

S3-Leitlinie

Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)

Version vom 18. März 2009

mit eingearbeitetem Addendum vom 08. Mai 2010
zu den neuen Faktor Xa- und Thrombininhibitoren Rivaroxaban und Dabigatranetexilat

© DGGG 2016

INHALTSVERZEICHNIS

PRÄAMBEL	5
Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	5
Ziele der Leitlinie	6
1. METHODIK	7
Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	7
Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege (Evidenzbasierung)	8
Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung	14
Konsentierung von Qualitätszielen und Qualitätsindikatoren	15
Externe Begutachtung und Verabschiedung	16
Verbreitung, Implementierung und Evaluierung	16
Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte	17
Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	18
Addendum Mai 2010	18
2. ALLGEMEINE EMPFEHLUNGEN	21
2.1 NOTWENDIGKEIT DER VTE-PROPHYLAXE	21
2.2 BEDEUTUNG VON RISIKOFAKTOREN	23
2.3 PRINZIPIEN DER VTE-PROPHYLAXE	26
2.3.1 <i>Allgemeine Basismaßnahmen</i>	26
2.3.2 <i>Labordiagnostik zur Risikoeinschätzung</i>	26
2.3.3 <i>Einteilung in Risikogruppen</i>	27
2.3.4 <i>Umfang der VTE-Prophylaxe nach Risikogruppen</i>	29
2.4 PHYSIKALISCHE MAßNAHMEN ZUR VTE-PROPHYLAXE	30
2.4.1 <i>Physikalische Maßnahmen</i>	30
2.4.2 <i>Vena-cava-Filter</i>	32
2.5 MEDIKAMENTÖSE VTE-PROPHYLAXE	33
2.5.1 <i>Arzneimittel zur medikamentösen VTE-Prophylaxe</i>	33
2.5.2 <i>Heparine</i>	34
2.5.3 <i>Danaparoid</i>	35
2.5.4 <i>Faktor Xa-Inhibitoren</i>	35
2.5.5 <i>Thrombinhemmer</i>	36
2.5.6 <i>Vitamin K Antagonisten (Kumarine)</i>	37
2.6 NEBENWIRKUNGEN UND ANWENDUNGSEINSCHRÄNKUNGEN DER MEDIKAMENTÖSEN VTE- PROPHYLAXE	37
2.6.1 <i>Blutungskomplikationen bei medikamentöser VTE-Prophylaxe</i>	37
2.6.2 <i>Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)</i>	38
2.6.3 <i>Osteoporose / Osteopenie</i>	40
2.7 BEGINN UND DAUER DER MEDIKAMENTÖSEN VTE-PROPHYLAXE	40
2.7.1 <i>Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe</i>	40
2.7.2 <i>Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe</i>	40
2.8 MEDIKAMENTÖSE VTE-PROPHYLAXE UND RÜCKENMARKNAHE ANÄSTHESIE	41
3. SPEZIELLE EMPFEHLUNGEN	44
3.1 OPERATIVE MEDIZIN	44
3.1.1 <i>Eingriffe im Kopf- und Halsbereich</i>	44
3.1.2 <i>Neurochirurgische Eingriffe</i>	44
3.1.3 <i>Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe</i>	47
Herz- und thoraxchirurgische Eingriffe	47
Gefäßchirurgische Eingriffe	49
3.1.4 <i>Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich</i>	50
Allgemein- und Viszeralchirurgie („General Surgery“)	51

Gefäßchirurgische Eingriffe im Bauch-Beckenbereich	53
Gynäkologie: Eingriffe im Bauch-Beckenbereich	53
Urologie: Eingriffe im Bauch-Beckenbereich	54
3.1.5 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität	55
3.1.6 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität	55
Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien	55
Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien	58
Immobilisation an der unteren Extremität und Eingriffe an Sprunggelenk oder Fuß	60
Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität	63
3.1.7 Operationen und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen	64
Elektive Eingriffe an der Wirbelsäule	64
Wirbelsäulenverletzungen	65
Polytrauma	66
Beckenfrakturen	68
Verbrennungen	69
3.2 INNERE MEDIZIN/NEUROLOGIE	71
3.2.1 Akute internistische Erkrankungen	71
3.2.2 Maligne Erkrankungen (nicht-operative Behandlung)	72
3.2.3 Schlaganfall	73
3.3 INTENSIVMEDIZIN	75
3.4 GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE	77
Geburtshilfe	77
Gynäkologische Eingriffe	82
3.5 PÄDIATRIE UND NEONATOLOGIE	84
3.6 UROLOGIE	85
3.7 BESONDERHEITEN DER VTE-PROPHYLAXE IN DER AMBULANTEN MEDIZIN	87
3.8 AUFKLÄRUNG DES PATIENTEN ZUR VTE-PROPHYLAXE	90
3.9 QUALITÄTSZIELE UND KLINISCHE MESSGRÖßEN (QUALITÄTSINDIKATOREN)	91
4. EVIDENZTABELLEN ZUM SPEZIELLEN TEIL	96
4.1 OPERATIVE MEDIZIN/TRAUMA	96
4.1.1 Eingriffe im Kopf- und Halsbereich	96
4.1.2 Neurochirurgische Eingriffe	96
4.1.3 Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe	97
4.1.4 Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich	99
4.1.5 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität	103
4.1.6 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität	103
Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik	103
Kniegelenkendoprothetik	109
Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt	111
Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität	113
Immobilisation an der unteren Extremität	114
4.1.7 Eingriffe und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen	115
Eingriffe an der Wirbelsäule	115
Verletzungen an der Wirbelsäule	116
Polytrauma	117
4.2 INNERE MEDIZIN/NEUROLOGIE	119
4.2.1 Akute internistische Erkrankungen	119
4.2.2 Maligne Erkrankungen (nicht-operative Therapie)	121
4.2.3 Schlaganfall	121

4.3	INTENSIVMEDIZIN	122
4.4	GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE	123
4.5	PÄDIATRIE UND NEONATOLOGIE	125
4.6	UROLOGIE.....	125
4.7	EVIDENZTABELLEN ADDENDUM	127
5.	LITERATURVERZEICHNIS	128
6.	ANHANG.....	157
	ERKLÄRUNGEN DER AUTOREN ÜBER VERBINDUNGEN ZU INDUSTRIEUNTERNEHMEN (DARLEGUNG POTENZIELLER INTERESSENSKONFLIKTE)	157

Abgelaufen © DGGG 2016

Präambel

27 medizinische Fachgesellschaften und Organisationen haben sich zusammengefunden, um die früheren Empfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe zu aktualisieren und in einer gemeinsamen „S3-Leitlinie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien“ zusammenzufassen. Ziel war, evidenzbasierte und praxistaugliche Empfehlungen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) zu entwickeln.

Im Rahmen einer internationalen Querschnittsstudie wurde die Leitlinienkonformität von Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe gemäß der Vorgaben der amerikanischen evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen [203] bei hospitalisierten Patienten untersucht [102]. Verbesserungspotentiale ergaben sich, auch in Deutschland, vor allem in Hinblick auf den angemessenen Einsatz physikalischer Maßnahmen bei Patienten mit hohem VTE-Risiko und gleichzeitig bestehenden Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe sowie für die Versorgung internistischer/neurologischer Patienten mit mittlerem und/oder hohem VTE-Risiko [102]. Für den ambulanten Versorgungsbereich liegen bisher keine aussagekräftigen Daten zur Frage der Leitlinienkonformität der VTE-Prophylaxe vor.

Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Die Leitlinie besteht aus folgenden Dokumenten:

- **Langversion** mit Empfehlungstexten und der diesen zugrunde liegenden wissenschaftlichen Evidenz, Hintergrundinformationen, ausführlichem Bericht zur Methodik (**Leitlinienreport**) sowie Dokumentationshilfen für die Qualitätssicherung,
- **Kurzversion** mit den wichtigsten Empfehlungen und Tabellen in Kurzform

Beide Dokumente sind im Internet frei verfügbar (<http://awmf-leitlinien.de>, Registernummer 003/001).

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten jeglichen Alters der operativen und nichtoperativen Medizin, die bedingt durch ihre Erkrankung oder eine Intervention ein Risiko für VTE haben. Auch die Besonderheiten in der Schwangerschaft und im Wochenbett werden in der Leitlinie berücksichtigt. Die Leitlinie ist **nicht** anwendbar für den Bereich der Akuttherapie von Krankheitsbildern, bei denen eine Thrombosierung oder Embolisierung bereits eingetreten ist, für Fragen des therapeutischen, nicht prophylaktischen Einsatzes von Antikoagulantien oder Bereiche, in denen andere Formen der Antikoagulation oder Lyse im Vordergrund stehen (z.B. initiale Therapie des akuten Myokardinfarkt, der akuten Lungenembolie, der zerebralen Ischämie, etc.). Die sogenannte überbrückende oder Bridging-Antikoagulation bei Patienten, die auf Vitamin-K-Antagonisten eingestellt sind, diese aber wegen eines Eingriffs unterbrechen müssen, ist ebenfalls nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Zum Adressatenkreis der Leitlinie gehören alle in konservativen und operativen Fachgebieten tätigen Ärzte im ambulanten und stationären Versorgungsbereich, Rehabilitations- und Allgemeinmediziner. Die Leitlinie richtet sich aber auch an interessierte Patienten mit dem Ziel, den Kenntnisstand über effektive Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe zu verbessern und den Betroffenen eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Dies soll durch eine laienverständliche Version (Patientenversion) unterstützt werden.

Sämtliche Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Was im juristischen Sinne den ärztlichen Standard in der konkreten Behandlung eines Patienten darstellt, kann nur im Einzelfall entschieden werden.

Ziele der Leitlinie

Das Ziel der Leitlinie ist, eine möglichst effektive Prophylaxe venöser Thromboembolien zu empfehlen. Die medizinische Effektivität eines Verfahrens wird bestimmt durch die Balance aus positiven Effekten (insbesondere Vermeidung thromboembolischer Komplikationen) und negativen Effekten (insbesondere Blutungskomplikationen oder therapieinduzierte Thrombozytopenien). Aspekte der Effizienz und Ökonomie wurden mitberücksichtigt, waren aber nie primär entscheidungsbestimmend. Auch organisatorische und juristische Aspekte werden mitbetrachtet.

Die Leitlinie nimmt insbesondere zu folgenden Fragen Stellung:

- Welche Risikofaktoren für venöse Thromboembolien sind relevant in Hinblick auf die Notwendigkeit prophylaktischer Maßnahmen?
- Ist vor Indikationsstellung zu einer medikamentösen VTE-Prophylaxe eine laboranalytische Diagnostik sinnvoll?
- Welche Patienten profitieren von einer VTE-Prophylaxe?
- Welche Methoden der VTE-Prophylaxe sind auf der Basis angemessener Daten zu Nutzen und Risiken zu empfehlen?
- Welchen Stellenwert haben physikalische thrombosehemmende Maßnahmen im Vergleich zu medikamentösen Maßnahmen?
- Über welchen Zeitraum sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden?
- Wie ist bei Verdacht auf Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) vorzugehen?
- Gibt es Besonderheiten der Durchführung der VTE-Prophylaxe in unterschiedlichen Versorgungsbereichen (ambulant/stationär/fachspezifisch)?
- Welche Messgrößen/Qualitätsindikatoren sind geeignet für die Beurteilung der Angemessenheit der medikamentösen VTE-Prophylaxe?

1. Methodik

Der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie ging die Verabschiedung von Handlungsempfehlungen durch Expertengruppen voraus (S1-Leitlinien, publiziert 1997). Diese wurden von einer interdisziplinären, konsensusbasierten Leitlinie abgelöst (S2-Leitlinie, publiziert 2003, AWMF-Registernummer 003/001). Nach den Vorgaben für eine S3-Leitlinie gemäß der AWMF-Klassifikation wurden die bisherigen Leitlinienempfehlungen zwischen Oktober 2005 und Dezember 2008 auf der Basis systematischer Literaturrecherchen und -bewertungen überprüft und vollständig überarbeitet. Grundlage dieses Prozesses war das Regelwerk der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>) sowie die im Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung von AWMF und ÄZQ (DELBI, <http://www.delbi.de>) formulierten Anforderungen.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Organisation der Leitlinienentwicklung übernahmen:

Prof. Dr. A. Encke, Frankfurt/Main (Koordinator)

PD Dr. I. Kopp, Marburg (Koordination, Moderation, Leitliniensekretariat)

PD Dr. S. Sauerland, Köln (Methodische Begleitung, Evidenzrecherche und –bewertung)

Die Leitliniengruppe wurde von den Koordinatoren einberufen. Gemäß den AWMF-Vorgaben wurde sie multidisziplinär und für den Adressatenkreis repräsentativ zusammengesetzt. Primär wurden die 21 bereits bei der Entwicklung der S2-Leitlinie beteiligten und mitherausgebenden Fachgesellschaften und Organisationen angesprochen, 6 wurden neu hinzugezogen. Die Vorstände der Fachgesellschaften und Organisationen nominierten Experten zur inhaltlichen Arbeit an der Leitlinie und bestätigten schriftlich deren Stimmrecht für die Konsentierung der Leitlinieninhalte (Mandat). Das Projekt wurde im Oktober 2005 über das Anmelderegister der AWMF im Internet (www.awmf-leitlinien.de, AWMF-Registernummer 003/001) öffentlich ausgeschrieben, um interessierten Gruppen eine Beteiligung und/oder Kommentierung zu ermöglichen. Zur Beratung in juristischen Fragen wurde Prof. Dr. Dr. K. Ulsenheimer, München, als externer Experte in die Leitliniengruppe berufen. Im Rahmen einer ersten Konsensuskonferenz im Januar 2006 wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Entwicklung der S3-Leitlinie durch die Leitliniengruppe geprüft. Ein Nachbenennungsverfahren wurde als nicht erforderlich angesehen.

Auf Vorschlag der Koordinatoren wurde eine Steuergruppe etabliert. Die Aufgaben der Steuergruppe umfassten die Gewährleistung der Umsetzung der methodischen Vorgaben für Leitlinien der Stufe 3, die Leitung themenspezifischer Arbeitsgruppen, die Unterstützung der inhaltlichen Arbeit der Experten, die Zusammenführung und redaktionelle Bearbeitung der von den Experten in Arbeitsgruppen vorbereiteten Textentwürfe und die Vorbereitung von Beschlussvorlagen im Rahmen der Teilschritte zur Konsentierung und Verabschiedung der Leitlinieninhalte.

Eine Übersicht der Zusammensetzung der Leitliniengruppe ist in Tabelle I dargestellt.

Beteiligte Fachgesellschaften / Organisationen	Vertreter / Experte
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie	Prof. Dr. N. Senninger
Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie	Prof. Dr. K. M. Stürmer, Prof. Dr. C. Waydhas*
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie	Prof. Dr. L. Swoboda, Dr. S. Eggeling
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie	Dr. H. Weber
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie	PD Dr. F.-C. Rieß
Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie	Prof. Dr. P. Kujath
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie	Dr. A. Heger
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	Prof. Dr. U. Nowak-Göttl
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie	Prof. Dr. R. Krauspe*, Dr. R. Pauschert
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen	Prof. Dr. P. M. Vogt
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	Prof. Dr. S. Haas*
Deutsche Gesellschaft für Anesthesiologie und Intensivmedizin	Prof. Dr. H. Van Aken, PD Dr. W. Gogarten
Deutsche Gesellschaft für Angiologie	Prof. Dr. S. Schellong
Deutsche Gesellschaft für Phlebologie	Dr. H. Gerlach
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	Prof. Dr. M. W. Beckmann*
Deutsche Gesellschaft für Urologie	Prof. Dr. P. Walz
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie	PD Dr. K. Schwerdtfeger
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	Prof. Dr. Dr. W. Wagner
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie	Prof. Dr. F. Bootz
Deutsche Dermatologische Gesellschaft	Prof. Dr. E. Rabe
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	Prof. Dr. H. Riess*
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Prof. Dr. V. Hach-Wunderle*
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Prof. Dr. H. C. Diener
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	Prof. Dr. C. Bode
Berufsverband der Deutschen Chirurgen	Prof. Dr. J. Kussmann*
Gemeinschaft Fachärztlicher Berufsverbände	Prof. Dr. A. Encke*
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin	Prof. Dr. H.-H. Abholz
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (externe Begutachtung)	Prof. Dr. H. Heidrich, Prof. Dr. A. Greinacher
Methodiker (Literaturrecherche und -Bewertung)	PD Dr. S. Sauerland*
Juristische Beratung	RA Prof. Dr. Dr. K. Uisenheimer
AWMF	Prof. Dr. I. Kopp*

Tabelle 1: Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Liste der beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen sowie ihrer für die Leitlinie nominierten Experten;
* = Mitglied der Steuergruppe

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege (Evidenzbasierung)

Nach den AWMF-Vorgaben für eine S3-Leitlinie wurden auf Basis der S2-Leitlinie klinische

Fragestellungen und Suchbegriffe formuliert und im Rahmen eines Delphiverfahrens mit der Leitliniengruppe konsentiert. Auf der Grundlage dieser Fragestellungen wurden gezielte Literaturrecherchen und -bewertungen durchgeführt.

Zunächst erfolgte eine systematische Recherche nach internationalen Leitlinien in der Datenbank des Guidelines International Network (<http://g-i-n.net>; Zeitpunkt: 31.03.2006, Suchbegriff: „thrombo\$“, Einschränkungen: Publikation/Aktualisierung 2001-2006, deutsch- oder englischsprachig). Die Auswahl möglicher Referenzleitlinien erfolgte auf der Grundlage der im Instrument DELBI zusammengefassten methodischen Qualitätskriterien. Besonderer Wert wurde dabei auf eine systematische Entwicklung und nachvollziehbare Evidenzbasierung der abgegebenen Empfehlungen gelegt (DELBI-Domäne 3). Die klinischen Fragestellungen der Leitliniengruppe wurden für einen Abgleich der Inhalte und Ergebnisse der eigenen Primärliteraturrecherche synoptisch den Empfehlungen und Stellungnahmen folgender Referenzleitlinien gegenübergestellt (einsehbar über das Leitliniensekretariat):

- US-National Guideline Clearinghouse: Prevention of venous thromboembolism. Seventh ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians. Chest 2004, 126: 338-400 [203] (Zitat hervorgehoben als „ACCP 2004“)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network: Prophylaxis of Venous Thromboembolism - A national clinical guideline. SIGN Pub. Nr.62.; Edinburgh, Scotland.; October 2002. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign62.pdf> [509] (Zitat hervorgehoben als „SIGN 2002“)
- C. M. Samama, P. Albaladejo, D. Benhamou, M. Bertin-Maghit, N. Bruder, J. D. Doublet, S. Laversin, S. Leclerc, E. Marret, P. Mismetti, E. Samain, A. Steib: Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. (SFAR) European Journal of Anaesthesiology 2006; 23: 95-116 [492] (Zitat hervorgehoben als „SFAR 2006“)

Zusätzlich wurden folgende, bis August 2008 erschienene Leitlinien berücksichtigt (S.9):

- American College of Chest Physicians: Prevention of venous thromboembolism. Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008, 133(Suppl.): 381s-453s (Zitat hervorgehoben als „ACCP 2008“) [199]
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Venous thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. National Collaborating Centre for Acute Care; London, England, April 2007 [404] <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11006> (Zitat als „NICE 2007“)
- 2. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. Anästhesie und Intensivmedizin 2007;48:S109-S124 [213] <http://www.awmf-leitlinien.de>, Registernummer 001/005 (Zitat als „DGAI 2007“).
- American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer. J Clin Oncol 2007;25:5490-5505. [364] <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/25/34/5490.pdf> (Zitat als „ASCO 2007“)
- American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Obstet Gynecol 2007; 111. 429-440 [14] (Zitat als „ACOG 2007“)
- Brain Trauma Foundation: Guidelines for the management of severe traumatic brain

injury. V. Deep vein thrombosis prophylaxis. J Neurotrauma 2007; 24 Suppl 1: S32-S36- [72]

- Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), Guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. Surg Endosc 2007; 21: 1007-1009 [526]
- European Society of Cardiologists (ESC) Guidelines on the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2007; 28: 230 -268 [566] (Zitat als „ESC 2007“)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG Guideline No. 37, Thromboprophylaxis during Pregnancy, Labor and after Vaginal Delivery. http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Thromboprophylaxis_no037.pdf;2004. [488]

Die systematische Recherche nach Primärliteratur erfolgte gemäß der in Tabelle II angegebenen Strategie.

Suchstrategie in PubMed	Treffermenge
"Thrombosis/prevention, and control"[MeSH] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) NOT ("retinal vein occlusion"[MeSH] OR "portal vein"[MeSH]) AND "humans"[MeSH Terms]	1571
("venous thrombosis/etiology"[MeSH] OR "venous thrombosis/epidemiology"[MeSH]) AND ("cohort studies"[MeSH] OR "case-control studies"[MeSH]) AND ("relative risk"[TW] OR "odds ratio"[TW] OR "hazard ratio"[TW] OR "RR"[TW] OR "OR"[TW] OR "HR"[TW]) NOT ("retinal vein occlusion"[MeSH] OR "portal vein"[MeSH]) AND "humans"[MeSH Terms]	1759

Tabelle II: Literatursuchen entsprechend dem Stand vom 09. Januar 2008.
(Insgesamt 91 Treffer ergeben sich in der Schnittmenge beider Suchen.)

Die Literatursuche in Medline wurde letztmalig Anfang 2008 aktualisiert und eine zeitliche Einschränkung in die Vergangenheit wurde nicht vorgenommen, so dass die dort erfassten Literaturquellen komplett gesichtet sind. Bei den Literatursuchen wurden Schlagworte ("MeSH") gegenüber Freitextworten bevorzugt.

Nach analogen Kriterien erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten in der Cochrane-Library zum Thema [203, 509]. Sprachliche Einschränkungen bei der Literaturauswahl wurden nicht gemacht. Sofern bei einer fremdsprachigen Arbeit allein das englischsprachige Abstract in die Bewertung einging, ist dies gesondert vermerkt.

Als Grundlage der Evidenzdarlegung für die Kernaussagen wurde die Evidenzklassifizierung des Oxford Centre of Evidence-based Medicine (Version: Mai 2001) verwendet. Sichtung der Abstracts und Datenextraktion erfolgten durch zwei Personen. Zu Therapiefragen wurden primär randomisiert-kontrollierte Studien (RCT, Evidenzlevel 1b) herangezogen. Sofern die Anzahl der RCTs groß war, wurden systematische Literaturübersichten oder Meta-Analysen von RCTs als Datengrundlage verwendet (Evidenzlevel 1a, hohe methodische Qualität und Homogenität vorausgesetzt). Zu nicht-therapeutischen Fragen (z.B. Risikofaktoren, diagnostische Verfahren) wurde auch auf vergleichende Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien zurückgegriffen. Auch wenn eine Studie bisher nur in Abstract-Form publiziert vorlag, wurden die Ergebnisse berücksichtigt, sofern die

Abstract-Publikation aus den Jahren 2003 bis 2008 stammte und für die Leitlinie sehr große inhaltliche Bedeutung hat. Solche Abstracts wurden aber gesondert gekennzeichnet und nicht in die Evidenztabelle aufgenommen. Bei Doppelpublikationen wurde die jeweils umfassendere Publikation in die Bewertung aufgenommen.

Es erfolgte eine Qualitätsbewertung der RCTs hinsichtlich der drei von Jadad [276] vorgeschlagenen Kriterien: a) Enthält die Studie eine adäquate Beschreibung einer verdeckten Randomisation ("concealment of allocation")? b) Ist die Studie hinsichtlich der wesentlichen Zielkriterien verblindet? c) Wurden bei den Nachuntersuchungen alle verfügbaren Patienten in der ursprünglich zurandomisierten Gruppe ausgewertet ("intention-to-treat analysis", ITT), und fehlen nicht mehr als 10% der Patienten in der primären Analyse? Auch wenn eine Studie Patienten wegen Non-Compliance mit der Therapie von der Analyse ausschloss oder sich die Rate der Studienabbrücker zwischen beiden Gruppen signifikant unterschied, wurde diese Studie bezüglich des ITT-Prinzips als negativ bewertet. In den Tabellen sind die drei Kriterien Randomisation, Verblindung und ITT-Analyse für die RCT durch Plus- oder Minuszeichen dargestellt. So steht beispielsweise das Kürzel RCT+++ für eine in allen drei Kriterien gute Studie. Eine zusätzliche Hervorhebung der jeweils in den Studien als primär definierten Endpunktvariable erwies sich als nicht durchführbar, da in der Mehrzahl der Studien hierzu keine genauen Angaben vorlagen [58].

Auch alle systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen wurden hinsichtlich ihrer methodischen Güte geprüft; eine entsprechende Diskussion findet sich in den Hintergrundtexten der Leitlinie oder den Evidenztabelle.

Zwar sind phlebographisch oder dopplersonographisch nachgewiesene Venenthrombosen nicht notwendigerweise von klinischer Bedeutung, sie können aber als valider Surrogatparameter gewertet werden [527]. In klinischen Studien, in denen mit Phlebographie oder Dopplersonographie gezielt nach tiefen Venenthrombosen (TVT) gesucht wird, werden Patienten mit nachgewiesener TVT meist antikoaguliert, so dass sie den Endpunkt einer klinischen TVT dann meist nicht mehr erreichen können. Dies kann in Studien zu einer artifiziellen Absenkung der klinischen TVT-Raten führen. In der Gesamtschau der klinischen Daten ergibt sich aber eine enge Korrelation zwischen den Raten asymptomatischer distaler TVT, asymptomatischer proximaler TVT, symptomatischer TVT, symptomatischer Lungenembolien und tödlicher Lungenembolien [478].

In der Bewertung der Studienergebnisse wurden daher die Zielkriterien in der Reihenfolge Mortalität, Lungenembolie, Blutung und TVT betrachtet. Soweit möglich und sinnvoll wurde bei der Erfassung von TVT zwischen symptomatischen und asymptomatischen Thrombosen unterschieden. Dabei wurde in den Evidenztabelle differenziert dargestellt, welche diagnostischen Verfahren zum Nachweis einer VTE eingesetzt wurden: Phlebographie (TVT_{phleb.}), Doppler-/Duplex- oder Kompressions-Sonographie (TVT_{doppler}, TVT_{duplex} oder TVT_{kompress}), Szintigraphie (TVT_{szint.}), oder Kombinationen aus Such- und Bestätigungsdiagnostik (z.B. TVT_{thermo.+phleb.}). Sofern in einer Studie zwei diagnostische Verfahren alternativ eingesetzt wurden, ist dies durch einen Schrägstrich markiert (z.B. TVT_{phleb./doppler}). Studien, in denen kein adäquates diagnostisches Verfahren zum Nachweis einer TVT und/oder Lungenembolie oder zur Objektivierung einer Verdachtsdiagnose eingesetzt wurde, wurden ausgeschlossen (siehe hierzu die Leitlinie „Diagnostik und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie“ [133]). Dies bedeutete, dass Studien mit einem nicht bildgebenden sonographischen (CW-Doppler), plethysmographischen oder laborchemischen TVT-Screening ohne weitere Bestätigungsdiagnostik nicht berücksichtigt wurden. Bei Studien zu Eingriffen an der unteren Extremität wurde eine TVT-Diagnostik allein mittels Radio-Fibrinogen-Aufnahme-Test RFUT als unzuverlässig erachtet und verworfen, sofern keine Bestätigungsdiagnostik mittels Phlebographie erfolgte (= TVT_{RFUT+phleb.}). Ebenso wurden reine Dosisfindungsstudien

sowie Studien mit in Deutschland aktuell (d.h. Januar 2008) nicht zugelassenen Medikamenten ausgeschlossen.

Bei der Darstellung von Blutungskomplikationen wurde den Definitionen der Studienautoren gefolgt, auch wenn diese naturgemäß sehr uneinheitlich sind. Zwar wäre auch hier die Eingrenzung allein auf klinisch relevante, z.B. therapiebedürftige, Blutungskomplikationen sinnvoll, die Seltenheit dieses Ereignisses lässt diese Einschränkung aber nur im Einzelfall zu. In den Evidenztabelle wurde die statistische Signifikanz angegeben, da sich dies als einfacher gegenüber der Darstellung von Konfidenzintervallen erwies.

Die thematische Einordnung einer Studie in die Evidenztabelle richtete sich nach der Erkrankung, an der die Mehrzahl der Studienpatienten (>80%) litten. Weitere Diagnosegruppen wurden nur aufgeführt, wenn ihr Anteil am Gesamtstudienkollektiv mehr als 5% betrug. Studien mit gemischten Patientenkollektiven wurden ggf. an zwei Stellen in den Evidenztabelle aufgeführt. Studien mit drei oder mehr Therapiearmen wurden - soweit möglich und sinnvoll - mit allen Therapiearmen separat dargestellt. Zum Teil wurden auch diese Studien mehrfach in den Tabellen aufgeführt. Sofern die Kontrollgruppe einer Studie eine Prophylaxemaßnahme erhielt, die heute als unzureichend wirksam belegt ist, wurde diese Studie so eingeordnet, als enthalte sie einen Vergleich gegenüber keiner Prophylaxe. Bei den Prozentangaben sind nur dann Nachkommastellen angegeben, wenn die Patientenzahl der Studie über 100 lag. Tabelle III gibt eine Übersicht über alle zu den spezifischen Erkrankungen oder Operationen erstellten Evidenztabelle.

Klinisches Gebiet	Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe	Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe	Heparine (NMH oder UFH) vs. keine Prophylaxe	NMH vs. UFH	Andere Arten der medikamentösen Prophylaxe (außer Heparine)	Sonstige Vergleiche (insbes. zur Dauer der Prophylaxe)
Operative Medizin / Trauma						
Eingriffe im Kopf-/Halsbereich	Tabelle 1	Tabelle 2	Tabelle 3	Tabelle 4	-	-
Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe	Tabelle 5	-	Tabelle 6	Tabelle 7	-	Tabelle 8
Eingriffe und Verletzungen an der oberen Extremität	-	-	-	-	-	-
Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich	Tabelle 9	Tabelle 10	Tabelle 11 Tabelle 12	Tabelle 13	Tabelle 14	Tabelle 15 Tabelle 16
Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen	Tabelle 17	Tabelle 18	Tabelle 19	Tabelle 20	Tabelle 21 Tabelle 22 Tabelle 23 Tabelle A1	Tabelle 24 Tabelle 25
Kniegelenkendoprothetik, kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien	Tabelle 26	Tabelle 27	Tabelle 28	Tabelle 29	Tabelle 30 Tabelle A2	Tabelle 31
Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt	Tabelle 32	Tabelle 33	Tabelle 34	Tabelle 35	Tabelle 36 Tabelle 37	Tabelle 38
Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität	-	-	Tabelle 39	-	-	Tabelle 40
Immobilisation an der unteren Extremität	-	-	Tabelle 41	-	-	Tabelle 42
Eingriffe an der Wirbelsäule Verletzungen der Wirbelsäule Polytrauma / Verbrennung	Tabelle 43 Tabelle 47 Tabelle 50	- - Tabelle 51	Tabelle 44 Tabelle 48 Tabelle 52	Tabelle 45 Tabelle 49 Tabelle 53	- - -	Tabelle 46 - -
Innere Medizin / Neurologie						
Akute internistische Erkrankung	Tabelle 54	-	Tabelle 55	Tabelle 56	Tabelle 57	Tabelle 58
Maligne Erkrankung	-	-	Tabelle 59	-	-	-
Schlaganfall / Lähmung	Tabelle 60	Tabelle 61	Tabelle 62	Tabelle 63	Tabelle 64 Tabelle 65	-
Intensivmedizin						
	-	-	Tabelle 66	-	-	-
Geburtshilfe / Gynäkologie						
Geburtshilfe	-	-	-	-	-	-
Gynäkologische Eingriffe	Tabelle 67	Tabelle 68	Tabelle 69	Tabelle 70	-	-
Kaiserschnitt	-	-	Tabelle 71	-	-	-
Pädiatrie / Neonatologie						
	-	-	-	-	-	-
Urologie						
	-	Tabelle 72	Tabelle 73 Tabelle 74	-	-	-

Tabelle III: Übersicht über die Evidenztabelle zur VTE-Prophylaxe (A1, A2: Addendum 2010)

Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung

Der Text der Leitlinie wurde auf der Basis der Synopse internationaler Leitlinienempfehlungen und der Ergebnisse der eigenen Literaturrecherche und –bewertung revidiert [314]. Bei der Darstellung der Inhalte wurde zwischen Kernaussagen/Schlüsselempfehlungen (fett geschrieben, im Textkasten), deren Herleitung (Fließtext, Quellenangaben) und der Darstellung der Primärliteratur (Evidenztabelle) unterschieden.

