere für die H-TEP) besonders große Erfahrungen anhand von prospektiven Studien über die Wirksamkeit von verschiedenen Methoden in der VTE-Prophylaxe vorliegen.

6.1. Mechanische Methoden

Graduierte Kompressionsstrümpfe und intermittierende pneumatische Kompression sind wertvolle ergänzende Maßnahmen. Sie sind aber als alleinige Prophylaxe in der Hochrisikosituation bei großen orthopädischen Eingriffen zu wenig wirksam. Auch muss darauf hingewiesen werden, dass mechanische Methoden naturgemäß nur in „unverblindeten“ Studien untersucht werden konnten.

6.2. Medikamentöse Thromboseprophylaxe

Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe ist in Anbetracht des hohen VTE-Risikos bei großen orthopädischen Operationen obligatorisch.

6.2.1. Vitamin K-Antagonisten (VKA):

Abweichend von internationalen Richtlinien kommt dieser Medikamentengruppe in der VTE-Prophylaxe in Österreich nur mehr eine geringe Bedeutung zu. Es ist dies vor allem auf die bekannte Problematik wie erforderliche regelmäßige Laborkontrollen, Probleme bei der Einstellung und Blutungsgefahr zurückzuführen.

6.2.2. Unfraktionierte Heparine (UFH):

Auch diese Medikamentengruppe sollte (im Gegensatz zu internationalen Richtlinien) in österreichischen Empfehlungen nicht mehr berücksichtigt werden. So sind (zum Unterschied von vielen anderen Ländern) in Österreich Einmalspritzen mit der bei den UFH üblichen Dosierungen von 5.000 I.E. nicht mehr am Markt. Auch ist die VTE-Prophylaxe mit UFH (3 x 5.000 I.E. S.c. tgl.) gerade bei den erwähnten orthopädischen Hochrisikoeingriffen zu wenig wirksam. Es sei auch noch angeführt, dass die insgesamt zwar geringe Problematik einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) bei UFH doch höher einzuschätzen ist, als mit NMH.

6.2.3. Niedermolekulare Heparine (NMH):

6.2.3.1. Allgemeine Charakteristika der NMH:

Bei den NMH (es sind in Österreich mehrere Präparate am Markt) handelt es sich um eine Gruppe von inhomogenen Substanzen, die sich in zahlreichen Eigenschaften unterscheiden (Herstellung, durchschnittliches Molekulargewicht, Ratio Xajlla, sowie auch in der Halbwertszeit). Bei der Auswahl eines NMH ist zu berücksichtigen, ob das Präparat für die gewünschte Indikation registriert ist, ob die Wirksamkeit (und Sicherheit) anhand von prospektiven Studien gewährleistet ist und ob für eine Indikation das in Studien geprüfte Dosierungsschema auch in der Praxis umsetzbar ist (vorzugsweise Anwendung einer Dosierung unabhängig vom Körpergewicht).

6.2.3.2. Wirksamkeit von NMH in der VTE-Prophylaxe bei großen orthopädischen Operationen:

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass mit NMH im Vergleich zu Placebo das VTE-Risiko während des stationären Aufenthaltes die Gesamtzahl der TVT auf 15% (bei H-TEP) bis 30% (bei K-TEP) hochsignifikant (gegenüber 40 bis 70% in den Placebogruppen) gesenkt werden konnte. Ebenso kommt es durch NMH auch zu einer hochsignifikanten Senkung der proximalen TVT bis zu 30% in den Placebogruppen auf 5 bis 7% [2,3].

Infolge dieser hochsignifikanten Wirksamkeit, aber auch der Sicherheit (Blutungen sind nicht signifikant häufiger als in den Placebogruppen) sind NMH in Europa die am meisten in der VTE-Prophylaxe bei orthopädischen Hochrisikoeingriffen eingesetzten Antithrombotika (Empfehlungsgrad A). Bei der Grad C-Empfehlung für eine VTE-Prophylaxe mit NMH bei Hüftfraktur ist die geringe Zahl von Studien zu berücksichtigen.

