

## **ASS zur Thromboseprophylaxe?**

Seit den 1970er Jahren wird eine medikamentöse Thromboseprophylaxe vor bzw. nach operativen Eingriffen durchgeführt.

Immer wieder wurde hier auch über den Einsatz von ASS nachgedacht – die Substanz ist preiswert und muss nicht injiziert werden.

Michael M. Kochen hat wiederholt im Rahmen seiner DEGAM-Benefits (wie sie vormals hießen...) auf entsprechende Studien hingewiesen.

### **Welche Alternativen zur üblichen Heparin-Prophylaxe gibt es?**

Da eine Heparin-Prophylaxe bei Knie-Arthroskopie und Unterschenkelgips keinen Vorteil hat (<https://tinyurl.com/jym2jcuc>), sprachen sich die DEGAM-Vertreter 2016 gegen entsprechende Empfehlungen in der – inzwischen abgelaufenen S3-Leitlinie Thromboseprophylaxe aus (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/003-001>) und legten Sondervoten ein.

Auch das zeitweilig regelmäßig praktizierte perioperative Heparin-Bridging bei mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patient\*innen mit Vorhofflimmern erwies sich als nicht sinnvoll (kein Vorteil gegenüber einer einfachen Unterbrechung der Warfarin-Behandlung) ([tinyurl.com/smht3y5s](https://tinyurl.com/smht3y5s)).

Für uns an eine Heparin-Prophylaxe gewöhnten Deutschen ungewöhnlich zu erfahren: in den USA war es durchaus nicht ungewöhnlich, den dort vorrangig verwendeten Vitamin-K-Antagonisten Warfarin zur Thromboseprophylaxe beispielsweise beim Hüftgelenkersatz zu verwenden. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2000 zeigte durchaus vergleichbare Ergebnisse zwischen Warfarin und niedermolekularem Heparin (LMWH) (Friedman B, Brookenthal K, Fitzgerald R, Williams S, Lonner J. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 2000; 82: 928-939).

Als dann die direkten oralen Antikoagulanzen in den Markt gedrängt wurden, untersuchte man natürlich auch deren Eignung zur Thromboseprophylaxe. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2013 fand im Vergleich zu LMWH vier Thrombosen weniger unter DOAK, allerdings auch zwei große Blutungsereignisse/1.000 Patient\*innen mehr - ein direkter Vergleich mit Warfarin wurde allerdings nicht durchgeführt (Adam S, McDuffie J, Lachiewicz P, Ortel T, Williams J. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip and knee replacement. Ann Intern Med 2013; 159: 275-284).

### **Können wir jetzt die preiswerte und zudem oral verfügbare Acetylsalicylsäure zur perioperativen Thromboseprophylaxe einsetzen? Was war bislang dazu bekannt?**

Ich habe mir die Mühe gemacht, bei Pubmed nach systematischen Reviews und Metaanalysen zum Vergleich von ASS mit Heparin bei der perioperativen Thromboseprophylaxe zu suchen.

- Der Siegeszug der DOAK bewirkte, dass eine Nicht-Unterlegenheits-Studie zum Einsatz von ASS vs. Dalteparin bei Hüft-Ersatz wegen Schwierigkeiten

bei der Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden musste. Es fanden sich nicht genügend Proband\*innen, die bereit waren, sich Dalteparin zu spritzen, wo es doch die oral verfügbaren DOAK gab. 778 Patient\*innen bekamen 10 Tage lang Dalteparin – und danach randomisiert vier Wochen lang ASS oder Heparin. ASS war in dieser Studie nicht unterlegen (symptomatische Thrombosen 0,3 vs. 1,3%, größere Blutungen 0,0 vs. 0,3%) – aber auch nicht überlegen (Anderson D, Dunbar M, Bohm E et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 2013; 158: 800-806).

- Drei Jahre später erschien ein systematischer Review zum Einsatz von ASS beim Knie- oder Hüft-Ersatz ([tinyurl.com/yj3hveza](http://tinyurl.com/yj3hveza)) – in 13 RCTs wurde kein signifikanter Unterschied zwischen ASS, LWMH, Warfarin und Dabigatran zur Thromboseprophylaxe gefunden.

