

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie
(Direktor : Univ.- Prof. Dr. med. H. R. Merk)

der Medizinischen Fakultät der Ernst- Moritz- Arndt-
Universität Greifswald

**Die Inzidenz thrombembolischer Komplikationen unter
einer medikamentösen Prophylaxe mit Enoxaparin,
Certoparin und Dalteparin bei orthopädischen
Hochrisikopatienten**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst- Moritz- Arndt- Universität
Greifswald
2002

vorgelegt von: Andreas Lüdtkke
geb. am: 16.11.1961
in : Neubrandenburg

Inhaltsverzeichnis

1. Aufgabenstellung
2. Einleitung
- 2.1. Heparine
- 2.1.1. Unfraktionierte Heparine (UFH)
- 2.1.2. Niedermolekulare Heparine (LMWH)
- 2.2. Nebenwirkungen der Thromboseprophylaxe mit Heparin
- 2.2.1. Blutungen
- 2.2.2. Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)
3. Thrombembolische Komplikationen
- 3.1. Diagnostik der TEK
- 3.2. Risikofaktoren
4. Patientengut und Methode
5. Ergebnisse
6. Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literaturverzeichnis

Abkürzungen

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
HIPA – Test	Heparin- induzierter Plättchen Aktivierungstest
HIT	Heparin- induzierte Thrombozytopenie
I.E.	internationale Einheiten
LE	letale Lungenembolie
LMWH	low molekular weight Heparins
SH	Standardheparin
TEK	thrombembolische Komplikation
TEP	Totalendoprothese
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
UFH	unfraktionierte Heparine

- 1. Gutachter : Prof. Dr. H.Merk
- 2. Gutachter : Prof. Dr. V.Jansson

Tag der Disputation : 20.11.2002

1. Aufgabenstellung

Thrombembolische Komplikationen gehören in der Extremitätenchirurgie immer noch zu gefürchteten postoperativen Ereignissen. Die tödliche Lungenembolie ist die häufigste nichtchirurgische Todesursache in der orthopädischen Chirurgie und Unfallchirurgie. Nach Literaturangaben entwickeln ohne Thromboseprophylaxe im orthopädischen Hochrisikobereich 45 bis 51 % der Patienten eine Beinvenenthrombose (PARTSCH et al 1996). Eine medikamentöse Primärprophylaxe steht daher heute außer Frage.

Die jährliche Anzahl von tiefen Beinvenenthrombosen beträgt 160/100.000 Einwohner und die Anzahl der tödlichen Lungenembolien 60/100.000 Einwohner, wobei die Inzidenz tödlicher Lungenembolien bei Patienten nach chirurgischen Eingriffen mit 0,3% fünfmal so hoch ist (HAAS 1997).

Die Prävention eines thrombembolischen Geschehens und dessen Komplikationen hat sowohl für den Patienten als auch für die Sozialgemeinschaft höchste Priorität. Die volkswirtschaftliche Dimension von TEK wird allein dadurch deutlich, dass ca. 5 Millionen Patienten in Deutschland an einem postthrombotischen Syndrom leiden. Ein Patient mit postthrombotischen Syndrom verursacht ca. 140.000,- DM Behandlungskosten, verbringt ca. 4 Wochen pro Jahr im Krankenhaus und wird ca. 7,5 Jahre früher berentet (KOPPENHAGEN und HÄRING 1995).

Trotz umfangreicher Veröffentlichungen und Kasuistiken zum Einsatz von niedermolekularem Heparin in der

Thromboembolieprophylaxe verschiedener operativer Fachrichtungen gibt es bisher kaum vergleichende prospektive Studien über die klinische Wirksamkeit verschiedener niedermolekularer Heparine.

In der Orthopädischen Klinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität sollte anhand der vorliegenden Studie die Inzidenz von klinisch symptomatischen thrombembolischen Komplikationen unter einer medikamentösen TEK- Prophylaxe mit drei verschiedenen LMWH bei orthopädischen Hochrisikopatienten untersucht werden. Es wurden erstmals große Patientenpopulationen unter standardisierten Bedingungen nach künstlichem Hüft- und Kniegelenkersatz sowie nach Wechseleingriffen überprüft.

Neben der Inzidenz von TEK unter der Prophylaxe mit drei verschiedenen LMWH war der zusätzliche Einfluss prädisponierender Risikofaktoren Schwerpunkt dieser Arbeit.

2. Einleitung

Im Jahr 1856 erkannte RUDOLF VIRCHOW, der Begründer der Zellularpathologie, die drei pathophysiologischen Grundlagen einer Thromboseentstehung. Die venöse Stase, die erhöhte Gerinnungsbereitschaft und die Endothel-Läsion werden heute als Virchow-Trias bezeichnet.

Im Jahre 1916 gelang es McLEAN, bei Untersuchungen zur Reinigung von gerinnungsaktiven Substanzen eine gerinnungshemmende Substanz zu isolieren. Da die Gewinnung aus der Leber eines Hundes gelang, wurde die Substanz Heparin genannt.

Von HOWELL und HOLT wurde 1918 in Tierversuchen bewiesen, dass Heparin eine gerinnungshemmende Wirkung besitzt und gut vertragen wird. In weiteren Untersuchungen fand man Heparin in fast allen Körpergeweben. Die höchsten Konzentrationen ließen sich in Lungen- und Lebergewebe sowie in der Dünndarmmukosa nachweisen. Heute ist die Mastzelle als wichtigster Bildungsort bekannt.

HOWELL entwickelte 1936 ein Verfahren zur Reinigung des Heparinmisches. Gleichzeitig setzten LENGGENHAGER und CRAWFORD erstmals unstandardisiertes Heparin mittels Infusion zur Prophylaxe postoperativer Thrombembolien ein.

1967 entwickelte CHOAY einen Test zur Bestimmung der Heparinaktivität. Auf dieser Grundlage wurden die Voraussetzungen für den breiten Einsatz zur Thromboseprophylaxe geschaffen. Die Eichung des

Heparins auf die internationalen Choay- Einheiten (ICE) und die großtechnische Herstellung unter kontrollierten Bedingungen waren möglich.

1975 wies KAKKAR nach, dass durch eine konsequente Thrombembolieprophylaxe die Thromboseinzidenz in der Allgemeinchirurgie von ca. 25 % auf unter 8 % gesenkt werden konnte.

Nach weiteren Untersuchungen wurde die Low- dose- Heparinisierung zum Standard in den operativen Disziplinen.

CHOAY gelang es, 1978 die Heparinmische nach Molekülgröße zu trennen. Somit war die Stoffklasse der niedermolekularen Heparine entdeckt.

1985 wurde in Deutschland mit Fragmin® das erste niedermolekulare Heparin auf den Markt gebracht. 1996 vergrößerte sich die Zahl der zur Verfügung stehenden niedermolekularen Heparinen auf 6 .

Die medikamentöse perioperative Thromboseprophylaxe mit Heparinen ist heute unumgänglicher Standard (GRUBER 1984, KAKKAR 1985, HAAS 1987, 1992, ERIKSSON 1988, 1991, STREICHER 1988, ENCKE 1992, KUJATH 1992) .

2. 1. Heparine

Natives Heparin ist ein saures Polysaccharid. Quellen zu Gewinnung sind Lunge, Leber und Darmschleimhaut von Rindern und Schweinen. Bausteine des Heparins sind Glukosamin, Glucuronsäure und Iduronsäure. Tetrasaccharid gilt als kleinster Baustein. Diese Bausteine sind zu einem unterschiedlichen Grad sulfatiert und carboxyliert. Die Molekülmasse ist stark schwankend und liegt zwischen 3. 000 und 30.000 Dalton. Die durchschnittliche relative Molekülmasse liegt bei 12.000 bis 15.000 Dalton (LINDAHL 1983, 1991).

Das in Deutschland im Handel befindliche Heparin wird ausschließlich aus Schweinedarm gewonnen. Nach Gewinnung und Aufbereitung wird die Substanz einer biologischen Wertbestimmung unterzogen. Die gerinnungshemmende Wirkung wird an rekalfiziertem Citratplasma vom Schaf bestimmt und in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben. Als Standard dient ein aus Schweinedarmmukosa gewonnener WHO-Referenzstandard. In 1 mg Standardheparin sind etwa 170 I.E. enthalten (SCHWEITZER 1997) .

Bedingt durch seine starke negative Ladung und sein hohes Molekulargewicht wird Heparin nicht vom Darm resorbiert und kann nur parenteral appliziert werden.

