

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

e a-t 3/2023a

Korrespondenz

THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE NACH Kniegelenksarthroskopie oder Unterschenkelimmobilisation? (Langversion)

Azetylsali-
zylsäure:
ASPIRIN
PROTECT
(A)
ASPIRIN
CARDIO
(CH)

Enoxaparin:
INHIXA
(A, CH)

Fondapar-
in:
ARIXTRA
(A, CH)

Rivaroxa-
ban:
XARELTO
(A, CH)

Stichwort Thromboseprophylaxe: Seit einiger Zeit wird an mich die Verordnung von Thromboseprophylaktika herangetragen von den behandelnden Kliniken und Chirurgen im Zusammenhang mit Sprunggelenksdistorsionen, Knöchelfrakturen oder nach Kniegelenksarthroskopien mit der Empfehlung, diese bis zur vollständigen Mobilisierung durchzuführen, meist mit Enoxaparin (CLEXANE, Generika) s.c. Wie ist der Kenntnisstand in Bezug auf den Nutzen? Ist der Einsatz von neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) ggf. sinnvoll?

Dr. med. P. JÜNGER (Facharzt für Innere Medizin)
D-33428 Harsewinkel
Interessenkonflikt: *keiner*

Ende 2016 haben wir uns im a-t zuletzt mit der (auch damals schon) häufig empfohlenen und durchgeführten medikamentösen Thromboembolieprophylaxe bei arthroskopischen Kniegelenkseingriffen oder Immobilisation des Unterschenkels, beispielsweise nach Sprunggelenksdistorsionen oder Knöchelfrakturen, befasst und keine Indikation gesehen, außer wenn individuell ein erhöhtes Risiko vorliegt (a-t 2016; 47: 116-7). Zwei große, gemeinsam publizierte randomisierte Studien (POT-KAST, POT-CAST) hatten nach Arthroskopien des Kniegelenks sowie bei Immobilisation durch Unterschenkelgips keinen Einfluss fraktionierter Heparine wie Enoxaparin (CLEXANE, Generika) auf klinisch diagnostizierte und dann in der Bildgebung bestätigte symptomatische venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien) nachweisen können.¹

Seither sind zur **Thromboembolieprophylaxe nach Arthroskopien** keine neuen randomisierten Studien erschienen, wohl aber mehrere systematische Übersichten mit Metaanalysen. Eine Übersicht berücksichtigt neun randomisierte Studien mit 4.290 Patienten, von denen zwei die medikamentöse Prophylaxe mit Placebo, sechs mit keiner Prophylaxe und eine mit der Anwendung von Stützstrümpfen vergleichen. Sie sind von unterschiedlicher methodischer Qualität, dauern 4 bis 30 Tage und setzen mit einer Ausnahme bildgebende Verfahren zur Fahndung nach tiefen Venenthrombosen ein. Sieben Studien prüfen fraktionierte Heparine in höherer Prophylaxedosierung, je eine Studie Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN N, Generika) und das neue orale Antikoagulans Rivaroxaban (XARELTO). Gepoolte Auswertungen ergeben keine Reduktion proximaler symptomatischer tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolien (0,55% versus 0,58%; RR 0,98, 95% Konfidenzintervall [CI] 0,44-2,19). Symptomatische, jedoch primär durch Bildgebung erfasste distale tiefe Venenthrombosen sind seltener (0,17% vs. 1,03%; RR 0,16, 95% CI 0,06-0,45), werden aber nur aus drei Studien berichtet. Blutungen werden nicht untersucht. Todesfälle treten in den Studien nicht auf.²