Eine Netzwerk-Metaanalyse zu verschiedenen Formen der medikamentösen Thromboseprophylaxe bei Knie- und Hüftgelenksersatz aus dem Jahr 2017 ([tinyurl.com/dv963jex](http://tinyurl.com/dv963jex)) fand eine deutlich schwächere präventive Wirksamkeit gegen symptomatische Thrombosen von ASS im Vergleich zu LMWH (OR 2,04; 95%-CI 0,56-7,38 vs.); DOAK schnitten deutlich besser ab (OR 0,25; 95%-CI 0,13-0,47). Warfarin lag zwischen beiden (OR 1,44; 95%-CI 0,72-2,86). Nicht fatale Lungenembolien traten unter ASS deutlich häufiger (OR 3,97; 95%-CI 0,31-68,64), unter DOAK seltener auf (OR 0,50; 95%-CI 0,16-1,41). Warfarin lag auch hier zwischen beiden (OR 1,44; 95%-CI 0,29-6,65). Große Blutungen kamen unter ASS ähnlich häufig vor wie unter LMWH (OR 1,08; 95%-CI 0,47-2,42), unter DOAK um relativ 20% häufiger (OR 1,21; 95%-CI 0,79-1,90), auch Warfarin unterschied sich kaum von LMWH.

Die sehr großen Konfidenzintervalle in dieser Metaanalyse reflektieren teils nur niedrige Patient\*innen-Zahlen und stellen einen Unsicherheitsfaktor bei der Interpretation der Metaanalyse dar.

- Derselbe kanadische Autor, der im o.a. Vergleich zwischen Dalteparin und ASS bei Hüft-TEP keinen Unterschied gefunden hatte, führte im Jahr 2018 einen direkten Vergleich zwischen ASS und Rivaroxaban bei Knie- oder Hüftgelenksersatz durch. 3.424 Proband\*innen bekamen erst fünf Tage lang 10 mg Rivaroxaban, dann weitere neun (Knie-OP) bzw. 30 Tage (Hüftersatz) Rivaroxaban oder ASS 81 mg. Primärer Endpunkt waren symptomatische Thrombosen und relevante Blutungen nach 90 Tagen. Sowohl Thromboembolien (0,7 vs. 0,64%) als auch größere Blutungen fanden sich nicht signifikant häufiger unter ASS (0,29 vs. 0,47%,  $p=0,42$ ).
- Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 zu 13 RCTs mit 6.060 Patient\*innen zur Prophylaxe bei Hüft- und Kniegelenks-Ersatz ([tinyurl.com/mt6yxmm9](http://tinyurl.com/mt6yxmm9)) fand keinen signifikanten Unterschied zwischen ASS, LWMH, DOAK oder Warfarin hinsichtlich von Thrombosen (allerdings nicht nur symptomatische berechnet!) (RR 1,04; 95%-CI 0,72-1,51) und Lungenembolien (RR 1,01; 95%-CI 0,68-1,48). Auch hinsichtlich großer Blutungen, Wundhämatomen und Wundinfektionen gab es keinen Unterschied.

## Sollte man alle Patient\*innen perioperativ mit ASS versorgen?

Diese mögliche Schlussfolgerung erhielt mit einer letztes Jahr veröffentlichten cluster-randomisierten Untersuchung ([tinyurl.com/42ck58y8](https://tinyurl.com/42ck58y8)) einen Dämpfer: 9.711 Patient\*innen bekamen 100 mg ASS vs. 40 mg Enoxaparin zwei Wochen nach Knie- bzw. fünf Wochen nach Hüftersatz-OP. Es kam zu 256 symptomatischen Thrombosen und zu 79 Lungenembolien. Die entsprechenden Raten von 3,45 (ASS) vs. 1,82% (Enoxaparin) zeigten: ASS war nicht unterlegen.

## Gibt es noch aktuellere Untersuchungen?

Anfang des Jahres 2023 wurde im renommierten New England Journal of Medicine eine Studie veröffentlicht zum Einsatz von ASS vs. Enoxaparin bei einer operativen Versorgung von Frakturen der Arme und Beine– mit dem Ergebnis einer völligen Gleichwertigkeit beider präventiver Interventionen (O’Toole R, Stein D, O’Hara N et al. Aspirin or low-molecular-weight heparin für thromboprophylaxis after a fracture. Major Extremity Trauma Research Consortium (MTRC). N Engl J Med. 2023; 388: 208-213). Primärer Endpunkt war die Gesamtsterblichkeit nach 90 Tagen, sekundäre Endpunkte waren eine überlebte Lungenembolie, symptomatische Thrombosen und Blutungskomplikationen. 12.211 Patient\*innen mit Beinbruch zwischen Hüfte und Mittelfuß (62%), Armbruch zwischen Schulter und Handgelenk (12%) sowie Frakturen beider Extremitäten (20,5%) erhielten täglich 2x 81 mg ASS vs. 2x täglich 30 mg Enoxaparin. Nach 90 Tagen waren 0,78 vs. 0,73% der Patient\*innen verstorben, eine tiefe Venenthrombose hatten 2,51 vs. 1,71% (95%-CI 0,28-1,31); Lungenembolien gab es in beiden Gruppen bei 1,49%, Blutungsereignisse und andere UAW entschieden sich nicht signifikant.