Die heute verwendeten Heparine gliedern sich in unfraktioniertes Standardheparin und in niedermolekulare Heparine.

2. 1. 1. Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Unfraktioniertes Heparin besteht aus einer heterogenen Mischung sulfatierter Polysaccharide mit einem Molekulargewicht von ca. 10.000 -12.000 Dalton. Heparin verstärkt die Inaktivierung von Thrombin durch Antithrombin und Heparin- Kofaktor 2. Es verstärkt die Inaktivierung von Faktor Xa durch Antithrombin (Greinacher 1997).

Die Unterschiede im interindividuellen Ansprechen auf UFH sind groß, da diese Substanz von verschiedenen Proteinen wie zum Beispiel den Akute - Phase - Proteinen und dem Plättchenfaktor 4 neutralisiert und aufgrund einer nur etwa 25 % igen Bioverfügbarkeit nach Subcutangabe schwer zu dosieren ist (Hankowitz 1999).

Limitierend wirkt weiterhin, dass die Heparin - Antithrombinkomplexe aus sterischen Gründen im Gerinnsel gebundenes Thrombin nicht inaktivieren können. Da sich unfraktionierte Heparine durch ihre überwiegend großen Moleküle und den damit verbundenen zahlreichen Bindungsstellen an viele Plasmaeiweiße binden, wird häufig anders als bei der Bindung mit Antithrombin keine gerinnungshemmende Wirkung erreicht. Daraus resultierend liegt die Bioverfügbarkeit der unfraktionierten Heparine bei ungefähr 20%. Durch unterschiedliche Plasmaeiweißkonzentrationen wird eine erhebliche Mittelwertschwankung bedingt, die wiederum eine für Sicherheit und Wirkung nachteilige Dosisschwankung zur Folge hat (HARENBERG 1995).

Die Elimination von UFH ist dosisabhängig und erfolgt zunächst über einen schnellen Mechanismus durch Bindung an Endothelzellen. Dieser Abbauweg unterliegt einer Sättigung. Die Ausscheidung von Heparin über die Nieren erfolgt dagegen langsam und ohne Sättigung. Somit ist die Halbwertszeit von unfraktionierten Heparinen kurz und verlängert sich durch höhere Dosierungen (COSMI 1994).

War unfraktioniertes Heparin vor mehr als 20 Jahren als Standard zur Prophylaxe von TVT und LE noch unanfechtbar, so ist durch die bessere klinische Wirkung der niedermolekularen Heparine der Einsatz von UFH rückläufig . Eine weitaus höhere absolute Bioverfügbarkeit nach subcutaner Gabe, längere Eliminationshalbwertszeiten sowie die Einmalgabe pro Tag und die Dosis-lineare Eliminationskinetik über die Niere sprechen für den Einsatz der LMWH (FAREED 1989, HOWARD 1998). Bei ihrem Einsatz, der in Effektivität und Verträglichkeit den UFH ebenbürtig ist, kann auf die aPTT-Messung verzichtet werden (LIPP 1997, WEITZ 1997).

Hielt man vor 10 Jahren noch Dosen von dreimal 5.000 I. E. UFH pro Tag als Standarddosierung bei Hochrisikopatienten für ausreichend, so wird heute eine aPTT - justierte UFH - Dosierung bevorzugt. Somit liegt die Dosierungsempfehlung für Hochrisikopatienten bei bis zu dreimal 7.500 I.E. subcutan pro Tag, um den Zielbereich der aPTT zwischen 40 und 50 s zu erreichen (LIPP 1999, PAUSCHERT 1998).

2. 1. 2. Niedermolekulare Heparine (LMWH)

L.-O. Anderson stellte 1976 fest, dass das Verhältnis der verschiedenen gerinnungshemmenden Wirkmechanismen von Heparinen durch die unterschiedliche Kettenlänge bestimmt wird.

Moleküle mit mindestens 16 Monosacchariden hemmen sowohl den Faktor Xa als auch den Faktor IIa. Heparinmoleküle mit einer Kettenlänge zwischen 8 und 16 Monosacchariden hemmen fast ausschließlich den Faktor Xa. Keine gerinnungshemmende Wirkung haben Heparinmoleküle mit einer Kettenlänge von weniger als 8 Monosacchariden.

Niedermolekulare Heparine werden aus unfraktioniertem Heparin durch physikalische, chemische und enzymatische Verfahren hergestellt (FAREED 1985). Diese unterschiedliche Art der Herstellung bedingt unterschiedliche chemische und physikalische Eigenschaften der Heparine (FAREED 1989). Die Größe der Heparinmoleküle nimmt einen großen Einfluss auf ihre Bioverfügbarkeit.

Die biologische Halbwertszeit nimmt mit abnehmender Größe der Fragmente zu (THOMAS 1982, BERGQVIST 1983). Niedermolekulare Heparine haben wegen ihrer kurzen Kettenlängen weniger Bindungsstellen und können somit gezielter an Antithrombin gebunden werden. Die Bioverfügbarkeit der NMH liegt dadurch bei ca. 90 % und die Variabilität der Bioverfügbarkeit deutlich geringer als bei den UFH (HAUßMANN 1999).

Neben der Bioverfügbarkeit hat die Halbwertszeit einen großen Einfluss auf die Wirkung der Heparine.

Da mit fallendem Molekulargewicht die Bindungsneigung an

Endothelzellen abnimmt, ist der schnelle, einer Sättigung unterliegende Eliminationsmechanismus der LMWH von untergeordneter Bedeutung (HARENBERG 1995). Die über den Urin ausgeschiedenen niedermolekularen Heparine haben dadurch eine im wesentlichen dosisunabhängige Kinetik und eine längere Halbwertszeit (PALM 1987) .

Die Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen (TEK) mit LMWH in der orthopädischen Chirurgie ist gegenwärtig, insbesondere beim elektiven Hüft- und Kniegelenkersatz, fest etabliert und empfohlener Standard. Zahlreiche Studien konnten die erhöhte prophylaktische Wirkung von niedermolekularem Heparin gegenüber Standardheparin nachweisen. Ein low- dose Regime mit unfraktioniertem Heparin in der Prophylaxe von TEK, insbesondere im Hochrisikobereich der orthopädisch-traumatologischen Chirurgie, ist heute eindeutig als ungenügend klassifiziert (LIPP 1999, TURPIE 1997, NURMOHAMED 1997, COLLWELL 1995, ERIKSON 1991, HORBACH 1996, HAAS 1997, DAHL 1997, ZIMLICH 1996, PLANES 1996, HULL 2000) .

Die niedermolekularen Heparine Enoxaparin (Clexane 40®) und Dalteparin (Fragmin P forte®) gehören mit zu den am häufigsten eingesetzten Präparaten in der Thromboembolieprophylaxe im Hochrisikobereich der orthopädischen und traumatologischen Chirurgie, Certoparin (Mono-Embolex NM®) hat im internationalen Vergleich eine geringere Verbreitung. Alle drei Substanzen haben die Zulassung für den Einsatz in diesen Hochrisikobereichen.

Enoxaparin weist eine mittlere relative Molekülmasse von 4,3 KDa auf und wird über eine Benzylierung mit anschließender

alkalischer Depolymerisierung aus UFH gewonnen. Es wurde 1993 in den USA als erstes LMWH für die Thromboseprophylaxe bei Patienten vor Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen (AGNELLI 1998, HAWKINS 1997). In Deutschland steht es in zwei Stärken, nämlich mit 20 mg (2000 Anti-XA-E.) für den Niedrig- und Mittelrisikobereich und mit 40 mg (4000 Anti-XA-E.) für den Hochrisikobereich zur TVT- Prophylaxe zur Verfügung .Die hohe Wirksamkeit von Enoxaparin bei Hochrisikopatienten mit einmal 40 mg gegenüber dreimal 5000 UFH ist durch eine Vielzahl von Studien gut belegt (NOBLE 1995). Bis vor kurzem war die postoperative Gabe von LMWH auf den stationären Aufenthalt von 10 - 12 Tagen begrenzt. Basierend auf den Daten von Bergqvist konnte nachgewiesen werden, dass eine Thromboseprophylaxeausweitung auf 4 bis 5 Wochen nach Hüftgelenkersatz sinnvoll ist (DAHL 1997, PLANES 1991).

Dalteparin ist das erste im europäischen Raum zur Thromboseprophylaxe zugelassene LMWH. Die Herstellung erfolgt aus NMH durch Depolymerisation mit salpetriger Säure und anschließender chromatographischer Reinigung. Die durchschnittliche relative Molekülmasse beträgt 6 kDa (HOWARD 1998). Die vorhandenen Wirkstärken sind Fragmin ® P mit 2500 Anti-Xa-E. und Fragmin ® P Forte mit 5000 Anti-Xa-E.