Bei den Empfehlungen wird zwischen drei Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Qualität bzw. Härte durch die Formulierung ("soll", "sollte", "kann") und Pfeilsymbole ausgedrückt wird. Empfehlungen *gegen* eine Intervention werden entsprechend sprachlich ausgedrückt bei Verwendung der gleichen Symbole. In der Regel bestimmt die Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) den Empfehlungsgrad. D.h. eine Empfehlung auf Basis einer mittleren Evidenzstärke ist in der Regel mit einem mittleren Empfehlungsgrad verknüpft (Tabelle IV):

Studienqualität	Evidenzstärke	Empfehlung	Beschreibung	Symbol
Systematische Übersichtsarbeit (Meta-Analyse) oder RCT (Therapie) oder Kohortenstudien (Risikofaktoren, Diagnostik) von hoher Qualität	hoch	"soll"	Starke Empfehlung	↑↑
RCT oder Kohortenstudien von eingeschränkter Qualität	mäßig	"sollte"	Empfehlung	↑
RCT oder Kohortenstudien von schlechter Qualität, alle anderen Studiendesigns, Expertenmeinung	schwach	"kann"	Empfehlung offen	↔

Tabelle IV: Graduierung der Evidenz- und Empfehlungsstärke

Bei der Festlegung dieser Empfehlungsgrade im formalen Konsensusverfahren wurden neben der Güte der zugrundeliegenden Evidenz auch die Direktheit/externe Validität und Homogenität der Gesamtevidenz, die Nutzen-Risiko-Abwägung, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Umsetzbarkeit in der Versorgungsrealität und ethische Verpflichtungen mitbetrachtet [25, 113].

Bei der Diskussion der Empfehlungen wurden zu einer klinischen Situation (z.B. gynäkologische Eingriffe) auch stets andere Situationen mit vergleichbarem VTE-Risiko (z.B. abdominalchirurgische Eingriffe) mitbetrachtet, um die Studienevidenz in der Gesamtschau betrachten zu können ("Prinzip der übertragbaren Evidenz").

Auf Grund der genannten Konsensusaspekte wurde in Einzelfällen eine Auf- oder Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzstärke vorgenommen. Die jeweiligen Begründungen für solche Abweichungen sind dem Hintergrundtext zu den Empfehlungen zu entnehmen.

Eine erste Fassung der vorliegenden Leitlinie wurde im Rahmen eines ersten formalen Konsensusverfahrens (Nominaler Gruppenprozess, nach [61]) im Januar 2006 diskutiert und ein Nachbearbeitungsbedarf bezüglich der Literaturlaufbereitung festgestellt. Nach Fertigstellung der Evidenztabelle erfolgte die Verabschiedung der Kernaussagen und Empfehlungen durch die Leitliniengruppe in einem zweiten Verfahren im Januar 2008.

Der Ablauf der Konsensusverfahren erfolgte in 6 Schritten:

- Stille Durchsicht des Leitlinienmanuskripts (Gesamtentwurf);

- Gelegenheit zu Notizen zu den Kernaussagen, Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge aller Teilnehmer zu allen Aussagen und Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung; Projektion per Beamer;
- Vorherabstimmung aller Empfehlungen und Empfehlungsgrade sowie der genannten Alternativen;
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein Konsens erzielt werden konnte;
- Endgültige Abstimmung.

Die meisten Empfehlungen wurden im "starken Konsens" (Zustimmung von > 95% der Teilnehmer) oder im Konsens (Zustimmung von > 75% der Teilnehmer) verabschiedet. Für Bereiche, in denen kein Konsens erzielt werden konnte, sind die unterschiedlichen Positionen im Kapiteltext dargelegt. Die Abstimmungs- und Ergebnisprotokolle der Sitzungen können über das Leitliniensekretariat angefordert und eingesehen werden.

Konsentierung von Qualitätszielen und Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren liefern Informationen zur Akzeptanz und Umsetzung der Leitlinie in Klinik und Praxis und zur Auswirkung der Leitlinienanwendung auf die Versorgungsqualität. Ihre Erfassung dient der Identifikation von Verbesserungspotentialen sowohl für die Patientenversorgung als auch für die Fortschreibung der Leitlinie. Die Erarbeitung der Qualitätsindikatoren umfasste:

- Die einfache Ableitung von Qualitätsindikatoren aus den verabschiedeten Leitlinienempfehlungen mit Eingrenzung auf Empfehlungen, die starken Konsens ($\geq 95\%$ Zustimmung) und einen hohen Empfehlungsgrad ($\uparrow\uparrow$) erzielten als Vorschlagsliste (51 mögliche Indikatoren)
- Ergänzung der Liste durch bereits publizierte Qualitätsindikatoren (n=7) gemäß einer Recherche folgender Datenbanken (Stand: Januar 2008):
 - OECD Health Care Quality Indicators Project (<http://www.oecd.org/health/hcqi>) [382]
 - National Quality Measures Clearinghouse (<http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/>)
- Die Priorisierung von Qualitätsindikatoren unter den Aspekten Validität, Machbarkeit und Konsentierung durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im Delphiverfahren.

Die Priorisierung erfolgte nach der sog. RAND/UCLA-Methode [296]. Dabei wurden die möglichen Qualitätsindikatoren bewertet bezüglich der Kriterien „Validität“ und „Machbarkeit“, jeweils mit 1 bis 9 Punkten, wobei die höchste Punktzahl (9) „höchst valide bzw. machbar“ und die niedrigste Punktzahl (1), „ganz und gar nicht valide bzw. machbar“ bedeutete. Die beiden Kriterien wurden durch folgende Charakteristika definiert:

- Validität (nach RAND-UCLA):
 - Der QI, bzw. die ihm zugrundeliegende Empfehlung wird von einer ausreichenden wissenschaftlichen Evidenz oder ausreichendem professionellen Konsens unterstützt,
 - Patienten, die so wie vom QI spezifiziert behandelt werden, erfahren erkennbaren gesundheitlichen Nutzen,
 - Auf der Basis der professionellen Erfahrungen der Bewerter kann konstatiert werden, dass solche Leistungserbringer als hoch-qualitativ angesehen werden, die signifikant öfter die QI befolgen,

- Der Großteil der Faktoren, die die Ausprägung des QI determinieren, ist unter der Kontrolle der Leistungserbringer (oder unter deren Einfluss)
- Machbarkeit (nach RAND-UCLA):
 - Die Informationen, die notwendig sind, um die Ausprägung eines QI zu messen, sind hochwahrscheinlich in einer typischen Krankenakte aufzufinden,
 - Schätzungen der Ausprägung eines QI auf der Basis von Krankenaktendaten sind hochwahrscheinlich reliabel und unverzerrt,
 - Das Fehlen der Dokumentation relevanter Daten zum QI ist selber ein Zeichen für schlechte Qualität.

Die Abstimmung erfolgte schriftlich in einem zweistufigen Delphiverfahren (s.u.). Ergebnisse der ersten Delphirunde wurden quantitativ ausgewertet und den Teilnehmern zurückgespiegelt. Als vorläufig akzeptiert wurden diejenigen Indikatoren gewertet, die von den Teilnehmern hinsichtlich beider Kriterien (Validität und Machbarkeit) im Median mit 7 oder höher bewertet wurden (n= 33). In der zweiten Runde erfolgte die Konsentierung der so eingegrenzten Liste. Aufgenommen wurden schliesslich die Indikatoren, die einen starken Konsens erzielten (n=21). Auch die Protokolle dieses Verfahrens können über das Leitliniensekretariat angefordert und eingesehen werden.

Die priorisierten und konsentierten Qualitätsindikatoren sind im Kapitel 3.9 aufgeführt und werden zum Einsatz in Pilotprojekten im Rahmen der externen, vergleichenden Qualitätssicherung und des internen Qualitätsmanagements empfohlen (siehe Abschnitt 3.9). Eine vollständige Überprüfung der methodischen Güte der hierzu als geeignet beurteilten QI kann erst erfolgen, wenn Daten aus einer Pilotanwendung vorliegen [35].

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die endgültige Abstimmung des Gesamtmanuskripts einschließlich der vorgeschlagenen Qualitätsindikatoren durch die Leitliniengruppe erfolgte im Rahmen eines zweistufigen Delphiverfahrens. Im Rahmen der ersten Delphirunde wurden strukturierte Fragebögen versandt und die Rückmeldungen quantitativ ausgewertet. Empfehlungen, die starken Konsens oder Konsens erzielten und Qualitätsindikatoren, die im Median ≥ 7 bewertet wurden, wurden in den präfinalen Leitlinienentwurf aufgenommen. Die Beschlussfassung über die Berücksichtigung begründeter Änderungswünsche erfolgte im Rahmen einer Telefonkonferenz der Steuergruppe. Nach der ersten Delphirunde wurde der präfinale Leitlinienentwurf der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur externen Begutachtung vorgelegt und zur finalen Abstimmung an alle Mitglieder der Leitliniengruppe versandt.¹ Die Beschlussfassung über die Berücksichtigung der Kommentare aus dieser zweiten Delphirunde erfolgte in einer abschliessenden Sitzung der Steuergruppe. Im Falle von Zurückweisungen wurden entsprechende Begründungen dokumentiert. Das Protokoll dieses schriftlichen Verfahrens kann ebenfalls über das Leitliniensekretariat eingesehen werden. Abschliessend wurde die Leitlinie formal durch die Vorstände der mitherausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen verabschiedet und autorisiert.

Verbreitung, Implementierung und Evaluierung

Die S3-Leitlinie „Venöse Thromboembolieprophylaxe“ wird als Langversion einschliesslich Leitlinienreport, Kurzversion und Patientenversion kostenfrei über die Internetseite der

¹ An dieser Stelle sei den Gutachtern Prof. Dr. Heidrich und Prof. Dr. Greinacher sehr gedankt für die hilfreichen Kommentare zur Version vom 18.03.2009 .

AWMF zur Verfügung gestellt (siehe Abschnitt „Anwendungshinweise“. Darüber hinaus wird sie in folgenden Formaten publiziert:

- Langversion als Supplement einer Zeitschrift mit Peer-review-Verfahren (VASA)
- Kurzversion im Deutschen Ärzteblatt
- Kurzversion fachspezifisch in den entsprechenden Organen der Fachgesellschaften
- Kurzversion in englischer Sprache im Internet (Guidelines International Network, GIN, www.g-i-n.net)
- Praxishilfe zur VTE-Risikoeinschätzung (Kitteltaschenformat)

Geplant ist auch die Publikation einer kurzgefassten Patientenversion. Sonderformate sind Bestandteil der Implementierungsstrategie. Es wird explizit angeregt, die Leitlinie unter Bezugnahme auf die genannten Publikationen in die Praxis zu überführen. Hierzu sind z.B. zu empfehlen:

- Ausarbeitung und Verabschiedung eines lokalen Protokolls zur VTE-Prophylaxe
- Einbindung der Leitlinienempfehlungen in einrichtungsinterne Behandlungspfade
- Schulungen zum angemessenen Einsatz von physikalischen Maßnahmen wie Medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen
- Erinnerungshilfen (fachspezifische Kitteltaschenformate, elektronische Reminder im Krankenhaus- oder Praxisinformationssystem)
- Berücksichtigung der Leitlinie in lokalen Patienteninformationen/Broschüren

Die Verbreitung und Implementierung wird von der Leitliniensteuergruppe aktiv unterstützt durch:

- Pressemeldung an den Informationsdienst Wissenschaft (idw-online.de)
- Vorstellung der Leitlinie im Rahmen der Fachkongresse der beteiligten Gesellschaften/Organisationen
- Unterstützung der Erstellung von Materialien für die kontinuierliche Fort- und Weiterbildung (CME-Beiträge entsprechend der Anforderungen der Landesärztekammern)

Mit diesen Empfehlungen wird eine Verknüpfung der Leitlinie mit zertifizierten Fortbildungsmaßnahmen und Qualitätsmanagementsystemen angestrebt.

Die begleitende Evaluierung der Leitlinienimplementierung ist ein wichtiges Anliegen. Die Evaluierung ist an den Zielen der Leitlinie auszurichten. Darüber hinaus werden in der Leitlinie Qualitätsindikatoren als geeignete Messgrößen vorgeschlagen (siehe hierzu den Abschnitt 3.9). Deren praktische Erprobung im Rahmen von Pilotprojekten im Rahmen der externen, vergleichenden Qualitätssicherung, der Qualitätsberichte von Versorgungseinrichtungen und der Versorgungsforschung wird empfohlen.

Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit.

Die AWMF stellte Fördermittel in Höhe von 30.000 Euro aus ihrem Leitlinienfond für externe methodische Unterstützung (Literaturrecherche und -bewertung, Erstellung der Evidenztabellen, Unterstützung bei der Manuskripterstellung) sowie Mittel für die Planung und Durchführung der Konsensuskonferenzen (Saalmieten, Technik, Imbiss) und im Rahmen von Redaktionssitzungen angefallene Reisekosten zur Verfügung. Die im Rahmen des Konsensusverfahrens und von Steuergruppentreffen angefallenen Reisekosten

für die Teilnehmer wurden von den jeweils entsendenden Fachgesellschaften/Organisationen übernommen. Alle Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien erstattet. Dem Institut für Allgemeinmedizin der Johann-Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main ist zu danken für die kostenfreie Überlassung von Räumlichkeiten und Technik für die Arbeitstreffen der Leitliniensteuergruppe.

Alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz legten potenzielle Interessenkonflikte schriftlich offen (siehe Anhang) um der Gefahr von Verzerrungen entgegenzutreten.

Den Autoren und Teilnehmern am Konsensusverfahren ist sehr zu danken für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie wird laufend aktualisiert. Spätestens im **Herbst 2013 erfolgt eine vollständige Revision**. Verantwortlich für das Aktualisierungsverfahren sind die Koordinatoren. Neu erscheinende wissenschaftliche Erkenntnisse werden von der Leitliniengruppe beobachtet und sich hieraus ergebende **zwischenzeitliche Neuerungen/Korrekturen als Addendum** publiziert (Internetversion, Fachzeitschriften). Gültig ist nur die jeweils neueste Version gemäß dem AWMF-Register. Kommentierungen und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gerichtet werden.

Addendum Mai 2010

Neu erschienene wissenschaftliche Erkenntnisse und die Marktzulassung der Faktor Xa- und Thrombininhibitoren Rivaroxaban und Dabigatranetexilat gaben Anlass, ein Addendum zur Beschreibung und Bewertung dieser Substanzen zu verfassen.

Die Textabschnitte des Addendums betreffen die Leitlinienkapitel 2.5-2.8 sowie 3.1.6. Evidenztabelle des Addendums (A1, A2) sind dem Kapitel 4 hinzugefügt (4.7), die eingeschlossene Literatur dem Kapitel 5 [a1-a15].

Die Recherche wissenschaftlicher Belege erfolgte in PubMed nach folgender Strategie:

Thrombosis/prevention and control"[MeSH] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) NOT ("retinal vein occlusion"[MeSH] OR "portal vein"[MeSH]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("2008/01/09"[EDAT] : "3000"[EDAT]).

Die Recherche ergab am 25.03.2010 173 Treffer, ausgewählt und hinsichtlich ihrer methodischen Güte geprüft wurden 13 Publikationen [a1-a13], die für die neuen Substanzen als zulassungsrelevant eingeschätzt wurden. Die Ergebnisse wurden in Evidenztabelle zusammengefasst (Tabelle A1, Tabelle A2). Zusätzlich wurden folgende Technologiebewertungen berücksichtigt:

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. NICE technology appraisal guidance 157, Issue Date September 2008. Verfügbar: www.nice.org.uk/TA157 (Zugriff am 24.03.2010) [a14]
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. NICE technology appraisal guidance 170, Issue Date April 2009. Verfügbar: www.nice.org.uk/TA170 (Zugriff am 24.03.2010) [a15].

Die Textabschnitte des Addendums wurden auf Basis dieser Quellen formuliert. Die

Graduierung der Empfehlungen erfolgte analog der vorgeschriebenen Vorgehensweise. Die Abstimmung durch die Leitliniengruppe erfolgte im Rahmen eines Delphiverfahrens. Die ergänzten Empfehlungen wurden im "starken Konsens" verabschiedet. Auf eine externe Begutachtung für das addendum wurde verzichtet. Die Abstimmungsprotokolle können über das Leitliniensekretariat angefordert und eingesehen werden. Die Leitliniengruppe nahm für die Erstellung des Addendums keinerlei finanzielle Zuwendungen in Anspruch.

Abgelaufen © DGGG 2016

ACCP	American College of Chest Physicians	NMH	niedermolekulares Heparin
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin	NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspintomographie)
ASCO	American Society of Clinical Oncology	NPV	Negative predictive value (negativ prädiktiver Wert)
ASS	Acetylsalicylsäure	ns	nicht signifikant
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development
aXaU	anti-factor X-activated Units (anti-Faktor-Xa Einheiten)	OP	Operation
Chir.	Chirurgie, chirurgisch	OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	Pat.	Patienten
CVI	Chronische venöse Insuffizienz	pleth	plethysmographisch
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument	p.o.	per os
DHE	Dihydroergotamin	PPV	Positive predictive value (positiv prädiktiver Wert)
duplex	duplexsonographisch	pRCT	pseudorandomized controlled trial
et al.	et alii (und andere)	RAND /UCLA	Research and Development Corporation / University of California, Los Angeles
ESC	European Society of Cardiology	RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	RCT-studien	randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie), Plural: RCTs
INR	International Normalized Ratio	RFUT	radio-fibrinogen uptake test (Radio-Fibrinogen-Aufnahme-Test)
IPD	Individuelle Patienten-Daten	RR	Relatives Risiko
IPK	Intermittierende pneumatische Kompression (engl. IPC, Intermittent Pneumatic Compression)	s.c.	subkutan
ISS	Injury Severity Score	Sens.	Sensitivität
ITT	Intention-to-treat	SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
IU	International Unit	SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
i.v.	intravenös	sono	sonographisch (nicht näher spezifiziert)
k.A.	keine Angaben	Spez.	Spezifität
KG	Krankengymnastik	Thx	Thorax
KI	Konfidenzintervall	TVT	Tiefe Venenthrombose
kompress	kompressionssongraphisch	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
LE	Lungenembolie	UFH	Unfraktioniertes Heparin
LL	Leitlinie	Visz.	Viszeral
MeSH	Medical Subject Heading	VKA	Vitamin K-Antagonisten
MTPS	medizinischer Thromboseprophylaxestumpf	VTE	venöse Thromboembolie
MW	Mittelwert		
NICE	National Institutes for Health and Clinical Excellence (England)		

Tabelle V: Abkürzungsverzeichnis

2. Allgemeine Empfehlungen

2.1 Notwendigkeit der VTE-Prophylaxe

Bei allen Patienten mit operativen Eingriffen, Verletzungen oder akuten Erkrankungen soll das Risiko venöser Thromboembolien bedacht werden. ↑↑

Die Indikationsstellung zur VTE-Prophylaxe soll individuell und risikoadaptiert erfolgen. ↑↑

In der Allgemeinbevölkerung liegt die jährliche Inzidenz symptomatischer TVT bei 90 bis 130 auf 100.000 Einwohner (Tabelle VI). Dies entspricht im Mittel 0,1% und variiert in Abhängigkeit von Definition, Alters- und Geschlechtsverteilung, ethnischer Zugehörigkeit und dem Vorhandensein variabler Risikofaktoren.

Autor, Jahr	Studienkollektiv	Studiendesign	Ergebnis
Glynn et al., 2007 [174]	39876 Frauen (>45 J.)	Randomisierte, kontrollierte Studie	Jährliche TVT/LE-Rate gesamt 0,12%
Naess et al., 2007 [402]	94194 erwachsene Norweger	Populationsbasierte, retrospektive Kohortenstudie	Jährliche TVT-Rate gesamt 0,093%, jährliche LE-Rate gesamt 0,050%
White et al., 2005 [597]	23,3 Mio. erwachsene Kalifornier, davon 55% Kaukasier	Populationsbasierte, retrospektive Kohortenstudie	Jährliche standardisierte TVT-Rate insgesamt 0,093%, für Kaukasier 0,103%
Oger et al., 2000 [421]	342000 erwachsene Franzosen	Populationsbasierte, retrospektive Kohortenstudie	Jährliche TVT/LE-Rate gesamt 0,124%
Silverstein et al., 1998 [521]	106470 erwachsene Amerikaner, Zeitraum 1966 bis 1990	Populationsbasierte, retrospektive Kohortenstudie	Jährliche standardisierte TVT/LE-Rate gesamt 0,117%
Nordström et al., 1992 [410]	366 Schweden, Zeitraum 1987	Populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie	TVT-Rate gesamt 0,16%
Anderson et al., 1991 [19]	379953 Amerikaner (Massachusetts), Zeitraum 1985 bis 1986	Populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie	Jährliche TVT/LE-Rate gesamt 0,107%

Tabelle VI: Inzidenz von symptomatischen tiefen Venenthrombosen in der Allgemeinbevölkerung

* ohne relevanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen

Dieser Basisinzidenz in der Normalbevölkerung stehen deutlich höhere TVT-Raten bei Krankenhauspatienten gegenüber [540]. Hierbei variiert die Häufigkeit extrem. In Tabelle VII sind die mit einem objektiven Diagnoseverfahren (Radiofibrinogentest, Phlebographie) ermittelten Thrombosehäufigkeiten für Patienten der Inneren Medizin, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Urologie, Gynäkologie und der Unfall- und orthopädischen Chirurgie ohne VTE-Prophylaxe dargestellt.

Patientengruppe	Prävalenz von TVT
Innere Medizin	10 bis 20%
Allgemeinchirurgie	15 bis 40%
Große gynäkologische Eingriffe	15 bis 40%
Große urologische Eingriffe	15 bis 40%
Neurochirurgie	15 bis 40%
Schlaganfall	20 bis 50%
Hüft- oder Kniegelenkersatz	40 bis 60%
Hüftfrakturen	40 bis 60%
Multiples Trauma	40 bis 80%
Rückenmarkverletzung	60 bis 80%
Intensivmedizin	10 bis 80%

Tabelle VII: Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen (Gesamtraten symptomatischer und asymptomatischer) in der operativen und konservativen Medizin ohne Prophylaxe (nach ACCP 2004 [203], ACCP 2008 [199])

Die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe ergibt sich aus den Daten dieser Studien, die die Häufigkeiten von tiefen Beinvenenthrombosen bei diesen Patientenpopulationen ohne VTE-Prophylaxe nachgewiesen haben (Tabelle VII).

Die klinische Diagnose einer sich anbahnenden VTE ist im Einzelfall nicht möglich. Dies erklärt sich aus dem Umstand, dass eine beginnende Thrombose noch keine entzündlich-schmerzhafteste Reaktion der Gefäßwand oder eine fassbare venöse Abflussstörung bewirkt. Andererseits ist zu diesem Zeitpunkt das Risiko einer Lungenembolie durch die Ablösung von sehr lockeren Gerinnseln am größten.

Da bisher kein verlässlicher Test zur Ermittlung eines individuellen Thromboserisikos zur Verfügung steht, die asymptotische Thrombose dennoch zur Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms führen kann und die weit überwiegende Zahl tödlicher Lungenembolien ohne klinische Ankündigung auftritt, erscheint nur eine generelle Thromboembolieprophylaxe in Risikosituationen sinnvoll.

Die Indikationsstellung und Wahl der Prophylaxeform erfolgen so individuell wie möglich und risikoadaptiert. Dabei werden Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Thromboembolierisiko unterschieden. Das individuelle Thromboserisiko setzt sich aus eingriffsbedingten (expositionellen) und patienteneigenen (dispositionellen) Risikofaktoren zusammen (siehe Kapitel 2.2).

2.2 Bedeutung von Risikofaktoren

Das individuelle Risiko setzt sich aus expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren zusammen.

Das expositionelle Risiko ist durch Art und Umfang eines operativen Eingriffs oder Traumas bzw. einer akuten Erkrankung mit Immobilisation charakterisiert. Das dispositionelle Risiko umfasst angeborene und erworbene personenbezogene Faktoren.

Beide Aspekte sollen bei der Einschätzung des individuellen VTE-Risikos berücksichtigt werden. ↑↑

Die verschiedenen Risikofaktoren für die Entstehung einer Thromboembolie können in die Kategorien der expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren eingeteilt werden. Das *Gesamtrisiko* für eine Thrombose ergibt sich aus der *Kombination* von Risikofaktoren dieser beiden Kategorien.

Bei chirurgischen Patienten ist das expositionelle VTE-Risiko durch Art und Umfang des operativen Eingriffes bzw. einer Verletzung geprägt. Das expositionelle VTE-Risiko internistischer Patienten ist durch die zugrunde liegende Erkrankung charakterisiert. Bei allen Patienten kann das Risiko durch eine Immobilisation erhöht werden (siehe Abschnitt 3 der Leitlinie, Spezielle Empfehlungen).

Neben dem expositionellen Risiko sind die dispositionellen Risikofaktoren des Patienten bei der Indikationsstellung prophylaktischer Maßnahmen zu berücksichtigen. Eine Übersicht relevanter dispositioneller Risikofaktoren findet sich in Tabelle VIII.

Besonders wichtig sind die Erhebung und klinische Beurteilung der Anamnese bezüglich früher aufgetretener venöser Thromboembolien in der eigenen oder familiären Vorgeschichte. Bei positiver Anamnese sollte ein erhöhtes dispositionelles Risiko vermutet und im Einzelfall eine laboranalytische Abklärung einer Hämostasestörung erwogen werden.

Risikofaktor	Relative Bedeutung	Studien an konservativen Patienten	Studien an chirurgischen Patienten	Studien an Allgemeinbevölkerung
Frühere TVT/LE	hoch	[11, 448, 567, 588]	[151, 179, 344]	[422, 553]
Thrombophile Hämostasedefekte **	artspezifisch gering bis hoch	[64, 111, 353]	[356, 361, 553, 580]	[30, 162, 273, 347, 353, 471, 522, 553, 608]
Maligne Erkrankung***	mittel bis hoch *	[64, 65, 217, 245, 448, 567, 612]	[179, 286, 298]	[99, 217, 246, 422]
Höheres Lebensalter (über 60 J., Risikozunahme mit dem Alter)	mittel *	[11, 245, 567, 588]	[200, 298, 361, 515, 594, 596, 601]	[99, 246, 422]
VTE bei Verwandten 1. Grades	mittel	Kann als Hinweis auf thrombophile Hämostasedefekte anamnestisch hilfreich sein [52, 112, 416, 529, 571].		
Chronische Herzinsuffizienz, Herzinfarkt ***	mittel *	[217, 245, 567, 588]	[194, 298, 344]	[99, 217, 246, 258, 344, 496]
Übergewicht (BMI >30 kg/m ²)	mittel *	[1, 353, 539]	[85, 151, 361, 371, 475, 539, 594]	[1, 165, 215, 233, 278, 519, 553]
Akute Infektionen/entzündliche Erkrankungen mit Immobilisation ***	mittel *	[11]	[194]	-
Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen (zur Kontrazeption, in der Postmenopause, zur Tumorbehandlung)	substanzspezifisch gering bis hoch	[1, 353]	[141]	[1, 116, 141, 221, 255, 278, 353, 519, 553]
Schwangerschaft und Postpartalperiode	gering	[448]	-	[244, 496]
Nephrotisches Syndrom	gering	[120, 293, 369]	[120]	-
Stark ausgeprägte Varikosis	gering	[121, 448, 588]	[298, 344, 507, 547]	[246, 422]

Tabelle VIII: Dispositionelle Risikofaktoren, geordnet nach relativer Bedeutung.
Für die mit * gekennzeichneten Assoziationen ließen sich stetige Risikowirkungsbeziehungen ermitteln.

** z.B. Antiphospholipidsyndrom, Antithrombin-, Protein-C oder -S Mangel, APC-Resistenz / Faktor-V-Leiden-Mutation, thrombophiler Prothrombinpolymorphismus, u.a.

*** Diese dispositionellen Risikofaktoren können auch als expositionelle Risikofaktoren auftreten bzw. angesehen werden.

Die verschiedenen thrombophilen Hämostasedefekte bedingen eine große Spannweite verschiedener Risikoerhöhungen. Antithrombin-, Protein-C- oder -S-Mangel und APC-Resistenz erhöhen das Risiko für VTE-Komplikationen jeweils etwa um das 8- bis 15-fache [51, 325]. Etwas weniger stark erhöhte Risiken ließen sich für den thrombophilen Prothrombinpolymorphismus (speziell G20210A) und die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation nachweisen [122], die aber in der Bevölkerung häufiger vorhanden sind. Eine aktuelle und sehr detaillierte Meta-Analyse zur Bedeutung der einzelnen thrombophilen Hämostasedefekte findet sich bei Wu et al., 2006 [609]. Dort wird auch begründet, warum ein routinemäßiges Screening aller Patienten auf thrombophile Hämostasedefekte nicht sinnvoll ist.

Nikotinabusus wurde in einigen Studien als Risikofaktor beschrieben [116, 123, 167, 217, 219, 236, 343, 357, 551, 557], kann aber insgesamt wohl nicht als relevantes Risiko angesehen werden [361, 371, 513]. Auch zum Einfluss des Geschlechts gibt es widersprüchliche Studienergebnisse [99, 298, 567, 594], so dass dieser Faktor nicht als Risikofaktor mitbetrachtet werden muss.

In der Schwangerschaft liegt dagegen ein leicht erhöhtes Basisrisiko (0,2%) thromboembolischer Ereignisse im Vergleich zur gleichaltrigen Allgemeinbevölkerungsgruppe vor. Dies ist überwiegend auf den veränderten hormonellen Status der Schwangeren sowie in der späteren Schwangerschaft auf den Kompressionseffekt des Uterus auf die großen Beckengefäße zurückzuführen und in allen Trimenen gleich verteilt. Vor der Schwangerschaft bestehende thrombophile Faktoren sowie erst in der Schwangerschaft hinzutretende thrombophile Faktoren erhöhen das individuelle Risiko thromboembolischer Ereignisse in der Schwangerschaft und im Wochenbett.

Die in Tabelle VIII dargestellten dispositionellen Risikofaktoren sind für die individuelle Einschätzung des VTE-Risikos der Schwangeren und der sich daraus ableitenden Prophylaxe von großer Bedeutung [121, 484]. Die individuelle Risikokonstellation für die Schwangere kann sich bei mehreren (> 2) Niedrigrisikofaktoren [488] von einem niedrigen in einen mittleren oder höheren Bereich verschieben. Eine Entbindung per Kaiserschnitt erhöht das Risiko eines VTE-Ereignisses um den Faktor 5 im Vergleich zur vaginalen Entbindung [357, 523] (siehe Kapitel 2.3.3, zu weitergehenden Informationen hinsichtlich Schwangerschaft und Wochenbett siehe auch Kapitel 3.4).

Welchen Einfluss einzelne oder die Summation von Risikofaktoren auf das Gesamtrisiko einer VTE haben, kann aktuell anhand der Datenlage nicht geklärt werden. Bei allen in der Tabelle zitierten Studien handelt es sich um Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien mit meist multivariater Adjustierung. Lediglich zur Hormontherapie liegen RCTs vor.

Unklar ist die Datenlage zur Frage, ob das Auftreten einer Thrombose unter oraler Antikonzeption als niedriges Risiko für das Auftreten einer Thrombose in der Schwangerschaft gewertet werden kann und somit in dieser Situation eine Prophylaxe erfolgen muss. Hier bedarf es einer individuellen Entscheidung unter Berücksichtigung weiterer thrombophiler Faktoren (z.B. Adipositas, Immobilität, Infektion).

2.3 Prinzipien der VTE-Prophylaxe

2.3.1 Allgemeine Basismaßnahmen

Allgemeine Basismaßnahmen sind Frühmobilisation, Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen. Diese sollten regelmäßig bei allen Patienten zur Anwendung kommen. ↑

Die Basismaßnahmen gelten als allgemein wirksamer Bestandteil einer VTE-Prophylaxe. Sie sollten möglichst routinemäßig bei jedem Patienten zur Anwendung kommen. Dazu gehören Frühmobilisation, Bewegungsübungen unter Anleitung / Begleitung und die Aufforderung zur Durchführung von Eigenübungen wie Fußwippen. Die genannten Maßnahmen wirken sich positiv auf Bewegungsapparat, Herz-/Kreislaufsystem und Atmung aus. Darüber hinaus ist auf eine adäquate Hydrierung des Patienten zu achten (SIGN 2002 [509]).

Neben diesen Basismaßnahmen werden individuell und risikoadaptiert spezielle physikalische und/ oder medikamentöse Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe eingesetzt (siehe Kapitel 2.4, 2.5).

2.3.2 Labordiagnostik zur Risikoeinschätzung

Präoperative Laboruntersuchungen (D-Dimere, Thrombin-Antithrombin-Komplex) erhöhen nicht die Prädiktivität von postoperativen venösen Thromboembolien. Sie sollen daher zur Risikostratifizierung nicht eingesetzt werden. ↑↑

Die Bestimmung des individuellen VTE-Risikos allein aufgrund von anamnestischen und klinischen Parametern enthält möglicherweise Ungenauigkeiten und es stellt sich die Frage, ob zusätzliche präoperative Bestimmungen von Laborparametern (z.B. D-Dimere, Thrombin-Antithrombin-Komplexe) die Prädiktivität einer postoperativen VTE erhöhen. Messungen der D-Dimere in der Allgemeinbevölkerung haben gezeigt, dass Zusammenhänge zwischen erhöhten D-Dimer-Spiegeln und arteriellen, insbesondere koronaren Thrombosen, und auch zu venösen Thrombosen bestehen [115], jedoch ist die Datenlage für chirurgische Patienten uneinheitlich.