Weitere Übersichten zur Prophylaxe nach Arthroskopien werten jeweils acht (verschiedene) der neun Studien aus, unterscheiden sich aber in der Definition der untersuchten venösen Thromboembolien.³⁻⁵ Das aktualisierte Cochrane-Review findet keine Reduktion von Lungenembolien oder symptomatischen tiefen Venenthrombosen, einschließlich der distal lokalisierten (RR 0,61; 95% CI 0,18-2,03). Leichtere Blutungen sind numerisch häufiger (RR 1,79; 95% CI 0,84-3,84), schwere unterscheiden sich nicht. Todesfälle treten in den berücksichtigten Studien nicht auf.³ Zwei andere Analysen versuchen Aus-

sagen zum Einfluss der Art arthroskopischer Eingriffe auf die Effektivität der Prophylaxe. In Studien mit Arthroskopien ohne bzw. mit nur wenigen (bis 14% der Patienten) Bandrekonstruktionen hat die Prophylaxe keinen signifikanten Einfluss auf symptomatische venöse Thromboembolien (RR 0,61; 95% CI 0,25-1,47) oder tiefe Venenthrombosen insgesamt, einschließlich asymptomatischer und/oder distaler (RR 0,34; 95% CI 0,09-1,23).⁴ Wird bei der Arthroskopie das vordere Kreuzband rekonstruiert, vermindert die Prophylaxe symptomatische venöse Thromboembolien oder asymptomatische proximale Thrombosen von 4,8% auf 1,0% (RR 0,23; 95% CI 0,12-0,43). Ohne solche Bandrekonstruktionen, gegebenenfalls aber mit Entfernung von Menisken oder freien Gelenkkörpern, findet sich kein Effekt (RR 1,00; 95% CI 0,37-2,67).⁵ Eine Reduktion von Lungenembolien ergibt sich in keiner der Analysen.²⁻⁵

Leitlinienempfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe bei **arthroskopischen Kniegelenkseingriffen** sind überwiegend älter und widersprüchlich.⁶ Heute gilt die Inzidenz symptomatischer Thromboembolien nach rein diagnostischen und minimal invasiven Arthroskopien als gering (venöse Thromboembolien < 0,5%; Lungenembolien < 0,1%) und die klinische Relevanz auch symptomatischer rein distaler Thrombosen als fraglich.⁷ Vor diesem Hintergrund empfiehlt das britische NICE aktuell nach Arthroskopien eine 14-tägige Prophylaxe mit fraktionierten Heparinen nur, wenn der Eingriff länger als 90 Minuten dauert oder „das Thromboembolierisiko das Blutungsrisiko übersteigt“.⁸ Auch zwei internationale Konsensus-Statements haben sich 2022 gegen eine generelle medikamentöse Prophylaxe und für ein Vorgehen entsprechend der individuellen Risikokonstellation ausgesprochen.^{9,10} Das eine Statement nutzt dabei ein strukturiertes Konsensusverfahren, um eingriffsspezifische Charakteristika zu ermitteln, die als ausreichendes Kriterium für eine Prophylaxe angesehen werden. Konsens wird nur für Eingriffs- oder Blutsperre (Tourniquet)-Zeiten über 90 Minuten, lange prä- und postoperative Immobilisierung und Rekonstruktion an mehreren Bändern oder Menisken erzielt. Bei Rekonstruktion nur eines Bandes oder Meniskus empfiehlt die Mehrheit eine Prophylaxe nur, wenn von Patientenseite bekannte individuelle Risiken wie Übergewicht, Rauchen, Alter über 45 Jahre, Einnahme oraler Kontrazeptiva, chronisch venöse Insuffizienz, Krebserkrankung oder venöse Thrombosen in der Eigen- sowie letztere in der Familienanamnese hinzukommen.⁹ Während ein Statement ASS in niedriger Dosierung (325 mg/Tag) zur Prophylaxe präferiert,⁹ tendiert das andere zu fraktionierten Heparinen.¹⁰ Verwertbare Empfehlungen zur Dauer finden sich bei beiden nicht.^{9,10}