6.2.3.3. VTE-Prophylaxe mit NMH bei großen orthopädischen Operationen – Vorgehen in der Praxis:

Dosierung: Es ist einmal täglich eine „Hochrisikodosis“ von 4.000 bis 5.000 I.E. (oder 40mg) s.c. für die Zeit des stationären Aufenthaltes zu verabreichen.

Verabreichung der ersten Injektion: Bei der „hohen“ Dosierung ist die erste Injektion am Abend vor der Operation (-12 Stunden) zu verabreichen. Es entspricht dies den europäischen Empfehlungen. Alternativ kann aber auch mit der ersten Dosis 12 Stunden postoperativ begonnen werden (Abend des OP-Tages). Es ist dies die amerikanische Empfehlung wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass in den USA Enoxaparin 2x tgl. in einer Dosierung von 30mg verabreicht wird. Eine signifikant bessere Wirksamkeit bei praeoperativem Beginn mit NMH, gegenüber einem postoperativen Beginn, konnte anhand von objektiven Daten nicht gezeigt werden.

Rückenmarksnahe Anaesthetie: Es sei hier auf die Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Anaesthesiologie und allgemeine Intensivmedizin verwiesen. Unter Berücksichtigung eines entsprechenden zeitlichen Abstandes (berücksichtigt wird hier unter anderem die Halbwertszeit der NMH) bestehen keine Bedenken gegen eine rückenmarksnahe Anaesthetie bei Durchführung einer VTE-Prophylaxe mit NMH. Eventuelle Kontraindikationen: NMH sind bei Vorliegen einer HIT in der Anamnese kontraindiziert. Weiters sollte diese Prophylaxe bei „aktiven Blutungen“ (z.B. gastro-intestinale Blutung, zerebrale Blutung etc.) nicht verabreicht werden. In derartigen Fällen ist mechanischen Prophylaxemethoden der Vorzug zu geben. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer Akkumulation von NMH erst nach einigen Tagen zu rechnen. In derartigen Fällen sollte eine Bestimmung des Anti-Xa-Faktor-Spiegels vorgenommen werden.

7. Fondaparinux in der VTE-Prophylaxe bei großen orthopädischen Eingriffen

7.1. Charakteristika von Fondaparinux

Bei Fondaparinux (Arixtra®) handelt es sich um einen synthetisch hergestellten indirekten (benötigt als Co-Faktor Antithrombin) Inhibitor des Faktor-Xa. Fondaparinux hat eine lange Halbwertszeit von etwa 16 Stunden. Es wird vorwiegend renal ausgeschieden.

7.2. Wirksamkeit von Fondaparinux in der VTE-Prophylaxe bei großen orthopädischen Eingriffen

In vier großen prospektiven Studien, die alle das gleiche Design hatten, wurde die Wirksamkeit von Fondaparinux mit NMH (Enoxaparin) verglichen. In den beiden amerikanischen Studien (PENTAMAKS-Studie) [4], (PENTATHLON-Studie) [5] wurden 2x tgl. 30mg Enoxaparin s.c. verabreicht, die 1. Injektion erfolgte am Abend des Operationstages. In den beiden europäischen Studien (EPHESUS-Studie) [6], (PENTHIFRA-Studie) [7] wurde Enoxaparin in einer Dosis von 1x tgl. 40mg (1. Injektion am Vortag vor der Operation) verabreicht. In drei Studien (PENTHIFRA, EPHESUS, PENTAMAKS) konnte der kombinierte Wirksamkeitseffekt (phlebographische TVT, dokumentierte symptomatische TVT, symptomatische Pulmonalembolie) gegenüber Enoxaparin um 58 bis 63% hochsignifikant gesenkt werden. In der amerikanischen H-TEP-Studie (PENTATHLON-Studie) kam es zu einer nicht signifikanten Senkung des kombinierten Endpunktes um 26,3% durch Fondaparinux. Bei einer gemeinsamen Auswertung (gerechtfertigt in Anbetracht des identen Designs der vier Studien) betrug die Risikoreduktion 53% (p=10-17). Basierend auf diesen Ergebnissen ist auch die höchste Empfehlung Grad A für Fondaparinux in der VTE-Prophylaxe bei den erwähnten Hochrisikoeingriffen (K-TEP, H-TEP, Hüftfraktur) zu sehen.