Es existieren eine Reihe prospektiver Kohortenstudien, in denen adäquate diagnostische Verfahren zum Ausschluss bzw. Nachweis einer Thrombose eingesetzt wurden und die den Vorhersagewert einer präoperativen D-Dimer-Bestimmung in Hinblick auf die postoperative Entstehung einer VTE untersuchten [70, 98, 476, 487, 518, 579]. Aus der Betrachtung ausgeschlossen wurden alle Studien, bei denen die Labordiagnostik nicht initial, sondern im Verlauf erfolgte. Die Studienergebnisse erlauben keine Empfehlung zugunsten einer präoperativen Bestimmung der D-Dimere.

Auch zum Thrombin-Antithrombin-Komplex gibt es einige klinische Studien, die jedoch in den verschiedenen Bereichen der operativen Medizin keine, bzw. eine nur unzureichende Vorhersagekraft für diesen Parameter belegen konnten [98, 163, 209, 253].

2.3.3 Einteilung in Risikogruppen

Zur Einschätzung des VTE-Risikos auf der Basis von expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren sollte eine Einteilung in drei Risikogruppen (niedrig, mittel, hoch) erfolgen. ↑

Art und Umfang der VTE-Prophylaxe sollen sich nach der Einteilung in diese Risikogruppen und nach Kontraindikationen richten. ↑↑

In der klinischen Routine wird das individuelle Gesamt-Risiko für eine VTE in der Regel den Kategorien niedriges, mittleres oder hohes Risiko zugeordnet (Tabelle IX). Diese dreistufige Einteilung folgt praktischen Erwägungen und kann naturgemäß nicht direkt durch Studien belegt oder widerlegt werden. Sie hat sich aber didaktisch und organisatorisch als äußerst wertvoll erwiesen [318]. Sie wird auch von der SFAR-Leitliniengruppe empfohlen [492]. Beispiele für die Risikogruppeneinschätzung sind in Tabelle X dargestellt.

Die 2004 von der ACCP-Leitliniengruppe vorübergehend eingeführte Einteilung in vier Gruppen stellt eine interessante Erweiterung dar [84], aus der sich aber keine therapeutischen Konsequenzen ergeben. Aus diesem Grunde und aufgrund ihrer guten Akzeptanz wurde die dreiteilige Risikoklassifikation in Deutschland beibehalten. Sie wird auch in der 2008 aktualisierten ACCP-Leitlinie wieder empfohlen [199].

	Distale Beinvenen- thrombose	Proximale Beinvenen- thrombose	Tödliche Lungen- embolie
Niedriges VTE-Risiko	<10%	< 1%	< 0,1%
Mittleres VTE-Risiko	10-40%	1–10%	0,1–1%
Hohes VTE-Risiko	40-80%	10-30%	>1%

Tabelle IX: Risikogruppen und Häufigkeiten von VTE

Die Einteilung in drei Risikokategorien kann sowohl für Patientengruppen als auch für individuelle Patienten vorgenommen werden. Da in etwa 70% bis 80% der Fälle mindestens ein Risikofaktor vorliegt [18, 134], sollte überprüft werden, ob sich im individuellen Fall aus der Kombination des expositionellen Risikos mit dispositionellen Risikofaktoren eine höhere Risikokategorie ergibt.

Komplexere Modelle, bei denen für jeden Patienten ein Punkte-Score aus expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren gebildet wird, sind bisher kaum prospektiv validiert und klinisch erprobt worden [82, 149, 198, 219, 612]. Lediglich in einer großen Studie erwies sich eine computer-gestützte Risikostratifizierung als hilfreich [318].

Als Beispiel für die Risikostratifizierung sind relevante Konstellationen expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren in Tabelle X aufgeführt.

	Operative Medizin	Nicht-operative Medizin*
Niedriges VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • kleine operative Eingriffe • Verletzung ohne oder mit geringem Weichteilschaden • kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion oder akut-entzündliche Erkrankung ohne Bettlägerigkeit • zentralvenöse Katheter/Portkatheter • kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie
Mittleres VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • länger dauernde Operationen • gelenkübergreifende Immobilisation der unteren Extremität im Hartverband • arthroskopisch assistierte Gelenkchirurgie an der unteren Extremität • kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie 	<ul style="list-style-type: none"> • akute Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) • akut dekompensierte, schwere COPD ohne Beatmung • Infektion oder akut-entzündliche Erkrankung mit strikter Bettlägerigkeit • stationär behandlungsbedürftige maligne Erkrankung • kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie
Hohes VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • größere Eingriffe in der Bauch- und Beckenregion bei malignen Tumoren oder entzündlichen Erkrankungen • Polytrauma, schwerere Verletzungen der Wirbelsäule, des Beckens und/oder der unteren Extremität • größere Eingriffe an Wirbelsäule, Becken, Hüft- oder Kniegelenk • größere operative Eingriffe in Körperhöhlen der Brust-, Bauch- und/oder Beckenregion 	<ul style="list-style-type: none"> • Schlaganfall mit Beinparese • akut dekompensierte, schwere COPD mit Beatmung • Sepsis • schwer erkrankte Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung

Tabelle X: Beispielhafte Risikokategorien (abgeleitet nach ACCP 2004 [203])

* Studiendaten liegen nur für den stationären Versorgungsbereich vor

Die Indikation zur Durchführung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe soll bei jedem Patienten in Abhängigkeit von Art und Umfang des operativen Eingriffs/Traumas bzw. der Erkrankung und unter Berücksichtigung der dispositionellen Risikofaktoren gestellt werden. Bei operativen Eingriffen in der Schwangerschaft und postnatalen Periode soll eine risikoadaptierte VTE-Prophylaxe erfolgen (siehe Kapitel 2.2).

Im Gegensatz zu anderen Leitlinien (ACCP 2004 und SIGN 2002) enthält Tabelle X keine Angaben zur Dauer einer Operation in Minuten, da nach Auffassung der Leitliniengruppe eine sinnvolle Risikoeinschätzung auf dieser Basis aus Studien nicht ableitbar ist.

Bei der Indikation zur VTE-Prophylaxe in der individuellen Situation müssen Nutzen und Risiko für den Patienten gegeneinander abgewogen werden.

2.3.4 Umfang der VTE-Prophylaxe nach Risikogruppen

Unter Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe werden zusammengefasst:

- **Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen)**
- **Physikalische Maßnahmen (z.B. Medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe, intermittierende pneumatische Kompression)**
- **Medikamentöse Maßnahmen**

Für Patienten mit niedrigem VTE-Risiko sollten **Basismaßnahmen regelmäßig angewendet werden.** ↑

Sie können durch medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe ergänzt werden. ↔

Bei Patienten mit mittlerem und hohem Thromboserisiko soll eine **medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden.** ↑↑

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten und unter Abwägung von Nutzen und Risiken kann eine generelle medikamentöse VTE-Prophylaxe für Patienten mit niedrigem Risiko nicht empfohlen werden [126, 270, 502, 507, 531, 570].

Bei Patienten mit mittlerem und hohem Thromboserisiko sind **neben einer medikamentösen Prophylaxe Basismaßnahmen indiziert.**

Zusätzlich können physikalische Maßnahmen (MTPS) angewendet werden. ↔

In zahlreichen früheren randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine Gabe gerinnungshemmender Substanzen, insbesondere von Heparinen, das Risiko einer TVT um etwa die Hälfte reduziert [24, 103, 104, 388, 418, 477, 592, 602]. Die Prophylaxe mit Heparinen führt zu einer Thrombosereduktion in der Allgemeinchirurgie von ca. 30% auf 5 - 15% und in der Unfallchirurgie von ca. 50% auf 25 - 30%. Da sich die Wirkungen physikalischer und medikamentöser VTE-Prophylaxemaßnahmen sinnvoll ergänzen, können beide Formen der Prophylaxe kombiniert eingesetzt werden [602]. Mehrere Studien haben den jeweils additiven Wert der einen zur anderen Maßnahme zeigen können (siehe hierzu Kapitel 2.4). Auf eine medikamentöse VTE-Prophylaxe kann bei mittlerem und hohem Risiko nicht verzichtet werden, es sei denn Kontraindikationen limitieren deren Einsatz.

Für Schwangere sollten sowohl die Basismaßnahmen als auch die physikalischen Maßnahmen in gleicher Weise Anwendung finden. Bei Schwangeren mit niedrigem Thromboserisiko soll neben den Basismaßnahmen schon früh mit physikalischen Maßnahmen begonnen werden. In jeder Phase von Schwangerschaft und Wochenbett sollte auf eine ausreichende Hydrierung geachtet werden. Die Anwendung der Basismaßnahmen kann durch spezifische Schwangerschaftsproblematiken eingeschränkt sein.

Erhöht sich für Schwangere mit einem niedrigen Thromboserisiko das Risiko auf Grund zusätzlicher Faktoren (Adipositas, Präeklampsie, Bettlägerigkeit, Infektion) soll zusätzlich zu den physikalischen Maßnahmen eine medikamentöse Prophylaxe erfolgen (Tabellen VIII- X; siehe auch Tab. XII und Tab.XIII in Kapitel 3.4).

2.4 Physikalische Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe

2.4.1 Physikalische Maßnahmen

~~Zu den physikalischen Maßnahmen gehören vor allem medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) und intermittierende pneumatische Kompressionsmaßnahmen (IPK).~~

Basismaßnahmen sowie physikalische Maßnahmen können eine indizierte medikamentöse VTE-Prophylaxe nicht ersetzen. Umgekehrt sollte bei einer medikamentösen VTE-Prophylaxe nicht auf Basismaßnahmen verzichtet und physikalische Maßnahmen sollten indikationsgerecht eingesetzt werden. ↑

Eine allgemeine Empfehlung für die Verwendung von MTPS kann nicht gegeben werden. Zur Indikationsstellung wird auf die speziellen Empfehlungen in den einzelnen Fachgebieten verwiesen.

In Situationen, in denen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe indiziert wäre, jedoch Kontraindikationen gegen Antikoagulantien vorliegen, sollen physikalische Maßnahmen (z.B. MTPS, IPK) zur Anwendung kommen. ↑↑

Prinzipiell sind die folgenden **allgemeinen Empfehlungen** zur VTE-Prophylaxe bei allen Patienten zu beachten:

- Kritische Indikationsstellung immobilisierender Maßnahmen, besonders des Sprung- und Kniegelenks und der Beckenregion
- Kurzer Immobilisationszeitraum
- Kurzes Intervall zwischen Trauma und Operation.

Physikalische Maßnahmen haben zum Ziel, die Blutströmungsgeschwindigkeit in den Venen zu erhöhen und damit der Thromboseentstehung vorzubeugen. Sie werden lokal an den unteren Extremitäten angewandt. Dazu gehören vor allem:

- Sorgfältig angepasste medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) als Oberschenkel- oder Wadenstrumpf
- Intermittierende pneumatische Kompression (IPK).

In einzelnen Fällen sind aktive und passive Bewegungsübungen an speziellen Apparaten, wie z.B. Bettfahrrad und Sprunggelenkbewegungsschiene nützlich. Günstig können sich auch das herzwärts gerichtete Ausstreichen der Beine (cave bei bestehender Beinvenenthrombose!) und eine bis zu 20° erhöhte Lagerung der Beine (cave bei manifester Herzinsuffizienz!) auswirken. Die elektrische Wadenstimulation ist in Deutschland relativ unbekannt.

Die genannten physikalischen Maßnahmen gelten als wirksame Grundlage einer VTE-Prophylaxe, auch und insbesondere dann, wenn medikamentöse Methoden nicht zur Anwendung kommen können. Das gilt vor allem für Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko. Zum Einsatz physikalischer Prophylaxemaßnahmen in Situationen, in

denen eine medikamentöse Prophylaxe indiziert wäre, jedoch Antikoagulantien kontraindiziert sind, liegen keine spezifischen Studien vor. Ihre Wirksamkeit und die Tatsache, dass diese Patienten ein mittleres/hohes VTE-Risiko tragen (Nutzen-Risiko-Abwägung) begründen die starke Empfehlung.

Limitationen in der Anwendung physikalischer Maßnahmen ergeben sich durch Kontraindikationen sowie durch fehlende Verfügbarkeit vor Ort wegen umständlicher Handhabung und hohen Kosten.

Von allen genannten Maßnahmen werden in Deutschland vorzugsweise **medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS)** eingesetzt. Der lokale Anpressdruck in der Fesselregion liegt bei ca. 18 mmHg und nimmt kontinuierlich von distal nach proximal ab. Bei der Anwendung von MTPS ist auf eine einwandfreie Passform und einen dauerhaft korrekten Sitz zu achten. Insbesondere sind Einschnürungen zu vermeiden. Trotz der Verfügbarkeit von unterschiedlichen Passgrößen ist die Bestrumpfung mitunter problematisch, z. B. bei dicken Beinen. Wadenstrümpfe können hierbei gegenüber schenkellangen Strümpfen von Vorteil sein.

Besonderer Beachtung bedürfen spezielle Kontraindikationen wie kritische periphere arterielle Durchblutungsstörungen, schwere Neuropathien, ausgeprägte periphere Ödeme und lokale Infekte, Nekrosen bzw. Verletzungen.

In dem Cochrane-Review von Amaragiri et al. und anderen Meta-Analysen [13, 386, 590] werden knapp ein Dutzend RCTs zusammengefasst, die die Effektivität von MTPS allein oder in Ergänzung zur medikamentösen Prophylaxe untersucht haben. Die alleinige Anwendung der MTPS erwies sich als wirksam (Peto OR 0,34; 95%-KI 0,25 bis 0,46), allerdings war der Effekt bei Kombination mit einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe noch deutlicher ausgeprägt (Peto OR 0,24; 95%-KI 0,15 bis 0,37). Dies reflektiert möglicherweise den synergistischen Effekt einer Kombination von physikalischen und medikamentösen Maßnahmen – zumindest bei chirurgischen Patienten. Eine eindeutige Überlegenheit der Kombination aus physikalischen und medikamentösen Maßnahmen gegenüber einer alleinigen medikamentösen Prophylaxe wurde jedoch bisher nicht allgemein zweifelsfrei, sondern nur für einzelne Indikationsbereiche belegt.

Die **intermittierende pneumatische Kompression (IPK)** ersetzt die Arbeit der Wadenmuskelpumpe beim immobilen Patienten. Zur VTE-Prophylaxe werden 1- bis 3 kammerige Geräte verwandt. Nach Anlegen der Fuß- oder Beinmanschetten lassen sich die Luftkammern mit einem Druck um 45 mmHg in definierten Zeitabständen automatisch aufblasen und wieder entleeren. Als Kontraindikationen gelten die dekompensierte Herzinsuffizienz, ausgedehnte Entzündungsreaktionen (Phlebitis, Erysipel), Traumen, Neuropathien und der schwere nicht einstellbare Hypertonus.

Die IPK gilt als wirksame Methode zur Thromboseprophylaxe. Wegen der umständlichen Handhabung bei größeren Patientenkollektiven und den damit verbundenen hohen Kosten kommt sie allerdings im Klinikalltag kaum zur Anwendung. Eine Meta-Analyse aller randomisierten Studien zur Wirksamkeit der IPK bei postoperativen Patienten [565] zeigte eine Reduktion der VTE-Rate (RR 0,40; 95%-KI 0,29 bis 0,58). Allerdings ergaben sich bei der Auswertung Hinweise für das Vorliegen von Publikationsverzerrung (Publication bias), wodurch die Gefahr einer Effekt-Überschätzung möglich ist.

Das **A-V-Impulssystem** gehört zu den pneumatischen Kompressionsgeräten. Über eine schuhartige Manschette werden während des Aufblasens die plantaren Venenplexus am Fuß entleert. Die Methode wurde auch in einer prospektiven randomisierten Studie mit unilateraler Hüftgelenkoperation erprobt und zwar zusätzlich zur medikamentösen Thromboseprophylaxe. Die Tragzeit des Gerätes erfolgte bei 52 der insgesamt 104

Patienten am operierten Bein mit intraoperativem Beginn über insgesamt 24 Stunden. Die Rate an postoperativen Perfusionsdefekten in der Lungenszintigraphie unterschied sich zwar nicht signifikant in der behandelten (9,6%) im Vergleich zur unbehandelten Gruppe (15,4%), jedoch ist eine zusätzliche Senkung der thromboembolischen Ereignisse in diesem Hochrisikokollektiv erkennbar [16].

Spezielle Indikationen für einzelne physikalische Therapiemaßnahmen bei bestimmten Patienten (Sub-)gruppen werden in den speziellen Empfehlungen der einzelnen Fachgebiete erläutert (siehe Abschnitt 3 dieser Leitlinie).

2.4.2 Vena-cava-Filter

Durch das Einbringen von Filtern in die Vena cava inferior sollen Thromben abgefangen werden, die sonst eine Lungenembolie verursachen könnten. Die Filter werden bei Hochrisikopatienten in der operativen Medizin vereinzelt und dann meist temporär, in der nicht-operativen Medizin ausnahmsweise auch dauerhaft eingesetzt, wenn eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei hohem VTE-Risiko nicht bzw. nicht in vollem Umfang durchführbar ist oder trotz adäquater prophylaktischer Maßnahmen rezidivierende Lungenembolien auftreten.

Die Datenlage zu Vena-cava-Filtern ist jedoch dürftig [74, 211, 610]. Eine randomisierte Studie zum dauerhaften Einsatz der Filter zeigte mit 2 Auswertungszeitpunkten explizit die Nachteile einer Langzeitimplantation (Thrombosierung des Filters, Dislozierung etc.) [125, 450].

2.5 Medikamentöse VTE-Prophylaxe

2.5.1 Arzneimittel zur medikamentösen VTE-Prophylaxe

Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe stehen Heparine, Fondaparinux und andere Antikoagulantien zur Verfügung.

Unter Abwägung von Effektivität, Blutungs- und HIT II-Risiko soll NMH gegenüber UFH bevorzugt eingesetzt werden. ↑↑

In einer Reihe von Indikationen kann ebenso Fondaparinux eingesetzt werden.

Kontraindikationen und fachspezifische Besonderheiten sollen berücksichtigt werden. ↑↑↑

Andere Antikoagulantien sind wirksam, aber nur bei bestimmten Indikationen sinnvoll bzw. zugelassen.

ASS sollte zur VTE-Prophylaxe nicht eingesetzt werden. ↑

Zugelassene Arzneimittel zur wirksamen medikamentösen VTE-Prophylaxe sind:

- Heparine
- Danaparoid
- Faktor Xa-Inhibitoren
- Thrombininhibitoren
- Vitamin-K-Antagonisten (Kumarine).

Acetylsalicylsäure ist zur venösen VTE-Prophylaxe einer Meta-Analyse zufolge [24] nur schwach wirksam. Da wirksamere Medikamente allgemein zur Verfügung stehen, rät die Leitliniengruppe von der Verwendung dieser Medikamentengruppe zur VTE-Prophylaxe ab.

Bei dem Einsatz von jeglicher Art von Antikoagulantien zur VTE-Prophylaxe soll das Blutungsrisiko bedacht werden. Generell ist im Vergleich zu Placebo von einer geringen Erhöhung des Blutungsrisikos, insbesondere perioperativ auszugehen. Dies bedarf besonderer Berücksichtigung bei gleichzeitiger medikamentös gehemmter Thrombozytenfunktion. Da perioperativ die Fortführung einer thrombozytenfunktionshemmenden Medikation sinnvoll sein kann (vgl. ESC-Leitlinie [566]), wird empfohlen, Antikoagulantien zur VTE-Prophylaxe bei chirurgischen Patienten in dieser Situation erst postoperativ anzuwenden.

Bei subkutaner Applikation von Antikoagulantien zur VTE-Prophylaxe ist auf einen ausreichenden Abstand zu Wunden zu achten, z.B. durch Applikation an der kontralateralen Extremität.

Antikoagulantien, die bei guter Verträglichkeit ihre Wirksamkeit durch Reduktion der Thromboembolierate bei Patienten im Hochrisikobereich gezeigt haben, können auch bei mittlerem Risiko eingesetzt werden.

2.5.2 Heparine

Unfraktioniertes Heparin (UFH; HWZ ca. 2h) ist ein Gemisch aus Mukopolysacchariden unterschiedlicher Kettenlänge, die ihre antikoagulatorische Wirkung überwiegend durch Potenzierung der Antithrombinwirkung gegenüber Thrombin und Faktor Xa entfalten. Sie werden aus Schweinedarmmukosa gewonnen. UFH wird gleichermaßen renal und hepatisch eliminiert. Aufgrund der Herkunft und Aufreinigung aus tierischem Material besteht ein geringes Risiko einer Verschleppung von kontaminierenden Stoffen aus dem Ausgangsmaterial in das Endprodukt, wodurch unerwünschte Wirkungen ausgelöst werden können.

Die zwei- oder dreimal tägliche subkutane Gabe von UFH ("low-dose-heparin": 2-3 x 5000 bzw. 2 x 7500 IU/Tag) ist zur Thromboembolieprophylaxe wirksam und bedarf bei diesen pauschalisierten Dosierungen keines Monitorings hinsichtlich der antikoagulatorischen Wirkung. Zum Monitoring der Thrombozytenzahl siehe Kap. 2.6.2.

Die **niedermolekularen Heparine** (NMH; HWZ ca. 4 h) werden durch verschiedene Fraktionierungsverfahren aus UFH gewonnen und stellen keine einheitliche Substanzgruppe dar. Auch hier besteht ein sehr geringes Risiko der Verschleppung bei Kontamination des Ausgangsmaterials. Sie wirken antithrombinvermittelt bevorzugt gegen Faktor Xa. *Aufgrund ihrer überwiegend renalen Elimination besteht bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ein Kumulationsrisiko.* NMH haben einen präparatespezifisch unterschiedlichen Zulassungsstatus und unterschiedliche pharmakologische und -kinetische Eigenschaften. Es sind die präparatespezifischen Anwendungsempfehlungen zu beachten. Wegen ihrer verbesserten pharmakologischen Eigenschaften, besseren Bioverfügbarkeit, und längeren Halbwertszeiten sowie ihrer guten Praktikabilität (einmal tägliche Verabreichung) bieten NMH Vorteile gegenüber UFH.

Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen niedermolekularen Heparine wurden durch kontrollierte klinische Studien bei verschiedenen Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Thrombosrisiken gewonnen. Eine Reihe von niedermolekularen Präparaten hat sich als wirksame und verträgliche Form der medikamentösen VTE-Prophylaxe erwiesen. Überwiegend kommen pauschalisierte, vereinzelt auch gewichtsadaptierte Dosierungen zur Anwendung. Ein Monitoring durch Nachweis der Anti-Xa-Aktivität ist möglich, aber nur sehr selten notwendig, z.B. bei schwerer Niereninsuffizienz. Niedermolekulare Heparine, die bei guter Verträglichkeit ihre Wirksamkeit durch Reduktion der Thromboembolierate bei Patienten im Hochrisikobereich gezeigt haben, können auch bei mittlerem Risiko eingesetzt werden.

Der Vergleich zwischen NMH und UFH wurde in einer großen Zahl RCTs bei chirurgischen Patientenkollektiven untersucht [280, 307, 343, 416, 427]. Die Meta-Analyse von Koch et al. [308] ergab eine tendenziell geringere TVT-Rate unter NMH (OR 0,83; 95%-KI 0,68 bis 1,02) bei orthopädisch/unfallchirurgischen Eingriffen. Die Blutungskomplikationen sind ähnlich (OR 0,96). Die NICE-Bewertung ergab insgesamt eine 13%ige Reduktion von TVT und eine 34%ige Reduktion von LE durch NMH gegenüber UFH, wobei gleichzeitig auch das Risiko größerer Blutungen um 14% reduziert wird. In einer 2002 publizierten Systematischen Übersichtsarbeit (Cochrane-Review) zur VTE-Prophylaxe bei Oberschenkelhalsfrakturen wurde dagegen kein klarer Vorteil der NMH gefunden [231].

Unter den neueren Studien sticht die Arbeit von Haas et al. aufgrund der großen Fallzahl (n = 23078) besonders hervor [225]. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate autopsiegesicherter tödlicher Lungenembolien. Hierbei fand sich eine gleiche Inzidenz unter UFH und NMH.

Für konservative Patientenkollektive liegen nur wenige zwischen UFH und NMH vergleichende Studien vor, wobei sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Wirksamkeit und

Sicherheit ergibt [388].

Insgesamt ist die Datenlage zum Vergleich von UFH und NMH heterogen. Dabei müssen für die Abwägung Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen, die Verwendung unterschiedlicher NMH-Substanzen und -Dosierungen mitbedacht werden. Schließlich spielen im Alltag praktische und ökonomische Argumente eine Rolle.

Bei Heparinanwendung soll an das Risiko einer HIT II gedacht werden!

Bei Heparinen besteht das *Risiko der Entwicklung einer heparininduzierten Thrombozytopenie vom immunallergischen Typ (HIT II)*, woraus sich die Notwendigkeit regelmäßiger Thrombozytenzählungen bis zum 14. Tag der Anwendung ergibt (siehe Kap. 2.6.2). Eine weitere Nebenwirkung ist die potentielle Ausprägung einer Osteopenie unter Langzeitanwendung. Es wird aufgrund klinischer Erfahrungen und Anwendungsbeobachtungen davon ausgegangen, dass beide Nebenwirkungen bei NMH um eine Zehnerpotenz seltener auftreten als unter UFH, allerdings liegen für die Osteopenie keine aussagekräftigen Studien zu dieser Annahme vor. Weitere, seltene unerwünschte Wirkungen sind unter anderem allergische Hautreaktionen, Transaminasenanstieg, Haarausfall. Anders als unter UFH besteht unter NMH bei schwerer Niereninsuffizienz Kumulationsgefahr.

2.5.3 Danaparoid

Danaparoid (HWZ ca. 24h) ist ein heparinfreies Gemisch von Heparinoiden, das ebenfalls aus Schweinedarmmukosa gewonnen wird, antithrombinvermittelt Faktor Xa hemmt und dadurch antikoagulatorisch wirkt. Auch hier muss ein Verschleppungsrisiko von möglicherweise kontaminierenden Stoffen aus dem Ausgangsmaterial vermutet werden. Aufgrund der langen HWZ und der fast ausschließlich renalen Elimination besteht *bei schwerer Niereninsuffizienz Kumulationsgefahr*. Ein Monitoring durch Nachweis der Anti-Xa-Aktivität ist möglich, aber nur selten notwendig, z.B. bei schwerer Niereninsuffizienz.

Mehrere RCTs haben Danaparoid vor allem in der Traumatologie und bei Patienten nach Schlaganfall untersucht. Hierbei zeigte sich eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, die sich nicht wesentlich von NMH unterschied. Danaparoid ist ein wirksames Medikament zur medikamentösen VTE-Prophylaxe für Situationen, in denen Heparine nicht angewendet werden sollen, einschließlich Patienten mit HIT II (s. Kap. 2.6.2).

Danaparoid induziert selbst keine HIT II und zeigt in der in-vitro-Testung bei weniger als 10% von Patienten mit akuter HIT II eine Kreuzreaktion mit den zugrunde liegenden Antikörpern. Nur in der Hälfte dieser Fälle wird nach Umsetzen von Heparin auf Danaparoid die HIT II weiter unterhalten (sichtbar am Fehlen des Anstiegs der Thrombozytenzahl). Seltenerer unerwünschte Wirkungen von Danaparoid sind u.a.: allergische Hautreaktionen und Exazerbation bei Sulfid-Überempfindlichkeit (aufgrund des Natriumsulfidgehaltes).

2.5.4 Faktor Xa-Inhibitoren

Parenterale Faktor Xa-Inhibitoren: Fondaparinux

Fondaparinux (HWZ ca. 17 h) ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, das antithrombinvermittelt spezifisch Faktor Xa hemmt. In klinischen Studien zur venösen Thromboembolieprophylaxe (orthopädische Hochrisikochirurgie, große abdominale Chirurgie, Innere Medizin) hat sich Fondaparinux in einer Dosierung von 2,5mg tgl. s.c. als antithrombotisch sehr wirksam und verträglich erwiesen. Wegen der fast ausschließlich renalen Elimination besteht *bei stark eingeschränkter Nierenfunktion Kumulationsgefahr*. Liegt die Kreatinin-Clearance im Bereich 20-50ml/min, soll die Dosis auf 1,5mg tgl. s.c.

reduziert werden.

Die Meta-Analyse von vier RCTs mit orthopädisch/unfallchirurgischen Patienten ergab gegenüber NMH eine signifikante Reduktion thromboembolischer Komplikationen (RR 0,52, 95%CI 0,44-0,60) [557]. Hierbei handelte es sich um vorwiegend phlebographisch nachgewiesene, klinisch asymptomatische Thrombosen. Parallel zeigte sich eine Erhöhung der Blutungskomplikationen (RR 1,49, 95%CI 1,16-1,92). Wird die Prophylaxe mit Fondaparinux zulassungskonform frühestens 6 Stunden nach dem Ende der Operation begonnen, treten Blutungen nicht vermehrt auf bei erhaltener Wirksamkeit.

Seltenerer unerwünschte Wirkungen von Fondaparinux sind unter anderem passagerer Transaminasenanstieg und allergische Hautreaktionen. Aufgrund der Seltenheit einer Assoziation mit einer immunvermittelten Thrombozytopenie (nur ein Fall berichtet [584]) ist bei Verwendung dieses Medikamentes eine Thrombozytenzahlkontrolle nicht erforderlich [583].

Orale Faktor Xa-Inhibitoren: Rivaroxaban

Rivaroxaban (terminale HWZ 7 bis 11 h), ist ein kleinmolekularer, oral zu verabreichender direkter Faktor Xa Inhibitor, der seine Wirksamkeit ohne Kofaktoren entfaltet. Die Substanz wird sowohl hepatisch (ca. 33%) als auch renal (65%, zur Hälfte als aktive Metaboliten) eliminiert, woraus sich ein *Kumulationsrisiko bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (bei Kreatininclearance unter 30 ml/min) oder bei mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung* ableitet. Bei Einmalgabe von 10 mg zeigte sich in allen Zulassungsstudien bei elektiver Knie- und Hüftgelenksendoprothetik im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich des primären Studienendpunktes (Gesamt-VTE-Rate) eine signifikante Überlegenheit von Rivaroxaban bei vergleichbarer Rate an Blutungen. Dabei wurde die medikamentöse Prophylaxe 6 bis 10 Stunden postoperativ begonnen und indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt.

2.5.5 Thrombinhemmer

Parenterale Thrombininhibitoren

Das Polypeptid Hirudin (Lepirudin-HWZ ca. 1,5h) und das kleinmolekulare Argatroban (HWZ ca. 50 min) sind direkte (d.h. ohne Vermittlung durch Antithrombin wirksame) Thrombinhemmer, deren antikoagulatorischer Effekt mittels der aPTT erfasst werden kann. Sie wurden in klinischen Studien zur Behandlung der HIT II erfolgreich geprüft. Aufgrund der fehlenden Kreuzreaktion mit HIT Typ II-Antikörpern können diese Thrombininhibitoren als wirksame Medikamente bei HIT II eingesetzt werden. Eine laboranalytische Bestätigung der HIT II muss wegen des Handlungsbedarfs bei klinischem Verdacht nicht abgewartet werden.

Argatroban wird überwiegend hepatisch, Hirudin weitestgehend renal eliminiert, dementsprechend besteht bei jeweiliger Organfunktionseinschränkung *Kumulations- und damit Blutungsgefahr*.

Unter Hirudinanwendung kommt es häufig zur Entwicklung von Antikörpern. Sie führen zur Verlängerung der Hirudinhalbwertszeit und Erhöhung der Hirudinspiegel. Bei Reexposition mit Hirudin kann es selten zu allergischen, auch schweren anaphylaktoiden Reaktionen kommen.

Orale Thrombininhibitoren: Dabigatranetexilat

Dabigatran ist ein kleinmolekularer direkter Thrombinhemmer, der aus dem Prodrug Dabigatranetexilat nach oraler Einnahme entsteht. Die terminale Halbwertszeit beträgt bei Patienten mit größeren orthopädischen Eingriffen 12 bis 17 h, die Elimination erfolgt überwiegend renal, so dass bei *mittelgradiger (Kreatininclearance 50-30 ml/min) oder schwererer Niereninsuffizienz Kumulationsgefahr* besteht. Bei Beginn 1 bis 4 Stunden

postoperativ mit einmal 110 bzw. 75 mg und Fortführung der VTE-Prophylaxe mit 220 bzw. 150 mg einmal täglich zeigte sich in zwei europäischen Zulassungsstudien bei elektiver Knie- und Hüftgelenksendoprothetik im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich des primären Studienendpunktes (Gesamtrate an VTE und Tod) eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit (Blutungen). Dabei wurde die medikamentöse Prophylaxe indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt. Die empfohlene Dosis ab dem ersten postoperativen Tag beträgt 220 mg, bei Alter über 75 Jahren oder bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Niereninsuffizienz 150 mg täglich.