Vergleichsstudien an Mittel- und Hochrisikopatienten , die mit UFH und Dalteparin behandelt wurden konnten zeigen, dass Dalteparin den UFH mindestens ebenbürtig ist in Verträglichkeit und Effektivität. Gleichfalls wurde nachgewiesen, dass einmal Fragmin P pro Tag gegenüber

zweimal 5000 I. E. UFH pro Tag signifikant seltener mit schweren Blutungen und Wundhämatomen verbunden ist (KAKKAR 1993).

Certoparin wird aus UFH mittels Amylnitritspaltung gewonnen und weist eine mittlere Molekülmasse von 4,2 bis 6,2 KDa auf (LIPP 1999). Es hebt sich von allen anderen in Deutschland handelsüblichen LMWH dadurch hervor, dass sowohl Hochrisikopatienten mit Hüftgelenkersatz als auch Mittelrisikopatienten jeweils einmal 3000 Anti-Xa-Einheiten erhalten. In den internationalen Richtlinien fällt auf, dass die Dosierung von einmal täglich Certoparin den vorgegebenen Empfehlungen im Mittelrisiko-, nicht aber im Hochrisikobereich entspricht, in dem 4000 - 6000 Anti-Xa-Einheiten gefordert werden (PARTSCH 2000, PAUSCHERT 1998). Dem wird entgegengehalten, dass sich bei Patienten mit Hüftgelenkersatz im Rahmen einer Dosiserhöhung auf 5000 Anti-Xa-Einheiten keine weitere Reduktion der distalen und proximalen Thromboserate erreichen ließ (ADOLF 1999).

Aussagekräftige vergleichende Arbeiten zur prophylaktischen Wirksamkeit der zugelassenen niedermolekularen Heparine in Form von prospektiven Doppelblind- oder Kohortenstudien mit ausreichend großen Patientenpopulationen existieren nicht.

Dagegen wurden Studien mit Einzelpräparaten vielfach veröffentlicht. Ein direkter Vergleich dieser Studien untereinander ist jedoch wenig aussagekräftig, da das Studiendesign nicht übereinstimmt (WOLF 1991).

Im Rahmen einer Evidenz-basierenden Medizin ist ein direkter Vergleich dieser Substanzen unter standardisierten Studienbedingungen dringend notwendig, um sowohl einen optimalen Schutz vor thrombembolischen Ereignissen, als

auch eine angemessene Kostenstruktur zu ermöglichen.

2. 2. Nebenwirkungen der Thromboseprophylaxe mit Heparin

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass niedermolekulare Heparine im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bei einer großen therapeutischen Breite ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen (HAAS 1995). Nachfolgend werden die häufigsten Nebenwirkungen beschrieben.

2. 2. 1. Blutungen

Der gewünschte Plasmaspiegel kann bei NMH durch die geringer variable Bioverfügbarkeit exakter erreicht werden. Dadurch kann eine Überdosierung wie bei einigen Patienten unter UFH vermieden werden. Es konnte nachgewiesen werden , das es unter NMH bei Hüftoperationen zu signifikant weniger Blutverlusten kam (ERIKSSON 1991).

Bei Kombinationen mit ASS, Dextranen, Zytostatika und Stärkederivaten erhöht sich das Blutungsrisiko. Die Kombination von UFH und LMWH führt zu einer Potenzierung der gerinnungshemmenden Effekte und somit zu vermehrten Blutungen.

In der Langzeitanwendung und unter Dialysebedingungen bewirken Heparine eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels (LEU 1998). Ebenfalls kann es zur Hyperkaliämie und

Osteoporoseentstehung kommen (HOTTELART 1998, BHARANDI 1994).

2. 2. 2. Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

Man unterscheidet zwischen der heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I und dem Typ II .

Die HIT Typ I macht sich durch einen Thrombozytenabfall kurze Zeit nach Therapiebeginn bemerkbar, wobei es sich um eine direkte Wechselwirkung zwischen Thrombozyten und Heparin handelt. Die HIT Typ I beruht auf einem pharmakologischen Effekt, welcher die Aktivierungsschwelle der Thrombozyten herabsetzt. Bei prädisponierten Patienten kommt es zur vorübergehenden Thrombozytensequestration mit nachfolgendem Thrombozytenabfall (GUTEZEIT 1997).

Der Thrombozytenabfall ist mit weniger als 30 % gering und tritt asymptomatisch bei 5 bis 30 % der Patienten auf (RANZE und GREINACHER 1999) .

Diese nicht-immunologische Nebenwirkung ist spontan reversibel und bedarf keiner Therapie. Die Heparinabgabe kann fortgesetzt werden.

Bei der HIT Typ II handelt es sich um einen immunologischen Mechanismus. Unabhängig von der applizierten Menge an Heparin kommt es typischer Weise zwischen dem 5. und 21. Tag zur Antikörperausbildung (WARKENTIN 1995) .

Die auch als white clot syndrome bezeichnete HIT II kommt in Abhängigkeit vom Patientengut bei 0,5% - 5 % der mit UHF über mehr als 5 Tage behandelten Patienten vor (RANZE und

GREINACHER 1995) .Da das Plasma betroffener Patienten Antikörper enthält, die in vitro zusammen mit Heparin Thrombozyten aktivieren, ist anzunehmen, dass Hit Typ II-Antikörper eine intravasale Thrombozytenaggregation induzieren (GREINACHER 1996).Endothelzellen sind in der Lage, in Abhängigkeit von ihrem Heparansulfatgehalt, HIT TYP II-Antikörper zu binden und haben somit ebenfalls eine große Bedeutung für die Entstehung einer HIT TYP II (GREINACHER 1994).

Das Antigen der HIT TYP II wird durch einen Komplex aus löslichen Thrombozytenproteinen und sulfatierten Polysacchariden gebildet. In den meisten Fällen ist Plättchenfaktor 4 das beteiligte Protein (VISENTIN 1994).

Gegen diese Komplexe immunisieren sich die Patienten. Diese Immunkomplexe können ebenso an Endothelzellen entstehen. Die gleichzeitige Aktivierung von Thrombozyten mit Bildung gerinnungsaktivierender Thrombozyten-Mikropartikeln und von Endothelzellen ist wahrscheinlich die Ursache der paradoxen thrombembolischen Komplikationen bei der HIT TYP II (GREINACHER 1996). Andere mögliche Ursachen einer Thrombozytopenie wie zum Beispiel eine Sepsis, andere Medikamentenwirkungen oder eine Verbrauchskoagulopathie müssen dabei ausgeschlossen werden.

Die Verdachtsdiagnose wird durch den Abfall der Thrombozyten unter 50 % des Ausgangswertes gestellt. Bei einem Verdacht auf thrombembolische Komplikationen werden neben den klinischen Zeichen der Beinumfangsmessung und den Schmerzprovokationszeichen die Phlebographie und/oder die Phleboszintigraphie und Lungenperfusionsszintigraphie zur Diagnosesicherung eingesetzt .

Durch Verwendung von niedermolekularem Heparin ist eine geringere Inzidenz der HIT Typ II zu erwarten (GREINACHER und EICHLER 1995) .

Beim direkten Vergleich aus der Hüftchirurgie ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen UFH und LMWH. So fanden sich bei mit UFH 7,4 % Patienten mit Antikörpern, die auf die Möglichkeit einer HIT Typ II hinwiesen. Bei mit LMWH behandelten Patienten konnten lediglich 2,4 % mit Antikörpern nachgewiesen werden (WARKENTIN 1995) .

3. Thrombembolische Komplikationen (TEK)

Patienten mit einem großen orthopädisch-chirurgischen Eingriff unterliegen generell einem hohen Thromboserisiko. Am höchsten ist es bei Gelenkersatzoperationen am Hüft- bzw. Kniegelenk. Ohne entsprechende Prophylaxe entwickeln nach totalem Hüftgelenkersatz zwischen 45 und 57 % der Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose, bis zu 6 % eine tödliche Lungenembolie. Mittels Phlebographie wurde nach Kniegelenkersatz eine Thromboseinzidenz bis zu 84 % beschrieben (FIFTH 1998 ,PARTSCH 2000).

3. 1. Diagnostik der TEK

Charakteristische Symptome einer tiefen Venenthrombose (TVT) sind Spontan oder- Druckschmerz, Rötung, Schwellung, Ödem, Überwärme, lokale Zyanose und dilatierte oberflächliche Venen. Subjektiv empfunden werden muskeltaterähnlicher Schmerz und Wadenkrämpfe.