In den letzten amerikanischen Richtlinien [1] wird ebenfalls Fondaparinux mit dem höchstmöglichen Grad 1A für die VTE-Prophylaxe bei den erwähnten Hochrisikoeingriffen empfohlen. Es wird aber dennoch darauf hingewiesen, dass beim elektiven Hüft- und elektiven Kniegelenksersatz Fondaparinux nicht der Vorzug gegenüber einem NMH gegeben wird. Als Begründung wird einerseits die Diskussion über den Wert der Reduktion von „phlebographischen“ asymptotischen Thrombosen angeführt (siehe auch vorangegangene Ausführungen). Andererseits wird auf die Bedeutung einer möglichst geringen Blutungsgefährdung durch eine Thromboseprophylaxe hingewiesen (siehe nachfolgende Ausführungen).

7.3. Sicherheit einer VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux

Im Hinblick auf die Frage der Blutungsneigung sei auf die erst nach Erscheinen der letzten amerikanischen Richtlinien [1] publizierte FLEXTRA-Studie [8] verwiesen.

In dieser Studie wurde einer Gruppe die erste Fondaparinux-Injektion sechs bis acht Stunden postoperativ (wie in den vier erwähnten prospektiven Studien) verabreicht. In einer anderen Gruppe erfolgte die erste Gabe von Fondaparinux erst am 1. postoperativen Tag. Es zeigte sich im Hinblick auf die Wirksamkeit kein Unterschied in den beiden Gruppen. Dagegen betrug die Zahl von schweren Blutungen bei Verabreichung der ersten Injektion am ersten postoperativen Tag 0,7% gegenüber 1,4% bei der ersten Fondaparinux-Injektion sechs bis acht Stunden postoperativ (nicht signifikanter Trend).

7.4. VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux Vorgehen in der Praxis

Dosierung: 1x tgl. 2,5mg s.c. (es ist dies die einzige am Markt befindliche Fondaparinux-Dosierung für die Prophylaxe).

Zeitpunkt der 1. Injektion: Unter Berücksichtigung der FLEXTRA-Studie (siehe oben) sollte die erste Injektion am Morgen des 1. postoperativen Tages (somit etwa 24 Stunden postoperativ) verabreicht werden. Eventuelle Kontraindikationen für Fondaparinux: In Anbetracht der langen Halbwertszeit von 16 Stunden einerseits und der vorwiegend renalen Ausscheidung andererseits ist Fondaparinux bei Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin über 1,5mg/dl, Kreatinin-clearance unter 20ml/min) kontraindiziert. Für Fondaparinux existiert kein Antidot. Das Auftreten einer HIT ist auch theoretisch unter Fondaparinux nicht möglich.

Rückenmarksnahe Anaesthetie bei VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux: Auch hier sind die Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Anaesthesiologie und allgemeine Intensivmedizin zu berücksichtigen. Es sei hier aber auf die EXPERT-Studie [9] verwiesen. In dieser Studie erfolgte die Entfernung eines (epiduralen) Katheters 36 Stunden nach der letzten Fondaparinux-Gabe. Die nächste Fondaparinux-Dosis wurde 12 Stunden nach der Katheterentfernung verabreicht. Es wurde somit eine Fondaparinux-Injektion ausgelassen. Trotz des Abstandes von 48 Stunden in Folge dieses einmaligen Weglassens einer Fondaparinux-Dosis ist es zu keiner Abnahme der Wirksamkeit gekommen (Tab.3).