Auch zur **Thromboembolieprophylaxe bei Immobilisation des Unterschenkels wegen eines Traumas** wie Sprunggelenksdistorsion oder Knöchelfraktur liegen mehrere systematische Übersichten vor. Ein Cochrane-Review schließt acht randomisierte Vergleiche fraktionierter Heparine gegenüber Placebo oder keiner Prophylaxe mit 3.680 Patienten ein. Die Gründe der Immobilisation sind auch in den Einzelstudien vielfältig wie Frakturen unterhalb des Knies, Bandläsionen und Achillessehnenrupturen, operativ oder konservativ versorgt. Die Prophylaxe erfolgt über zwei bis sechs Wochen. Durch Bildgebung diagnostizierte tiefe Venenthrombosen werden von 17,4% auf 8,7% reduziert (OR 0,45; 95% CI 0,33-0,61), symptomatische von 2,1% auf 0,9% (OR 0,40; 96% CI 0,21-0,76). Lungenembolien oder Todesfälle sind unter den Heparinen nicht seltener. Wie viele der symptomatischen Venenthrombosen distal lokalisiert sind, geht aus den Analysen nicht hervor.¹¹

Eine neuere Übersicht mit Netzwerk-Metaanalyse berücksichtigt 13 randomisierte Studien mit 6.857 Patienten, die fraktionierte Heparine mit Placebo oder keiner Prophylaxe

vergleichen sowie zwei Studien mit Fondaparinux (ARIXTRA, FONDAPARINUX BETA) und eine mit ASS.^{12,13} Asymptomatische, durch Bildgebungen am Studienende erfasste tiefe Venenthrombosen sind unter den fraktionierten Heparinen auch hier signifikant seltener (5,6% vs. 9,0%; OR 0,57; 95% CI 0,39-0,82), wobei distale asymptomatische Thrombosen etwa siebenfach häufiger sind als proximale. Die Inzidenz symptomatischer Thromboembolien ist insgesamt gering, unter fraktionierten Heparinen aber ebenfalls signifikant geringer (0,51% vs. 1,25%; OR 0,40, 95% CI 0,12-0,99), wobei unklar bleibt, wie viele rein distal lokalisiert sind. Auch Lungenembolien sind seltener (0,19% vs. 0,38%*; OR 0,17; 95% CI 0,01-0,88). Für Fondaparinux erscheinen die Ergebnisse numerisch günstiger, statistische Vergleiche werden aber nicht durchgeführt. Schwere Blutungen treten unter den Heparinen nicht häufiger auf als unter Placebo oder ohne Prophylaxe, Todesfälle im Zusammenhang mit Thromboembolien oder der Prophylaxe werden nicht beobachtet.^{12,13}

Eine weitere Netzwerk-Metaanalyse¹⁴ schließt zusätzlich die neuere Studie PRONOMOS¹⁵ ein, die über zwei Wochen bis zwei Monate Rivaroxaban mit dem fraktionierten Heparin Enoxaparin bei 3.604 Patienten mit „nicht-großen“ chirurgischen Eingriffen an der unteren Extremität vergleicht. Die Studie findet eine insgesamt niedrige Rate symptomatischer Thromboembolien, die aber dennoch unter Rivaroxaban grenzwertig signifikant geringer ist (0,2% vs. 0,6%; RR 0,28, 95% CI 0,08-1,00). PRONOMOS schließt allerdings (mehr als 50%) Patienten mit Bandrupturen am Knie, Tibiakopf- oder Patellafrakturen, Femurfrakturen, Kniegelenkersatz oder Hüftarthroskopien mit ein und bildet so nicht das typische Patientenkollektiv für eine Immobilisation des Unterschenkels ab. Die Reduktion symptomatischer venöser Thromboembolien unter fraktionierten Heparinen oder Fondaparinux im Vergleich zu Placebo oder keiner Prophylaxe weicht aber auch in der Netzwerk-Metaanalyse¹⁴ nur minimal von der in der vorgenannten^{12,13} ab. Indirekte statistische Vergleiche zwischen fraktionierten Heparinen, Fondaparinux und Rivaroxaban finden keinen Unterschied, numerisch scheint die Effektivität jedoch in dieser Reihenfolge zuzunehmen. Die Rate schwerer Blutungen ist sehr gering (< 0,1%) und unterscheidet sich untereinander und gegenüber den Kontrollen nicht. Die prophylaktische Wirksamkeit von ASS bewertet die Analyse als nicht gesichert.¹⁴