2.5.6 Vitamin K Antagonisten (Kumarine)

Warfarin (HWZ ca. 24 h), Phenprocoumon (HWZ ca. 120 h) und andere Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vom Kumarintyp wirken antikoagulatorisch durch individuell unterschiedlich ausgeprägte Synthesehemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) mit entsprechender Erhöhung der INR. Sie sind wirksam zur perioperativen Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko. Wegen verzögert einsetzender Wirkung und der notwendigen Laborkontrollen (INR) mit individueller Dosisanpassung werden Vitamin K Antagonisten in Europa kaum perioperativ, gelegentlich allerdings zur Langzeitprophylaxe (INR 2,0 - 3,0) eingesetzt.

Vitamin K Antagonisten führen selten zur medikamentösen Hepatitis mit und ohne Ikterus, sehr selten zur kumarininduzierten Hautnekrose. Weitere seltene unerwünschte Wirkungen sind: Allergische Hautreaktionen, Osteopenie, und andere. In der Schwangerschaft sind Vitamin K-Antagonisten vom Kumarintyp ab der 6. Schwangerschaftswoche kontraindiziert.

Zum Vergleich zwischen VKA und Heparinen zur Thromboseprophylaxe liegen zahlreiche Studien vor. Sie beziehen sich teilweise auf UFH, meist aber auf NMH (Evidenz-Tabelle 21). Die Ergebnisse belegen bei Vergleich von Heparinen zu VKA einen Vorteil der Heparinabgabe, allerdings auf Kosten von Blutungskomplikationen [187, 477]. In der Meta-Analyse von Roderick et al. fand sich eine um 64% reduzierte TVT-Rate gegenüber einer um 35% erhöhten Blutungsrate [477]. Im Vergleich zu NMH sind VKA bei Auswertung von 9 Studien bei chirurgischen Patientengruppen bei vergleichbarem Blutungsrisiko weniger wirksam als NMH (NICE 2007). In der Abwägung von Wirksamkeit, Praktikabilität und Risiko erscheint daher die Kumaringabe eher nachteilig zu sein.

Sofern Vitamin K Antagonisten eingesetzt werden, soll die INR-adjustierte der fixen Dosierung vorgezogen werden [169, 446]. Der INR-Zielkorridor liegt dabei zwischen 2,0 und 3,0.

2.6 Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen der medikamentösen VTE-Prophylaxe

2.6.1 Blutungskomplikationen bei medikamentöser VTE-Prophylaxe

Beim Einsatz von Antikoagulantien zur VTE-Prophylaxe soll das Blutungsrisiko bedacht werden. ↑↑

Bei NMH, Danaparoid, Fondaparinux, Rivaroxaban, Hirudin und Dabigatranetexilat ist die Nierenfunktion, ggf. mit erforderlicher Dosisreduktion, zu berücksichtigen.

Auch bei der sachgerechten Anwendung von Antikoagulantien zur venösen Thromboembolieprophylaxe ist insbesondere perioperativ mit einem vermehrten Auftreten meist leichter, selten aber auch schwererer Blutungskomplikationen zu rechnen (vgl. o.) [389, 401].

Bei klinisch-anamnestischer Blutungsneigung oder absehbarem Blutungsrisiko (z.B. bei schwerer Thrombozytopenie oder -pathie) kann die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe kontraindiziert sein.

Bei Blutungen unter medikamentöser VTE-Prophylaxe müssen mögliche Ursachen abgeklärt werden, wie z.B. Ausbleiben der primären Hämostase nach chirurgischem Eingriff, fehlerhafte Medikamentendosierung, Arzneimittelkumulation unter Nieren- oder Leberinsuffizienz [354]) oder Komedikation mit Thrombozytenfunktionshemmern.

Die Intensität der aktuellen antikoagulatorischen Wirkung von UFH und parenteralen Thrombininhibitoren kann mittels der aPTT bestimmt werden, die von NMH, Danaparoid und Fondaparinux mittels der Anti-Xa-Aktivität bzw. des HEP-Testes, die von Rivaroxaban und Dabigatran möglicherweise durch zukünftige Testverfahren und die von Vitamin-K-Antagonisten durch Messung der INR.

Bei ernststen Blutungskomplikationen unter Gabe von Antikoagulantien zur Prophylaxe ist – neben lokalen Maßnahmen zur Blutstillung - die Dosierung zu reduzieren, zu pausieren oder ganz abzusetzen. Bei pathologisch veränderten Gerinnungstesten unter UFH oder NMH ist eine Antagonisierung mit Protamin, unter Vitamin-K-Antagonisten die Gabe von Vitamin K oder PPSB in Erwägung zu ziehen. Für Danaparoid, Fondaparinux, Rivaroxaban und parenterale sowie orale Thrombininhibitoren gibt es keine spezifischen Antagonisten. Allerdings kann auch hier PPSB versucht werden. Bei lebensbedrohlicher antikoagulantieninduzierter Blutung kann die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa erwogen werden. Die kurze Halbwertszeit von Faktor VIIa sollte hierbei beachtet werden.

Beim Einsatz von NMH, Danaparoid, Fondaparinux, Rivaroxaban sowie den Thrombininhibitoren Hirudin und Dabigatranetexilat ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die Kumulationsgefahr mit erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen zu bedenken. Die meisten NMH und Dabigatranetexilat sind in Deutschland bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min., Fondaparinux bei unter 20 ml/min. und Rivaroxaban bei unter 15 ml/min. kontraindiziert. Besteht kein Verdacht auf HIT II, wird in dieser Situation alternativ der Einsatz von UFH und bei HIT-Verdacht der von Argatroban empfohlen.

2.6.2 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

Bei Heparinanwendung soll an das Risiko einer HIT II gedacht werden. ↑↑

Bei Verwendung von UFH sollte eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl zwischen dem 5. und 14. Tag durchgeführt werden. ↑

Die wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Heparinanwendung ist die Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT). Thrombozytopenien unter Heparin treten in zwei Formen auf:

- Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I (HIT I) und
- Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II).

Der Abfall der Thrombozyten bei heparininduzierter Thrombozytopenie Typ I ist gering bis mäßig ausgeprägt, meist vorübergehend und klinisch bedeutungslos. Er tritt während der ersten Behandlungstage auf und erreicht nur selten den Wert von $<100\,000/\mu\text{l}$. Heparin muss bei HIT I nicht abgesetzt werden, auch bei Weiterbehandlung mit Heparin steigen in den nächsten Tagen die Thrombozytenzahlen wieder an.

Im Unterschied dazu ist die HIT II eine gefährliche Komplikation der Heparinanwendung. Diese immunologisch vermittelte Form der Thrombozytopenie geht oft mit venösen und/oder arteriellen Thromboembolien einher und kann sich auch unspezifisch in Form von Hautnekrosen oder entzündlichen Reaktionen an den Heparineinstichstellen klinisch manifestieren. Die Inzidenz ist für verschiedene Patientenkollektive unterschiedlich und im Einzelnen nicht genau bekannt. Bei Patienten mit großen chirurgischen und/oder orthopädischen Eingriffen muss unter unfraktioniertem Heparin in ca. 10% der Fälle mit dem Auftreten von Antikörpern, in bis zu 3% mit einer HIT II sowie seltener zusätzlich mit dem Auftreten von arteriellen und/oder venösen Thromboembolien gerechnet werden. Unter niedermolekularem Heparin wird die HIT II seltener als unter UFH beobachtet. Es wird eine Differenz in der Größe einer Zehnerpotenz vermutet, doch liegen keine ausreichend aussagekräftige Daten für die Inzidenz der HIT II unter verschiedenen Heparinen vor.

Bei HIT II fällt die Thrombozytenzahl in der Regel zwischen dem 5. und 14., selten bis zum 21. Tag nach Erstanwendung auf. Ein Abfall auf Werte um $> 50\%$ vom höchsten Thrombozytenwert ab Tag 5 der Heparingabe ist typisch. Dabei sind sehr niedrige Thrombozytenwerte $< 20.000/\mu\text{l}$ nicht typisch für HIT II und in der Regel durch andere Ursachen bedingt.

Nach den Empfehlungen der französischen, evidenzbasierten Leitlinie werden Kontrollen der Thrombozytenzahl vor Beginn einer medikamentösen VTE-Prophylaxe mit UFH und NMH sowie zweimal pro Woche zwischen dem 5. und 21. Tag nach Beginn der Medikation empfohlen (SFAR 2006). Die Empfehlung zur Kontrolle zwischen dem 5. und 14. Tag entspricht der aktuellen amerikanischen Leitlinie [199]. Zur Häufigkeit der Kontrollen, bzw. den Intervallen besteht jedoch international kein Konsens (SIGN 2002, ACCP 2004), da endpunktrelevante Studien hierzu nicht vorliegen. Zu bedenken ist, dass der Thrombozytenzahlabfall ein plötzliches Ereignis ist, sich dies mit starren Zeitvorgaben nicht erfassen lässt, und das klinische Erscheinungsbild einer HIT Typ II auch ohne gravierenden Thrombozytenzahlabfall auftreten kann.

Eine HIT II sollte in die Differenzialdiagnose immer einbezogen werden, wenn:

- Hinweise auf Thrombosen oder Embolien unter Heparingabe bestehen
- die Thrombozytenzahlen um mehr als 50% im Vergleich zum höchsten Wert ab Tag 5 der Heparingabe abfallen und kein anderer Grund vorliegt (z.B. große Operation, Chemotherapie, Sepsis, HELLP-Syndrom),
- sich nekrotische oder entzündliche Infiltrationen an den Heparininjektionsstellen zeigen.

Bei Patienten mit Verdacht auf HIT II:

- muss Heparin sofort abgesetzt und im Weiteren strikt vermieden und durch ein alternatives, sofort wirksames Antikoagulans (z.B. Argatroban, Hirudin, Danaparoid) ersetzt werden (vgl. ACCP-Leitlinien [199, 203]). Hierbei ist zu bedenken, dass auch andere Medikamente, z.B. PPSB und Antithrombin bzw. Katheterspülungen geringe Mengen Heparin enthalten können!
- sollen in der Akutphase keine Thrombozytenkonzentrate gegeben werden

- sollen VKA erst nach stabiler Normalisierung der Thrombozytenzahl zur Anwendung kommen
- kann der Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose durch Kompressions-sonographie sinnvoll sein
- sollte jede Episode mit Verdacht auf HIT II im Nachhinein abschließend dahingehend bewertet werden, ob tatsächlich eine HIT II vorgelegen hat oder nicht. Im positiven Fall sollte der Patient informiert und mit einem Ausweis versehen werden.

2.6.3 Osteoporose / Osteopenie

Bei Langzeitanwendung (länger als 4-6 Monate) von UFH in Dosierungen von 15.000 – 30.000 IU/Tag, ist die Entwicklung einer Osteopenie oder deren Verschlechterung möglich. Deutlich seltener ist diese Nebenwirkung unter NMH, sehr selten auch bei prolongierter Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten.

2.7 Beginn und Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe

2.7.1 Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe

Die medikamentöse VTE-Prophylaxe sollte zeitnah zur risikoverursachenden Situation begonnen werden. ↑

Die perioperative medikamentöse VTE-Prophylaxe mit Heparinen wird in Europa üblicherweise präoperativ begonnen, in Nordamerika dagegen grundsätzlich postoperativ und meist mit höherer Dosis. Es gibt keine Daten, die eine überlegene Wirksamkeit oder Sicherheit des einen gegenüber dem anderen Regime belegen. Umstände, die das unmittelbar perioperative Blutungsrisiko erhöhen, wie zum Beispiel die zeitnahe Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern, legen den postoperativen Beginn der medikamentösen Prophylaxe nahe. Bei Eingriffen am ZNS wurde ein erhöhtes Blutungsrisiko bei präoperativer NMH-Gabe gefunden (s. Kap. 3.1.2).

Fondaparinux, Dabigatranetexilat und Rivaroxaban werden bei Elektivoperationen grundsätzlich erst postoperativ begonnen. Die medikamentenspezifischen Zeitintervalle sollen berücksichtigt und der jeweiligen Fachinformation entnommen werden. Der minimale Zeitabstand für Fondaparinux beträgt 6 h. Das Intervall kann ohne Wirksamkeitsverlust auf bis zu 20 h ausgedehnt werden [106].

Bei traumatischen oder nicht-chirurgischen Patienten sollte die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe zeitnah zum Auftreten des Thrombosensikos begonnen werden. Bei traumatischen Patienten muss sie wegen der möglichen Blutungskomplikationen sorgfältig auf die geplante Operations- und Anästhesie-Strategie abgestimmt werden (vgl. Kapitel 2.8).

2.7.2 Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe

**Die Dauer der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe soll sich am Fortbestehen relevanter Risikofaktoren für venöse Thromboembolien orientieren. ↑↑
Bei Notwendigkeit der Fortführung der Prophylaxe soll der weiterbehandelnde Arzt**

darüber informiert werden. ↑↑

Heute werden Patienten auch mit fortbestehenden thrombophilen Risikofaktoren, z.B. postoperativ, nach Traumata oder mit anderweitig fortbestehend eingeschränkter Mobilisation, oft früh aus der stationären Behandlung entlassen. Das Risiko für thromboembolische Komplikationen besteht in vielen Fällen auch nach Krankenhausentlassung fort [140, 595]. Dementsprechend ist es sinnvoll, am Ende der stationären Behandlung für die poststationäre Phase (Rehabilitation oder ambulante Behandlung) eine erneute Risikoeinschätzung vorzunehmen und die Prophylaxe-Maßnahmen entsprechend anzupassen. Indikationsspezifische Aspekte hierzu finden sich im speziellen Teil.

Beim Übergang von der stationären auf die poststationäre Behandlung dürfen keine Prophylaxelücken entstehen. Daher ist eine schnelle und vollständige Kommunikation zwischen beiden Bereichen und ggf. die überbrückende Mitgabe von Medikamenten bei Entlassung notwendig (siehe hierzu auch spezielle Empfehlungen im Abschnitt 3).

Die regelmäßige Bestimmung der Thrombozytenzahl in der zweiten Woche der Heparin-gabe ist vor allem bei chirurgischen Patienten nach großen Operationen sinnvoll, da aufgrund des reaktiven, postoperativen Thrombozytenanstiegs der Abfall der Thrombozytenwerte durch den alleinigen Vergleich mit dem Ausgangswert nicht erkannt werden kann. Bei Verlegung/Entlassung des Patienten sollte bei weiterhin erforderlicher Heparin-gabe dem nachbehandelnden Arzt der letzte Thrombozytenwert mitgeteilt werden, damit im Falle einer poststationär auftretenden Thromboembolie eine möglicherweise hiermit verbundene HIT II frühzeitig erkannt werden kann.

2.8 Medikamentöse VTE-Prophylaxe und rückenmarknahe Anästhesie

Die Applikation einer medikamentösen VTE-Prophylaxe soll nur in sicherem zeitlichen Abstand zur Regionalanästhesieeinleitung und Katheterentfernung erfolgen. ↑↑

Die rückenmarknahe Regionalanästhesie kann im generellen Vergleich mit der Allgemeinanästhesie das Risiko lebensbedrohender Komplikationen senken [479]. Bei Patienten, die keine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe erhalten, kann eine rückenmarknahe Regionalanästhesie zur Senkung des Thromboembolierisikos beitragen [477].

Die Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen wie einem spinalen epiduralen Hämatom nach rückenmarknahen Regionalanästhesien lässt sich aufgrund der Seltenheit des Ereignisses nicht anhand von prospektiven kontrollierten Studien, sondern nur anhand von Fallserien und Umfrageergebnissen abschätzen, so dass von einer erheblichen Dunkelziffer ausgegangen werden muss. Ergebnisse der letzten Jahre weisen darauf hin, dass spinale epidurale Hämatome wesentlich häufiger auftreten als bisher angenommen. So wird die Inzidenz nach Epiduralanästhesien mittlerweile auf 1:2700 – 1:18.000 und nach Spinalanästhesien auf 1:40.800 bis 1:156.000 geschätzt [90, 391, 508]. Das Risiko wird von der Art des chirurgischen Eingriffs, dem Alter und Geschlecht der Patienten, einer begleitenden Niereninsuffizienz, Schwierigkeiten bei der Punktion, dem Einführen oder Entfernen eines Epiduralkatheters sowie von der Gabe von Antithrombotika oder bestehenden Gerinnungsstörungen beeinflusst [212, 573]. Die höchste Komplikationsrate wird bei weiblichen Patienten in der Orthopädie sowie in der Gefäßchirurgie beobachtet, während junge Frauen in der Geburtshilfe mit 1:100.000 bis 1:168.000 das geringste

Risiko haben [341, 391, 490].

Da insbesondere die medikamentöse VTE-Prophylaxe sehr häufig mit spinalen epiduralen Hämatomen assoziiert ist, haben die meisten nationalen Fachgesellschaften einschließlich der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) Empfehlungen zum Einhalten von Zeitintervallen zwischen dem Zeitpunkt der medikamentösen VTE-Prophylaxe und einer rückenmarknahen Punktion oder Katheterentfernung herausgegeben (DGAI 2007 [213]). Diese Zeitintervalle beruhen auf der Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen und sollen angeben, wann Talspiegel erreicht sind und somit von einer weitgehenden Normalisierung der Gerinnung ausgegangen werden kann. Es wird angenommen, dass das Einhalten der Zeitintervalle das Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen reduzieren kann (Tabelle XI).

Für den Einsatz von Dabigatranetexilat und Rivaroxaban in Kombination mit rückenmarknahen Anästhesieverfahren liegen nur sehr limitierte Erfahrungen vor. Aufgrund des postoperativen Beginns der medikamentösen Prophylaxe mit diesen Substanzen ist die Hämostase bei Anästhesieeinleitung medikamentös nicht beeinflusst und somit das Blutungsrisiko bei „single-shot-Spinalanästhesie“ nicht erhöht. Katheteranästhesieverfahren sollten in Kombination mit diesen neuen Medikamenten zurückhaltend angewendet werden und bei rückenmarknahen Regionalanästhesien kann für die Katheterverweildauer auf Substanzen zurückgegriffen werden, für die derzeit mehr Erfahrungen bestehen, wie z.B. NMH. Die Anwendung von Dabigatranetexilat wird in der Fachinformation bei Patienten, die sich einer Anästhesie mit postoperativ liegendem Epiduralkatheter unterziehen müssen, nicht empfohlen. Für Rivaroxaban heißt es in der Fachinformation, dass Epiduralkatheter nicht früher als 18 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban entfernt werden dürfen und die nächste Einnahme von Rivaroxaban nicht früher als 6 Stunden nach Entfernung des Katheters erfolgen darf. Fachinformationen der Hersteller sind jedoch nicht mit einer offiziellen Bewertung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin gleichzusetzen. Derzeit liegen jedoch noch keine konsentierten Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin für Rivaroxaban und Dabigatranetexilat vor.

Medikament	Letzte Medikamentengabe vor Punktion/Katheterentfernung*	Nächste Medikamentengabe nach Punktion/Katheterentfernung*
UFH (Prophylaxe)	4h	1h
UFH (Therapie)	4-6 h	1 h
NMH (Prophylaxe)	12 h	2 – 4 h
NMH (Therapie)	24 h	2 – 4 h
Danaparoid	möglichst keine rückenmarknahe Anästhesie oder „single-shot“- Verfahren	
Fondaparinux	36 - 42 h	6 – 12 h
Hirudine	8 – 10 h	2 – 4 h
Argatroban**	4 h	2 h
Acetylsalicylsäure (100 mg) ***	keine	keine
Vit.-K-Antagonisten	INR < 1,4	nach Katheterentfernung

Tabelle XI: Zeitintervalle zwischen rückenmarknaher Punktion / Katheterentfernung und medikamentöser VTE-Prophylaxe (nach DGAI 2007 [213])

* alle Zeitangaben beziehen sich auf eine normale Nierenfunktion

** verlängertes Zeitintervall bei Leberinsuffizienz

***NMH einmalig pausieren, kein NMH 36-42 h vor der Punktion oder vor der geplanten Katheterentfernung

Bei Traumapatienten mit nicht-elektivem Eingriff, bei denen ein rückenmarknahes Regionalanästhesieverfahren geplant ist, sollte der Beginn der VTE-Prophylaxe frühzeitig nach stationärer Aufnahme mit 5.000 Einheiten unfraktioniertem Heparin subkutan erfolgen, um ein möglichst großes Zeitintervall vor dem Eingriff zu erreichen. Kann hierbei ein Zeitintervall von 4 h zwischen Gabe von UFH und rückenmarknaher Punktion nicht eingehalten werden, so sollte unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse aufgrund des geringeren Risikos eine Spinalanästhesie einer Epiduralanästhesie vorgezogen werden. Die VTE-Prophylaxe kann anschließend risikoadaptiert, z.B. mit einem niedermolekularen Heparin, fortgeführt werden.

3. Spezielle Empfehlungen

3.1 Operative Medizin

3.1.1 Eingriffe im Kopf- und Halsbereich

Nach Eingriffen an Gesichtsschädel und Hals kann auf eine medikamentöse VTE-Prophylaxe im Regelfall verzichtet werden. ↔

Bei zusätzlichen Risiken (z.B. ausgedehnte und/oder onkologische Eingriffe) sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen. ↑

Zu Eingriffen am Gesichtsschädel und am Hals konnten keine aussagefähigen Studien gefunden werden (Evidenz-Tabelle 1). Aufgrund des Fehlens aussagekräftiger RCTs sind primär Inzidenzstudien zu betrachten. Die LE-Rate betrug in mehreren Studien zwischen 0,03% und 0,14% [291, 300, 397, 470, 534]. Aufgrund dieser Daten erscheint eine regelhafte Indikation für eine spezielle VTE-Prophylaxe (d.h. medikamentöse und physikalische Maßnahmen) nicht gegeben. Für die individuelle Risikoeinschätzung sollte das Vorliegen dispositioneller Risikofaktoren erfragt und berücksichtigt werden (siehe Tab. IX, und X in Abschnitt 2).

Die Inzidenz venöser thromboembolischer Komplikationen nach Operationen an der Schilddrüse und an den Nebenschilddrüsen ist bisher nicht in Studien untersucht. Auf der Basis klinischer Erfahrung wird das expositionelle Risiko bei diesen Operationen als „niedrig“ eingestuft – mit der Ausnahme langdauernder onkologischer Eingriffe. Die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe leitet sich viel mehr aus der Einschätzung des dispositionellen Risikos ab. Hierbei sollte bedacht werden, dass bei Patienten mit einer floriden Hyperthyreose und bei Patienten mit einer latenten Hypothyreose von einer von der Operation unabhängigen Aktivierung des Gerinnungssystems auszugehen ist [182]. Bei Patienten mit einer manifesten Hypothyreose ist eher von einer Störung der primären Hämostase auszugehen [375]. Konkrete Empfehlungen hinsichtlich der VTE-Prophylaxe bei nicht-euthyreoten Patienten lassen sich aus diesen Beobachtungen nicht ableiten, sie unterstützen jedoch die Forderung nach einer euthyreoten Stoffwechselsituation zum Zeitpunkt der Operation.

3.1.2 Neurochirurgische Eingriffe

Bei Patienten mit Eingriffen am oder Verletzungen des zentralen Nervensystems soll eine physikalische VTE-Prophylaxe durchgeführt werden. ↑↑

**Aufgrund der Hinweise in der wissenschaftlichen Literatur auf einen zusätzlichen Nutzen kann eine medikamentöse VTE-Prophylaxe angewendet werden. ↔
Die derzeit nicht zu beziffernde Risikozunahme einer postoperativen Blutung durch die VTE-Prophylaxe sollte bedacht werden. ↑**

Sofern eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt wird, sollte sie erst postoperativ begonnen werden. ↑

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf Patienten, bei denen ein operativer Eingriff am Zentralnervensystem (Gehirn, Rückenmark) durchgeführt wird oder bei denen eine Verletzung des ZNS vorliegt. Die in der Literatur für dieses Patientengut angegebenen Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen (TVT) ohne prophylaktische Maßnahmen schwanken zwischen 15 und 45 % (Übersichten in [203, 229]). Die große Spannweite erklärt sich durch die inhomogene Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppen und unterschiedliche Nachweismethoden der TVT. Genauere Angaben liegen für das Schädelhirntrauma vor, bei dem in ca. 20 % der Fälle mit einer TVT gerechnet werden muss, unabhängig davon, ob ein größerer neurochirurgischer Eingriff erforderlich ist [72]. Nach Kraniotomien wird die Häufigkeit mit 25% beziffert [7]. Bei Vorliegen von Hirntumoren werden in einzelnen Studien [503-505] extrem hohe Werte über 70% für einige Subgruppen berichtet. Auch wenn diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Fallzahlen sicherlich nicht zu verallgemeinern sind, so lässt sich doch vermuten, dass es unter neurochirurgischen Patienten Hochrisikopatienten gibt, insbesondere wenn weitere prädisponierende Faktoren, wie eine Parese der unteren Extremität, vorliegen. Das Auftreten einer Lungenembolie bei neurochirurgischen Patienten wird mit einer Häufigkeit von 1,4 bis 5 % beziffert mit einer begleitenden Letalität von 9 bis 50 %. Bei Hochrisikopatienten kann die Embolierate auf 3 bis 10 % steigen [229, 503-505]. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit einer Thromboembolieprophylaxe bei neurochirurgischen Patienten.

Mehrere Studien haben den Nutzen physikalischer Maßnahmen nachweisen können. Skillman und Mitarbeiter [524] fanden in einer prospektiven, randomisierten Studie eine Reduktion der TVT von 25 % im unbehandelten Studienarm auf 8,5 % beim Einsatz der intermittierenden pneumatischen Kompression (IPK) ($p < 0,05$). Ähnliches berichten Turpie und Mitarbeiter bei 128 Patienten mit Hirnblutung und Hirntumor-Operationen [559]. In dieser Studie konnte die TVT-Rate von 19,1 auf 1,5% ($p < 0,01$) durch IPK gesenkt werden. Die gleiche Arbeitsgruppe führte noch eine randomisierte Studie mit 3 Armen durch [561], bei denen das Tragen medizinischer Thromboseprophylaxe-Strümpfe (MTPS) sowie MTPS + IPK in Kombination mit den Ergebnissen ohne jegliche Prophylaxe verglichen wurden. Die TVT-Häufigkeiten betragen 8,8%, 9% und 16% ($p < 0,05$).

Ein Nutzen für mechanische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe ist somit durch mehrere prospektive, randomisierte Studien belegt, so dass eine starke Empfehlung hierfür ausgesprochen werden kann. Einschränkungen ergeben sich höchstens bei Patienten mit Schädelhirntrauma, die eine begleitende Verletzung der unteren Extremitäten haben.

Für den Vergleich der medikamentösen Prophylaxe mit einer Kontrollgruppe ohne Prophylaxe liegt nur eine randomisierte Studie vor [88], die eine Reduktion der TVT von 35% bei unbehandelten Patienten auf 6% bei Gabe von unfraktioniertem Heparin (UFH) zeigte ($p < 0,01$).

Zum Vergleich medikamentöse vs. mechanische Prophylaxe gibt es mehrere Studien, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Agnelli und Mitarbeiter [7] fanden bei Gabe des NMH Enoxaparin und zusätzlicher MTPS-Prophylaxe eine TVT-Häufigkeit von 17% gegenüber 35% ($p < 0,05$) bei alleiniger MTPS-Anwendung. Der positive Effekt galt auch für proximale TVT (5% vs 13%, $p < 0,05$), die mit einer erhöhten Emboliegefahr assoziiert sind. Gemessen an der Gesamtrate an TVT sind die Ergebnisse von Nurmohamed und Mitarbeitern [417] damit vergleichbar. Unter dem NMH Nadroparin plus MTPS fand sich eine Häufigkeit von 13,7% vs 20,9% ($p < 0,05$) bei alleiniger MTPS-Anwendung. Die Rate an

proximalen TVT unterscheidet sich aber nicht signifikant (6,9% vs. 11,5%). Kurtoglu und Mitarbeiter [321] sehen für alle TVT-Lokalisationen keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich von IPK und Enoxoparin (6,6% vs 5,0%). Beim Vergleich der drei analysierten Studien fällt auf, dass der NMH-Effekt umso ausgeprägter ist, je höher die TVT-Rate in der Kontrollgruppe mit mechanischer Prophylaxe ist. Möglicherweise ist dies ein Hinweis darauf, dass Hochrisikopatienten von der NMH-Gabe profitieren, Patienten mit einem geringen Risiko hingegen nicht.

Zwischen niedermolekularem Heparin und unfraktioniertem Heparin gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TVT-Häufigkeit [214, 367].

Bei der Gabe von UFH und NMH ist das potentielle Risiko einer intrakraniellen Blutung bzw. der Zunahme einer bestehenden Blutung gegenüber dem Risiko einer TVT bzw. pulmonalen Embolie abzuwägen. Große retrospektive Fallserien [207, 302] weisen auf diese Komplikationsmöglichkeit der medikamentösen Prophylaxe hin. Eingriffe am ZNS bzw. ein ZNS-Trauma werden in den Fachinformationen der meisten Hersteller daher als Kontraindikationen aufgeführt. Ein signifikant höherer Prozentsatz intrakranieller Blutungen konnte in einem prospektiv-randomisierten Ansatz aber lediglich bei präoperativem Beginn der Prophylaxe mit NMH nachgewiesen werden [136]. Alle übrigen oben genannten Studien, bei denen postoperativ mit der Prophylaxe begonnen wurde, zeigten keine signifikante Differenz der Blutungsrate. Untersuchungen zum optimalen Zeitpunkt nach dem operativen Eingriff, ab dem mit der Prophylaxe begonnen werden sollte, liegen bislang nicht vor.

Wie eine Umfrage in 34 deutschen neurochirurgischen Zentren ergab, wird bei 88 - 97% der Patienten, die einer Kraniotomie unterzogen werden, eine postoperative Prophylaxe durchgeführt [456]. Aufgrund der geschilderten Datenlage wurde im Rahmen des Abstimmungsprozesses bei der Leitlinienerstellung innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie die postoperative, medikamentöse Thromboembolieprophylaxe als offene Empfehlung ausgesprochen.

Die Aussagen der Studien zur Thromboembolieprophylaxe bei neurochirurgischen Patienten müssen vorsichtig interpretiert werden, da es sich um inhomogene Patientengruppen handelt. Die TVT-Häufigkeit bei vergleichbarem Therapieregime ist außerordentlich different. Für MTPS werden z.B. Häufigkeiten von knapp 9% [561] bis 35% [7] genannt. Epidemiologische Daten sprechen dafür, dass es im neurochirurgischen Krankengut unterschiedliche Risikoprofile gibt, die bei zukünftigen Studien besser herausgearbeitet werden sollten.

Die fehlende Zulassung für Verletzungen und operative Eingriffe am Zentralnervensystem, die teilweise sogar als Kontraindikationen genannt werden, bedingt kein Verbot der Anwendung von UFH und NMH. Notwendig ist aber eine medizinische Begründung auf Basis der Nutzen-Risiko-Abwägung und eine Aufklärung des Patienten über den Sachverhalt.

3.1.3 Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe

Herz- und thoraxchirurgische Eingriffe

Patienten mit mittleren und großen thoraxchirurgischen Eingriffen sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH erhalten. ↑↑

Patienten mit mittleren und großen kardiochirurgischen Eingriffen, die nicht therapeutisch antikoaguliert werden, sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit UFH oder NMH erhalten. ↑↑

Bei Patienten nach Eingriffen mit Herzlungenmaschine und/oder erhöhtem Blutungsrisiko kann in der frühen postoperativen Phase die medikamentöse VTE-Prophylaxe mit UFH (wg. der besseren Antagonisierbarkeit) vorteilhaft sein.

Bei herzchirurgischen Patienten, die eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit UFH erhalten, soll eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahlen erfolgen. ↑↑

Patienten mit großen kardio- und thoraxchirurgischen Eingriffen haben entsprechend Patienten mit großen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich ein hohes VTE-Risiko (ACCP 2004, NICE 2007 [203, 404]). Isolierte Untersuchungen zur Herzchirurgie und zur Thoraxchirurgie sind sehr spärlich und nicht aussagekräftig.

Herzchirurgie

Die sonografische Inzidenz von TVT nach koronaren Bypass-Operationen wurde mit 22%, davon 3% proximal, die Inzidenz von LE mit 0,6-9,5% ermittelt [283, 430, 464, 516]. In den englischen, evidenzbasierten Leitlinien wird das VTE-Risiko in der Herzchirurgie ohne Prophylaxe auf 14% (95%-KI 7-24%) geschätzt (NICE 2007 [404]).

Thromboembolische Komplikationen nach Eingriffen mit und ohne Herz-Lungenmaschine waren in einer Beobachtungsstudie mit historischer Vergleichsgruppe vergleichbar [86].