Bei der körperlichen Untersuchung werden neben der Umfangsdifferenz Druckschmerz am unteren Unterschenkeldrittel medial der Tibiakante (Meyer-Zeichen) und Venenerweiterung an der Tibiavorderkante (Pratt-Warnvenen) gefunden. Gleichzeitig kann es zu Wadenschmerzen bei der Dorsalextension des Fußes (Homans- Zeichen) und zu Schmerzen im Unterschenkelbereich bei Druck auf die Fußsohle (Payr-Zeichen) kommen (BAUERSACHS 1998).

Neben dem Homans -Zeichen und dem Payer-Zeichen gehört der Lowenberg- Test zu den sicheren klinischen Zeichen der tiefen Beinvenenthrombose (HAAS 1997) .

Zur apparativen Diagnostik gehören sonographische Nachweisverfahren mit der Kompressionsonographie. und die Phlebographie oder Phleboszintigraphie.

Die ascendierende Phlebographie bietet gegenüber der Duplexsonographie einige Vorteile. Auch kleinere, z.B. in den Venenklappen liegende Thromben können durch Kontrastmittelausparungen erkannt werden. Ein weiterer Vorteil liegt in der objektivierbaren Befunddokumentation (HAAS 1997).

3.2. Risikofaktoren

Elektive Knie- oder Hüftgelenkersatzoperationen werden in die Gruppe mit dem höchsten Risiko eingeordnet. In dieser Risikogruppe kommt es ohne prophylaktische Maßnahmen bei 40-80 % zu Unterschenkelvenenthrombosen, bei 10-30 % zu proximalen Thrombosen und bei 1-5 % zu tödlichen Lungenembolien (HARTEL 1997) .

Zu den erworbenen präexistenten Risikofaktoren gehören :

Alter

Bei Patienten über 60 Jahre mit exponentiell steigendem Thromboserisiko und bei Patienten über 40 Jahre mit anamnestisch bekannter Venenthrombose oder Lungenembolie (HAUßMANN 1999) .

Adipositas bei Patienten mit einem BMI größer 30

Thromboembolien in der Anamnese mit einem 4- bis 6fach erhöhtem Restthromboderisiko (DIEHM 1997) .

Varikosis

Bei der primären Varikosis handelt es sich um eine degenerative Erkrankung der Venenwand im epifascialen Venensystem. In einer Baseler Studie waren 56 % des untersuchten Kollektives als Varizenträger einzustufen, bei 12 % wurde die Varikosis als medizinisch bedeutsam angesehen. Unbehandelt ist der Verlauf der medizinisch bedeutsamen Varikosis geprägt von einer hohen Inzidenz an

Komplikationen (z.B. tiefe Beinvenenthrombose). In der Baseler Studie wiesen Träger einer relevanten Varicosis zwischen 9 mal und 20 mal häufiger Komplikationen im Bereich des Venensystems auf, als gleichaltrige varizenfreie Probanden (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie 1998).

Zu den durch den aktuellen Zustand bedingten und durch Verordnung eingetretenen Risikofaktoren gehören :

Herz-Kreislaufferkrankungen

Maligne Erkrankungen

Volumenmangel und Dehydratation

Immobilisation

Orale Kontrazeption

Apoplex

Nephrotisches Syndrom

Sepsis

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (HAAS 1997).

4 . Patientengut und Methodik

In Form einer prospektiven Kohorten- Studie wurde die Inzidenz thrombembolischer Komplikationen bei orthopädischen Hochrisikopatienten unter einer medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe mit verschiedenen low molelular weight heparins (LMWH) untersucht. Es wurden alle Patienten aufgenommen, bei denen eine primäre Hüft- oder Knie- Totalendoprothesenimplantation, bzw. ein Wechsel oder partieller Wechsel von Hüft- oder Knie- Totalendoprothesen im Zeitraum von 01.01.97 - 31.12.99 durchgeführt wurde.

Ausschlußkriterien waren rekonstruktive endoprothetische Eingriffe im Rahmen einer malignen Tumorerkrankung. Als prädisponierender Risikofaktor wurde eine Adipositas (BMI größer als 30) erfasst. Zudem wurden Risikofaktoren wie ein arterieller Hypertonus, eine anamnestisch vorhandene TEK oder eine ausgeprägte Varikosis in die Studie aufgenommen.

Die Thromboseprophylaxe erfolgte in der Studiengruppe A (n=325) mit dem LMWH Enoxaparin (Clexane 40®; Rhone-Poulenc Rorer , Köln, D) in der Dosierung von 0,4ml s.c., entspricht Enoxaparin-Natrium 4000 I.E. Anti-Xa, in der Studiengruppe B (n=341) mit dem LMWH Certoparin (Mono-Embolex NM®; Novartis Pharma, Basel, CH) in der Dosierung von 0,5 ml s.c., entspricht Ceroparin-Natrium 3000 I.E. Anti-Xa und in der Studiengruppe C (n=330) mit dem LMWH Dalteparin (Fragmin P forte®, Pharmacia&Upjohn, Erlangen, D) in der Dosierung von 0,2 ml s.c., entspricht Daltaparin-Natrium 5000 I.E. Anti-Xa.

Der Beginn der LMWH Applikation lag ca. 12-16 Stunden vor

Operationsbeginn. Alle Patienten waren mit Anti-Thrombosestrümpfen versorgt und erhielten eine einheitliche krankengymnastische Übungsbehandlung postoperativ.

Klinische Zeichen eines Gefäßverschlusses wurden durch eine Phlebografie bzw. Phleboszintigrafie verifiziert. Zum Ausschluß einer HIT Typ II wurde beim Auftreten einer symptomatischen thrombembolischen Komplikation das Serum im Heparin-induzierten Plättchenaktivierungstest (HIPA- Test) untersucht. Die verwendeten Endoprothesenmodelle, der Operationszugang und die Gruppe der Operateure waren in den 3 Studiengruppen analog.

Die Datensammlung erfolgte außerhalb des stationären klinischen Sektors der Einrichtung um die Verblindung der Studie über den langen Zeitraum zu gewährleisten.

Statistische Signifikanzen wurden mit Fisher's Exakt- Test und dem Wilcoxon Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$ berechnet. Die odds- ratio wurde mit dem Statistikprogramm SAS bestimmt.

5 . Ergebnisse

996 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Es handelte sich um 626 Frauen und 370 Männer. Der Altersdurchschnitt der Gesamtpopulation lag bei 61+ 15 Jahren. Bei den operativen Eingriffen handelte es sich in der Studiengruppe A (Clexane 40 ®) um 234 Implantationen von Hüft- und 50 Knie- Totalendoprothesen und um 41 Wechselsituationen bei Lockerung von Hüft- bzw. Knie- Totalendoprothesen, in der Studiengruppe B (Mono-Embolex NM®) um 225 Hüft-Endoprothesen-, 80 Knieendoprothese- Implantationen und um 36 Wechselsituationen von Endoprothesen am Hüft- und Kniegelenk. In der Studiengruppe C (Fragmin P forte ®) wurden 216 Hüft- und 75 Kniegelenkprothesen implantiert, in 39 Fällen erfolgte eine Wechseloperation.

Die durchschnittliche Verweildauer der Gesamtpopulation betrug 23 + 3 Tage.

Tabelle 1: Patientendaten und klinische Befunde
(fettgedruckte Zahlen entsprechen den Gesamtsummen).

	Gruppe A Enoxaparin (Clexane 40®)	Gruppe B Certoparin (Mono- Embolex NM®)	Gruppe C Dalteparin (Fragmin P forte®)	P-Werte
Anzahl der Patienten	325 - 206 weiblich 119 männlich	341 - 208 weiblich 133 männlich	330 - 212 weiblich 118 männlich	p=0,96
TEP Hüfte	234	225	216	p=0,14
TEP Knie	50	80	75	p= <u>0,02</u>
Wechsel-OP	41	36	39	p=0,64
Durchschnittsalter ± SD	60 ± 15	62 ± 18	61 ± 12	p=0,41
Durchschnittlicher BMI ± SD	28,02 ± 4,89	29,16 ± 4,57	28,88 ± 5,0	p=0,29
Patienten mit BMI > 30	104 (32%)	135 (39,6%)	125 (37,9%)	p=0,10
stationärer Aufenthalt (Tage ± SD)	24,8 ± 2,5	24,5 ± 2,2	23,8 ± 3,1	p=0,40
Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für TEK	64	53	51	p=0,31
Thrombose (anamnestisch)				
Varicosis	5	2	3	p=0,41
Thrombose + Varicosis	58	48	43	p=0,20
	1	3	5	p=0,26
TEK	3	8	3	p=0,23
p.o.Tag der Erkrankung	8 ± 8	9 ± 3	10 ± 2	p=0,26
Tödliche Lungenembolie	0	1	1	
Proximale TVT	1	5	2	p=1,0
Distale TVT	0	1	0	p=0,29
Proximale und distale TVT				p=1,0
HIT Typ II	2	2	1	
	0	0	0	p=0,87

In der Gruppe A wurden bei 3 (0,9 %) Patienten aufgrund der klinisch relevanten Symptomatik die Verdachtsdiagnose einer thrombembolischen Komplikation gestellt und apparativ verifiziert (Phleboszintigrafie, Phlebografie). In der Gruppe B wurden bei 8 (2,3 %) Patienten und in der Gruppe C bei 3 (0,9 %) Patienten klinisch symptomatische TEK analog diagnostiziert.