Die **Leitlinienempfehlungen** zur Thromboembolieprophylaxe bleiben auch bei **Immobilisation des Unterschenkels** wegen eines Traumas vage, betonen aber die heute geringe Inzidenz symptomatischer Thromboembolien und weisen auf die unklare Relevanz nur distal lokalisierter hin. Das NICE rät zu einer Prophylaxe mit fraktionierten Heparinen oder Fondaparinux über maximal sechs Wochen, wenn „das individuelle Thromboembolierisiko das Blutungsrisiko übersteigt“.⁸ Das internationale Konsensus-Statement thematisiert im Detail auch spezielle Läsionen wie Knöchelfrakturen, Fußfrakturen, Achillessehnenrupturen oder Arthrodesen.¹⁶ In Kenntnis auch des Cochrane-Reviews¹¹ und der Netzwerk-Metaanalyse^{12,13} spricht es sich ebenfalls nicht für eine generelle Prophylaxe aus, sondern empfiehlt ein an die individuelle Risikosituation angepasstes Vorgehen.¹⁶ Alle Empfehlungen und Statements betonen, dass neben den (oben genannten) patientenseitigen Risiken die zulässige Belastung der Extremität von Bedeutung ist: Einschränkungen um mehr als 50% werden als wesentlicher Risikofaktor für venöse Thromboembolien gesehen, unabhängig von der Art der Immobilisation (Gipsverband, Unterschenkel-Fußorthese, externe Fixierung).^{6,7,16,17} Prospektive Erhebungen ermitteln als weitere Risiken Achillessehnenrupturen, chirurgische Versorgung der Läsion und Knöchel-, Calcaneus- oder multiple Frakturen.^{18,19} Wenige Autoren sehen

* eigene Berechnung der Absolutwerte nach¹²

bei Achillessehnenrupturen generell eine Indikation zur Prophylaxe, unabhängig von einer chirurgischen oder konservativen Versorgung.¹⁷

Datenlage und Leitlinienempfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe nach Kniegelenksarthroskopien haben sich somit in den vergangenen Jahren **nicht wesentlich geändert**, ebenso wenig, trotz einzelner neuer Studien, die Empfehlungen bei Immobilisation des Unterschenkels: Eine generelle medikamentöse Prophylaxe wird überwiegend nicht empfohlen, solange keine Situation mit erhöhtem Thromboembolierisiko vorliegt. Wenn sie empfohlen wird, wird in den relevanten Leitlinien überwiegend zu fraktionierten Heparinen geraten, gelegentlich auch zu Fondaparinux. Neue orale Antikoagulantien wie Rivaroxaban werden dagegen nicht erwähnt – und sind zur Prophylaxe auch nur beim elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen.²⁰