Eingriffe mit Herz-Lungen-Maschine führen im Vergleich zu Operationen ohne Herz-Lungenmaschine (Off-pump-Operationen) zu einer etwas stärkeren und frühzeitigeren Aktivierung des Gerinnungssystems [358]. Andererseits besteht wegen der Verringerung der Gerinnungsfaktoren, der Verminderung der Thrombozytenzahl und -funktion als Folge des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine generell ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Verschiedene Studien zeigten bei Off-pump-Operationen eine erhöhte Plättchenaggregation und eine reduzierte Fibrinolyseaktivität im Vergleich zu Operationen mit Herz-Lungen-Maschine [59, 156, 373, 392, 429]. Daraus resultiert, dass bei Off-pump-Operationen zumindest theoretisch eine prokoagulatorische Situation vorliegt und es liegt nahe, insbesondere im frühpostoperativen Verlauf eine im Vergleich zu der Situation nach Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine höher dosierte medikamentöse VTE-Prophylaxe durchzuführen.

Die postoperative medikamentöse VTE-Prophylaxe nach Eingriffen mit und ohne Herz-Lungen-Maschine wird mittels Heparin durchgeführt. Dazu werden in Deutschland sowohl NMH als auch UFH verwendet. Bei herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine ist das Blutungsrisiko erhöht. Wegen der Antagonisierbarkeit durch Protamin ist eine frühpostoperative VTE Prophylaxe mit UFH gegenüber NMH vorteilhaft. Andererseits hat die Verwendung von NMH zur VTE-Prophylaxe im weiteren postoperativen Verlauf den Vorteil einer geringeren interindividuellen Schwankung, eines schnelleren

Wirkungseintrittes, besserer Bioverfügbarkeit und eines deutlich geringeren HIT II-Risikos [339].

Spezielle Vorgehensweisen sind erforderlich, wenn nach einem herzchirurgischen Eingriff eine HIT eingetreten ist oder ein solcher Eingriff bei einem Patienten mit einer HIT in der Anamnese notwendig wird [472] (siehe auch Kap. 2.6.2). Nach herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine (große Fremdoberflächen) und Antikoagulation mit UFH beträgt das Risiko einer HIT II ca. 3% [472]. Daher soll in der postoperativen Phase bei VTE-Prophylaxe insbesondere mit UFH eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl (2-3 x pro Woche) durchgeführt werden, um eine HIT II frühzeitig zu diagnostizieren und auf ein alternatives Antikoagulans wechseln zu können.

Die Ergebnisse zur physikalischen Prophylaxe sind widersprüchlich. Dennoch werden aufgrund der relativ hohen LE-Raten in der Bypass-Chirurgie physikalische und medikamentöse Prophylaxemaßnahmen als erforderlich erachtet [438]. Die verfügbare Evidenz (Evidenz-Tabelle 5 und folgende) beruht auf drei RCTs [43, 216, 463], die aufgrund der geringen Patientenzahl und mangelhaften Durchführungsqualität eingeschränkt zu beurteilen sind.

Auch wenn es nur wenige Studien zur VTE-Prophylaxe in der Herzchirurgie gibt, handelt es sich doch in der Regel um einen größeren und länger dauernden Eingriff bei Patienten mit einer Vielzahl dispositioneller Risikofaktoren und einer anschließenden Intensivtherapie. Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erscheint deshalb in der Regel indiziert. Wird schon bei akuter kardialer Erkrankung eine VTE-Prophylaxe empfohlen (siehe Kapitel 3.2.1, Akute Internistische Erkrankungen), so sollte dies erst recht für kardiale Erkrankungen, die einen herzchirurgischen Eingriff erforderlich machen, gelten.

Eine Anfrage bei den 77 deutschen herzchirurgischen Einrichtungen ergab, dass nach herzchirurgischen Eingriffen sowohl NMH als auch UFH zur postoperativen VTE-Prophylaxe verwendet werden. Außerdem werden Basismaßnahmen zur VTE-Prophylaxe praktisch bei allen Patienten durchgeführt und zusätzliche physikalische Maßnahmen nur von circa der Hälfte der Kliniken, was die eingeschränkte Datenlage widerspiegelt.

Patienten nach Herzklappenoperationen sollen für die Zeit der Immobilisation eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten (z. B. nach Implantation einer biologischen Klappe und bestehendem Sinusrhythmus), sofern sie nicht eine therapeutische Antikoagulation erhalten (z.B. mechanische Herzklappen, siehe ESC-Guidelines 2007 [566]).

Bei Implantation eines Herzschrittmachers oder eines ICD-Systems (implantierter Cardioverter/Defibrillator) ohne Immobilisation des Patienten und ohne bestehende dispositionelle Faktoren ist eine VTE-Prophylaxe nicht erforderlich. Bei Patienten mit erhöhtem Thromboserisiko mit dispositionellen Faktoren wie z. B. Herzinsuffizienz (NYHA III) und Immobilisation soll eine VTE-Prophylaxe durchgeführt werden.

Nach mittelgroßen und größeren herzchirurgischen Eingriffen soll eine VTE-Prophylaxe mit NMH oder UFH durchgeführt werden. Derzeit gibt es keine prospektiv randomisierten Studien, die das NMH- bzw. UFH-Regime miteinander vergleichen. Über die postoperative Anwendung von NMH gibt es lediglich einzelne Arbeiten, die zeigen, dass NMH als postoperative VTE-Prophylaxe mit guten Ergebnissen eingesetzt werden kann und darüber hinaus die Rate an HIT II geringer ist als bei UFH.

Thoraxchirurgie

Nur wenige Studien haben allein thoraxchirurgische Eingriffe untersucht (Cade et al. in Tabelle 8). Die TVT-Rate (symptomatisch oder asymptomatisch) nach Lobektomie und Pneumonektomie beträgt 9-18%; die Inzidenz der LE nach Thorakotomie beträgt 3-5%,

der tödlichen LE 0,2-1% (NICE 2007) [275, 403, 491, 613].

Nach Lungenresektionen bedeutet das reduzierte Gefäßbett bei Auftreten einer Embolie ein sehr viel höheres letales Risiko.

Video-assistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS= video-assisted thoracoscopic surgery) speziell bei Jüngeren mit Pneumothorax, hat ein geringeres VTE-Risiko aufgrund der schnelleren Mobilisierung. Zur Mediastinoskopie gibt es keine Daten. Bei beiden Eingriffsarten besteht ohne zusätzliche patientenbedingte (dispositionelle) Risikofaktoren keine Notwendigkeit einer medikamentösen Prophylaxe.

Gefäßchirurgische Eingriffe

Alle Patienten mit gefäßchirurgischen Eingriffen sollten Basismaßnahmen zur VTE-Prophylaxe erhalten. ↑

Patienten mit gefäßchirurgischen Eingriffen sollten eine physikalische VTE-Prophylaxe erhalten, sofern eine arterielle Durchblutungsstörung der unteren Extremitäten oder der operative Eingriff dies nicht verbietet. ↑

Für Patienten mit gefäßchirurgischen Eingriffen an den Aorto-iliakal- und den Nierengefäßen gelten im Grundsatz die gleichen Empfehlungen wie für Patienten mit anderen (viszeralchirurgischen, urologischen, gynäkologischen) operativen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich.

Patienten mit Eingriffen an den Arterien der unteren Extremitäten sollten eine VTE-Prophylaxe mit UFH oder NMH erhalten, sofern postoperativ keine chirurgisch indizierte, therapeutische Antikoagulation durchgeführt wird. ↑
Die weiterführende medikamentöse Behandlung richtet sich nach Art und Prognose der Intervention und ist unabhängig von der perioperativen VTE Prophylaxe.

Thrombozytenaggregationshemmer haben keinen Stellenwert in der Prophylaxe der VTE, sollten aber bei arteriellen Erkrankungen aufgrund der hierdurch gegebenen Indikation weiter gegeben werden. ↑

Bei Patienten ohne zusätzliche dispositionelle Risikofaktoren kann bei Eingriffen am oberflächlichen Venensystem (Varizenchirurgie) auf eine medikamentöse VTE Prophylaxe verzichtet werden. ↔
Bei diesen Patienten sollten Basismaßnahmen und physikalische Maßnahmen (postoperative Kompressionstherapie) eingesetzt werden. ↑

Gefäßchirurgische Eingriffe beinhalten eine Vielzahl unterschiedlicher operativer und interventioneller Verfahren an Arterien und Venen des Rumpfes und der Extremitäten und stellen somit eine uneinheitliche Gefährdungsgruppe hinsichtlich eines VTE-Risikos dar. An expositionellen, eingriffsspezifischen Risikofaktoren stehen lange Operationsdauer, Umfang und Topographie des Präparationstraumas im Vordergrund. Dispositionelle Faktoren in der Gefäßchirurgie sind Alter, Adipositas, Immobilisation, Paresen, Dehydratation, Herzinsuffizienz und Infekt/Sepsis bei Gangrän. Die vielfach angewandte intra-operative, systemische oder lokal applizierte, therapeutische Antikoagulation mit UFH einerseits und die peri-operative medikamentöse Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern andererseits sind spezifische Begleitumstände, die eine

Abschätzung des individuellen VTE-Risikos in der Gefäßchirurgie erschweren.

Patienten mit Eingriffen am arteriellen Gefäßsystem des Bauch- und Beckenbereiches haben ein mit entsprechenden chirurgischen, gynäkologischen und urologischen Operationen vergleichbares, hohes VTE-Risiko (ACCP 2004, NICE 2007) (s. Kap 3.1.5). Allerdings wurde eine randomisierte Studie bei Eingriffen im Bereich der Aortenbifurkation aufgrund erhöhter Blutungsraten (33% in der Interventionsgruppe vs. 4% -1 Patient- in der Placebogruppe abgebrochen [45].

Bei peripheren Gefäßrekonstruktionen liegen die TVT-Raten deutlich niedriger ([178]; siehe auch Evidenz-Tabelle 6 und folgende), in einer prospektiven Untersuchung an Patienten mit infrainguinaler Revaskularisation sogar nur bei 2,8% [431].

Bei der Anwendung physikalischer Maßnahmen (z.B. MTPS, intermittierende Wadenkompression/ Fußpumpe) muss die Durchblutungssituation der Extremitäten, auch nach Revaskularisation, berücksichtigt werden. Sie sollten bei Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit nur nach Beurteilung der Perfusionsparameter eingesetzt werden. Dopplersonographisch ermittelte Knöcheldrucke unter 70mmHg stellen eine Kontraindikation für Kompressionsverbände oder MTPS dar.

Häufig stehen Patienten mit geplanten arteriellen Gefäßeingriffen bereits unter einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien. Dies bedeutet ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Datenlage (Evidenz-Tabelle 6 und folgende) erlaubt keine spezifischen, evidenzbasierten Aussagen zur Effektivität und Effizienz einer VTE-Prophylaxe in dieser Situation.

Während eine Varicosis das VTE-Risiko nach Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich sowie in der orthopädischen und Unfallchirurgie erhöht, erscheint die Gefahr nach Eingriffen wegen Varizen ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren gering (SIGN 2002 [509]). Sie erfordern deshalb keine generelle medikamentöse Prophylaxe. In einer Beobachtungsstudie [415] wurde eine Inzidenz von 0,07% TVT unter 16.713 Eingriffen gefunden, wobei der Unterschied mit oder ohne medikamentöse VTE Prophylaxe nicht statistisch signifikant war (0,034 vs 0,093). Eine andere Studie fand eine klinische VTE-Rate von 0,18% [157]. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. TVT oder PE in der Vorgeschichte, längere Operationsdauer und Immobilisation) sollte eine medikamentöse VTE Prophylaxe mit NMH durchgeführt werden.

3.1.4 Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich

Bezüglich der Thromboembolie-Prophylaxe bei Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich werden im internationalen Schrifttum in der Regel die einzelnen operativen Spezialdisziplinen gemeinsam betrachtet, da in RCTs keine Differenz des VTE-Risikos gefunden wurde, und nur die Zusammenfassung aller RCTs eine für die Beurteilung der Effektivität ausreichende Evidenz ergibt.

Im Folgenden werden deshalb Allgemein- und Viszeralchirurgie („General Surgery“), abdominelle Gefäßchirurgie, operative Gynäkologie und Urologie als gemeinsame anatomische Region betrachtet.

**Das expositionelle VTE-Risiko bei Patienten mit viszeralen, gefäßchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich wird als vergleichbar angesehen.
Die folgenden Empfehlungen gelten daher im Grundsatz für alle Eingriffe im Bauch- und Beckenbereich.**

Bei Patienten mit niedrigem eingriffsbedingten (expositionellen) und fehlendem oder geringem dispositionellen VTE-Risiko (Tab. X) sollte keine medikamentöse Prophylaxe verabreicht werden. ↑

Bestehen zusätzliche dispositionelle Risikofaktoren (Tab. XIII), soll eine medikamentöse Prophylaxe mit UFH oder NMH erfolgen. ↑↑

Patienten mit mittlerem VTE-Risiko (mittlere Eingriffe oder kleinere Eingriffe mit zusätzlichen dispositionellen Risikofaktoren) sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit Heparinen erhalten. ↑↑

Zusätzlich können diese Patienten MTPS erhalten. ↔

Patienten mit hohem VTE-Risiko (große Eingriffe oder mittlere Eingriffe mit zusätzlichen dispositionellen Risikofaktoren) sollen MTPS und eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH erhalten. ↑↑

Alternativ kann Fondaparinux verwendet werden. ↔

Für laparoskopische Eingriffe und Operationen mit minimal invasivem Zugang (minimal access surgery) gelten die gleichen Indikationen zur VTE-Prophylaxe wie bei offenen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich.

Die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe beträgt in der Regel 5-7 Tage. Sie sollte eingehalten werden unabhängig davon, ob der Patient noch stationär oder schon ambulant geführt wird. ↑

Bei fortdauerndem VTE-Risiko (z.B. prolongierte Immobilisation, Infektion) sollte die VTE-Prophylaxe fortgeführt werden. ↑

Patienten mit onkologischen Eingriffen sollen eine verlängerte VTE-Prophylaxe für 4 bis 5 Wochen erhalten. ↑↑

Allgemein- und Viszeralchirurgie („General Surgery“)

Für Patienten mit viszeralchirurgischen operativen Eingriffen gelten im Grundsatz die gleichen Empfehlungen wie für Patienten mit anderen (gefäßchirurgischen, urologischen, gynäkologischen) operativen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich.

Aus zahlreichen Kohortenstudien und den Kontrollarmen der früheren placebo-kontrollierten RCTs ist bekannt, dass die TVT-Rate nach großen abdominellen Eingriffen zwischen 15% und 40% liegt [91, 346]. Im Vergleich zu keiner Prophylaxe konnten in mehreren Meta-Analysen eindeutige Vorteile sowohl für die physikalische als auch für die medikamentöse Prophylaxe gesichert werden [91, 103, 104, 389, 416, 565, 590]. Das Risiko für VTE-Komplikationen kann nach diesen Daten durch eine physikalische und medikamentöse Prophylaxe jeweils mehr als halbiert werden, so dass die TVT-Rate insgesamt auf unter 5% gesenkt werden kann (Evidenz-Tabelle 9 und ff.). Die Daten

dreiarmer RCTs deuten daraufhin, dass die Kombination physikalischer und medikamentöser Maßnahmen einer alleinigen physikalischen oder medikamentösen VTE-Prophylaxe tendenziell überlegen ist [466, 600]. Dies entspricht auch der klinischen Erfahrung, dass Patienten mit hohem VTE-Risiko und großen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich oft schwerer zu mobilisieren sind als solche mit orthopädisch-unfallchirurgischen Eingriffen.

Zum Vergleich zwischen UFH und NMH in der Allgemein- und Abdominalchirurgie existieren über 50 RCTs, weshalb statt einer tabellarischen Darstellung der Einzelstudien auf Meta-Analysen zurückgegriffen wird [9, 308, 389]. Nach Publikation der Meta-Analyse von Mismetti et al. ist nur noch eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie publiziert worden [225]. Danach können im mittleren Risikobereich UFH und NMH empfohlen werden. Insgesamt ergeben sich dosisabhängig tendenzielle Vorteile für NMH, vor allem, wenn eine höhere NMH-Dosis verwendet wurde. Die höhere Dosis von NMH ist bei Patienten mit hohem VTE-Risiko vorzuziehen [9, 54].

Dem Vorteil einer gegenüber UFH verringerten VTE-Rate bei NMH steht eine erhöhte Rate von Blutungskomplikationen entgegen. Bei den beobachteten Blutungskomplikationen handelt es sich jedoch um Minor-Komplikationen [307]. Dies bedeutet für die Nutzen-Risiko-Abwägung, dass Patienten, die der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, eher von einem NMH profitieren.

Bei präoperativem Beginn der Prophylaxe mit einer höheren NMH Dosierung sollte die erste Dosis am Abend vor der Operation verabreicht werden.

Im Gegensatz zu den Studienergebnissen in der Orthopädie ist die VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux in der Abdominalchirurgie – gemessen am Endpunkt thromboembolischer Komplikationen – einer Prophylaxe mit NMH nicht überlegen. Dies gilt auch für die Inzidenz postoperativer Blutungskomplikationen [6]. Die Kombination einer intermittierenden Wadenkompression mit Fondaparinux senkt die Rate venöser thromboembolischer Komplikationen signifikant verglichen mit einer alleinigen intermittierenden Wadenkompression. Allerdings steigt das Risiko postoperativer Blutungskomplikationen in der Fondaparinuxgruppe signifikant an [556].

Zum Beginn der Prophylaxe und zur Notwendigkeit einer poststationär fortzuführenden Prophylaxe siehe Kap. 2.7.. Insbesondere Patienten mit onkologischen Eingriffen sollten eine prolongierte Prophylaxe erhalten (Evidenz-Tabelle 15). Eine Meta-Analyse dieser drei verfügbaren Studien fand die VTE-Gesamtrate signifikant von 14% auf 6% reduziert [69]. Auch die proximale TVT-Rate war signifikant reduziert (5% vs. 1%).

Die Interpretation der bisher vorliegenden Studien zum Risiko thromboembolischer Komplikationen nach laparoskopischen Operationen ist schwierig [57, 611]. Es liegt nur eine randomisierte Studie vor (Evidenz-Tabelle 12). Einige Studien zeigen, dass die VTE-Inzidenz nach laparoskopischen Operationen niedriger als nach offenen Eingriffen ist [5, 62, 87, 526]. Zum einen sind die untersuchten Kollektive verglichen mit der Häufigkeit videoassistierter Operationen sehr klein. Zum anderen sind die in diesen Studien untersuchten expositionellen Risiken auch in der offenen Chirurgie als eher niedrig zu bewerten (Appendektomie, Cholecystektomie, kleinere laparoskopiegestützte Interventionen in der Gynäkologie) [62, 87]. Deshalb entspricht die aktuelle Empfehlung zur Indikation einer VTE-Prophylaxe bis zum Vorliegen entsprechender Studien dem Vorgehen bei offenen Operationen. Die Indikation ergibt sich aus der Einschätzung des expositionellen Risikos (lange Operationsdauer, bezüglich des venösen Blutstromes ungünstige Lagerung) und des dispositionellen Risikos des jeweiligen Patienten.

Onkologische Eingriffe im Bauch-Beckenbereich und Retroperitoneum sind grundsätzlich der Hochrisikogruppe zuzuzordnen (ASCO 2007 [364]).

Gefäßchirurgische Eingriffe im Bauch-Beckenbereich

Für Patienten mit gefäßchirurgischen Eingriffen an den Aorto-iliakal- sowie den Nieren- und Intestinalgefäßen gelten im Grundsatz die gleichen Empfehlungen wie für Patienten mit anderen (viszeralchirurgischen, urologischen, gynäkologischen) operativen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich.

Patienten mit Eingriffen am arteriellen Gefäßsystem des Bauch- und Beckenbereiches haben ein mit entsprechenden viszeralchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Operationen vergleichbares VTE-Risiko (ACCP 2004, NICE 2007). Besondere Risikofaktoren dieser Krankheitsgruppe sind höheres Lebensalter, Immobilität, Extremitätenischämie, lange Operationszeiten und das lokale Begleittrauma. Auch die Arteriosklerose wird als unabhängiger Risikofaktor diskutiert (ACCP 2004). Nach offenen Eingriffen an der Aorta besteht eine VTE-Inzidenz von 4-27% je nach Nachweismethode (SFAR 2006 [492]). Ein laparoskopischer Zugang hat keinen Einfluss auf das VTE-Risiko.

Gynäkologie: Eingriffe im Bauch-Beckenbereich

Für Patientinnen mit gynäkologischen operativen Eingriffen gelten im Grundsatz die gleichen Empfehlungen wie für Patienten mit anderen (viszeralchirurgischen, gefäßchirurgischen, urologischen) operativen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich.

Patientinnen mit großen gynäkologischen operativen Eingriffen sollen unabhängig von der Eingriffsart eine medikamentöse VTE-Prophylaxe neben Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur) sowie physikalischen Maßnahmen (medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe) erhalten. ↑↑

Patientinnen mit laparoskopischen Eingriffen sollen bei Vorliegen von Risikofaktoren ebenfalls eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑

Patientinnen mit operativen laparoskopischen Eingriffen oder mit diagnostischen laparoskopischen Eingriffen und dispositionellen Risikofaktoren sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑

Die medikamentöse Prophylaxe mit NMH kann bei Patientinnen mit elektiven Eingriffen am Vorabend der Operation begonnen werden. ↑

Bei Patientinnen mit großen gynäkologischen operativen Eingriffen beträgt die Prävalenz der tiefen Venenthrombose in einer Meta-Analyse gemessen mit dem Radiofibrinogentest zwischen 15% bis 40% [14, 201, 203].

Bei Anwendung medikamentöser und physikalischer Prophylaxemaßnahmen kann die Entwicklung einer tiefen Venenthrombose effektiv gesenkt werden [146]. Zwei randomisierte Studien und eine große retrospektive Studie zeigten, dass die Inzidenz der VTE 1-6,5% bei gynäkologischen onkologischen Patientinnen mit Prophylaxe beträgt [95,

96, 378]. Die Kombination der medikamentösen und physikalischen Prophylaxe verbessert die Effektivität der Prophylaxe, insbesondere bei Patientinnen mit hohem Thromboserisiko (z.B. große Operationen beim Zervix-, Korpus- und Ovarialkarzinom). Die Daten sind jedoch bei gynäkologisch-onkologischen Patientinnen limitiert. Gynäkologisch-onkologische Patientinnen, die einen therapeutischen laparoskopischen Eingriff erhalten, sollen, bis mehr Evidenz vorhanden ist, eine ähnliche Prophylaxe erhalten wie Patientinnen mit einer Laparotomie. [14].

Im Gegensatz zu Nordamerika wird die medikamentöse Thromboseprophylaxe in Europa üblicherweise präoperativ begonnen [41].

In der Gynäkologie werden Patientinnen postoperativ oft früh entlassen. Bei Fortbestehen relevanter Risikofaktoren für venöse Thromboembolien nach Krankenhausentlassung sollte eine poststationäre Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Für große Malignomoperationen der Viszeralchirurgie haben klinische Studien den Nutzen einer vier- bis fünfwöchigen medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe gezeigt, sodass im Einzelfall eine stationär begonnene Prophylaxe auch ambulant weitergeführt werden sollte. Der nachbehandelnde Arzt ist in diesem Fall über die Notwendigkeit der Prophylaxe zu informieren. Zur Dauer der medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe erlauben die vorliegenden Ergebnisse der klinischen Studien noch keine generell verbindliche Empfehlung. Sie ist abhängig von zusätzlichen Risikofaktoren, dem operativen Trauma und dem Grad der Immobilisation und sollte individuell festgelegt werden [41].

Urologie: Eingriffe im Bauch-Beckenbereich

Für Patienten mit urologischen operativen Eingriffen gelten im Grundsatz die gleichen Empfehlungen wie für Patienten mit anderen (viszeralchirurgischen, gefäßchirurgischen, gynäkologischen) operativen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich.

Entsprechend der Schwere und Lokalisation urologischer Eingriffe sind die oben dargestellten Prinzipien der VTE-Prophylaxe bei Eingriffen im Bauch-Beckenbereich übertragbar. Spezielle Empfehlungen finden sich im Kapitel 3.6 „Urologie“.

3.1.5 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität

Nach Operationen an der oberen Extremität sollte in der Regel keine (über die Basismaßnahmen hinaus gehende) Thromboseprophylaxe erfolgen. ↑

Nach Implantation von Schultergelenkprothesen kann bei Trauma, bei Karzinom-erkrankungen oder bei älteren Patienten oder wenn zusätzlich dispositionelle Faktoren mit hohem Risiko vorliegen, eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen. ⇐

Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen nach Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität wurden bisher nicht systematisch prospektiv untersucht. Eine retrospektive Datenbankanalyse zeigte für Patienten nach Schultergelenkprothesen eine TVT-Inzidenz von 0,5% und eine Inzidenz von Lungenembolien von 0,23% [365]. Risikofaktoren waren hohes Alter, Fraktur als Ursache für die Prothesenimplantation und eine gleichzeitige Karzinomerkkrankung. Die Lokalisation der Thrombosen in dieser Studie bleibt unklar; in diversen Kasuistiken wurden häufig Thrombosen (mit und ohne Lungenembolien) in den Venen des operierten Armes bzw. der Axilla beschrieben. Die Rate an Lungenembolien betrug in einer retrospektiven Analyse 0,17% [531]. Nach Implantation von Ellenbogengelenkprothesen wurde in einer retrospektiven Studie in 0,29% der Fälle eine Lungenembolie diagnostiziert [144].

Die Inzidenzen für die Schulter- und Ellenbogengelenkprothesen sind niedrig einzuschätzen. Darüber hinaus liegen keine Daten zu Inzidenzen vor, ebenso wenig Untersuchungen zum Nutzen von Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe. Eine Nutzen-Risikoabwägung bzgl. einer medikamentösen Thromboseprophylaxe ist nicht möglich. Für andere Entitäten sind keine Daten bekannt.

Die Durchführung einer Thromboseprophylaxe, die über die Basismaßnahmen (z.B. Frühmobilisation) hinausgeht, erscheint demnach nicht erforderlich. Bei Patienten mit der Implantation von Schultergelenkprothesen kann eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erwogen werden, wenn zusätzlich dispositionelle oder expositionelle Faktoren mit hohem/mittlerem Risiko (wie Trauma, Karzinom und höheres Lebensalter) hinzu kommen (siehe Kapitel 2.2).

3.1.6 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität

Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien

Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑

Die medikamentöse Prophylaxe soll mit niedermolekularen Heparinen (NMH) oder Fondaparinux erfolgen. ↑↑

Bei elektiven Hüftgelenkersatzoperationen können auch Dabigatranetexilat oder

Rivaroxaban zur medikamentösen Thromboembolieprophylaxe eingesetzt werden.

↔

Bei früher aufgetretener Heparinunverträglichkeit wird die Gabe von Fondaparinux, Dabigatran oder Rivaroxaban empfohlen. ↑

Zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe können medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) eingesetzt werden. ↔

Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe soll eine intermittierende pneumatische Kompression (Fuß, Wade, Oberschenkel) eingesetzt werden. ↑↑

Die medikamentöse Prophylaxe mit NMH kann bei elektiven Patienten am Vorabend der Operation begonnen werden. ↔

Die Erstgabe von Fondaparinux soll frühestens 6 Stunden postoperativ erfolgen. ↑↑

Die Erstgabe von Dabigatranetexilat soll mit der Hälfte der im Weiteren verwendeten Tagesdosis 1-4 Stunden postoperativ begonnen werden. ↑↑

Die Erstgabe von Rivaroxaban soll 6-10 Stunden postoperativ erfolgen. ↑↑

Bei Patienten mit Frakturen, welche konservativ frühfunktionell behandelt werden, kann aufgrund fehlender Daten keine generelle Empfehlung zur VTE-Prophylaxe gegeben werden.

Bei Immobilisation soll eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen. ↑↑

Die medikamentöse Prophylaxe soll 28 - 35 Tage durchgeführt werden. ↑↑

Eingriffe am Hüftgelenk führen ohne VTE-Prophylaxe zu erheblichen Raten an VTE-Komplikationen. Hierbei besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen elektiven und frakturbedingten Eingriffen [24]. Die Gesamtrate an Thrombosen liegt ohne prophylaktische Maßnahmen bei bis zu 60% [24, 104]. Selbst unter der Anwendung medikamentöser und physikalischer Prophylaxemaßnahmen liegt die Rate asymptomatischer distaler Thrombosen bei 10-20%, asymptomatischer proximaler Thrombosen bei 5-10%, symptomatischer Thrombosen bei 2-5%, die Rate von Lungenembolien bei ca. 0,2% und die Rate letaler LE bei ca. 0,1% [336].

Die Patienten dieser Gruppe sind grundsätzlich der Hochrisikogruppe zuzuordnen [203, 492, 509]. Daher ist eine weitere Stratifizierung anhand von Lebensalter, Komorbidität und anderen Risikofaktoren ohne Relevanz für die VTE-Prophylaxe.

Es ist erwiesen, dass eine medikamentöse Prophylaxe wie auch eine physikalische Prophylaxe besser als keine Prophylaxe sind (Evidenz-Tabelle 17 und Evidenz-Tabelle 19) [24].

Diverse Studien und Meta-Analysen haben sich mit dem Vergleich unfraktionierter und niedermolekularer Heparine bei großen orthopädisch-unfallchirurgischen Eingriffen beschäftigt (siehe hierzu auch unter Kapitel 2.5.2). Insgesamt zeigen die Meta-Analysen eine Überlegenheit der NMH bezüglich phlebographischer TVT-Raten (Evidenz-Tabelle 20) [173, 308] und der Inzidenz von HIT Typ II [376]. Deshalb werden UFH nicht mehr zur VTE-Prophylaxe empfohlen. Zu den spezifischen Risiken der VTE-Prophylaxe mit

Heparinen gehört die Heparin induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II), eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahlen wird daher bis zum 14. Tag der Heparin-gabe empfohlen (siehe Kapitel 2.6.2).

Die oralen Vitamin-K-Antagonisten scheinen den NMH unterlegen zu sein, sowohl in Bezug auf die Thrombo-seraten als auch auf die Blutungskomplikationen (Tabelle 21) und werden deshalb nicht empfohlen. In der SACRE-Studie wurde die VTE-Prophylaxe drei Tage nach Hüftgelenkarthroplastik oder Alloarthroplastik des Hüftgelenkes entweder mit NMH oder Warfarin fortgeführt [494]. Hierbei fand sich kein Unterschied in den TVT-Raten, aber ein Vorteil der Heparinisierung in Bezug auf Blutungskomplikationen (1,4% vs. 5,5%).

Vier RCTs verglichen Fondaparinux mit NMH (Evidenz-Tabelle 22), wobei sich eine etwa auf die Hälfte reduzierte phlebographische VTE-Rate unter Fondaparinux nachweisen ließ [557]. Dieser Effekt war konsistent in den Studien unabhängig von der Endpunktdefinition nachweisbar [558]. Allerdings haben einige Experten Bedenken gegen die klinischen Schlussfolgerungen aus diesen Studien geäußert aufgrund folgender Aspekte: die geringe Adhärenz zum Studienprotokoll in einer der Studien im Vergleichsarm (erst postoperativer Beginn mit Enoxaparin), die erhöhte Blutungsrate unter Fondaparinux.

Wegen des Blutungsrisikos darf Fondaparinux frühestens 6 Stunden nach der Operation gegeben werden und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance im Bereich 20-50ml/min) sollen einmal täglich 1,5 mg anstatt 2,5 mg Fondaparinux erhalten. Wird bei Patienten mit Frakturen wegen eines verlängerten Intervalls bis zur Operation ein präoperativer Beginn der VTE-Prophylaxe als notwendig erachtet, sollen NMH gegeben werden.

Bei Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen haben große Phase III Studien die Wirksamkeit und Sicherheit einer etwa 5-wöchigen postoperativ eingeleiteten Prophylaxe mit Dabigatranetexilat oder Rivaroxaban im Vergleich zu präoperativ begonnenem Enoxaparin belegt [a4, a6, a10]. Dabei erbrachte Dabigatranetexilat in beiden untersuchten Dosierungen (150 bzw. 220 mg täglich) vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie 40 mg Enoxaparin (Evidenz-Tabelle A1). Die unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen für jüngere und ältere Patienten sowie für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind zu beachten. Der Einsatz von Dabigatranetexilat wurde im NICE Technology Appraisal Report auch unter dem Aspekt der Kosteneffizienz als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [a14].

Für Rivaroxaban (10 mg) wurde eine signifikante Absenkung der VTE-Gesamtrate von 3,7 % auf 1,1 % gegenüber Enoxaparin ohne signifikante Zunahme von Blutungskomplikationen ermittelt. Zusätzlich wurde die Notwendigkeit einer prolongierten VTE-Prophylaxe für Patienten mit Hüftgelenkersatz in einer weiteren Studie bestätigt [a10]. In dieser Studie wurde eine zweiwöchige Prophylaxe mit Enoxaparin mit der Gabe von Rivaroxaban für fünf Wochen verglichen, was zu einer signifikanten Absenkung der VTE-Gesamtrate von 9,3 % auf 2,0 % führte (Evidenz-Tabelle A2). Die Dosisempfehlung ist mit einmal täglich 10 mg für alle Patienten gleich. Der Einsatz von Rivaroxaban wurde im NICE Technology Appraisal Report auch unter dem Aspekt der Kosteneffizienz als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [a15].