Alle untersuchten Parameter einschließlich der Signifikanzen sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Ein vermuteter signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen in der Anzahl der TEK konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,3$). In der Lokalisation des Gefäßverschlusses gab es keine signifikanten Unterschiede. Die klinischen Symptome der thrombembolischen Komplikationen traten durchschnittlich am 8 ± 8 p.o. Tag in der Gruppe A, am 9 ± 3 p.o. Tag in der Gruppe B und am 10 ± 2 p.o. Tag in der Gruppe C auf.

Letale Ausgänge gab es in jeweils 1 Fall in der Gruppe B (0,3 %) in der Gruppe C (0,3 %).

Der Nachweis von Heparin- Antikörpern (HIPA- Test) war bei allen getesteten Patienten in den 3 Studiengruppen negativ.

Bei allen erkrankten und verstorbenen Patienten handelte es sich außer in einem Fall in Gruppe B stets um Primärimplantationen von Hüftprothesen.

Als prädisponierender Risikofaktor für TEK waren 104 (32 %) Patienten in der Gruppe A, 135 (39,5 %) Patienten in der Gruppe B und 125 (37,8 %) Patienten in der Gruppe C mit einem BMI größer 30 übergewichtig.

Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es diesbezüglich nicht ($p=0.102$).

Das Risiko für Patienten mit einem BMI > 30 eine TEK zu erleiden war ca. 23 fach gegenüber der Population mit einem BMI < 30 erhöht (odds ratio 23,3 ; CI 95% 3.04 - 179,39, $p=1,7 \times 10^{-5}$). Patienten mit einer klinisch manifesten Varikosis wiesen ein ca. 3 fach erhöhtes Risiko für TEK gegenüber Patienten ohne diesen Risikofaktor auf (odd ratio 3,23; CI 95% 1,06 - 9,78, $p=0,045$).

Auch in den Risikofaktoren anamnestische TEK und Varikosis oder bei einem gleichzeitigen Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0.31$).

Alle an einer TEK erkrankten oder verstorbenen Patienten wiesen mindestes einen Risikofaktor für TEK auf. Unter den Erkrankten war dabei die Adipositas mit 92,8 % (13 Patienten) und eine schwere Varikosis mit 35,7 % (5 Patienten) am häufigsten vertreten.

Der intra und -postoperative Blutverlust der untersuchten Studiengruppen unterschied sich nicht signifikant.

	Gruppe A Enoxoparin Clexane 40®	Gruppe B Certoparin Mono- Embolex NM®	Gruppe C Dalteparin Fragmin P forte®
intra- operativer Verlust in ml p=0.88	455 ± 245	495 ± 289	478 ± 211
Drainage- verlust in ml p=0.98	751 ± 350	805 ± 385	722 ± 310

6 . Diskussion :

In der vorgestellten Studie wurden erstmals drei häufig verwendete niedermolekulare Heparine in großen und statistisch aussagekräftigen Populationen gegeneinander getestet.

Das gewählte Studiendesign und die homogene Struktur der drei Studiengruppen bezüglich der durchgeführten Operationen , des Alters und der prädisponierenden Risiken erlauben valide Aussagen zur prophylaktischen Wirkung und Effizienz der getesteten Substanzen bei orthopädischen Hochrisikopatienten.

In der vorliegenden Studie ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den erfassten thrombembolischen Komplikationen um klinisch symptomatische thrombembolische Ereignisse handelte, die ausschließlich apparativ verifiziert wurden. Auf ein sonografisches bzw. phlebografisches Screening aller Patienten wurde verzichtet, da letztendlich klinisch symptomatische thrombembolische Ereignisse eigentliche Relevanz im klinischen Alltag besitzen und einer schnellen, suffizienten Therapie bedürfen.

Niedermolekulare Heparine stellen keine einheitliche Stoffgruppe dar. Auch die drei getesteten LMWH unterscheiden sich in ihrer Struktur und im pharmakologischen Wirkungsprofil. Da die niedermolekularen Heparine mit unterschiedlichen Verfahren aus UFH gewonnen werden, sind ihre physikalisch- chemischen Eigenschaften untereinander nicht identisch (ANDRASSY 1996).

So führt beispielsweise die Behandlung mit salpetriger Säure zu 2,5- Anhydro- D- Mannose- Resten (z.B. Dalteparin) oder

die sukzessive Anwendung von Veresterung und Alkalibehandlung (z.B. Enoxaparin) zu ungesättigten Uronsäureresten (BRIEGER 1997).

Dadurch ergeben sich Unterschiede zwischen den LMWH Unterschiede im durchschnittlichen Molekulargewicht, der Halbwertszeit, der Anti- Xa- Aktivität und dem jeweiligen Anti- Xa-/ Anti Ila- Quotienten (SAMANA 1996).

Das Wirkprofil wird insbesondere durch die Anti- Faktor- Xa- Aktivität und Anti- Faktor- Ila- Aktivität bestimmt. Bei LMWH ist die Hemmung des Faktor Xa stärker ausgeprägt als die des Faktors Ila (Verhältnis 2:1 - 4:1), bei unfraktioniertem Heparin werden beide Faktoren gleichermaßen gehemmt (SCHWEITZER 1997, BARROWCLIFFE 1995).

Aus dem Zusammenhang zwischen Kettenlänge und Hemmung des Faktor Ila (= Thrombin) bzw. Xa geht hervor, dass der Quotient Anti- Faktor Xa / Anti- Faktor Ila zunimmt je höher der Anteil der Moleküle ist, die eine Kettenlänge zwischen 8 und 16 Monosacchariden aufweisen (ANDERSSON 1995).

Bei der Deklaration des Wirkstoffes ist die Anzahl der I.E. Anti- Faktor- Xa- Aktivität je mg und die Anzahl der I.E. Anti- Faktor- Ila- Aktivität je mg anzugeben.

Gegenwärtig wird insbesondere im Hochrisikobereich der Einsatz eines Präparates von mindestens 4.000 Anti- Xa- Einheiten gefordert (CLAGETT 1998, WEITZ 1997).

Von den getesteten Substanzen erfüllen Enoxaparin (Clexane 40®) mit 4.000 Einheiten und Dalteparin (Fragmin P forte ®) mit 5.000 I.E. diese Forderung. Certoparin (Mono-

Embolex NM ®) weist dagegen nur eine Anti- Xa- Aktivität von 3.000 Einheiten auf. Im Gegensatz zu Enoxaparin und Dalteparin ist Certoparin auch nur in einer Dosierung zugelassen.

In der Anzahl der thrombembolischen Komplikationen konnte zwischen den drei getesteten LMWH kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Die höhere Anzahl thrombembolischer Komplikationen in der Certoparin- Gruppe (Mono- Embolex NM ®) erreichte kein statistisches Signifikanzniveau.

Das gilt auch für die Parameter des perioperativen Blutverlustes.

Die häufigeren thrombembolischen Zwischenfälle in der Certoparin- Gruppe (Mono- Embolex NM ®) sind wahrscheinlich Resultat der unterhalb der Empfehlung (4.000 I.E. Anti- Xa) liegenden Anti- Faktor- Xa- Aktivität von 3.000 I.E. Enoxaparin und Dalteparin zeigen mit 4.000 bzw. 5.000 Anti- Xa- Einheiten eine geringere , allerdings nicht signifikante, Anzahl an TEK. Eine Erhöhung der Certoparin- Dosis auf 5.000 I.E. hatte in einer Studie von Adolf et al.(1999) keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der TEK.