Tab.3: Äquivalenzdosen

Dosierung Anti-thrombotika (1x tägl.)	Fondaparinux	Enoxaparin	Nadroparin (Körpergewichtsadaptiert)	Dalteparin
große orthopädische Chirurgie (H-TEP, K-TEP, Hüftfraktur)	2,5mg frühestens 6h post-op	40mg prä- und post-op	prä-op sowie 1. bis 3. Tag post-op: 0,2ml (<50kg); 0,3ml (50- 69kg); 0,4ml (670kg); ab 4.Tag: 0,3ml (<50kg); 0,4ml (50- 69kg); 0,6ml (>70kg)	1. Variante: 2.500 IE prä-op und post-op. Ab 2. Tag post-op 5.000 IE 2. Variante: 5.000 IE prä- und post-op

8. Verlängerte VTE-Prophylaxe nach großen operativen Eingriffen in der Orthopädie (H-TEP, K-TEP, Hüftfraktur)

Aufgrund mehrerer Studien muss davon ausgegangen werden, dass das Risiko einer VTE auch noch nach der Entlassung weiter besteht. Aufgrund phlebographischer Daten ist anzunehmen, dass bei jedem 5. Patienten nach derartigen Operationen mit dem Auftreten einer VTE nach der Entlassung dann zu rechnen ist, wenn eine medikamentöse Thromboseprophylaxe nur während des stationären Aufenthaltes durchgeführt wird. Bei dem Großteil der Studien wurde eine VTE-Prophylaxe für insgesamt (ab dem OP-Tag gerechnet) vier bis fünf Wochen durchgeführt.

Daraus kann die Empfehlung abgeleitet werden, ab dem Entlassungstag für weitere drei Wochen eine medikamentöse Prophylaxe durchzuführen. Es sollte aber erwähnt werden, dass an Hand von „Surrogat-Markern“ in einigen Studien gezeigt werden konnte, dass das erhöhte VTE-Risiko noch länger anhält.

8.1. Verlängerte VTE-Prophylaxe mit NMH

Mehrere Studien konnten zeigen, dass ein Fortführen einer VTE-Prophylaxe mit einem NMH in der „Hochrisikodosierung“ (auch hier liegen die meisten Ergebnisse mit Enoxaparin und Dalteparin vor) zu einer signifikanten Senkung sowohl der asymptomatischen (phlebographisch nachgewiesenen) distalen als auch der symptomatischen (proximalen) TVT führt.

Diese signifikante Wirksamkeit konnte allerdings nur für den elektiven Hüftgelenksersatz gezeigt werden. Die einzige bei K-TEP durchgeführte Studie zeigte kein signifikantes Ergebnis. Keine Daten gibt es mit NMH für die verlängerte Prophylaxe nach Hüftfraktur.

8.2. Verlängerte Prophylaxe nach großen orthopädischen Operationen mit Fondaparinux

Hier gibt es nur eine, dafür aber umso überzeugendere Studie für eine verlängerte Prophylaxe nach Hüftfraktur [10]. Durch die verlängerte Gabe von Fondaparinux für 21 Tage ab dem Entlassungstag konnte (allerdings gegenüber einer Placebogruppe) die Zahl der gesamten VTE um 96%, die der symptomatischen VTE um 89% (0,3% versus 2,7%) hochsignifikant gesenkt werden.

8.3. Empfehlungen für eine verlängerte VTE-Prophylaxe in der Praxis

Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt folgende Empfehlung abgeben:

- Nach H-TEP, K-TEP und Hüftfraktur wird eine verlängerte medikamentöse VTE-Prophylaxe für drei Wochen ab dem Entlassungstag empfohlen. In Einzelfällen sollte individuell über eine noch längere VTE-Prophylaxe entschieden werden.
- Nach Hüftfraktur ist Fondaparinux der Vorzug zu geben (Empfehlungsgrad A) gegenüber NMH (Empfehlungsgrad C). Es sollte aber festgehalten werden, dass es keine „head to head-Studien“ Fondaparinux versus NMH gibt.
- Nach H-TEP sollte die verlängerte Prophylaxe (für 21 Tage ab dem Entlassungstag) mit NMH (Grad A Empfehlung) durchgeführt werden. Alternativ ist auch nach H-TEP eine verlängerte Prophylaxe mit Fondaparinux in Betracht zu ziehen (Empfehlungsgrad C).
- Nach K-TEP ist ebenfalls eine verlängerte Prophylaxe („Parallelschluss zu H-TEP“) zu empfehlen. Es muss allerdings betont werden, dass es zum jetzigen Zeitpunkt dafür keine wirklichen Daten (dies betrifft sowohl NMH als auch Fondaparinux) gibt.