## Wie können verschieden Studien zu derartig unterschiedlichen Resultaten kommen?

Hier hilft evtl. ein Blick auf die Patient\*innen-Charakteristika der verschiedenen Studien:

Erst- autor*in	Publikation (Jahr)	Eingriff	Alters- Schnitt (Jahre)	BMI Ø kg/m <sup>2</sup>	Raucher*inne n %	Thrombose- Anamnese %	Krebs- Anamnese %	Männer %
Ander- son	2013	Hüft- Ersatz	57,6 vs. 57,9	29,3 vs. 27,9	13,8 vs. 16,0	1,3 vs. 2,0	2,1 vs. 3,3%	60 vs. 53,3
Ander- son	2018	Hüft- oder Knie- Ersatz	62,9 vs. 62,7	31,1 vs. 31,0	9,5 vs. 9,1	2,2 vs. 2,6	2,5 vs. 2,2	47,1 vs. 48,6
Sidhu	2022	Hüft- oder Knie- Ersatz	67 vs. 68	30,5 vs. 30,6	k.A.	5,2 vs. 6,3	k.A.	43,5 vs. 42,9
O’ Toole	2023	OP Arm- oder Bein- bruch	44,6	23,6	34	0,7	2,5	62,2

Wir erkennen: Die Patient\*innen der australischen Arbeit (Sidhu 2022) waren deutlich älter und hatten häufiger eine Thrombose in der Anamnese. Bei der frisch im New England Journal publizierten Arbeit (O’Toole 2023) waren die

Patient\*innen mit 44,6 Jahren recht jung und hatten kaum Thrombosen in der Anamnese. In den beiden kanadischen Arbeiten (Anderson 2013 und 2018) hatten nur sehr wenige Patient\*innen geraucht und somit ein vergleichsweise niedriges Thromboserisiko mitgebracht.

### **Was können wir aus all den hier dargestellten Studien folgern?**

- Je jünger die operierten Patient\*innen sind, je weniger sie rauchen (und wenn sie keine Thrombose oder keine Krebserkrankung in der Anamnese haben), umso eher können wir ASS an Stelle von Heparin einsetzen.
- Vitamin-K-Antagonisten, die wegen Vorhofflimmerns eingesetzt werden, können in der Regel problemlos zur OP pausiert werden ohne Heparin-Bridging.
- Für Knie-Arthroskopien und für eine Unterschenkel-Immobilisierung wird kein Heparin benötigt, wenn nicht Hinweise für eine Thromboseanamnese bestehen

DOAK stellen ebenfalls eine Alternative zu Heparin perioperativ dar.

### Nachtrag zum letzten Beitrag (vom 14.1.2023) zum Thema Zoster-Impfung:

Der Hamburger Hausarzt Henning Harder wies mich auf einen Fehler in meiner Darstellung der Zusammenstellung des RKI zur Zoster-Impfung ([tinyurl.com/5crrafzh](https://tinyurl.com/5crrafzh)) hin: bei der Darstellung der Häufigkeit der Reduktion einer postzosterischen Neuralgie durch die Impfung (z.B. bei 50-59-Jährigen von 9 auf 0,6) handelt es sich nicht um eine Reduktion der Inzidenz (gerechnet auf 1.000 Patient\*innen), sondern um eine zeitabhängige Anhöhe (gerechnet auf 1.000 Patient\*innen-Jahre) – die Impf-Effektivität nimmt also im Lauf der Zeit zu. An meiner grundlegend eher skeptischen Einschätzung des Nutzens der Impfung bei Personen, die nicht immunsupprimiert sind, tut diese Korrektur aber keinen Abbruch.

Dr. med. Günther Egidi, Bremen

[guenther.egidi@posteo.de](mailto:guenther.egidi@posteo.de)