Alle erfassten prädisponierenden Risikofaktoren für TEK zeigten eine gleichmäßige Verteilung ohne signifikante Unterschiede über die drei Gruppen.

Unter den prädisponierenden Risikofaktoren kam in der vorliegenden Studie der Adipositas eine besondere Bedeutung zu. Die Adipositas war prädisponierender Hauptrisikofaktor und mit 92,8 % bei den erkrankten Patienten am häufigsten vertreten, das heißt lediglich ein erkrankter Patient wies regelrechte Gewichtsverhältnisse auf.

Damit stellt sich die Frage nach einer gewichtsadaptierten Thromboembolieprophylaxe wie sie im Falle des nicht getesteten Nandroparin (Fraxiparin ®) propagiert wird. Gegenüber aPTT- justiertem Standardheparin wurden im Hochrisikobereich angeblich deutliche Vorteile dieses Vorgehens sichtbar (LEYVRAZ 1991).

Andere Studien zeigen keinen positiven Effekt einer solchen körperrgewichtsadaptierten Thromboseprophylaxe (HAENTJENS 1996, KOVACS 1998).

Insgesamt hat sich sowohl aus wissenschaftlichen als auch Praktikabilitäts- und Kostengründen dieses Dosierungsschema nicht durchgesetzt. Andere LMWH- Präparate haben diesen Weg der Gewichtsadaptierung nicht beschritten.

Die statistische Berücksichtigung der Risikofaktoren Adipositas und Varikosis bei der Inzidenz thrombembolischer Komplikationen fand in der Literatur bisher wenig Bedeutung. Neuere Arbeiten zeigen für den Risikofaktor Varikosis ähnliche Ergebnisse. DHOTE et al. (2001) wiesen in der von ihnen untersuchten internistisch erkrankten Population ein ca. 4 fach erhöhtes Risiko für TEK nach. Bei adipösen Patienten war dieses im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen nur ca. 7 fach erhöht. Bei hospitalisierten adipösen Rauchern höheren Alters zeigen HANSSON et al. (1999) ein ca. 4 fach erhöhtes Risiko für TEK. Für orthopädisch- traumatologisch behandelte Patienten im Hochrisikobereich liegen keine validen Daten vor. Eine ausgeprägte Adipositas geht in der Regel mit zahlreichen metabolischen Alterationen einher. Nur wenige Veröffentlichungen haben bisher Plasmalipide und Lipoproteine als Marker für venöse TEK berücksichtigt (KAWASAKI et al. 1997, NOWAK-GÖTTL 1999, von DEPKA

2000). Die Korrelation von pathologisch veränderten Parametern des Fettstoffwechsels und TEK im Hochrisikobereich der orthopädischen Chirurgie, sollte daher weiter untersucht werden.

Auch wenn eine monokausale Fixierung auf einen einzelnen Risikofaktor in der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe nicht ausreichend ist, erscheint die Rolle der Adipositas in den vielfach publizierten Studien unterrepräsentiert. Die Verflechtung von Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen spielt dabei mit großer Sicherheit eine exponierende Rolle. Sie sollte daher in der allgemeinen Risikokonstellation für thrombembolische Komplikationen einen vordersten Platz einnehmen.

Alle an thrombembolischen Komplikationen erkrankten Patienten stammten, bis auf eine Ausnahme, aus der Gruppe der mit Hüftprothesen versorgten Patienten. Eine höhere Inzidenz von TEK nach knieendoprothetischem Ersatz wird in verschiedenen Studien beschrieben, konnte aber am vorliegenden Material nicht bewiesen werden (HAAS 1997).

Die Ursache liegt sicher auch in der, bezogen auf die Gesamtzahl, Unterrepräsentation dieses Eingriffs gegenüber hüftendoprothetischen Operationen.

Eine Heparin- induzierte Thrombozytopenie Typ II wurde bei keinem der erkrankten Patienten nachgewiesen. Das bestätigt Studien, die ein diesbezüglich geringeres Risiko der LMWH gegenüber UFH darlegen (WARKENTIN 1997, GANZER 1999).

Auf ein generelles Screening der Thrombozytenanzahl mehrfach wöchentlich, zur möglichen Früherkennung einer HIT Typ II wurde wegen der bekannt geringen Inzidenz unter

LMWH verzichtet. Grundsätzlich muss aber bei Vorliegen einer TEK auch unter LMWH diese durch entsprechende Testverfahren schnellst möglich ausgeschlossen werden, da bei einer weiteren Heparinexposition eine rasante Verschlechterung droht.

Als Entscheidungskriterium in der Präparateauswahl ist die offizielle Empfehlung von Präparaten mit 4.000- 5.000 Anti-Xa-Einheiten im Hochrisikobereich zu beachten. Wird diese Empfehlung befolgt, erfüllt Ceroparin (Mono- Embolex NM ®) nicht die Forderung eines Präparates für den Einsatz im Hochrisikobereich.

Der Aussage, dass der Anti- Xa- Spiegel für die Wirkung nicht relevant ist, wurde eindeutig widerlegt (ALHENC-GELAS 1994).

Enoxaparin (Clexane 40 ®) und Dalteparin (Fragmin P forte ®) erfüllen oben genannte Forderungen.

Die günstigen prophylaktischen Eigenschaften beider Präparate, die durch zahlreiche, als auch durch die vorliegende Studie bestätigt wurden, unterstützen und bestätigen die offizielle Empfehlung (PAUSCHERT 1998).

7. Zusammenfassung

Zahlreiche Studien konnten die erhöhte prophylaktische Wirkung von niedermolekularem Heparin gegenüber Standardheparin nachweisen.

In der vorliegenden Studie wurde die Inzidenz thrombembolischer Komplikationen (TEK) bei orthopädischen Hochrisikopatienten unter Enoxaparin (Clexane 40 ®), Ceroparin (Mono- Embolex NM ®) und Dalteparin (Fragmin P forte®) untersucht.

996 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. In der Gruppe Enoxaparin wurden bei 3 (0,9 %) Patienten, in der Gruppe Certoparin bei 8 (2,3 %) Patienten und in der Gruppe Dalteparin bei 3 (0,9 %) Patienten klinisch symptomatische TEK diagnostiziert und apparativ verifiziert.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen in der Anzahl der TEK konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,22$). Alle an einer TEK erkrankten oder verstorbenen Patienten wiesen mindestens einen Risikofaktor für TEK auf.

Unter den Erkrankten war dabei die Adipositas mit 92,8 % (13 Patienten), ein arterieller Hypertonus mit 57,1 % (8 Patienten) und eine schwere Varikosis 35,7 % (5 Patienten) am häufigsten vertreten.

Enoxaparin und Dalteparin sind mit einer empfohlenen Anti-Xa- Aktivität von 4000 I.E. bis 5000 I.E. sehr gut für Prophylaxe TEK im Hochrisikobereich der orthopädischen Chirurgie geeignet.

8. Literaturverzeichnis

1. Adolf J, Fritsche HM, Haas S, Henning FF, Horbach T, Kastl S, Koppenhagen K, Michaelis HC, Rhamanzadeh R, Summa W, Wagner W, Weber U, Wolf H: Comparison of 3000 IU aXa of the low molecular weight heparin Certoparin with 5000 IU aXa in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement.

Int Angiology 1999; 2: 122 - 126

2. Agnelli G, Piovella F, Buoncristian P, et al.: Enoxaparin plus compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery.

N Engl J Med 1998, 339: 80 - 85

3. Alhenc-Gelas M, Jestin-Le Guernic C, Vitoux JF, Kher A, Aiach M, Fiessinger JN: Adjusted versus fixed doses of the low molecular weight heparin fragmin in the treatment of deep vein thrombosis.

Thrombos Haemostas 1994; 71: 698 - 702

4. Andersson L, Barrowcliffe T, Holmer E, Johnson E, Sims G: Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration.

Thromb Res 1976; 9: 575 - 583

5. Andersson LO: Niedermolekulare Heparine - Fragmin®.
Medicon - Verlag München 1995; 9 - 11

6. Andrassy K, Eschenfelder V: Are the pharmacokinetic parameters of low molecular weight heparins predictive of their clinical efficacy ?
Thromb Res 1996; 81: 29 - 38

7. Arnadottir M: Different types of heparin in haemodialysis. long-term effects on post-heparin lipasis.
Scand J Clin Lab Invest 1994; 54: 514 - 521

8. Barrowcliffe TW: Low molekulare weight heparins.
Br J Haematol 1995; 90: 1 - 7

9. Bauersachs RM. Aktuelles Management der tiefen Venenthrombosen.
Med Welt 1998; 49: 194 - 214

10. Bergqvist D, Hedner U, Sjörin E, Holmer E:
Antikoagulants effects of two types of low molecular weight heparin administered subcutaneously.
Thromb Res 1983; 32: 381 - 391

11. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O. et al: Low molecular weight heparin (Enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement.