Schwierig bleibt die **Einschätzung des individuellen Thromboembolierisikos**. Während patientenseitig die Risikofaktoren ausreichend bekannt sind (siehe oben), bereitet die Abschätzung des spezifischen Risikos durch die Arthroskopie oder Immobilisation mehr Probleme. Scores wären hier hilfreich und liegen zur Bestimmung des Thromboembolierisikos für medizinische und chirurgische Patienten allgemein auch zahlreich vor. Sie berücksichtigen jedoch überwiegend breite Kollektive, sind untereinander heterogen und scheinen prädiktiv nur von begrenztem Wert zu sein.²¹ Eine Arbeitsgruppe aus Leiden entwickelt zurzeit einen TRiP(cast)-Score^{22,23} zur Risikoabschätzung bei Unterschenkelimmobilisierung und einen L-TRiP(ascopy)-Score²⁴ für Kniegelenksarthroskopien. Beide berücksichtigen sowohl patientenspezifische als auch eingriffsspezifische Faktoren.²⁵ Vor allem der L-TRiP(ascopy)-Score muss noch validiert werden. Für den TRiP(cast)-Score liegen hierzu bereits interne²³ und erste externe Ergebnisse vor, die positiv ausfallen.²⁶ Aktuell prüft eine randomisierte Studie, ob die Anwendung des Scores zur Entscheidung über den Einsatz fraktionierter Heparine bei Unterschenkelimmobilisierung venöse Thromboembolien auch tatsächlich reduziert.²⁷ Unseres Erachtens ist genau solche Forschung zu Scores sinnvoll und zu begrüßen, insbesondere in diesem Fall, weil randomisierte Studien kaum für jede Risikosituation bei Unterschenkelimmobilisierung möglich sein dürften.

■ **2016 sahen wir im Allgemeinen keine Indikation für eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei Kniegelenksarthroskopien und Unterschenkelimmobilisierung, zum Beispiel nach Bandläsionen oder Knöchelfrakturen, damals unterstützt durch zwei große randomisierte Studien, die keinen Einfluss fraktionierter Heparine auf symptomatische venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien) nachweisen konnten.**

■ **Seither sind zur Thromboembolieprophylaxe bei Kniegelenksarthroskopien keine neuen randomisierten Studien erschienen, wohl aber mehrere systematische Übersichten mit Metaanalysen der bereits vorliegenden. Sie finden bei insgesamt niedriger Grundinzidenz keine Reduktion von Lungenembolien und proximalen symptomatischen venösen Thromboembolien, während distale Venenthrombosen, deren Relevanz jedoch strittig ist, um knapp 1% gemindert werden.**

■ **Subanalysen weisen darauf hin, dass bei arthroskopischen Eingriffen mit aufwendigen Rekonstruktionen von Bändern und Menisken eine Prophylaxe auch proximale Venenthrombosen und symptomatische Thromboembolien in relevantem Maß vermindern könnte.**

■ **Aktuelle Leitlinien und Konsensus-Statements empfehlen eine Prophylaxe mit fraktionierten Heparinen oder Fondaparinux (ARIXTRA u.a.) über 14 Tage nur, wenn die arthroskopischen Eingriffe länger als 90 Minuten dauern, mehrere Bänder und/oder Menisken rekonstruiert werden**

oder individuell ein Thromboembolierisiko vorliegt, welches das Blutungsrisiko übersteigt. In einem Statement wird ASS zur Prophylaxe präferiert, obwohl die Datenlage hierfür sehr begrenzt ist.

■ Spezielle Scores zur Abschätzung des individuellen Thromboembolierisiko bei arthroskopischen Eingriffen sind in Entwicklung.

■ Auch zur Thromboembolieprophylaxe bei Immobilisation des Unterschenkels wegen eines Traumas sind zuletzt mehrere neue systematische Übersichten mit Metaanalysen oder Netzwerk-Metaanalysen randomisierter Studien erschienen, teils mit Einbezug einzelner neuer Studien. Symptomatische Thromboembolien werden durch fraktionierte Heparine oder Fondaparinux um etwa 1% reduziert, wobei unklar ist, wie viele distal lokalisiert sind. Gemäß einer der Analysen werden auch Lungenembolien um knapp 0,2% vermindert.

■ Aktuelle Leitlinien und Konsensus-Statements empfehlen dennoch keine generelle Thromboembolieprophylaxe und betonen auch hier die individuelle Risikoeinschätzung. Neben patientenseitigen Risiken können vor allem Belastungseinschränkungen (um 50% oder mehr) im Rahmen der Unterschenkelimmobilisierung eine Prophylaxe über bis zu sechs Wochen begründen. Vereinzelt wird auch bei Achillessehnenrupturen zu einer Prophylaxe geraten.