Eine frühzeitige Operation bei Verletzungen, Frühmobilisation und Anleitung zur Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur gehören zu den Basismaßnahmen, die alle Patienten erhalten sollen. Medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) und intermittierende pneumatische Kompression gehören zu den physikalischen Maßnahmen der VTE-Prophylaxe (Evidenz-Tabelle 17) (siehe Kapitel 2.4.1). Die Wirksamkeit von MTPS ist gesichert, jedoch ist die Evidenz für eine zusätzliche Reduktion venöser Thromboembolien bei einer sachgerechten medikamentösen Prophylaxe schwach.

Intermittierende pneumatische Kompressionsmaßnahmen (IPK, Fußpumpen) sind bei Kontraindikationen zur medikamentösen Prophylaxe (z. B. erhöhtes Blutungsrisiko) eine wirksame Alternative. Daten aus mehreren RCTs zeigen eine nahezu gleiche Wirksamkeit wie bei medikamentöser Prophylaxe (Evidenz-Tabelle 18). Allerdings ist anzunehmen, dass die Adhärenz der Patienten zur Prophylaxestrategie bei Anwendung der IPK geringer ist (eingeschränkte Mobilität durch Notwendigkeit die Pumpe mitzuführen, Missempfindungen im Bereich der Manschetten an der Wade bei Daueranwendung, aufwändigere Applikation u. a.).

Andere als die beschriebenen Prophylaxemaßnahmen sind nicht ausreichend gesichert.

Aus Studiendaten ist kein eindeutiger Vorteil eines präoperativen Beginns der medikamentösen Prophylaxe mit NMH im Vergleich zum postoperativen Beginn zu erkennen [546]. Somit ist ein präoperativer Beginn mit NMH nicht unbedingt erforderlich, vorausgesetzt, dass die stationäre Liegezeit vor der Operation nicht länger als eine Nacht ist. Bei einer längeren präoperativen Liegezeit wird ein präoperativer Beginn empfohlen. Bei Unfallpatienten sollte die präoperative medikamentöse VTE-Prophylaxe abhängig vom Intervall bis zur Operation und in Abhängigkeit von der Wahl des Anästhesieverfahrens erfolgen. Die Zeitabstände der Medikamentenapplikation zu regionalen Anästhesieverfahren sind zu beachten und können bedingen, dass eine präoperative Gabe kontraindiziert ist [132, 213] (s. Kapitel 2.8).

Die medikamentöse VTE-Prophylaxe soll über die Entlassung aus der stationären Behandlung hinaus bis 28-35 Tage nach der Operation fortgeführt werden [265] (s. Kapitel 2.7.2). Bei prolongierter Prophylaxe (über den 11. Tag hinaus) lassen sich phlebographisch nachgewiesene und auch symptomatische VTE reduzieren (RR 0,41 bzw. 0,36). Innerhalb dieses Zeitraums ist eine erneute Prüfung der Indikation zur prolongierten VTE-Prophylaxe durch Studien ebenso wenig belegt wie eine Dosisreduzierung.

Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien

Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk sollen neben Basismaßnahmen (z.B. Frühmobilisation, Anleitung zu Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur) eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑

Die medikamentöse Prophylaxe soll mit niedermolekularen Heparinen (NMH), oder Fondaparinux erfolgen. ↑↑

Bei elektiven Kniegelenkersatzoperationen können auch Dabigatranetexilat oder Rivaroxaban zur medikamentösen Thromboembolieprophylaxe eingesetzt werden.

↔

Bei früher aufgetretener Heparinunverträglichkeit wird die Gabe von Fondaparinux, Dabigatran oder Rivaroxaban empfohlen. ↑

Zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe können medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) eingesetzt werden. ↔

Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe soll eine intermittierende pneumatische Kompression (Fuß, Wade, Oberschenkel) eingesetzt werden. ↑↑

Die medikamentöse Prophylaxe mit NMH kann bei elektiven Patienten präoperativ mit ausreichendem zeitlichen Abstand zur Operation begonnen werden. ⇔

Bei Unfallpatienten sollte die VTE-Prophylaxe abhängig vom Intervall bis zur Operation und von der Wahl des Anästhesieverfahrens begonnen werden. ↑

Die Erstgabe von Fondaparinux soll frühestens 6 Stunden postoperativ erfolgen. ↑↑

Die Erstgabe von Dabigatranetexilat soll mit der Hälfte der im Weiteren verwendeten Tagesdosis 1-4 Stunden postoperativ begonnen werden. ↑↑

Die Erstgabe von Rivaroxaban soll 6-10 Stunden postoperativ erfolgen. ↑↑

Bei Patienten mit Frakturen, welche konservativ frühfunktionell behandelt werden, kann aufgrund fehlender Daten keine generelle Empfehlung zur VTE-Prophylaxe gegeben werden.

Bei Immobilisation soll in Analogie zu operierten Patienten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen. ↑↑

Im Unterschied zum Hüftgelenkersatz soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Eingriffen am Kniegelenk 11 - 14 Tage durchgeführt werden. ↑↑

Nach einem Kniegelenkersatz beträgt das TVT-Risiko ca. 50% und das LE-Risiko liegt bei über 1% [24, 592]. Wie in den Evidenztabelle (27 bzw. 29) dargestellt, lässt sich die Rate von VTE-Komplikationen durch physikalische bzw. medikamentöse Maßnahmen deutlich reduzieren. Auch wenn die Datenlage zum Kniegelenkersatz insgesamt schwächer ist als für den Hüftgelenkersatz, so ist auch hier die Kombination von physikalischer und medikamentöser Prophylaxe indiziert.

Wie in Evidenz-Tabelle 31 aufgeführt, zeigte sich die Gabe von Fondaparinux gegenüber NMH hinsichtlich der Reduktion phlebographisch nachgewiesener, klinisch asymptomatischer Thrombosen vorteilhaft. Während die VTE-Rate sich durch Fondaparinux reduzieren ließ, waren in einer Studie Blutungskomplikationen signifikant häufiger zu beobachten [39].

Bei Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen haben große Phase III Studien die Wirksamkeit und Sicherheit einer 10 bis 14 tägigen postoperativ eingeleiteten Prophylaxe mit Dabigatranetexilat oder Rivaroxaban im Vergleich zu präoperativ oder postoperativ begonnenem Enoxaparin belegt [a5, a11]. Dabei zeigt sich für Dabigatranetexilat in beiden untersuchten Dosierungen (150 bzw. 220 mg täglich) vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie für 40 mg Enoxaparin. Die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu zweimal 30 mg Enoxaparin wurde nicht erreicht (Evidenz-Tabelle A1). Eine Meta-Analyse der drei in Tabelle 75 aufgeführten Studien (Hüft- und Kniegelenkersatz) konnte keine wesentlichen Unterschiede zwischen Dabigatranetexilat (220 mg) und Enoxaparin (40 o. 60 mg) in zentralen Effektivitäts- oder Sicherheitsparametern feststellen [a13]. Die unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen für jüngere und ältere Patienten sowie für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind zu beachten. Der Einsatz von Dabigatranetexilat wurde im NICE Technology Appraisal Report auch unter dem Aspekt der Kosteneffizienz als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [a14].

Für Rivaroxaban (10 mg) findet sich im Vergleich zu einmal täglich 40 mg Enoxaparin und zweimal täglich 30 mg Enoxaparin eine signifikante Reduktion der VTE-Gesamtrate ohne

signifikante Zunahme von Blutungskomplikationen (Evidenz-Tabelle A2). In einer gepoolten Analyse der europäischen Zulassungsstudien (Hüft- und Kniegelenkersatz) konnte eine signifikante Reduktion der Rate symptomatischer venöser Thromboembolien und der Gesamtsterblichkeit von 0,8 % unter Enoxaparin auf 0,4 % unter Rivaroxaban ohne signifikante Zunahme der Blutungsereignisse gezeigt werden [a7]. Hierbei ist anzumerken, dass die Erfassung des kombinierten primären Endpunktes (symptomatische VTE und Gesamtsterblichkeit) nach zwei Wochen erfolgte. Dies war der Zeitpunkt, an dem alle Patienten aktive Studienmedikation erhielten [a10]. Die Dosisempfehlung ist mit 10 mg einmal täglich für alle Patienten gleich. Der Einsatz von Rivaroxaban wurde im NICE Technology Appraisal Report auch unter dem Aspekt der Kosteneffizienz als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [a15].

Kniegelenknahe Frakturen sind in Kohortenstudien mit einem hohen VTE-Risiko behaftet [2]. Bei der in der Regel notwendigen operativen Behandlung von kniegelenknahen Frakturen sowie bei kniegelenknahen Umstellungsosteotomien ist eine physikalische und medikamentöse VTE-Prophylaxe indiziert.

Die Patienten dieser Gruppe sind grundsätzlich der Hochrisikogruppe zuzuordnen. Daher ist eine weitere Stratifizierung anhand von Lebensalter, Komorbidität und anderen Risikofaktoren ohne Relevanz für die VTE-Prophylaxe.

Zum Beginn der Prophylaxe siehe unter 2.7.1. Im Unterschied zu Eingriffen am Hüftgelenk entstehen Thrombosen bei Eingriffen am Kniegelenk ganz überwiegend innerhalb der ersten 10-14 Tage, so dass eine verlängerte Prophylaxe nicht immer erforderlich ist.

Immobilisation an der unteren Extremität und Eingriffe an Sprunggelenk oder Fuß

Patienten mit operativ versorgten Verletzungen der Knochen und/oder mit fixierenden Verbänden an der unteren Extremität sollten neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑

**Die medikamentöse Prophylaxe soll mit niedermolekularen Heparinen (NMH) erfolgen. ↑↑
Bei früher aufgetretener Heparinunverträglichkeit wird die Gabe von Fondaparinux empfohlen. ↑**

Zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe können medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) eingesetzt werden. ↔

Die medikamentöse Prophylaxe mit NMH kann bei elektiven Patienten am Vorabend der Operation begonnen werden. ↔

Die medikamentöse Prophylaxe soll bis zur Entfernung des fixierenden Verbandes bzw. bis zum Erreichen einer Teilbelastung von 20kg und einer Beweglichkeit von 20° im oberen Sprunggelenk durchgeführt werden. ↑↑

Die Fixierung eines Gelenkes der unteren Extremität ist mit einem partiell immobilisierenden Verband gleichzusetzen. Dies gilt für das obere Sprunggelenk wie für das Knie und die Unfähigkeit des Auftretens verursacht durch einen Hartverband.

Verletzungen und/oder alleinige Gipsimmobilisation an der unteren Extremität führen ohne VTE-Prophylaxe zu erheblichen Raten an VTE-Komplikationen. Frakturen des Tibiakopfes und Hüftgelenknahe Frakturen sind hierbei mit einem besonders hohen VTE-Risiko von über 50% vergesellschaftet [2, 480]. Aber auch kniegelenkferne Frakturen und Bandverletzungen der unteren Extremität gehen mit TVT und symptomatischer VTE einher [282, 331]. Hierbei sind die jeweiligen Verletzungen des Sehnen-Bandapparates hinsichtlich der Thromboseprävalenz den knöchernen Verletzungen vergleichbar [282, 331]. Bei Weichteilverletzungen, die durch immobilisierende Verbände therapiert werden, kommt es in geringerem Maße zu TVT im Vergleich zu knöchernen Verletzungen [320].

Die Patienten dieser Gruppe haben ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko und sind somit der Hochrisikogruppe zuzuordnen [2, 250, 311, 528, 599]. Eine weitere Stratifizierung ist daher ohne Relevanz für die VTE-Prophylaxe.

Es ist erwiesen, dass eine medikamentöse Prophylaxe wie auch eine physikalische Prophylaxe besser als keine Prophylaxe sind (Evidenz-Tabelle 17 und Evidenz-Tabelle 19).

Bezüglich der Frakturen des Femurs existieren mehrere teils randomisierte klinische Studien. Mit einem deutlich erhöhten Risiko zur Entwicklung einer VTE waren unter anderem die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention und Frakturen im Bereich des Femurs verbunden [201, 480]. Aus diesem Grund muss die Gabe eines NMH in Hochrisikodosierung zur Prophylaxe einer VTE als Standard angesehen werden. Die Überlegenheit des NMH gegenüber UFH wurde in einer randomisierten doppelblinden Studie nachgewiesen [202].

Der postoperative Beginn der NMH-Prophylaxe nach Erlangen einer suffizienten Hämostase ist etabliert und geht nicht mit einem erhöhten Risiko postoperativer Nachblutungen im Vergleich zu Placebo einher [202]. Bei Gabe des NMH im frühen postoperativen Setting kann eine einmalige Reduktion der Dosierung des verabreichten NMH erwogen werden.

Die Studienlage zu immobilisierenden Verbänden der unteren Extremität in der Folge konservativ oder operativ therapierter Verletzungen ist trotz vielversprechender Ergebnisse am Anfang der 90er Jahre [311, 320] des letzten Jahrhunderts nur sehr dürftig. Analog zu den Ergebnissen aus der Erforschung von VTE bei (Poly-)Traumapatienten wurde auch in diesen Arbeiten eine Prävalenz von bis zu 45% für TVT ohne Durchführung einer suffizienten Prophylaxe nachgewiesen [250, 311, 320]. Eine aktuellere Arbeit weist eine nicht signifikante Tendenz für eine Reduktion der TVT durch die Gabe eines NMH nach. In allen zuvor als Referenz genannten Arbeiten ist die Gabe des NMH nicht mit erhöhten Blutungskomplikationen verbunden. Auch bei diesen Patienten besteht daher die eindeutige Indikation zur Gabe eines NMH in Hochrisikodosierung.

Kritiker stellen den Nutzen einer VTE-Prophylaxe bei klinisch sich häufig nicht manifestierenden TVT in Frage. Da aber Langzeitergebnisse der o.g. Studien nicht vorliegen, kann über mögliche Folgen einer nicht behandelten asymptomatischen, klinisch nicht apparenten TVT lediglich spekuliert werden. Aus diesem Grund darf dem Patienten eine nachgewiesene komplikationsvermeidende Therapie nicht vorenthalten werden.

Die oralen Vitamin-K-Antagonisten scheinen den NMH unterlegen zu sein, sowohl in Bezug auf die Thromboseraten als auch auf die Blutungskomplikationen (Evidenz-Tabelle 21) und werden deshalb nicht empfohlen.

Für Fondaparinux gibt es keine Daten, hierzu kann daher keine über die Situation der

Heparinunverträglichkeit hinausgehende Aussage gemacht werden.

Eine frühzeitige Operation bei Verletzungen, Frühmobilisation und Anleitung zur Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur gehören zu den Basismaßnahmen, die alle Patienten erhalten sollen.

Darüber hinaus stehen mit Medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen und der intermittierenden pneumatischen Kompression Hilfsmittel zur Verfügung, die prinzipiell hilfreich sind und z.T. im Fall der pneumatischen Kompression ähnliche Ergebnisse erzielen können wie die Gabe einer medikamentösen Thromboseprophylaxe (Evidenz-Tabelle 18, siehe Kapitel 2.4).

Naturgemäß sind die physikalischen Maßnahmen aber bei Patienten mit einem Hartverband nicht anwendbar und haben daher hier keine Indikation.

Aus Studiendaten ist kein eindeutiger Vorteil eines präoperativen Beginns der medikamentösen Prophylaxe mit NMH im Vergleich zum postoperativen Beginn zu erkennen. Allerdings zeigen die vorliegenden Studien und Meta-Analysen einen Trend, welcher Vorteile eines präoperativen Beginns nachweist [262, 264]. Somit ist ein präoperativer Beginn mit NMH nicht unbedingt erforderlich, vorausgesetzt, dass die stationäre Liegezeit vor der Operation nicht länger als eine Nacht ist. Bei einer längeren präoperativen Liegezeit wird ein präoperativer Beginn empfohlen. Bei Unfallpatienten sollte die präoperative medikamentöse VTE-Prophylaxe abhängig vom Intervall bis zur Operation und in Abhängigkeit von der Wahl des Anästhesieverfahrens erfolgen. Die Zeitabstände der Medikamentenapplikation zu regionalen Anaesthesieverfahren sind zu beachten und können bedingen, dass eine präoperative Gabe kontraindiziert ist [132] (s. Kapitel 2.8).

Die medikamentöse VTE-Prophylaxe soll bis zur Entfernung des Hartverbandes bzw. bis zum Erreichen einer Teilbelastung der betroffenen Extremität mit 20 kg bei gleichzeitig bestehendem Bewegungsausmaß von 20° im oberen Sprunggelenk fortgesetzt werden (quasi physiologische Situation) [148, 152]. Für den Hüft- und Kniegelenkersatz liegen randomisiert doppelblinde Studien mit verschiedenen NMH vor, die eine hochsignifikante Reduktion von Spätthrombosen und VTE bei prolongierter Gabe von 28 – 35 Tagen nachweisen [109, 118, 329]. Trotz des Fehlens von Studien zur prolongierten Prophylaxe bei Frakturen soll insbesondere bei hüft- und kniegelenknahen Frakturen in Analogie zur Situation bei elektivem Gelenkersatz eine prolongierte Prophylaxe verabreicht werden.

Zur Inzidenz thromboembolischer Ereignisse in der Fußchirurgie gibt es nur vage Angaben und deshalb auch keine klare Stellungnahme oder offizielle Empfehlung einer Fachgesellschaft. Die Arbeitsgruppe von Mizel et al. hat in einer prospektiven multizentrischen Studie Untersuchungen zur Häufigkeit klinisch manifester Thrombosen in der Fuß- und Sprunggelenkchirurgie durchgeführt [390]. Die Autoren beschreiben sechs klinisch manifeste thromboembolische Ereignisse bei 2733 Patienten mit operativen Eingriffen am Fuß oder Sprunggelenk, entsprechend einer Inzidenz von 0,22%. In diesem Zusammenhang ist jedoch erwähnenswert, dass kein routinemäßiges Thrombosesuchverfahren wie in anderen Studien zur Ermittlung der Thromboseinzidenzen eingesetzt wurde. Geht man davon aus, dass deshalb nur ca. 20% der sonst möglicherweise nachweisbaren Thrombosen diagnostiziert wurden, ist die Thromboserate immer noch sehr gering, und man würde somit diese Patienten in die Niedrig-Risiko-Gruppe einordnen. Als besondere Risikofaktoren wurden eine unvollständige Belastbarkeit sowie eine postoperative Immobilisation von Mizel et al. beschrieben [390]. Auch Eisele empfiehlt auf der Basis von duplexsonographischen Untersuchungen an gesunden Probanden eine medikamentöse VTE-Prophylaxe besonders bei Eingriffen am Rückfuß [147, 152].

Es empfiehlt sich, die Risikoabschätzung unter Berücksichtigung expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren vorzunehmen und bei Patienten mit einem mittleren oder

hohen Thromboserisiko eine medikamentöse Prophylaxe durchzuführen. Wegen eines besseren Nutzen-/Risiko-Profiles sollte hierbei vorzugsweise NMH anstelle von UFH eingesetzt werden. Zur Dauer der Prophylaxe können angesichts der unzureichenden Datenlage nur eingeschränkt Empfehlungen ausgesprochen werden. Bei einer Mobilisation der Patienten in einem Vorfußentlastungsschuh und in Abwesenheit thrombophiler Risikofaktoren wird eine medikamentöse Prophylaxe üblicherweise nicht länger als ca. 7 bis 10 Tage praktiziert [147]. Bei Patienten, die mit immobilisierenden Hartverbänden behandelt werden, soll die VTE-Prophylaxe bis zur Abnahme des Hartverbandes sowie bis zur Wiedererlangung einer Beweglichkeit im oberen Sprunggelenk von $>20^\circ$ und einer Belastung von >20 kg durchgeführt werden (effektive Wadenpumpe). Diese Empfehlung stützt sich auf pathophysiologische Plausibilität.

Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität

Nach diagnostischer Arthroskopie sollen eine Frühmobilisation sowie allgemeine Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe durchgeführt werden. ↑↑

Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe ist nicht generell erforderlich, wenn keine Immobilisation oder Entlastung durchgeführt wird und keine zusätzlichen Risikofaktoren vorliegen.

Nach längerdauernder arthroskopisch assistierter Gelenkchirurgie an Knie-, Hüft- oder Sprunggelenk sollte eine VTE Prophylaxe bis zum Erreichen der normalen Beweglichkeit mit einer Belastung von mindestens 20kg, mindestens aber für 7 Tage durchgeführt werden. ↑

Die medikamentöse Prophylaxe soll mit niedermolekularen Heparinen (NMH) oder Fondaparinux erfolgen. ↑↑

Bei früher aufgetretener Heparinunverträglichkeit wird die Gabe von Fondaparinux empfohlen.

Die medikamentöse Prophylaxe mit NMH kann bei elektiven Patienten präoperativ mit ausreichendem zeitlichen Abstand zur Operation begonnen werden. ↔

Insbesondere therapeutische Kniearthroskopien können mit einem beträchtlichen Thromboserisiko verbunden sein [128, 270]. Es sind derzeit nur drei kleinere Studien bekannt (Evidenz-Tabelle 39), in denen die antithrombotische Wirksamkeit von niedermolekularen Heparinen geprüft wurde.

In der Meta-Analyse der drei Studien ergibt sich zwar eine signifikante Senkung der TVT-Rate [462, 502], die Qualität der Evidenz ist aber nur als mittelmäßig einzuordnen, da keine der drei Primärstudien ein Placebo-kontrolliertes Design wählte. Dementsprechend wird weiterhin diskutiert, ob eine routinemäßige medikamentöse VTE-Prophylaxe erforderlich ist. In den ACCP-Empfehlungen wird diese nur dann empfohlen, wenn die Arthroskopie wegen Komplikationen oder technischer Probleme länger als üblich dauert sowie weitere signifikante dispositionelle Risikofaktoren vorliegen [203]. Ansonsten reicht gemäß des nordamerikanischen Konsensusstatements eine frühzeitige Mobilisierung des Patienten aus [203].

In den wenigen vorliegenden Studien lag die TVT-Rate nach Arthroskopie des Kniegelenkes ohne Prophylaxe zwischen 4,1% und 15,6%, was einem mittleren Risiko entspricht. Diese Rate konnte mit einer medikamentösen Prophylaxe auf 0,85% bis 1,6% gesenkt werden.

Der Beginn der VTE-Prophylaxe kann prä- oder postoperativ erfolgen. Bei Unfallpatienten sollte die VTE-Prophylaxe abhängig vom Intervall bis zur Operation und von der Wahl des Anästhesieverfahrens begonnen werden (DGAI 2007 [213]).

3.1.7 Operationen und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen

Elektive Eingriffe an der Wirbelsäule

Die Datenlage erlaubt keine dezidierten Empfehlungen. Symptomatische thromboembolische Komplikationen scheinen nach Wirbelsäulenoperationen eher selten zu sein. Die Prävalenz asymptomatischer TVT ist deutlich höher, wobei nur ein Eingriff an der Lendenwirbelsäule als einigermaßen gesicherter Risikofaktor gelten kann.

Über eine physikalische oder medikamentöse VTE-Prophylaxe soll daher im Einzelfall unter Berücksichtigung zusätzlicher expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren entschieden werden. ↑↑

Die Angaben über die Prävalenz einer TVT oder LE bei Wirbelsäuleneingriffen schwanken zwischen 0,63% [131] und bis zu 33% in speziellen Untergruppen [420], je nachdem ob retrospektiv nur symptomatische Thromboembolien betrachtet werden oder ob prospektiv mit aufwändiger Diagnostik (konkret Phlebographie) nach asymptomatischen Thrombosen gefahndet wird. Eine klinisch manifeste thromboembolische Komplikation scheint bei Wirbelsäuleneingriffen insgesamt selten aufzutreten [22, 131, 340]. In der erwähnten Studie von Oda und Mitarbeitern [420] konnte trotz der in einzelnen Untergruppen hohen Rate an asymptomatischen Thrombosen keine einzige klinische Manifestation diagnostiziert werden. Die meisten prospektiven Beobachtungsstudien benutzten ein Ultraschallscreening [123, 171, 525] mit Inzidenzen zwischen 2 und 14% asymptomatischer TVT bei verschiedenen Wirbelsäuleneingriffen, teilweise trotz mechanischer Prophylaxe. Ein verlässliches Screening ist aufgrund der bekannten Rate falsch negativer Ergebnisse bei Einsatz von Ultraschalltechniken wohl doch nur mit Phlebographie oder 125J-markiertem Fibrinogen [524] möglich. Hierfür sprechen die Beobachtungen aus zwei Studien an Wirbelsäulenpatienten [123, 525] über teilweise verzögert erst nach Entlassung auftretende thromboembolische Komplikationen trotz unauffälligem Ultraschallbefund.

Da die meisten Studien entweder retrospektiv erfolgten oder eine geringe methodische Qualität aufweisen, können Risikofaktoren nur unter Vorbehalt benannt werden. Die Lokalisation des Eingriffes, insbesondere eine Operation an der Lendenwirbelsäule ist noch der am besten belegte Prädiktor einer (asymptomatischen) TVT [420]. Die Daten über die Bedeutung des Lebensalters sind widersprüchlich [170-172, 420]. Weitere diskutierte Risiken sind vorderer oder kombinierter Zugang zur Wirbelsäule [123, 525]. Hingegen haben Übergewicht, OP-Dauer, Geschlecht oder Anzahl der Tage mit Bettruhe in den bisher veröffentlichten Studien [22, 170-172] keinen signifikanten Einfluss gezeigt. Obwohl die erhöhte Thromboserate bei zentralnervösen Lähmungen inkl. Rückenmarkverletzungen gut belegt ist (s. Kap. 4.1.2 und 4.2.3) finden sich keine Studien bei

Wirbelsäuleneingriffen, die motorische Defizite als Risikofaktor aufschlüsseln.

Entsprechend der inhomogenen epidemiologischen Datenlage finden sich widersprüchliche Untersuchungen zum Nutzen einer Thromboembolieprophylaxe. Nur eine relativ kleine randomisierte Studie vergleicht bei 50 unterschiedlichen Wirbelsäuleneingriffen eine mechanische Prophylaxe (IPK) mit einer Kontrollgruppe ohne Prophylaxe [524]. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Senkung der asymptomatischen TVT-Rate von 25% auf 8,5% durch IPK. Eine mit 50 Patienten ebenfalls kleine prospektiv-randomisierte Studie vergleicht eine sehr niedrige Dosis UFH (zweimal täglich 2.500 I.E. plus 0,5 mg Dihydroergotamin) mit Placebo [223]. Die primären Endpunkte dieser Studie sind die Blutungsneigung während der Operation nach Einschätzung des Operateurs und der Blutverlust postoperativ über die Drainage. Beide Endpunkte zeigen auch bei präoperativem Beginn der Heparin-Gabe keinen signifikanten Unterschied (siehe Evidenz-Tabelle 44).

Der Vergleich mit Patienten, die keiner Prophylaxe unterzogen wurden, findet sich ansonsten nur in retrospektiven Studien, wobei die Studie von Desbordes und Mitarbeiter [131] durch ihre Fallzahl von 16.656 Patienten herausragt, die einer lumbalen Bandscheibenoperation unterzogen wurden. Im Einzelnen wurde in dieser Studie bei 10.351 Patienten keine Prophylaxe durchgeführt, bei 4304 Patienten kam NMH, bei 1001 Patienten UFH und bei 1000 Patienten ein Thrombozytenaggregationshemmer zum Einsatz. Die Rate symptomatischer Thromboembolien zeigte keine signifikante Differenz.

Ein Vergleich mechanischer und medikamentöser Prophylaxe findet sich in einer kleinen dreiarmigen Studie bei spinalen Fusionsoperationen [483], wobei MTPS allein mit MTPS + IPK bzw. MTPS und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verglichen wurde (Evidenz-Tabelle 43 ff.). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht. In der VKA-Gruppe wird aber ein verstärkter postoperativer Blutverlust über die eingebrachten Drainagen beschrieben.

Der direkte Vergleich von NMH und UFH erfolgte in zwei randomisiert-kontrollierten Studien [451, 578], die keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse erbrachten.

Wirbelsäulenverletzungen

Patienten mit Wirbelsäulenverletzungen sollen eine medikamentöse Prophylaxe mit NMH erhalten. ↑↑
Zusätzlich können physikalische Maßnahmen angewendet werden. ↔

Zum Thromboembolierisiko nach Verletzungen der Wirbelsäule gibt es keine aussagekräftigen Studien (Evidenz-Tabelle 47 ff.). Trotzdem muss in Abhängigkeit von Art und Umfang der Verletzung und dem Grad der Immobilisation mit thromboembolischen Komplikationen gerechnet werden. In einer prospektiven randomisierten Studie [533] wurden trotz einer Prophylaxe mit NMH vs. UFH in Kombination mit IPK phlebographisch nachgewiesene Thrombosen jeweils über 60% berichtet.

Die Empfehlung von NMH, ggf. in Kombination mit physikalischen Maßnahmen erscheint daher sinnvoll, obwohl keine hochwertige Evidenz hierfür vorliegt (ACCP 2004).

Wirbelsäulenverletzungen mit einer Schädigung des Rückenmarks werden als ZNS-Verletzung von den meisten Herstellern als Kontraindikation für die Gabe von Heparinen aufgeführt. Dies bedingt kein Verbot der Anwendung von UFH und NMH. Notwendig sind aber eine medizinische Begründung und eine Aufklärung des Patienten über den Sachverhalt. Wenn physikalische Maßnahmen eingesetzt werden können, ist in dieser Situation über eine zusätzliche medikamentöse VTE-Prophylaxe im Einzelfall zu

entscheiden. Bei kompletten oder inkompletten Querschnittsyndromen als Folge der Rückenmarkläsion ist von einer stark erhöhten VTE-Gefahr auszugehen. Insbesondere bei inkompletten oder progredienten Rückenmarkläsionen und nachgewiesenem intraspinalen Hämatom ist das Blutungsrisiko zu bedenken.

Polytrauma

Patienten mit multiplen Verletzungen sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe für die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung erhalten, sobald keine akute Blutung oder kein akutes Blutungsrisiko mehr besteht. ↑↑

Sofern eine medikamentöse VTE-Prophylaxe nicht durchgeführt wird, sollte eine intermittierende pneumatische Kompression eingesetzt werden. ↑

In Einzelfällen kann die Einlage eines Vena-cava-Filters erwogen werden. ↔

Die medikamentöse Thromboseprophylaxe soll bei fehlendem Blutungsrisiko mit niedermolekularem Heparin (NMH) erfolgen. ↑↑

Bei Blutungsneigung, Niereninsuffizienz oder unsicherer Resorption kann alternativ unfraktioniertes intravenöses low-dose Heparin verwendet werden. ↔

Nach Abschluss des intensivmedizinischen Verlaufs sollte die Thromboembolieprophylaxe entsprechend dem zugrunde liegenden Risiko/Erkrankungsbild und dem Grad der Immobilisierung fortgeführt werden. ↑

Das Polytrauma stellt aufgrund der enormen Aktivierung von Mediatoren und Gerinnungsfaktoren ein hohes VTE-Risiko dar. Die TVT-Rate lag in einer großen amerikanischen Studie bei 58% [200]; eine proximale TVT wurde in 18% beobachtet. Neben den allgemeinen Risikofaktoren, wie z.B. Verletzungsschwere und Immobilisation, wurden Frakturen großer Röhrenknochen, Rückenmarkverletzungen und direkte venöse Verletzungen als besonders risikoreich identifiziert [200, 304, 575]. Eine wichtige pathogenetische Rolle spielen auch Veränderungen des Gerinnungssystems, die entweder durch den Blutverlust, die Volumensubstitution oder andere Ursachen bedingt sein können.

Die Evidenz aus randomisierten Studien (Tabelle 52 und Tabelle 53) umfasst eine Studie zum Vergleich einer Heparin-Gabe vs. keiner Therapie [305], vier Studien zum Vergleich einer Heparin-Gabe vs. einer mechanischen VTE-Prophylaxe [303, 305, 321, 536], zwei Studien zum Vergleich einer mechanischen VTE-Prophylaxe vs. keiner Therapie [175, 305], und eine Studie zum Vergleich NMH vs. UFH [202]. Insgesamt reichen die Studien hinsichtlich Qualität und Fallzahl nicht aus, um signifikante Unterschiede belegen zu können. Die Ergebnisse der Studien an Patienten mit singulären Verletzungen unterstützen jedoch die Notwendigkeit einer medikamentösen Prophylaxe.