N Engl J Med 1996; 335: 696 - 700

12. Bhandari M: The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro.

Thromb Haemost 1998; 80: 413 - 417

13. Brieger D, Dawes J: Produktion method affects the pharmacocinetic and ex vivo biological properties of low molecular weight heparins.

Thromb Haemost 1997; 77: 317 - 322

14. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W: Prevention of venous thromboembolism.

Chest 1998; 114: 531 - 560

15. Collwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA, Stephens JWG, Gardiner GA, Ritter MA: Efficacy and Safety of Enoxaparin versus unfractionated Heparin for Prevention of deep Venous Thrombosis after elective Knee Arthroplasty.

Clinical Orthopedics and Related Researche 1995; 321: 19 - 27

16. Cosmi B, Hirsh J: Low molecular weight heparins.
Curr Op Cardiol 1994; 9: 612 - 618

17. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Müller C, Mathiesen P, Nyhus S, Abdelnoor M, Solhaug JH, Arnesen H: Prolonged Thromboprophylaxis Following Hip replacement Surgery - Results of a Double-blind, Prospective, Randomised, Placebo-controlled Study with Dalteparin (Fragmin®).
Thromb Haemost 1997; 77: 26 - 31

18. Diehm C, Stammler F, Amendt K: Die tiefe Venenthrombose: Diagnostik und Therapie.
Dtsch Ärztebl 1997, 94. 301 - 311

19. Encke A: Gegenwärtiger Stand der Thromboseprophylaxe in der Chirurgie.
Acta Chir 1992; 27: 110 - 116

20. Eriksson BI, Zachrisson BE, Teger-Nilsson AC, Risberg B: Thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin in total hip replacement.
Br J Surg 1988; 75: 1053 - 1057

21. Eriksson BI, Kälebo P, Anthmyr BA, Wadenwik H, Tengborn L, Risberg B: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement.

J Bone Joint Surg AM) 1991; 73: 484 - 493

22. Fareed J, Walenga J, Hoppensteadt D, Messmore H: Studies on the profibolytic actions of heparin and its fractions.

Semin Thromb Hemost 1985; 11: 56-74

23. Fareed J, Walenga J, Racanelli A, Hoppensteadt D, Coyne E: Biochemical and pharmacological studies on unfractionated and low molecular weight heparins.

in: Breddin, K., et al (Hrsg) : Fraxiparine: analytical and structural data, pharmacology, clinical trials
Schattauer Verlag, Stuttgart 1989, S.41 - 68

24. Fareed J, Walenga J, Hoppensteadt D, et al: Chemical and biological heterogeneity in low molecular weight heparins: implications for clinical use and standardization.

Semin Thromb Haemost 1989; 76: 440- 459

25. Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy.

Chest 1998; 114. Supplement

26. Ganzer D, Gutezeit A, Mayer G: gefahrenpotential in der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe - niedermolekulare Heparine versus Standardheparin. Z Orthop 1999; 137: 457 - 461
27. Greinacher A, Pötsch B, Amiral J, Dummel V, Eichner A, Mueller-Eckardt C: Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF-4-Heparin complex as the major antigen. Thromb Haemost 1994; 71: 247 -251
28. Greinacher A, Eichler P: Die Heparin- assoziierte Thrombozytopenie - Immunologische Aspekte. Hämostaseologie 1995; 15: 117 - 121
29. Greinacher A: Heparin-induzierte Thrombozytopenie. Internist 1996; 37: 1172 - 1178
30. Greinacher A, Alban S: Heparinoide als eine Alternative für die parenterale Antikoagulation bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie Hämostaseologie 1996; 16: 1172 - 1178
31. Greinacher A: Neue antithrombotische Medikamente Internist 1997; 38: 680 - 687

32. Gruber UF: Prophylaxe der Thrombose und Embolie.
Hefte zur Unfallheilkunde 1984; 164: 378 - 382

33. Gutezeit A: Inzidenz der Heparin- induzierten
Thrombozytopenie (HIT) Typ II bei orthopädischen
Hochrisikopatienten.

Med. Dissertation, EMAU Greifswald, 1997

34. Haas S, Stemberger A, Fritsche HM, Wenzel D, Wolf
H, Lechner F, Blümel G: Prophylaxis of deep vein
thrombosis in high - risk patients undergoing total hip
replecement with low molecular weight heparin plus bosis
in high- risk undergoing total hip replacement with
molecular weight heparin plus dihydroergotamine.

Drug Res 1987; 37: 939 - 943

35. Haas S, Haas P: Thromboembolieprophylaxe in der
Unfallchirurgie und Orthopädie

Chirurgie 1992; 63: 271 - 275

36. Haas S: Aktueller Stand der
Thromboembolieprophylaxe.

Heparin 1995; 3: 2 - 8

37. Haas S: Prävention, Diagnostik und Therapie von Thrombosen in der Orthopädie und Unfallchirurgie
Orthopäde 1997; 26: 1062 - 1074

38. Haas S: Thrombose in der Unfall- und orthopädischen Chirurgie. Prophylaxe, Diagnostik, Therapie.
Unfallchirurg 1997; 4: 307 - 319

39. Haentjens P: Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium).
Injury 1996, 27: 385 - 390

40. Hankowitz J, Schnitger F: Hochrisikoprophylaxe bei Endoprothetik
Symposium anlässlich der 85. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie, Wiesbaden: 1999

41. Harenberg J: Risikoadaptierte, laborkontrollierte Thromboembolieprophylaxe bei chirurgischem Krankengut im Hochrisikobereich.
Hämostasiologie 1995; 15: 156 - 159

42. Hartel W: Empfehlungen zur Stationären und ambulanten Thromboembolie- Prophylaxe in der Chirurgie. Expertengespräch zur Thromboembolie- prophylaxe. Beilage zu den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1997; Heft 5

43. Hausmann W: Risikoadaptierte Thrombose- prophylaxe
PZ Prisma 1999; 6: 73 - 8

44. Hawkins DW, Langley PC, Krueger KP:Pharmacoeconomic model of enoxaparin versus heparin for prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement.
Am J Health Syst Pharm 1997; 54: 1185 - 1190

45. Hornbach T, Wolf H, Michaelis HC, Wagner W, Hoffmann A, Schmist A, Beck H: A fixed-dose combination of low molecular weight heparin with dihydroergotamine versus adjusted-dose unfractionated heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement.
Thromb Haemost 1996; 75: 246 - 250

46. Hottelart C: Heparin-induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. Comparison of low molecular weight and unfractionated heparin.

Artif Organs 1998, 22: 614 - 617

47. Howard AW, Aaron SD: Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty.

Thromb Haemost 1998, 79: 902 - 906

48. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Berqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Mah A, Brant R: Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery versus warfarin in hip arthroplasty patients.

Arch Intern Med 2000; 24: 2199 - 2207

49. Kakkar VV, Murray WJG: Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY 216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a cooperative study.

Br J Surg 1985; 72: 786 - 791

50. Kakkar VV, Fok J, Murray WJG, Paes T, Merenstein D: Heparin and dihydroergotamin prophylaxis against thromboembolism after hip arthroplasty

J Bone Joint Surg 1985; 67: 538 - 542

51. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al: Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery.

Lancet 1993; 342: 259 - 265

52. Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Sakon M, Suchisa E, Monden M: Hypercholesterolemia as a risk factor for deep- vein thrombosis.

Thromb Res 1999; 88: 67 - 73

53. Kopenhagen K, Häring R: Stationäre und ambulante Thrombembolie- Prophylaxe.

Beilage zu den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1995, Heft 3

54. Kovacs MJ, Weir K, MacKinnon K, Keeney M, Brien WF, Cruickshank MK: Body weight does not predict for anti-Xa levels after fixed dose prophylaxis with enoxaparin after orthopedic surgery.

Thrombos Res 1998; 91: 137 - 142

55. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W, Schindler W, Weckbach A: Thromboseprophylaxe bei ambulanten Patienten mit Verletzungen der unteren Extremität.

Dtsch Med Wochenschr 1992; 117: 6 - 10

56. Leu JG: Low molecular weight heparin in diabetic and nondiabetic hypercholesterolemic patients receiving long-term hemodialysis.