9. Primäre VTE-Prophylaxe bei anderen („kleineren“) operativen Eingriffen

Generell kann sich die Frage einer primären VTE-Prophylaxe auch bei anderen (in der Regel kleineren) orthopädischen Eingriffen dann stellen, wenn diese die unteren Extremitäten betreffen. Es muss aber ganz allgemein gesagt werden, dass es bei diesen eventuellen Indikationen nicht annähernd so viele Studien gibt, wie dies bei den elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen oder aber der Hüftfraktur der Fall ist.

9.1. Arthroskopie des Kniegelenkes

Aufgrund der bisher vorliegenden Literatur [2] kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz von TVT (nachgewiesen mit Phlebographie oder DUS) etwa 7% ohne Prophylaxe beträgt. Mit proximalen TVT ist in etwa 1,4% zu rechnen. Das Risiko ist bei therapeutischen Arthroskopien etwas höher einzuschätzen als bei der diagnostischen Arthroskopie.

In Folge des geringen Risikos einerseits sowie des Fehlens größerer Prophylaxestudien andererseits ist daher eine Routine-Prophylaxe mit einem Antithrombotikum bei Arthroskopien nicht gerechtfertigt. Man wird in einzelnen Fällen (etwa bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren für das Auftreten einer VTE) individuell über die Frage der Notwendigkeit einer medikamentösen Prophylaxe entscheiden.

9.2. Operationen im Bereich des Vorfußes

Hier gibt es noch weniger Daten als bei der Knie-Arthroskopie die eine routinemäßige Empfehlung für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe rechtfertigen würden. Man wird daher auch in derartigen Fällen individuell entscheiden, ob eine medikamentöse VTE-Prophylaxe (z.B. bei längerer Immobilität) gerechtfertigt ist.

9.3. Immobilisierende Verbände im Bereich der unteren Extremität

Aufgrund weniger bisher vorliegender Studien [2] muss in einer derartigen Situation ohne medikamentöse VTE-Prophylaxe mit einer Inzidenz von etwa 17% TVT gerechnet werden. Aufgrund der wenigen bisher vorliegenden Studien kann davon ausgegangen werden, dass durch eine Prophylaxe mit NMH (in der „Hochrisikodosierung“ von 4.000 bis 5.000 I.E.) für die Dauer der Immobilisierung einer unteren Extremität eine Senkung der venographischen TVT zu erzielen ist.

10. Gesundheitsökonomie

International sind einige Modellrechnungen für die Anwendung von Fondaparinux und Enoxaparin zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei großen orthopädischen Eingriffen (H-TEP, K-TEP und HF) publiziert. Diese Kalkulationen beruhen auf zwei gesundheitsökonomischen Modellen, alle ergeben bereits innerhalb kurzer Zeit mit robusten Ergebnissen eine gute Kosten-Effektivität. Wenn die Auswirkungen über 5 Jahre nach den Eingriffen berücksichtigt werden finden sich zum Teil sogar Kosteneinsparungen.

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens gibt es in der Gesundheitsökonomie neben den üblichen Endpunkten, wie sie etwa in epidemiologischen oder klinischen Studien verwendet werden, übergeordnete Parameter. Diese erlauben eine Vergleichbarkeit auch über unterschiedliche Diagnosen hinweg und sogar Vergleiche mit nicht-medizinischen Investitionen. Sie haben daher bei der Wirtschaftlichkeitsberechnung von medizinischen Interventionen einen besonderen Stellenwert und sind mit Richtwerten versehen, bis zu denen Maßnahmen als wirtschaftlich sinnvoll angesehen werden. Einer der bedeutendsten Parameter wird als „gewonnenes Lebensjahr“ (Life Year Gained = LYG) bezeichnet und eignet sich für all jene Endpunkte, die mit einer Verminderung der Lebenserwartung einhergehen. Verkürzt dargestellt lassen sich mit dem Endpunkt LYG Wirtschaftlichkeitsberechnungen vor allem bei jenen Diagnosegruppen durchführen, die auch in der Sterblichkeitsstatistik aufscheinen. Die übliche Grenze bis zu der eine medizinische Maßnahme als wirtschaftlich angesehen wird beträgt €50.000 per LYG [11, 12].