■ Für Unterschenkelimmobilisierungen sind ebenfalls Scores, die zur Einschätzung des individuellen Thromboembolierisikos und als Entscheidungshilfe dienen sollen, in Entwicklung und teils schon validiert.

■ Weder bei Kniegelenksarthroskopien noch bei Unterschenkelimmobilisierungen beeinflusst eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe die Mortalität. Eine Zunahme schwerer Blutungen wird in den Studien nicht berichtet.

■ Neue orale Antikoagulanzen sind für beide Indikationen nicht zugelassen und werden auch in Leitlinien nicht empfohlen.

■ Unseres Erachtens ist eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe nach wie vor weder bei Kniegelenksarthroskopien noch bei Unterschenkelimmobilisierung generell zu empfehlen, sondern nur in Situationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko. Scores zur individuellen Risikoeinschätzung dürften künftig die Entscheidungen erleichtern.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- R 1 Van ADRIKEM, R.A. et al.: N. Engl. J. Med. 2017; **376**: 515-25
M 2 HUANG, H.F. et al.: Int. Orthop. 2019; **43**: 2303-8
M 3 PERROTTA, C. et al.: Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Juni 2021
M 4 ZHENG, G. et al.: J. Thromb. Thrombolysis 2018; **45**: 562-70
M 5 ZHU, J. et al.: Am. J. Sports Med. 2019; **47**: 1994-2002
6 FLEVAS, D.A. et al.: EFORT Open Rev. 2018; **3**: 136-48
7 KAHN, S.R. et al.: Res. Pract. Thromb. Haemost. 2020; **4**: 366-76
8 NICE: Venous thromboembolism in over 16s. Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism, NICE guideline NG89 (Volume 2), Stand Aug. 2019; <https://a-turl.de/24wx>
9 EASWARAN, R. et al.: Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2022; **30**: 3634-43
10 The ICM-VTE Sports Delegates: J. Bone Joint Surg. Am. 2022; **104** (Suppl. 1): 267-79
M 11 ZEE, A.A.G. et al.: Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Apr. 2017
M 12 HORNER, D. et al.: J. Thromb. Haemost. 2020; **18**: 422-38
13 PANDOR, A. et al.: Health Technol. Assess. 2019; **23** (63); <https://a-turl.de/8u7c>
M 14 DOUILLET, D. et al.: PLoS Med. 2022; **19**: e1004059 (18 Seiten)
R 15 SAMAMA, C.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2020; **382**: 1916-25
16 The ICM-VTE Foot & Ankle Delegates: J. Bone Joint Surg. Am. 2022; **104** (Suppl. 1): 163-75
M 17 CALDER, J.D.F. et al.: Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2016; **24**: 1409-20
18 NEMETH, B. et al.: Thromb. Haemost. 2019; **119**: 1508-16
19 GOUZOLIS, M.J. et al.: PLoS One 2022; **17**: e0276548 (12 Seiten)
20 Bayer: Fachinformation XARELTO 10 mg, Stand Dez. 2022
21 PANDOR, A. et al.: BMJ Open 2021; **11**: e045672 (33 Seiten)

- 22 NEMETH, B. et al.: PLoS Med. 2015; **12**: e1001899 (20 Seiten)
23 NEMETH, B. et al.: E. Clin. Med. 2020; **20**: 100270 (9 Seiten)
24 NEMETH, B. et al.: Thromb. Haemost. 2018; **118**: 1823-31
25 NEMETH, B. et al.: Thromb. Res. 2019; **174**: 62-75
26 HORNER, D. et al.: Emerg. Med. J. 2022; **39**: 263-4 (Abstr. 752); <https://a-turl.de/eidj>
R 27 DOUILLET, D. et al.: BMJ Open 2021; **11**: e045905 (8 Seiten)