J Formos Med Assoc 1998; 97: 49 - 54

57. Leyvraz PF; Bachmann F, Hoek J, Buller HR, Postel M, Samana M, Vandenbroek MD: Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin.

BMJ 1991; 303: 543 - 548

58. Lindahl A, Abildgaard U, Staalesen R. The antikoagulant effect in heparinized blood and plasma resulting from interactions with extrinsic pathway inhibitor.

Thromb Res 1991, 64: 155 - 168

59. Lindahl A, Backström G, Thunberg L: The antithrombin-binding sequence in heparin.

Biol Chem Hoppe Seyler 1983; 258. 9826 - 9830

60. Lipp HP: Heparine, Heparinoide und Hirudoide bei Lungenembolie und Thrombosen.

Pharm Ztg 1997; 142: 11 - 18

61. Lipp HP: Heparine, Heparinoide, und Hirudin-Derivate, Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien

Krankenhauspharmazie 1999, 8: 317 - 332

62. Meulemann D, Hobbelen P, van Dedem G, Moelker H: A novel anti-thrombotic heparinoid (Org 10172) devoid of bleeding inducing capacity: a survey of its pharmacological properties in experimental animal models.

Thrombosis Res 1982; 27: 353 - 363

63. Meulemann D: Synopsis of the low molecular weight heparinoid Org 10172 in experimental models.

Semin Thromb Hemost 1989; 15: 370 - 372

64. Noble S, Peters DH, Goa KL: Enoxaparin: a reappraisal of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disease

Drugs 1995; 56: 259 - 272

65. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Munchow N, Assmann G, von Eckardstein: Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood.

Circulation 1999; 100: 743 - 748

66. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, Briet E: Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis.

Lancet 1992; 340: 152 - 156

67. Palm M, Mattson C: Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin®) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance.

Thromb Haemost 1987; 58: 932 - 935

68. Partsch H, Blätter W: Leitlinien zur Thrombembolie - Prophylaxe.

Phlebo 2000; 29: 106 - 113

69. Pauschert R et al.: 1998 Leitlinien der DGOT. Leitlinien zur Thromboseprophylaxe in der Orthopädie.

Z Orthop 1998, 136: 471 - 479

70. Planes A, Vochelle N, Fagola M, et al: Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement: the effects of low-molecular-weight heparin with spinal and general anesthesia.

J Bone Joint Surg Br 1991; 73-B: 418 - 423

71. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Belland M, Huet J: Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxoparin versus placebo.

Lancet 1996; 27: 224 - 228

72. Ranze O, Greinacher A: Aktuelle Behandlungskonzepte bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie.

Dtsch Med Wschr 1999, 124: 865 - 873

73. Samana MM, Bara L, Guin-Thibault J: New data on the pharmacology of heparin and low molecular weight heparins.

Drugs 1996; 52: 8 - 15

74. Schweitzer E: Die neue Deklaration niedermolekularer Heparine im DAB 10/Ph.Eur.

Krankenhauspharmazie 1997, 18 Jahrgang Nr. 1

75. Streicher J, Kußmann J, Haas S: Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie heute obligat? Langenbecks Arch Chir 1988; 373. 136

76. Thomas P, Merton RE: A low molecular weight heparin compared with unfraktionated heparin. Thromb Res 1982; 28: 343 - 345

77. Turpie AGG: Low-molecular-weight heparin: From the bench to the orthopedic patient. Orthopedics 1997; 20: 10 - 13

78. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH: Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexe with heparin or bound to endothelial cells. J Clin Invest 1994; 93: 81 - 88

79. von Depka M, Nowak-Göttl U, Eisert R, Dieterich C, Ganser A, Ehrenforth S: Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk faktor for venous thromboembolism. Blood 2000; 96: 3364 - 3368

80. Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie:
Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie.
Deutscher Ärzteverlag, Köln 1998: 105 - 114

81. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P,
Roberts RS, Tech M, Gent M, Kelton JG: Heparin- induced
thrombocytopenia in patients treated with low molecular
weight heparin or unfractionated heparin.
New Engl J Med 1995; 332: 1330 - 1335

82. Weitz JI: Low molecular weight heparins.
Engl J Med 1997; 337: 688 - 698

83. Warkentin HE: Heparin- induced thrombocytopenia.
Pathogenesis, frequency, avoidance and management.
Drug Saf 1997; 17: 325 - 341

84. Wolf H, Encke S, Haas S, Welzel D: Comparison of
the efficacy and safety of Sandoz low molecular weight
heparin and unfractionated heparin: interim analysis of a
multicenter trial
Semin Thromb Haemost 1991;17: 343 - 346

85. Zimlich RH, Fulbright BM, Friedmann RJ: Current Status of Antikoagulation Therapy After Total Hip and Knee Arthroplasty.

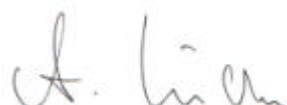
J Am Acad Orthop Surg 1996; 4: 54 – 62

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.


Andreas Lüdtke

Lebenslauf

Am 16. November 1961 wurde ich, Andreas Lüdtkke, als Sohn von Kurt und Margarete Lüdtkke, in Neubrandenburg geboren.

Von 1968 - 1980 besuchte ich in Neubrandenburg die Grund- und Erweiterte Oberschule und legte hier meine Abiturprüfung ab.

Nach Ableistung des Grundwehrdienstes studierte ich von 1982 - 1988 an der EMAU Greifswald Humanmedizin und erhielt 1988 die Approbation. Im selben Jahr verteidigte ich meine Diplomarbeit .

Die Ausbildung zum Facharzt für Orthopädie absolvierte ich in Pasewalk, Lübeck und Neubrandenburg. Die Facharztanerkennung erhielt ich am 15.09.1993.

Nach weiterer klinischer Tätigkeit ließ ich mich 1994 in Torgelow als Orthopäde nieder und bin bis heute hier tätig.

Seit 1987 bin ich mit meiner Frau Claudia Lüdtkke verheiratet. Wir haben drei gemeinsame Kinder.



Andreas Lüdtkke

Danksagung

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich
Herrn Dr. med. D. Ganzer
für die Überlassung des Themas, sowie für die stetige
Unterstützung bei der Bearbeitung der vorliegenden Arbeit
aussprechen.

A handwritten signature in grey ink, appearing to read 'A. Lüdtké', written in a cursive style.

Andreas Lüdtké

Thesen

zur Dissertation

Die Inzidenz thrombembolischer Komplikationen unter einer medikamentösen Prophylaxe mit Enoxaparin, Certoparin und Dalteparin bei orthopädischen Hochrisikopatienten

vorgelegt von:

Lüdtke, Andreas

Thesen

1. In der Endoprothetik ist neben der erfolgreichen Operation auch eine effektive Thromboembolieprophylaxe notwendig, mit dem Ziel, das hohe Risiko dieser Patienten für thromboembolische Komplikationen, wie tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und postthrombotisches Syndrom, zu minimieren.
2. Ein direkter Vergleich niedermolekularer Heparine ist nur unter gleichem Studiendesign im Rahmen einer Evidenz-basierenden Medizin möglich.
3. Als Entscheidungskriterium in der Präparateauswahl ist die offizielle Empfehlung von Präparaten mit 4.000 -5.000 Anti-Xa-Einheiten zu beachten.
4. Die LMWH Enoxaparin, Certoparin und Dalteparin zeigen keine signifikanten Unterschiede in der Prophylaxe von TEK bei orthopädischen Hochrisikopatienten.
5. Patientengruppen unter Anwendung von Certoparin weisen einen höheren, jedoch nicht signifikanten Anteil an TEK gegenüber der Gesamtpopulation auf.
6. Alle an TEK erkrankten Patienten weisen prädisponierende Risikofaktoren auf.

7. Adipöse Patienten haben ein massiv erhöhtes Risiko im Rahmen endoprothetischer Gelenkoperationen an TEK zu erkranken.

8. Eine klinisch manifeste Varikosis ist ein wichtiger prädisponierender Faktor für TEK bei orthopädischen Hochrisikopatienten.

9. Patienten mit einer Varikosis erleiden deutlich häufiger TEK im Rahmen von endoprothetischen Ersatzoperationen.

10. Die HIT Typ II besitzt unter Anwendung von LMWH keine hohe Inzidenz und bedarf deshalb keinem, mehrfach wöchentlich durchzuführenden, Screening.

11. Der Einfluss einer Adipositas auf die Inzidenz von TEK bei orthopädischen Hochrisikopatienten in Verbindung mit pathologischen Fettstoffwechselfparametern sollte Ziel weiterer Untersuchungen sein.