Kosten pro gewonnenes Lebensjahr (Life Year Gained = LYG)

Dient zur Darstellung der Relation von Kosten und Nutzen von Therapiealternativen. Darunter versteht man jene Summe die aufgewendet werden muss, um mit einer untersuchten Maßnahme gegenüber einer Alternative tödliche Ereignisse in einem Ausmaß zu verhindern, dass insgesamt ein Lebensjahr gewonnen wird. Üblicherweise wird das in Form von Differenzwerten errechnet (Zusatzkosten versus Zusatznutzen), man spricht dann von einer Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER).

Für Österreich wurde auf der im Vergleich zu heute höheren Preisbasis von 2004 für Fondaparinux die Kosten-Effektivität einer 28-tägigen Prophylaxe gegenüber einer 7-tägigen mit Fondaparinux und gegenüber einer 28-tägigen mit Enoxaparin berechnet (Tab.4). Bei längerer Beobachtungsperiode nimmt die Wirtschaftlichkeit von 28-tägiger Fondaparinux Anwendung zu und ergibt nach 5 Jahren in der Modellrechnung für HF sowohl gegenüber 7-Tage Fondaparinux als auch gegenüber 28 Tage Enoxaparin eine Kostenersparnis [13].

Tab.4: Kosten per LYG einer 28-tägigen Prophylaxe mit Fondaparinux gegenüber 7 Tage Fondaparinux bzw. 28 Tage Enoxaparin

	H-TEP	HF
90 Tage Beobachtung		
Fondaparinux 7 Tage	€7.695	€920
Enoxaparin 28 Tage	€10.954	€993
5 Jahre Beobachtung		
Fondaparinux 7 Tage	€2.304	- €978 *
Enoxaparin 28 Tage	€5.410	- €660 *
*28 Tage Fondaparinux ist effektiver und kostengünstiger		

Mit der gleichen Modellrechnung ergibt sich für die Schweiz für die verlängerte Prophylaxe von Fondaparinux im Vergleich zu einer 7-tägigen Anwendung von Fondaparinux bei 5-jähriger Beobachtung eine Kostenersparnis [14]. Für Schweden wurde bei der Gegenüberstellung einer 28-tägigen Prophylaxe mit Fondaparinux mit 28 Tagen Enoxaparin bei HF im Standardmodell eine Einsparung bei den Gesamtkosten errechnet [15].

Der Vergleich einer jeweils 7-tägigen Anwendung von Fondaparinux und Enoxaparin nach großen orthopädischen Eingriffen zeigt für Österreich nach 90 Tagen Einsparungen von €12 pro Patient, die bei 5-jähriger Beobachtung auf €70 zunehmen [16]. In Nordamerika ergibt die gleiche Modellsimulation beruhend auf Studienpopulationen im Standardmodell bei einer Beobachtungsperiode von 90 Tagen eine Kosteneinsparung von US\$ 89 pro Fall, die bei 5-jähriger Beobachtung auf bis zu US\$ 155 pro Fall zunimmt [17]. Die Analyse in Schweden zeigt mit diesem Modell bei 5-jähriger Beobachtung Kosteneinsparungen mit Fondaparinux für K-TEP und HF; in Bezug auf H-TEP werden Kosten pro verhütetem Fall von €239 berechnet [18].

Eine Gruppe aus Norwegen ermittelt mit diesem Modell schon bei 90 Tagen Beobachtung Kosteneinsparungen für HF und bei 5-jähriger Beobachtung Kosteneinsparungen auch für H-TEP und K-TEP [19].

11. Conclusio

Die zuletzt 2004 publizierten nordamerikanischen Richtlinien [1] aber auch die 2006 publizierten europäischen Richtlinien [2] unterscheiden sich naturgemäß (dies trifft auch auf andere Länder zu) in mehreren Punkten von den österreichischen Usancen. So sei auf unterschiedliche Dosierungen (z.B. bei Enoxaparin), auf einen unterschiedlichen Zeitpunkt der Verabreichung der 1. Injektion, aber auch auf unterschiedliche ökonomische Voraussetzungen (so sind NMH in den USA wesentlich teurer als in Europa) hingewiesen. Es erfolgte deshalb eine generelle Empfehlung von internationalen Experten in den einzelnen Ländern nationale Richtlinien für die VTE-Prophylaxe bei verschiedenen Indikationen auszuarbeiten. Aus diesem Grund hat sich eine Expertenrunde unter Patronanz der Österreichischen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie im Oktober 2006 auf Basis vorliegender Studiendaten sowie klinischer Erfahrungen auf folgende Stellungnahme geeinigt:

Nach derzeitigem Wissenstand scheint Fondaparinux für die stationäre postoperative Situation aber auch in der verlängerten Prophylaxe nach der Entlassung (zumindest gilt dies für die Hüftfraktur) nach großen orthopädischen Eingriffen NMH überlegen zu sein, da es die Inzidenz von (asymptomatischen, phlebographisch nachgewiesenen) TVT gegenüber NMH weiter um mehr als 50 % senkt. Die erste Fondaparinux-Injektion sollte am 1. postoperativen Tag verabreicht werden. Nach der Entlassung wird eine verlängerte VTE-Prophylaxe für vier Wochen (ab dem OPTag) empfohlen. Die verlängerte VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux sollte zumindest nach der Hüftfraktur die Therapie der 1. Wahl sein.

Die Wirksamkeit von NMH in der VTE-Prophylaxe bei großen orthopädischen Eingriffen konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden. Dabei sind aber die unterschiedlichen Eigenschaften verschiedener NMH (Herstellung, durchschnittliches Molekulargewicht, Ratio Xajlla, Halbwertszeit) zu berücksichtigen. Entscheidend ist die Studienlage eines Präparates in einer bestimmten Indikation. Studienmäßig ist Enoxaparin dabei am besten dokumentiert. Nach Entlassung wird eine verlängerte VTE-Prophylaxe für vier Wochen ab dem OP-Tag mit einem NMH in der „Hochrisikodosierung“ (4.000 bis 5.000 I.E. oder 40mg 1x tgl. s.c.) empfohlen.

Gesundheitsökonomische Modellrechnungen lassen jedoch darauf schließen, dass der Einsatz von Fondaparinux sowohl in der Akutphase als auch zur verlängerten Thromboseprophylaxe trotz deutlich höherer Tagestherapiekosten auch bei Hüft- und Knieendoprothesen ohne Risikofaktoren aufgrund der überlegenen Wirkung und Sicherheit einen Benefit gegenüber NMH mit sich bringen könnte. Dennoch wird in einzelnen Institutionen Fondaparinux nur bei besonders hohem Risiko (Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren) der Vorzug gegenüber NMH gegeben. Diese Vorgangsweise ist allerdings nicht durch Studien belegt.

QUELLEN: [1] Geerts et al., Chest 2004, [2] Nicolaidis et al., Int Angiol 2006. [3] Geerts, Pineo et al., Chest 2004. [4] Bauer et al., N Engl J Med 2001. [5] Turpie et al., Lancet 2002. [6] Lassen et al., Lancet 2002. [7] Eriksson et al., N Engl J Med 2001. [8] Colwell jr. et al., J Athroplasty 2006. [9] Singelyn et al., 2005. [10] Eriksson et al., Arch Intern Med 2003. [11] CCOHTA (ed.), 1997; [12] Gafni, Birch, CMAJ 2003. [13] Schwarz, EKO Dossier 2004. [14] Bischof et al., Exp Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2006. [15] Lundkvist et al., EJHE 2006. [16] Rieder et al., Perfusion 2004. [17] Sullivan et al., Pharmacoeconomics 2004. [18] Lundkvist et al., EJHE 2003. [19] Bjorvatn, Kristiansen, Am J Cardiovasc Drugs 2005.