Trotz des hohen VTE-Risikos ist eine medikamentöse VTE-Prophylaxe beim Poly-/Neurotrauma aber nicht unumstritten [574], da das Blutungsrisiko frischer Verletzungen, z.B. im Schädel, intraabdominell, retroperitoneal, in kontusionierten Weichteilen, etc. hierdurch ansteigen kann. Ein stark erhöhtes Blutungsrisiko besteht allerdings oft nur kurzfristig und phasenweise wie beispielsweise

- in der initialen Intensivbehandlung (Blutung, disseminierte intravasale Koagulopathie/Verbrauchskoagulopathie). Nach Kontrolle der akuten Blutung und der ggf. bestehenden Koagulopathie nimmt das Blutungsrisiko innerhalb von 24 bis 48 Stunden deutlich ab. Allerdings ist eine fundierte Bewertung des Blutungsrisikos im zeitlichen Abstand zum Trauma weder auf Kollektive noch auf Individuen bezogen möglich, da hierzu keine Daten vorliegen
- bei Schädel-Hirn-Trauma. Hier werden physikalische Maßnahmen empfohlen. Hinsichtlich medikamentöser Maßnahmen wird eine offene Empfehlung ausgesprochen, eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist erforderlich (siehe Kap. 3.1.2, Neurochirurgische Eingriffe)
- bei inkompletter oder progredienter Rückenmarkläsion und nachgewiesenem intraspinalem Hämatom
- bei nicht-operativ behandelten Milz- oder Leberverletzungen.

Auf Basis dieser Erwägungen wird eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen, sobald keine akute Blutung oder kein akutes Blutungsrisiko mehr bestehen (analog ACCP 2004, 2008).

Der Zeitpunkt, ab wann das erhöhte Blutungsrisiko nicht mehr relevant ist, kann nicht eindeutig bestimmt werden. Für viele Situationen ist anzunehmen, dass er nach 24-48 Stunden erreicht ist, jedoch werden operationsbedürftige sekundäre Blutungsereignisse auch nach mehr als einer Woche noch beobachtet. Außerdem spielt der Schweregrad der Organverletzung eine wichtige Rolle bei der Einschätzung des sekundären Blutungsrisikos.

Eine hohe Sicherheit der medikamentösen VTE-Prophylaxe lässt sich erreichen, wenn akut oder potenziell blutende Verletzungen diagnostisch ausgeschlossen werden. Allgemein hat sich ein Sicherheitsabstand von etwa einem Tag zwischen Trauma und Medikamentengabe als praktikabel erwiesen [412, 413]. In der randomisierten Studie von Stannard et al. ergab sich hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse und Blutungskomplikationen kein Unterschied zwischen einer medikamentösen VTE-Prophylaxe, die nach einem oder fünf Tagen begonnen wurde [536].

Wenn kein Schädelhirntrauma bzw. die speziellen Blutungsrisiken der Akutphase nicht mehr vorliegen, gelten die gleichen Empfehlungen wie bei Intensivpatienten im Allgemeinen (s. dort).

Nach Ende der intensivmedizinischen Behandlung folgt die Fortführung einer VTE-Prophylaxe entsprechend dem Fortbestehen expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren (zugrunde liegendes Erkrankungsbild bzw. Verletzungsmuster, Grad der Immobilisierung etc.).

Eine ausreichende Datenlage zur Wahl des Medikamentes zur medikamentösen Thromboseprophylaxe liegt nicht vor. Die bestehenden Studien sind klein, von ungenügender Qualität und decken nicht das Spektrum der möglichen Optionen ab. Somit können im Analogieschluss für die Medikamentenwahl die ähnlichen Erwägungen gelten wie für andere Hochrisikopatienten und andere Intensivpatienten. In der Studie von Geerts [200] fand sich ein Vorteil von NMH im Vergleich zu UFH, allerdings wurde hier eine Dosis von 2x30mg Enoxaparin verwendet, und es ist unklar, ob die Ergebnisse auf die in Europa übliche Dosis von 1x40mg Enoxaparin übertragen werden können. Insgesamt erscheinen aber die NMH eine gute Option zu sein und werden in der ACCP-Leitlinie empfohlen. Die Analyse der amerikanischen National Trauma Data Bank mit 450.375 Patienten zeigt, dass NMH bei Traumapatienten dem UFH vorgezogen werden und bei über 50% der Polytraumatisierten angewendet werden [304]. Vorsicht ist allerdings bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz angezeigt. Hier kann entweder intravenöses unfraktioniertes

Heparin (UFH, in Dosierungen zwischen 400 und 500 IE/h) appliziert oder ein Monitoring der anti-Faktor-Xa-Aktivität durchgeführt werden. Unklar ist auch, ob bei hämodynamisch instabilen Patienten und Patienten unter Therapie mit Vasopressoren oder in Phasen der Hypothermie die Resorption von Heparin aus dem subkutanen Depot ausreichend sicher ist. Hier kann ebenfalls UFH intravenös zur Anwendung kommen. Inwieweit die längere biologische Halbwertszeit der NMH und deren fehlende Antagonisierbarkeit im Vergleich zu UFH bei eingetretenen Blutungen klinisch relevant sind kann nicht abgeschätzt werden.

Bei stabilen Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko und ohne Niereninsuffizienz könnte bei dem hohen Thromboembolierisiko auch Fondaparinux angewendet werden. Hier sind die Erfahrungen allerdings noch limitiert und nicht publiziert, so dass noch keine Aussage für oder gegen eine Anwendung gemacht werden kann.

Wenn aufgrund der vorliegenden Verletzungen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe kontraindiziert ist, sollten physikalische Maßnahmen (z.B. IPK) eingesetzt werden. Im Einzelfall können auch Vena-cava-Filter eingesetzt werden (ACCP 2004). Aufgrund ihrer insgesamt geringeren Effektivität kommt dagegen die alleinige Verwendung von MTPS in diesem Hochrisikopatientenkollektiv als Ersatz für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe kaum in Frage. Die Datenlage zu den physikalischen Maßnahmen ist mit nur zwei kleinen RCTs eingeschränkt (Tabelle 50). Dennoch unterstützt die positive Nutzen-Risiko-Abwägung zur physikalischen VTE-Prophylaxe beim Poly-/Neurotrauma wie auch in anderen Indikationsbereichen eine solche Therapie.

Das Einsetzen von Vena-cava-Filtern bei Polytrauma-Patienten ist propagiert worden, da man hoffte, so das Blutungsrisiko einer medikamentösen VTE-Prophylaxe zu umgehen [481]. Abgesehen von einer in [480] aufgeführten unpublizierten Pilotstudie und der ergebnislosen Studie von Greenfield [219] existieren aber keine RCTs zur Effektivität der Vena-cava-Filter in der Traumatologie [480, 575]. Ein systematisches Review fand lediglich eine Reihe nicht-randomisierter Vergleichsstudien, die eine Absenkung der LE-Rate durch Vena-cava-Filter zeigten [211]. Eine randomisierte Studie zur dauerhaften Einlage von Vena-Cava-Filtern an einem nicht-chirurgischen Patientenkollektiv zeigte neben einer Verringerung von LE (6% vs. 15%) jedoch auch Nachteile der Filter auf, z.B. eine Erhöhung der TVT-Rate (36% vs. 28%). Daher empfehlen Experten die Einlage eines Vena-cava-Filters nur bei polytraumatisierten Patienten, die ein sehr hohes VTE-Risiko [198, 219] und gleichzeitig eine Kontraindikation zur medikamentösen und physikalischen Prophylaxe aufweisen [292, 480].

Beckenfrakturen

Bei Frakturen des Azetabulums oder des Beckenrings gelten die gleichen Empfehlungen wie bei den hüftgelenknahen Frakturen.

Bei Frakturen des Azetabulums und des dorsalen Beckenrings ist in Analogie zu den hüftnahen Frakturen ein hohes Thromboembolierisiko anzunehmen. Eine Reihe von retrospektiven und prospektiven Studien zeigte eine TVT bei bis zu 1/3 Kommentar SH: Ein Wechsel der Angaben numerischer Größen (zuerst 1/3 und dann weiter in Prozentzahlen) sollte unterbleiben. der Patienten [175, 395, 396]. Trotz Thromboseprophylaxe wurden noch 4 bis 19% thromboembolische Komplikationen beobachtet [176, 537, 538]. Dabei lag der Anteil von proximalen tiefen Venenthrombosen, insbesondere auch von pelvinen Thrombosen bei bis zu 50% [395, 538]. Außerdem fanden sich Thrombosen auf der unverletzten Seite [395, 396]. Die Inzidenz von Lungenembolien lag bei 1 bis 2% [66, 395]. In einer Untersuchung fand sich bei 6% der Patienten bereits präoperativ eine TVT [176]. Mit Ausnahme einer randomisierten Studie,

die zwei verschiedene mechanische Methoden der Thromboseprophylaxe vergleicht und ohne signifikantes Ergebnis blieb [537], liegen keine relevanten Prophylaxestudien vor. Deshalb können für die Prophylaxemaßnahmen nur Empfehlungen auf der Basis von Analogschlüssen (indirekte Evidenz) ausgesprochen werden.

Bei den genannten Beckenfrakturen sind in Bezug auf die mechanische Gewalteinwirkung und das Trauma einer operativen Stabilisierung mit den dadurch verursachten thrombogenen Veränderungen mindestens ähnliche starke Noxen anzunehmen wie nach der Hüftgelenkendoprothetik und der Behandlung hüftgelenknaher Frakturen. Im postoperativen Verlauf ist die Immobilisierung nach Beckenfrakturen eher prolongierter anzunehmen. Meist ist eine Entlastung des Beins der betroffenen Seite für mindestens sechs Wochen angezeigt. Somit dürfte die Thromboembolieprophylaxe sowohl in Bezug auf das Erfordernis einer medikamentösen als auch der Dauer der postoperativen Fortführung der Prophylaxe derjenigen in der Hüftgelenkendoprothetik und der Behandlung hüftgelenknaher Frakturen entsprechen.

Frakturen des vorderen Beckenrings werden meist frühfunktionell mit schmerzabhängiger Mobilisierung behandelt. Hier ist ebenfalls die Analogie zu den konservativ mit Frühmobilisierung behandelten hüftgelenknahen Frakturen anzunehmen.

Verbrennungen

Patienten mit Verbrennungen sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten, wenn das Ausmaß der Verbrennungen zu einer Immobilisation führt oder zusätzliche Risikofaktoren vorliegen. ↑↑

In der akuten Phase oder Volumenersatzphase, in den ersten 48-72 Stunden nach dem Trauma, führen kardiovaskuläre Faktoren zu einer Hypovolämie mit erniedrigtem Blutfluss in Organe und Gewebe [377].

Extensive Verbrennungen erzeugen darüber hinaus eine Thrombusformation in Kapillaren, Arteriolen und Venolen als Folge einer Komplementaktivierung und der einsetzenden Koagulationskaskade. Das Ausmaß einer Thrombosierung kleiner Gefäße verhält sich direkt proportional zur Ausdehnung der Verbrennung, d.h. ausgedehntere Verbrennungen erzeugen einen größeren prothrombogenen Effekt.

Es wird außerdem postuliert, dass die außer Kontrolle geratene Gerinnung, die zur Hyperkoagulabilität und Mikrozirkulationsstörungen führt, wesentlichen Anteil an Organversagen und tödlichen Verläufen hat [142, 409].

Verdünnungseffekte und Verluste an Plasmaproteinen in das Interstitium erklären z.T. den Abfall an prokoagulatorischen Proteinen, ein Phänomen welches sich meistens während der ersten Woche normalisiert. Viele Patienten, mit ausgedehnten Verbrennungen entwickeln aber einen Zustand der Hyperkoagulabilität im späteren Verlauf mit erhöhten Raten an thrombotischen Komplikationen [317] und verminderten antithrombotischen Proteinen (Antithrombin, Protein S und C).

Die sonographische oder phlebographische TVT-Inzidenz nach schweren Verbrennungen liegt bei etwa 0,9 bis 6%, die Inzidenz von Lungenembolien bei etwa 0,2 bis 1,2% [168, 237, 455, 489, 492, 517, 598]. Neben den oben dargestellten allgemeinen Risikofaktoren ist also ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Verbrennungen und dem VTE-Risiko anzunehmen [237, 317]. Aufgrund der insgesamt geringen VTE-Inzidenz halten einige Autoren eine routinemäßige medikamentöse Prophylaxe für nicht indiziert, während andere Autoren diesen Standpunkt vertreten. Aussagekräftige randomisierte Studien liegen für Patienten mit Verbrennungen nicht vor.

Entsprechend den oben dargestellten fundamentalen pathophysiologisch bedingten Veränderungen im Gerinnungssystem nach schweren Verbrennungen und/oder bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren sollte jedoch eine dem Krankheitsverlauf angepasste medikamentöse Prophylaxe erfolgen (ACCP 2004). Ein besonderes Risiko für thromboembolische Komplikationen besteht bei Sepsis (vgl. Kapitel 3.3).

Abgelaufen © DGGG 2016

3.2 Innere Medizin/Neurologie

3.2.1 Akute internistische Erkrankungen

Stationäre Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit sollen eine medikamentöse VTE Prophylaxe erhalten. ↑↑

Die medikamentöse Prophylaxe soll vorzugsweise mit NMH in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung oder Fondaparinux erfolgen. ↑↑

Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE Prophylaxe sollten medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) eingesetzt werden. ↑

Die medikamentöse Prophylaxe sollte in der Regel für 6 bis 14 Tage durchgeführt werden. ↑

Stationäre Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit sind durch venöse Thromboembolien gefährdet. Das individuelle Risiko ist durch Art der Erkrankung und Vorhandensein dispositioneller Risikofaktoren geprägt und reicht von mittel bis hoch [543]. In drei Placebo-kontrollierten Studien wurden Gesamthrombose-raten von 11 bis 15 % [100, 497] und proximale Thrombosen von 5,5 % ermittelt [342]. Ein besonderes Risiko besteht bei stark eingeschränkter Herzleistung, z.B. Herzinsuffizienz NYHA Grad III oder IV, aber auch akute Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und schwere akute Infektionserkrankungen (insbesondere Sepsis) sind mit dem Risiko venöser Thromboembolien behaftet. Bei intensivmedizinischer Behandlung gilt der entsprechende Abschnitt dieser Leitlinie.

Eine Reihe von Studien hat untersucht, ob hospitalisierte Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (insbesondere Bettlägerigkeit über mehrere Tage) von einer physikalischen oder medikamentösen VTE-Prophylaxe profitieren (Tabelle 54 bis 58). Hierbei fanden sich unter einer Prophylaxe mit UFH, NMH oder Fondaparinux signifikant niedrigere TVT-Raten [589], so dass es geboten erscheint, für stationär behandelte Patienten mit Immobilisation eine derartige VTE-Prophylaxe zu empfehlen [130]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die überzeugendsten Ergebnisse mit NMH und Fondaparinux jeweils in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung in placebo-kontrollierten Studien erreicht worden sind (Evidenz-Tabellen 55 und 57).

Eine erste ökonomische Analyse zeigt, dass durch eine medikamentöse VTE-Prophylaxe Kosteneinsparungen auf volkswirtschaftlicher Ebene erzielt werden können [432].

In mehreren RCTs wurde eine Prophylaxe mit UFH und NMH bei internistischen Patienten direkt miteinander verglichen (Tabelle 56). Nach einer Meta-Analyse von Wein et al., 2007 [589] sind niedermolekulare Heparine (NMH) dem unfraktionierten Heparin (UFH) überlegen. Hier zeigten sich aber nur geringe Unterschiede (RR 0,68), so dass in internationalen Leitlinien beide Substanzklassen empfohlen werden (ACCP 2004 und SIGN). Eine Bevorzugung von NMH und Fondaparinux lässt sich mit der geringeren Gefahr einer HIT-Reaktion begründen. Außerdem sind zur Frage der optimalen Dosierung von UFH noch einige Fragen offen, die durch bisherige Studien nicht beantwortet werden können. Bei der Dosierung von NMH und Fondaparinux soll die Nierenfunktion beachtet werden (s. Kap. 2.5.1).

Zum Einsatz physikalischer Maßnahmen gibt es für internistische Patienten keine

ausreichende Datenlage. Die intermittierende pneumatische Kompression der unteren Extremität wurde bisher nicht ausreichend untersucht und der Stellenwert von medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen lässt sich aus der vorliegenden Datenlage nicht ableiten (Tabelle 54 und 61). Die Evidenz hinsichtlich physikalischer Maßnahmen ist also nicht ausreichend, um eine Empfehlung der routinemäßigen Anwendung zu rechtfertigen. Die Empfehlung, dass bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe MTPS eingesetzt werden sollten, beruht auf der Überlegung, dass die Förderung des venösen Rückflusses bei Patienten mit Bettlägerigkeit sinnvoll ist und auf einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung (siehe Kap. 2.4.1).

Zur Frage der prolongierten VTE-Prophylaxe mit NMH wurde bisher nur eine randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt. In dieser EXCLAIM-Studie konnte die Rate proximaler Beinvenenthrombosen durch poststationäre Prophylaxe über einen Gesamtzeitraum von vier Wochen mit einmal täglich 40 mg Enoxaparin im Vergleich zu konventioneller Kurzzeitprophylaxe von 6 bis 10 Tagen von 4,9 % auf 2,8 % signifikant gesenkt werden, jedoch stieg auch die Rate schwerer Blutungen von 0,15 % auf 0,6 % signifikant an [267]. Die Ergebnisse wurden 2007 im Rahmen des Kongresses der International Society of Thrombosis and Haemostasis vorgetragen, sind aber noch nicht in vollem Umfang publiziert. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um das Verhältnis von Nutzen und Risiko einer längeren medikamentösen Prophylaxe bei internistischen Patienten besser abschätzen zu können. Somit kann derzeit keine generelle Empfehlung einer prolongierten, bzw. poststationären Prophylaxe gegeben werden und die Entscheidung einer Verlängerung der Prophylaxe über zwei Wochen bzw. den stationären Aufenthalt hinaus sollte im Einzelfall aufgrund der individuellen Risikokonstellation erfolgen. Der Krankheitsverlauf sowie die Abschätzung der Mobilität des Patienten und das Vorliegen dispositioneller Risikofaktoren können hierbei hilfreich sein.

3.2.2 Maligne Erkrankungen (nicht-operative Behandlung)

Stationäre Patienten mit Tumorerkrankungen sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑

Die medikamentöse VTE-Prophylaxe soll vorzugsweise mit niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux erfolgen. ↑↑

Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE Prophylaxe sollten medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe eingesetzt werden. ↑

Die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe sollte den gesamten Krankenhausaufenthalt umfassen. ↑

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) sind schwerwiegende Komplikationen einer malignen Tumorerkrankung und werden bei 4-20% der Patienten klinisch manifest [338, 424]. Hospitalisierte Tumorpatienten haben ein Thromboembolierisiko in der Höhe von 20% [497]. Venöse Thromboembolien sind auch eine häufige Todesursache bei Tumorpatienten; autopsische Untersuchungen finden bei bis zu 50% der im Krankenhaus verstorbenen Tumorpatienten eine Thrombose und/oder Lungenembolie. Patienten mit malignen Tumoren sind hinsichtlich venöser Thromboembolien grundsätzlich der

Hochrisikogruppe zuzuordnen [195].

Hospitalisierte Tumorkranken zeigen eine supraadditive Interaktion der allgemeinen und tumorspezifischen Risikofaktoren. Zu den letzteren zählen die Primärtumorklassifikation im Gastrointestinaltrakt inklusive Pankreas, im Bereich der Lunge, der gynäkologischen Organe, des Gehirns, der Niere sowie des hämatopoetischen Systems. Das venöse Thromboembolierisiko steigt mit der Tumorausdehnung (Stadium) sowie in der Initialphase einer tumorspezifischen Therapie, bei zentral venösem Zugang sowie bei Verwendung bestimmter Medikamente, wie z. B. Thalidomid, Lenalidomid, Bevacizumab [338].

Drei große Placebo-kontrollierte multizentrische Doppelblindstudien bei akut erkrankten, internistischen Patienten zeigen eine signifikante Reduktion der Rate venöser Thromboembolien durch den Einsatz von niedermolekularen Heparinen bzw. Fondaparinux. Im Rahmen dieser Studien wurden 5-15% Patienten mit Krebserkrankungen behandelt - eine entsprechende Subgruppenauswertung zeigte eine bei entsprechend kleinen Fallzahlen zu erwartende nicht signifikante Halbierung der venösen Thromboembolierate im Rahmen der MEDENOX-Studie [497].

In Analogie zu Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen ist eine medikamentöse VTE-Prophylaxe für stationär behandelte Tumorkranken empfehlenswert. Dies steht im Einklang mit gleichlautenden Empfehlungen internationaler Leitlinien (ACCP 2004, ASCO 2007). Wegen eines günstigeren Nutzen-/Risikoprofils sollten vorzugsweise Hochrisikoprophylaxe-Dosierungen niedermolekularer Heparine oder Fondaparinux anstelle von UFH zum Einsatz kommen. Die orale Antikoagulation mit Warfarin wurde von Levine et al. bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mamma-Karzinom untersucht (Evidenz-Tabelle 59). Trotz einer signifikanten Reduktion klinisch symptomatischer VTE-Ereignisse kann aufgrund dieser einzigen Studie keine allgemeine Empfehlung zur Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten gegeben werden, zumal die Steuerung einer derartigen Antikoagulation bei Tumorkranken schwierig ist. Aufgrund der fehlenden Datenlage können keine spezifischen Empfehlungen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe für nicht hospitalisierte Tumorkranken gegeben werden; hier ist eine Einzelfallentscheidung erforderlich.

Tumorkranken zeigen auch ein erhöhtes Blutungsrisiko, welches bei der Indikationsstellung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe besonderer Berücksichtigung bedarf. Bei erhöhtem Blutungsrisiko bzw. anderen Kontraindikationen für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe sollten Tumorkranken medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) in Analogie zu den allgemeinen Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe erhalten (siehe Kap. 2.4.1). Für die Verwendung dieser Strümpfe liegen bei Tumorkranken jedoch keine prospektiven Studien vor.

Die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe sollte den gesamten Krankenhausaufenthalt umfassen, obwohl diese Empfehlung mehr auf klinischer Erfahrung als auf soliden Daten beruht. Im Einzelfall ist eine poststationäre Fortführung der Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von den weiteren Risikofaktoren, insbesondere vom Ausmaß der Mobilisationseinschränkung abhängig zu machen (vgl. Kapitel 2.7).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und ausschliesslich palliativ-symptomatischer Versorgung sollten diese Empfehlungen unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten kritisch hinterfragt werden.

3.2.3 Schlaganfall

Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und paretischem Bein haben ein

hohes VTE Risiko und sollen eine medikamentöse Prophylaxe erhalten. ↑↑

Die medikamentöse Prophylaxe soll mit UFH oder vorzugsweise mit NMH in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung erfolgen. ↑↑

Die medikamentöse Prophylaxe sollte in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Mobilisierung 6 bis 14 Tage durchgeführt werden. ↑

Patienten mit akutem hämorrhagischem Schlaganfall und Parese im Bein sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten, sobald kein akutes Blutungsrisiko mehr besteht. ↑

Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe sollten medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe eingesetzt werden. ↑

Patienten mit akutem Schlaganfall, insbesondere bei begleitenden Beinparesen, haben ein hohes Risiko für venöse Thromboembolien. Nach sehr stark differierenden Literaturangaben kann man davon ausgehen, dass tiefe Beinvenenthrombosen in bis zu 50% der Fälle auftreten und Lungenembolien in bis zu 20% dieser Patienten gefunden werden [73, 201, 294, 406]. Letztere werden für bis zu einem Viertel der frühen Todesfälle nach Schlaganfall mit Hemiplegie verantwortlich gemacht [272].

Im Vergleich zu Placebo konnte durch dreimal tägliche Gabe von 5000 IE UFH die mittels Radiofibrinogen-Test ermittelte Thromboserate von 72% auf 22% bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall gesenkt werden. Auch NMH und Danaparoid führten im Vergleich zu Placebo in der Mehrzahl der Studien zu einer signifikanten Absenkung der Rate tiefer Beinvenenthrombosen (Evidenz-Tabelle 62 und Evidenz-Tabelle 64).

Beim direkten Vergleich von UFH mit NMH erwies sich eine Prophylaxe mit NMH als mindestens ebenbürtig, so dass NMH aufgrund einer Nutzen/Risiko Abwägung bevorzugt eingesetzt werden sollte (Evidenz-Tabelle 63). Der signifikante Unterschied zugunsten von NMH in der PREVAIL-Studie ist möglicherweise auf die geringe Dosis von UFH zurückzuführen. In dieser Studie wurde UFH nur in einer Tagesdosis von 10.000 IE verabreicht, wogegen die Patienten in den beiden anderen Studien mit jeweils 15.000 IE pro Tag behandelt wurden. Da in allen drei Studien [137, 145, 248] der Thrombosenachweis bzw. Ausschluss spätestens zwei Wochen nach dem Schlaganfall erfolgte, können zur Wirksamkeit einer prolongierten Prophylaxe keine verbindlichen Angaben gemacht werden. In Analogie zu Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen wird eine Dauer der medikamentösen Prophylaxe von mindestens 6 bis 14 Tagen empfohlen.

In einer Cochrane-Übersichtsarbeit wurde durch die Zusammenfassung von fünf Studien mit insgesamt 705 Schlaganfallpatienten, bei denen eine Prophylaxe mit UFH gegen eine mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin (eine Studie) bzw. mit Danaparoid (vier Studien) geprüft wurde, eine bessere Wirksamkeit (OR 0,52) von Enoxaparin und Danaparoid gegenüber UFH ermittelt [114]. Zwei weitere Meta-Analysen empfahlen ebenfalls NMH als optimale Abwägung zwischen Vor- und Nachteilen [20, 290], während eine vierte mehr Nach- als Vorteile sah [425]. Weitere Meta-Analysen untersuchten andere Aspekte der Antikoagulation [49, 224, 379, 498, 499].

Physikalische Maßnahmen mit medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen bzw. IPK sind nur vereinzelt getestet worden (Evidenz-Tabelle 60 und Evidenz-Tabelle 61), so dass

eine Empfehlung dieser Methoden nur bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe gegeben werden kann [375]. Diese Empfehlung beruht auf Überlegungen zur Pathophysiologie (Förderung des Blutflusses in den tiefen Beinvenen) und stützt sich auf eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung (siehe Kap. 2.4.1). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass auch Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall bzw. zerebralen Blutungen und Beinlähmung nach Ausschluss eines akuten Blutungsrisikos eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten sollten (zur Situation nach intrakranieller Blutung siehe auch Kap. 3.1.2).

3.3 Intensivmedizin

Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑

Die medikamentöse VTE-Prophylaxe soll mit unfraktioniertem Heparin oder NMH subkutan erfolgen. ↑↑

Bei Blutungsneigung, Niereninsuffizienz oder unsicherer Resorption kann alternativ die intravenöse Verabreichung von UFH in niedriger Dosierung („low-dose“) erfolgen. ↔

Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe sollten medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe eingesetzt werden. ↑

Die Dauer der medikamentösen Prophylaxe richtet sich nach dem Abklingen der akuten Erkrankung und der Zunahme der Mobilität. ↔

Da die Intensivmedizin kein eigenständiges Fachgebiet darstellt, sondern Patienten aller Disziplinen behandelt werden, richtet sich das Thromboembolierisiko nach der zugrunde liegenden Erkrankung bzw. Operation und den dispositionellen Risikofaktoren (siehe entsprechende Kapitel in dieser Leitlinie). Hinzu kommen das Risiko erhöhende Faktoren wie die in der Intensivmedizin oft unvermeidliche Immobilisation, Analgosedierung und mechanische Beatmung, das Vorhandensein zentralvenöser Katheter sowie die Entwicklung schwerer Infektionen. Somit sind Intensivpatienten fast ausnahmslos der Hochrisikogruppe zuzuordnen.

Die Studienlage zur Intensivmedizin ist begrenzt, die Studienqualität niedrig mit überwiegend nicht randomisierten Beobachtungsstudien und Fallserien [110]. Die Evaluierung der Rate an tiefen Venenthrombosen erfolgte meist nicht mittels Phlebographie. Das Patientengut ist sehr heterogen und beinhaltet sowohl internistische Erkrankungen als auch operative Patienten aller Fachgebiete einschließlich Patienten mit spinalem Trauma oder Schädelhirntrauma sowie polytraumatisierte Patienten. Die TVT-Inzidenz variiert dementsprechend erheblich und beträgt 7,4 bis 40% mit einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe sowie ca. 10 bis 88 % ohne medikamentöse Thromboseprophylaxe [27, 355].

In einer retrospektiven Analyse von 272 internistischen Intensivpatienten konnte die Mortalität unter einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe um 55% gesenkt

werden, während eine mechanische Prophylaxe keinen signifikanten Effekt zeigte [345]. Die medikamentöse Prophylaxe wurde mit 2 x 5000 IE UFH durchgeführt, nur 38% aller Patienten erhielten eine medikamentöse Prophylaxe. Die Diagnostik einer tiefen Beinvenenthrombose erfolgte nach klinischen Kriterien. In einer älteren Studie von Cade et al. wurde bei insgesamt 119 Patienten unfraktioniertes Heparin (5000 IE zweimal täglich s.c.) gegen Placebo geprüft [80]. Mit dem Radiofibrinogentest wurden tiefe Beinvenenthrombosen bei 13% der mit UFH behandelten gegenüber 29% in der Placebo-Gruppe gefunden, was einer relativen Risikoreduktion von 55% entspricht. Bei 223 Patienten mit einer dekompensierten beatmungspflichtigen COPD wurde im Vergleich mit Placebo unter NMH eine Reduktion von tiefen Venenthrombosen von 28,2% auf 15,5% gezeigt [181]. Dies entspricht einer Risikoreduktion um 45%. Der Nachweis der tiefen Venenthrombose erfolgte mittels Phlebographie, signifikante Unterschiede fanden sich in der Rate an distalen, aber nicht an proximalen Thrombosen. In einer Meta-Analyse wurde eine Reduktion von tiefen Venenthrombosen um 50% unter einer Thromboembolieprophylaxe mit UFH im Vergleich mit Placebo bei internistischen und chirurgischen Intensivpatienten gezeigt [27]. Bei traumatischen Patienten wird die Rate tiefer Venenthrombosen um weitere 30% reduziert, wenn niedermolekulare Heparine anstatt unfraktionierter Heparine verwendet werden. Eine erhöhte Blutungsrate wurde im Vergleich mit einer mechanischen Prophylaxe nicht beobachtet.

Die Surviving Sepsis Campaign empfiehlt bei allen Sepsis-Patienten eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit UFH oder NMH, wobei Patienten mit einem hohen Risiko in Analogie zu anderen Hochrisikopatienten bevorzugt NMH erhalten sollen [127]. Zusätzlich sollte eine mechanische Prophylaxe mit MTPS erfolgen. ACCP empfiehlt bei allen Intensivpatienten ohne Blutungen eine medikamentöse Prophylaxe mit UFH oder NMH, bei Hochrisikopatienten, z.B. Trauma oder orthopädische Patienten, die Gabe von NMH [203]. Der Beginn der medikamentösen Thromboseprophylaxe erfolgt nach dem Sistieren von Blutungen bzw. unter Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos, die Dauer wird durch die Dauer der Erkrankung und der Immobilität bestimmt. In vielen Kliniken wird bei hohem Blutungsrisiko eine physikalische Prophylaxe bevorzugt, obwohl die Wirksamkeit in der Intensivmedizin nicht anhand randomisierter kontrollierter Studien belegt ist [355].

Die Wirksamkeit der subkutanen Gabe von UFH oder NMH kann bei Patienten mit einem niedrigen Herzminutenvolumen oder Patienten, die Vasopressoren erhalten, durch eine verminderte Resorption beeinträchtigt sein. In einer prospektiven Fall-Kontrollstudie wurden bei 16 intensivmedizinischen Patienten im Vergleich zu Patienten einer Normalstation signifikant niedrigere anti-Xa-Spiegel nach subkutaner Gabe von NMH beobachtet [452]. Die niedrigeren Anti-Xa-Spiegel waren direkt mit dem Apache II-Score als Ausdruck der Schwere der Erkrankung korreliert. Dörffler-Melly et al. [139] zeigten in einer prospektiven Fallserie von 45 Patienten, dass maximale anti-Xa-Spiegel nach subkutan verabreichtem NMH bei katecholaminpflichtigen Patienten auf der Intensivstation deutlich geringer sind als bei nicht katecholaminpflichtigen intensivmedizinischen Patienten oder chirurgischen Patienten auf der Normalstation. In einer weiteren Fallserie von 68 intensivmedizinischen Patienten wurden nur bei 28% aller Patienten anti-Xa-Spiegel von 0,1-0,3 IU/ml 3 Stunden nach Gabe eines NMHs erreicht. Niedrigere anti-Xa-Spiegel waren mit niedrigeren Antithrombinspiegeln und der Notwendigkeit einer Vasopressortherapie korreliert [279]. Ursächlich kann neben einer verminderten Bioverfügbarkeit der Subkutanapplikation unter anderem auch eine Veränderung der anti-Xa-Spiegel durch eine zunehmende Akutphasereaktion bei Intensivpatienten diskutiert werden. Die Bedeutung der niedrigen anti-Xa-Spiegel bei intensivmedizinischen Patienten bezüglich des Thromboembolierisikos ist nicht bekannt. In Zweifelsfällen kann alternativ die intravenöse Gabe von UFH erwogen werden. Hierbei muss berücksichtigt werden,

dass die intravenöse Heparin-gabe zur Thromboseprophylaxe nicht validiert ist [110].

Bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz kann es unter der Gabe von NMH zu einer Akkumulation mit erhöhtem Blutungsrisiko kommen. Eine Meta-Analyse bei 4971 internistischen Patienten zeigt, dass niedermolekulare Heparine bei Patienten mit einer Kreatininclearance unter 30 ml/min akkumulieren und zu einer erhöhten Rate an schweren Blutungen führen (OR 2,25; 95%-KI 1,19-4,27) [354]. Das Blutungsrisiko wurde durch eine empirische Dosisanpassung reduziert. Die amerikanische Food and Drug Administration empfiehlt deshalb ab einer Kreatininclearance unter 30 ml/min eine Halbierung der NMH-Dosis für Enoxaparin, in Deutschland sind die meisten NMH bei einer Kreatininclearance unter 30 ml/min und Fondaparinux bei einer Kreatininclearance unter 20 ml/min kontraindiziert.

Bei vielen intensivmedizinischen Patienten sind eine eingeschränkte Nierenfunktion und die Notwendigkeit einer Vasopressortherapie gleichzeitig vorhanden. Hierdurch ist zu erklären, dass in einer prospektiven Fallserie von überwiegend internistischen Intensivpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance unter 30 ml/min) normale Anti-Xa-Spiegel nach subkutaner Gabe eines NMHs beobachtet wurden [457].

Vena-Cavafilter können bei einer tiefen Beinvenenthrombose das Risiko von Lungenembolien reduzieren, erhöhen jedoch die Rate an Rethrombosierungen [125]. Bei einer frischen oder kürzlich stattgehabten Thrombose und Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe kann die passagere Implantation eines Cavafilters erwogen werden.

In Analogie zu Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und im Einklang mit den Empfehlungen internationaler Leitlinien (ACCP 2004) können medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe trotz unzureichender Datenlage empfohlen werden.

Die Dauer einer medikamentösen Prophylaxe richtet sich nach dem Fortbestehen expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren (z.B. Abklingen der akuten Erkrankung und Zunahme der Mobilität).

3.4 Geburtshilfe und Gynäkologie

Geburtshilfe

Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse ist in allen Trimestern einer Schwangerschaft gleich. In der Phase des Wochenbettes ist das Thromboserisiko erhöht.

Vor und nach einer natürlichen Geburt oder einer Entbindung per Kaiserschnitt ist bei Frauen, bei denen keine zusätzlichen Risikofaktoren vorliegen, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe nicht erforderlich.

Liegen Risikofaktoren für eine VTE vor, sollte zusätzlich zur nichtmedikamentösen VTE-Prophylaxe eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH für die Dauer des erhöhten Risikos bzw. im Wochenbett (bis 6 Wochen postpartal) durchgeführt werden. ↑

Die Inzidenz venöser Thromboembolien steigt vor und nach einer Geburt um etwa das 5- bzw. 15-fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung an [244, 484, 488]. Maternale thromboembolische Ereignisse beinhalten oberflächliche und tiefe Thrombosen, Lungenembolie und Ovarialvenenthrombosen. Das Risiko ist bereits im ersten Trimester erhöht [277] und zeigt insgesamt eine gleich hohe Rate in allen Trimenen der Schwangerschaft [488]. Das höchste Risiko besteht, besonders wegen der peripartal eintretenden Gefäßschäden, in der ersten postnatalen Woche [244, 468]. Insgesamt beträgt das VTE-Risiko jedoch nur etwa 0,2% [17, 244]. Das Risiko einer tödlichen LE liegt bei ca. 0,002% [48, 186]. Dementsprechend besitzen die unten (Tabelle XII) dargestellten dispositionellen Risikofaktoren eine sehr große Bedeutung [121, 484]. Auf Grund des jüngeren Alters der Schwangeren wird das Risiko insgesamt als gering eingestuft. Die individuelle Risikokonstellation für die Schwangere kann sich bei mehreren (> 2) Niedrigrisikofaktoren (Tabellen VIII, X Kap.2) [488] von einem niedrigen in einen mittleren oder höheren Bereich verschieben. Eine Entbindung per Kaiserschnitt erhöht das Risiko eines VTE-Ereignisses um den Faktor 5 im Vergleich zur vaginalen Entbindung [357, 523].

In Ergänzung zu Tabelle X der vorliegenden Leitlinie werden in Tabelle XII die besonderen Kriterien für eine Risikoklassifikation (niedriges, mittleres und hohes VTE-Risiko) in der Schwangerschaft dargestellt.

	Risikokonstellation in der Schwangerschaft
Niedriges VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere mit familiärer Thromboseanamnese * • Schwangere mit thrombophilen Faktoren ohne eigene oder familiäre Thromboseanamnese *
Mittleres VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere mit Thrombose in der Eigenanamnese ohne hereditäres thrombophiles Risiko * • Schwangere mit wiederholten Spontanaborten oder schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom und Thrombophilie (angeboren, erworben) ohne Thrombose in der Eigenanamnese * • Schwangere mit homozygoter Faktor V Leiden-Mutation in der Eigenanamnese * • Schwangere mit niedrigem Risiko und zusätzlichen Risikofaktoren (Adipositas, Präeklampsie, Infektion, Bettlägerigkeit)
Hohes VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere mit wiederholter Thrombose in der Eigenanamnese * • Schwangere mit homozygoter Faktor V Leiden-Mutation oder kombinierten thrombophilen Faktoren und einer Thrombose in der Eigenanamnese *

Tabelle : XII Beispielhafte Risikogruppen (abgeleitet nach ACCP 2004 [203])

*Risikokategorien für Thrombophilien bei Schwangeren [241]

Welchen Einfluss einzelne oder die Summation von Risikofaktoren auf das Gesamtrisiko einer VTE haben, kann aktuell anhand der Datenlage nicht geklärt werden. Nachfolgende Tabelle XIII zeigt Faktoren, die über die in der Tabelle VIII und XII aufgeführten Faktoren das spezifische Risiko thromboembolischer Ereignisse in der Schwangerschaft und dem Wochenbett zusätzlich erhöhen:

Präexistente Risikofaktoren	Neu auftretende oder transiente Risikofaktoren**
Alter > 35 Jahren	Hyperemesis
Multiparität (>4 Geburten)	Dehydratation
Paraplegie	Ovarielles Überstimulations-Syndrom
Sichelzellanämie	Immobilität (> 4 Tage) vor/nach der Geburt****
Chronisch-entzündliche Erkrankungen	Präeklampsie
Angeborene maternale Herzfehler	Großer Blutverlust
Z.n. Herzklappenersatz	Protrahierte Geburtsverläufe***
Myeloproliferative Erkrankungen	vaginal-operative Entbindungen***
	Operative Maßnahmen in der Schwangerschaft oder im Wochenbett***
	Trauma****
	Myometritis****
	Systemischer Lupus erythematodes****
	Kaiserschnittentbindung bes. Notsektio***,****

Tabelle XIII: Risikofaktoren für VTE in Schwangerschaft und Wochenbett*

* nach RCOG-Leitlinie # 37 (2004) [488]

** potentiell reversible oder erst später in der Schwangerschaft auftretende Risikofaktoren, die eine individuelle Anpassung der medikamentösen und nichtmedikamentösen Prophylaxe erfordern;

*** für das Wochenbett spezifische Risikofaktoren

**** nach C.J. Lockwood (2007) [359]

Der Stellenwert der medikamentösen VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft und im Wochenbett ist wegen der ethischen Problematik nicht durch große prospektiv randomisierte Studien sicher belegt. Alle folgenden Empfehlungen haben sich in der Fachwelt mit entsprechend niedrigem Evidenzgrad „entwickelt“ und müssen daher nach individuellen Gesichtspunkten unter enger Absprache mit der Schwangeren betrachtet werden.

In einem Cochrane Review von 2002 fanden sich 8 RCTs zur perinatalen VTE-Prophylaxe [197]. Insgesamt lassen sich keine klaren Vorteile für bestimmte Heparine erkennen, so dass keine spezifische Entscheidung zwischen UFH und NMH möglich ist, auch wenn in der Studie von Pettilä et al. [433] das Risiko für Blutungskomplikationen unter NMH signifikant niedriger war.

Wegen des in der Cochrane-Analyse des Jahres 2002 nicht sicher belegbaren Nutzens einer medikamentösen VTE-Prophylaxe im niedrigen und mittleren Risikobereich, sollte entsprechend der Leitlinie des RCOG 2004 [488] die Indikation restriktiv gehalten werden, für verschiedene Situationen aber individuelle Entscheidungen getroffen und mit der Patientin besprochen werden.

Insgesamt kann die Sicherheit der medikamentösen VTE-Prophylaxe für das ungeborene Kind als sehr hoch gelten [220]. Die Besonderheiten in der Pharmakokinetik der Heparine bei Schwangeren müssen jedoch beachtet werden, um eine Wirkung zu erzielen [34]. Es

existieren neben den hier dargestellten Studien weitere RCTs, die Antikoagulantien bei Frauen getestet haben, die aufgrund eines Antiphospholipid-Syndroms oder anderer Ursachen Aborte erlitten hatten [135, 155]. Dieser Bereich der Antikoagulation ist zwar nicht Gegenstand dieser Leitlinie, kann jedoch bei der Bewertung der Medikamentensicherheit hilfreich sein.

Antepartale VTE-Prophylaxe

Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe ist für alle Schwangeren mit hohem Risiko (Tabelle XII) so lange indiziert, bis der/die Risikofaktoren beseitigt ist/sind. Die Prophylaxe soll so früh wie möglich begonnen werden [488].

Bei Schwangeren mit Z.n. einmaliger Thrombose außerhalb der Schwangerschaft im Zusammenhang mit (temporären) Risikofaktoren (z.B. Operationen, Trauma, Immobilisation), kann auf eine medikamentöse Prophylaxe verzichtet werden, wenn keine Thrombophilie, positive Familienanamnese oder Thrombose an einer ungewöhnlichen Stelle (z.B. Axilla) oder zusätzliche Risikofaktoren (Adipositas, Infektion, Präeklampsie, Bettlägerigkeit) vorliegen. Basismaßnahmen (Mobilisation, Hydrierung) und physikalische Maßnahmen (Medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe) sollen der Schwangeren empfohlen werden.

Für Schwangere mit mittlerem Risiko (Tabelle X, Tabelle XII) soll schon in der Frühschwangerschaft, zusätzlich zu physikalischen Maßnahmen, mit einer medikamentösen VTE-Prophylaxe (NMH) begonnen werden.

Bei Schwangeren mit einem hohen VTE-Risiko (Tabelle X, Tabelle XI) soll zum frühest möglichen Zeitpunkt der Schwangerschaft (positiver Schwangerschaftstest) mit einer medikamentösen Prophylaxe in Hochrisiko-Dosierung und physikalischen Maßnahmen begonnen werden (siehe ACCP 2004/2008 [37, 38]).

Für Schwangere mit Herzklappenersatz oder mit akuter venöser VTE in der aktuellen Schwangerschaft gelten gesonderte Empfehlungen; in dieser Leitlinie wird nur die VTE-Prophylaxe-Situation betrachtet (ESC 2007 [586], siehe hierzu auch die Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie“ [133]).

Im Rahmen einer medikamentösen Antikoagulation (NMH und UFH) sollten Schwangeren zur Prophylaxe der Osteoporose zusätzlich Kalzium und Vitamin D angeboten werden.

Intrapartale VTE-Prophylaxe

Für Patientinnen, die antepartal eine prophylaktische antikoagulatorische Dosierung (NMH) erhalten haben, soll die Gabe mit beginnender regelmäßiger Wehentätigkeit ausgesetzt werden. Physikalische Maßnahmen sollen auch bei Kaiserschnittentbindungen fortgeführt werden.

Die Geburt 12 Stunden nach der letzten prophylaktischen Gabe von NMH geht nicht mit einem höheren Blutungsrisiko einher. Kürzere Zeiträume können selten zu höheren Blutverlusten führen. Der Anti-Xa-Spiegel hat keinen Vorhersagewert für ein Blutungsrisiko. Im Falle von Blutungen kann Protamin gegeben werden. Bei elektiver Entbindung per Kaiserschnitt sollte die letzte prophylaktische Gabe eines NMH 12 Stunden vor dem Eingriff appliziert werden.

Anästhesie zur Geburt unter Antikoagulation

Schwangeren mit prophylaktischer Antikoagulation kann eine rückenmarknahe Regionalanästhesie angeboten werden. Das Vorgehen folgt den Ausführungen in Kapitel 2.8 („Medikamentöse VTE-Prophylaxe und rückenmarknahe Anästhesie“) in dieser Leitlinie. Die dort beschriebene Senkung des Thromboserisikos unter rückenmarknaher Regionalanästhesie ist für Schwangere bisher nicht untersucht.

Postpartale VTE-Prophylaxe

Die Inzidenz von VTE-Ereignissen ist in der postpartalen Phase am höchsten. Die Entbindung per Kaiserschnitt erhöht das Risiko um den Faktor 3-5 im Vergleich zur Spontangeburt. Die größeren Gewebsverletzungen im Rahmen vaginal-operativer Entbindungen erhöhen das Thromboserisiko ebenfalls.

Das Mittel der Wahl zur kurzfristigen (3-5 Tage) postpartalen Thromboembolieprophylaxe ist NMH. Relevante Nebenwirkungen, auch für gestillte Kinder, sind nicht beschrieben.

Eine postpartale medikamentöse Prophylaxe sollte bei allen Frauen erfolgen, die auch eine antepartale Prophylaxe erhielten. Patientinnen mit Hochrisikofaktoren sollen unabhängig vom Geburtsmodus eine postpartale medikamentöse und physikalische Prophylaxe für 6 Wochen postpartal erhalten.

Ausgenommen sind die Frauen, die die präpartale Prophylaxe ausschließlich zur Prävention bei wiederholten Aborten erhalten haben.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, ob die medikamentöse Prophylaxe nach spontaner vaginaler Geburt bei Frauen ohne Risikofaktoren effektiv ist. Das RCOG bezieht in die Entscheidung zur Antikoagulation den klinischen Zustand der Patientin mit ein. Es wird besonders bei der Kombination von Niedrigrisikofaktoren (> 2) eine Kurzzeitprophylaxe mit NMH für 3-5 Tage während des stationären Aufenthaltes empfohlen.

Die Entbindung per Kaiserschnitt erhöht das Risiko einer VTE um das 3-5fache. Aktuell liegen keine zuverlässigen Daten vor, ob eine prophylaktische Gabe von NMH die Rate an VTE reduzieren kann. 2001 führte das RCOG die generelle Kurzzeitantikoagulation (3-5 Tage NMH) für Frauen nach Kaiserschnittentbindung ein [359], führt dies aber in der Leitlinie von 2004 für Frauen ohne Risikofaktoren nicht mehr explizit auf [488]. Die bisher verfügbaren drei Studien (2 Pilot-Studien) zum Vergleich von Heparinen gegenüber keiner Prophylaxe zeigen in der Tendenz sogar eher eine Zunahme in der VTE-Rate [77, 196, 247], so dass eine routinemäßige medikamentöse Prophylaxe nicht indiziert erscheint. Sofern eine Hysterektomie erfolgt, gelten die in dieser Leitlinie aufgeführten Empfehlungen zu Eingriffen im Bauch-/Beckenbereich (siehe Kap. 3.1.4.).

Frauen mit Niedrigrisikofaktoren (Tabelle X, Tabelle XII), die keine antepartal medikamentöse Prophylaxe erhalten haben, aber per Kaiserschnitt entbunden wurden und/oder eine positive Familienanamnese oder zusätzliche Risikofaktoren (Tabelle X, Tabelle XII) haben, sollten neben der physikalischen auch eine medikamentöse postpartale Prophylaxe erhalten.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, wann nach der Geburt mit einer prophylaktischen Antikoagulation begonnen/fortgefahren werden soll. 4-6 Stunden nach vaginaler Entbindung und 6-12 Stunden nach operativer Entbindung erscheinen, wenn keine Blutungszeichen vorliegen, als sicher.

Die Indikation und Durchführung einer langfristigen postpartalen therapeutischen Antikoagulation ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie (siehe hierzu die Leitlinie „Diagnostik und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie“ [133]).

Physikalische Prophylaxe

Eine Kohortenstudie zeigt, dass angepasste elastische Kompressionsstrümpfe das Risiko von VTE reduzieren können, so dass sich hieraus eine Alternative zur medikamentösen Therapie für Niedrigrisikoschwangere (Tabelle X, Tabelle XII) mit Zusatzrisiko (Tabelle XIII), Adipositas, Immobilität, Infektion ergibt. Die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) ist für diese Fragestellung der Prophylaxe nach Kaiserschnittentbindungen noch nicht ausreichend evaluiert.

Gynäkologische Eingriffe

Für Patienten mit gynäkologischen operativen Eingriffen gelten im Grundsatz die gleichen Empfehlungen wie für Patienten mit anderen (viszeralchirurgischen, gefäßchirurgischen, urologischen) operativen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich.

Patientinnen mit großen gynäkologischen operativen Eingriffen sollen unabhängig von der Eingriffsart eine medikamentöse VTE-Prophylaxe neben Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur) sowie physikalischen Maßnahmen (medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe) erhalten. ↑↑

Patientinnen mit laparoskopischen Eingriffen sollen bei Vorliegen von Risikofaktoren ebenfalls eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑

Patientinnen mit operativen laparoskopischen Eingriffen oder mit diagnostischen laparoskopischen Eingriffen und dispositionellen Risikofaktoren sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑

Die medikamentöse Prophylaxe mit NMH kann bei Patientinnen mit elektiven Eingriffen am Vorabend der Operation begonnen werden. ↔

Bei Patientinnen mit großen gynäkologischen operativen Eingriffen beträgt die Prävalenz der tiefen Venenthrombose in einer Meta-Analyse gemessen mit dem Radiofibrinogentest zwischen 15% bis 40% [14, 201, 203].

Bei Anwendung medikamentöser und physikalischer Prophylaxemaßnahmen kann die Entwicklung einer tiefen Venenthrombose effektiv gesenkt werden. Zwei randomisierte Studien und eine große retrospektive Studie zeigten, dass die Inzidenz der VTE 1-6,5% bei gynäkologischen onkologischen Patientinnen mit Prophylaxe beträgt [95, 96, 378]. Die Kombination der medikamentösen und physikalischen Prophylaxe verbessert die Effektivität der Prophylaxe, insbesondere bei Patientinnen mit hohem Thromboserisiko (z.B. große Operationen beim Zervix-, Korpus- und Ovarialkarzinom). Die Daten sind jedoch bei gynäkologisch-onkologischen Patientinnen limitiert. Gynäkologisch-onkologische Patientinnen, die einen therapeutischen laparoskopischen Eingriff erhalten, sollen bis mehr Evidenz vorhanden ist, eine ähnliche Prophylaxe erhalten wie Patientinnen mit einer Laparotomie [14].

Zum Stellenwert der medikamentösen Thromboseprophylaxe bei Brustoperationen gibt es keine publizierten klinischen Studien. Theoretisch haben Patienten mit einer Operationsdauer über einer Stunde, die eine malignombedingte Hyperkoagulabilität [8] haben, ein erhöhtes Thromboserisiko. Die geschätzte Inzidenz klinisch manifester VTE bei

Mammakarzinomoperation liegt unter 1% [83, 92]. Eine große retrospektive Analyse bei Patientinnen mit operativen Eingriffen bei Mammakarzinom und physikalischer Prophylaxe zeigte eine Thromboseinzidenz von 0,16% [23]. Patientinnen mit Mammakarzinomoperation sollten bis zum Vorliegen von mehr Evidenz ebenfalls eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erhalten.

Im Gegensatz zu Nordamerika wird die medikamentöse Thromboseprophylaxe in Europa üblicherweise präoperativ begonnen [41].

In der Gynäkologie werden Patientinnen postoperativ oft früh entlassen. Bei Fortbestehen relevanter Risikofaktoren für venöse Thromboembolien nach Krankenhausentlassung sollte eine poststationäre Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Für große Malignomoperationen der Viszeralchirurgie haben klinische Studien den Nutzen einer vier- bis fünfwöchigen medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe gezeigt, sodass im Einzelfall eine stationär begonnene Prophylaxe auch ambulant weitergeführt werden sollte. Der nachbehandelnde Arzt ist in diesem Fall über die Notwendigkeit der Prophylaxe zu informieren. Zur Dauer der medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe erlauben die vorliegenden Ergebnisse der klinischen Studien noch keine generell verbindliche Empfehlung. Sie ist abhängig von zusätzlichen Risikofaktoren, dem operativen Trauma und dem Grad der Immobilisation und sollte individuell festgelegt werden [41].

Hormonelle Kontrazeption und postmenopausale Hormontherapie

Hormontherapie und orale Antikonzepktion sind mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert [42] (siehe Kapitel 2.3.3).

Aussagen über die postmenopausale Hormontherapie stützen sich sowohl auf Meta-Analysen überwiegend von Beobachtungsstudien sowie die Daten der WHI-Studie (Women's Health Initiative, der größten derzeit publizierten randomisierten kontrollierten Studie zum Nutzen als auch Risiko der Hormontherapie) und der HERS (Heart Estrogen/Progestin Replacement Study). Das relative Risiko (RR) für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses steigt um den Faktor 2 bis 3. In der WHI Studie war die Hazard Ratio R 2,11 (95% KI 1,58-2,82), entsprechend 34 (Hormongruppe) versus 16 Ereignisse (Placebogruppe)/ 10.000 Frauen/Anwendungsjahr.

Es existieren keine Studien, die zeigen, dass eine Reduktion des postoperativen Thromboserisikos mit einem präoperativen Aussetzen der Hormontherapie erzielt werden kann. Daher sollte Frauen, die eine Hormontherapie erhalten, eine perioperative Unterbrechung nicht routinemäßig empfohlen werden [14, 116, 217].

Prospektive Daten zeigen, dass Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva in der postoperativen Phase einen leichten Anstieg der Thromboserate von 0,5% auf 0,96% haben [119]. Trotz eines großen Patientinnenkollektives von mehr als 17000 Frauen erreicht dies keine statistische Signifikanz. Das Risiko der venösen Thromboembolie korreliert direkt mit der Östrogendosis [353, 485]. Über das Risiko, unter neueren Antikonzepтива (Hormonspirale, Hormonimplantat oder Hormonpflaster) eine postoperative Thrombose zu entwickeln, liegen keine Daten vor.

Das Risiko einer ungeplanten Schwangerschaft bei Absetzen der oralen Kontrazeptiva vor einem operativen Eingriff sollte in Bezug auf die Senkung des Thromboserisikos abgewogen werden [495]. Eine Unterbrechung der Einnahme der Kontrazeptiva ist nicht zu empfehlen. Anwenderinnen von hormonalen Kontrazeptiva sollten bei größeren operativen Eingriffen eine medikamentöse und physikalische Thromboseprophylaxe erhalten [495].

3.5 Pädiatrie und Neonatologie

Es liegen keine ausreichenden Daten zur medikamentösen und physikalischen VTE-Prophylaxe bei Kindern und Neugeborenen vor.

Eine VTE-Prophylaxe ist bei Kindern nur in Ausnahmefällen erforderlich.

Kinder und Jugendliche mit früherer Thrombose sollen in Risikosituationen eine medikamentöse VTE Prophylaxe erhalten. ↑↑
Bei kleineren Eingriffen (z.B. Herniotomie, Zircumzision, Orchidopexie) kann auf eine medikamentöse VTE-Prophylaxe verzichtet werden. ↔

Bei Jugendlichen mit beginnenden Pubertätszeichen (ab Tanner II) sollten expositionelle und dispositionelle Risikofaktoren wie bei Erwachsenen bewertet werden. ↑

Bei Kindern und Jugendlichen mit Hormontherapie (z.B. Hochwuchstherapie) sollten expositionelle und dispositionelle Risikofaktoren wie bei Erwachsenen bewertet werden. ↑

Die medikamentöse Prophylaxe bei Kindern sollte mit unfractioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularen Heparinen (NMH) erfolgen. ↑

Aufgrund der Seltenheit thromboembolischer Ereignisse bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen vor Einsetzen des Pubertätsstadiums Tanner II ist eine primäre VTE-Prophylaxe nur in Ausnahmefällen erforderlich.

Venöse Thromboembolien (VTE) im Kindesalter sind seltene Ereignisse und treten spontan hauptsächlich in der Neugeborenenperiode auf (5.1/100.000 Lebendgeburten/Jahr), mit einer weiteren Häufung zu Beginn der Pubertät. Symptomatische thromboembolische Ereignisse sind mit 0,07/10.000/Jahr für alle Kinder unter 18 Jahre und mit 5.3/10,000/Jahr bei im Krankenhaus behandelten Kindern beschrieben [31, 458, 465, 482].

Die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe ist bei Kindern nur in Ausnahmefällen gegeben [393, 541, 554]. Die Entscheidung, ob es sich um einen solchen Ausnahmefall handelt, setzt eine ausführliche Erhebung der Eigen- und Familienanamnese voraus; dabei sind vor allem Grunderkrankung, geplante diagnostische und therapeutische Interventionen und familiäre thromboembolische Ereignisse in jüngerem Lebensalter (spontane, nicht getriggerte VTE, Myokardinfarkt oder Schlaganfall < 45. Lebensjahr) zu berücksichtigen.

Zu den speziellen Risikofaktoren bei Kindern gehören u.a. zugrunde liegende angeborene und erworbene kardiale Erkrankungen, die parenterale Langzeiternährung und Erkrankungen im Rahmen der Kinderonkologie.

Da bei Jugendlichen mit beginnenden Pubertätszeichen (ab Tanner II) die Risikoabschätzung wie bei Erwachsenen zu bewerten ist, beziehen sich die folgenden Empfehlungen auf Kinder (Pubertätsstadium < Tanner II).

Es liegen keine kontrollierten randomisierten Studien zu physikalischen Maßnahmen und/oder zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Neugeborenen und Kindern vor, daher

können nur sehr bedingt Empfehlungen ausgesprochen werden. Ein individuell adaptiertes Vorgehen wird empfohlen. Bei Verdacht auf Vorliegen von Risikofaktoren für VTE / auffälliger Anamnese sollte Rücksprache mit einem pädiatrischen Hämostaseologen genommen werden (Adressen nach Postleitzahlen unter www.gth-online.org).

Für eine medikamentöse Prophylaxe sollten bevorzugt unfraktioniertes Heparin (UFH) oder niedermolekulares Heparin (NMH) eingesetzt werden. Hinsichtlich des Beginns und der Dauer können die gleichen Erwägungen für Erwachsene auf Kinder übertragen werden. Grundsätzlich sind die Besonderheiten der Entwicklung des hämostatischen Systems und der Pharmakokinetik im Kindesalter mit ggf. erforderlichen Dosisanpassungen zu beachten (siehe ACCP-Leitlinien 2004, [393]).

3.5.1 Operative Medizin

Eingriffe im Bauch- und Beckenbereich

Bei Zirkumzision, Herniotomie, Orchidopexie ist bei Kindern in der Regel keine primäre VTE-Prophylaxe erforderlich [541].

Bei Appendektomie ist bei Kindern nur in Ausnahmefällen eine VTE-Prophylaxe zu erwägen, z.B. bei positiver VTE-Anamnese [295, 414], Adipositas, perforierter Appendix.

Bei Organtransplantation im Kindesalter gelten die in den „Transplantationsprotokollen“ festgelegten Richtlinien.

Orthopädie/Traumatologie

Bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen mit bereits stattgehabter VTE sollte eine sekundäre VTE-Prophylaxe mit UFH oder NMH auch bereits vor Beginn der Pubertät erfolgen [295, 414].

Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe

Für Norwood-, Fontan-OP oder diagnostisch/therapeutische Herzkatheter kann für das perioperative Management UFH eingesetzt werden (nach ACCP [393]).

3.5.2 Innere Medizin

Pädiatrische Hämatologie/Onkologie

Die VTE-Prophylaxe in der pädiatrischen Hämatologie / Onkologie ist eine Einzelfallentscheidung [138, 414].

Pädiatrische Gastroenterologie / Nephrologie / Intensivmedizin

Zur Prophylaxe katheterassoziierter Thrombosen bei parenteraler Langzeiternährung oder von Shuntthrombosen bei Dialyse können UFH oder NMH eingesetzt werden (nach [393]).

3.6 Urologie

Für Patienten mit urologischen operativen Eingriffen gelten im Grundsatz die gleichen Empfehlungen wie für Patienten mit anderen (viszeralchirurgischen,

gefäßchirurgischen, gynäkologischen) operativen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich.

**Bei Patienten mit niedrigem eingriffsbedingtem Risiko (einschließlich transurethralen Eingriffen) und fehlendem oder geringem dispositionellen VTE-Risiko sollte keine medikamentöse Prophylaxe verabreicht werden. ↑
Bestehen zusätzliche dispositionelle Risikofaktoren (Tab. VIII), soll eine medikamentöse Prophylaxe mit UFH oder NMH erfolgen. ↑↑**

**Patienten mit mittlerem VTE-Risiko (mittlere Eingriffe oder kleinere Eingriffe mit zusätzlichen dispositionellen Risikofaktoren) sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit Heparinen erhalten. ↑↑
Zusätzlich können diese Patienten eine physikalische Prophylaxe mit MTPS erhalten. ⇔**

Patienten mit hohem VTE-Risiko (große Eingriffe oder mittlere Eingriffe mit zusätzlichen dispositionellen Risikofaktoren) sollen MTPS und eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH erhalten. ↑↑

Bei Lebendspender-Nephrektomie zur Nierentransplantation soll eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit Heparinen erfolgen. ↑↑

Urologische Eingriffe können bezüglich ihres VTE-Risikos in drei Gruppen eingeteilt werden: Operationen an den Nieren, onkologische Operationen im Bauch- und Beckenbereich und laparoskopische und transurethrale Eingriffe (NICE 2007).

Das VTE-Risiko bei Patienten mit urologischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich ist dem von entsprechenden viszeralchirurgischen, gefäßchirurgischen und gynäkologischen Patienten vergleichbar. Es liegen nur wenige spezifische urologische RCTs vor (Tabelle 72 ff.), weshalb die Studien zur Häufigkeit und Prophylaxe der VTE bei urologischen, viszeralchirurgischen und gynäkologischen Operationen in der Regel in Einzelstudien und Meta-Analysen zusammen betrachtet werden.

Das aus RCTs berechnete VTE-Risiko bei urologischen Eingriffen ohne Prophylaxe wird auf 10% (95%-KI 6-15%) geschätzt (NICE 2007), liegt aber wahrscheinlich höher. Urologische Patienten mit offenen oder laparoskopischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich sind im Schnitt älter, haben häufiger eine bösartige Erkrankung, länger dauernde Eingriffe in Steinschnittlage, ggf. mit Lymphknotendissektion, und dadurch bedingt ein höheres VTE-Risiko.

Dies begründet die Notwendigkeit einer physikalischen und medikamentösen Prophylaxe mit Heparinen. Für Fondaparinux liegen bei mittleren und großen urologischen Eingriffen keine spezifischen Daten vor.

Die Rate von VTE-Komplikationen bei transabdominellen und retroperitonealen urologischen Eingriffen entspricht der bei allen mittleren und großen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich; dagegen ist das Risiko bei transurethraler Resektion der Prostata als geringer einzuschätzen [506].

Zur Lebend-Spendernephrektomie bei Nierentransplantation liegt ein RCT mit der Empfehlung einer perioperativen VTE-Prophylaxe mit UFH oder NMH vor [423].

3.7 Besonderheiten der VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin

Die VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin soll nach den gleichen Kriterien erfolgen wie die Prophylaxe im Krankenhaus. ↑↑

Wird ein Patient aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen, ist zu entscheiden, ob eine im Krankenhaus begonnene Prophylaxe fortgesetzt werden muss. Dabei sollte auf den Empfehlungen des Krankenhauses basierend gehandelt werden. ↑

Die Zeitdauer der Prophylaxe soll sich am Fortbestehen relevanter Risikofaktoren für venöse Thromboembolien orientieren. ↑↑

Bei Weiterbestehen einer deutlichen Erhöhung des VTE-Risikos und insbesondere in folgenden Situationen soll eine medikamentöse Prophylaxe länger fortgeführt werden: ↑↑

- orthopädische/unfallchirurgische Einriffe am Hüftgelenk (28- 35 Tage postoperativ)
- orthopädische/unfallchirurgische Einriffe am Kniegelenk (11-14 Tage postoperativ)
- tumorbedingte Operationen im Bauch- oder Beckenbereich (4-5 Wochen postoperativ)

Immobilität ohne akute Erkrankung ist keine Indikation für eine über allgemeine Basismaßnahmen (Bewegungsübungen, adäquate Hydrierung) hinausgehende Thromboembolieprophylaxe. Auch Langstreckenreisen sind per se keine Indikation.

Bei Vorliegen zusätzlicher, dispositioneller Risikofaktoren kann eine der Risikoeinschätzung entsprechende VTE-Prophylaxe erfolgen. ↔

Beim Einsatz von Heparinen, insbesondere UFH, deutlich weniger bei NMH, ist zu bedenken, dass das Risiko von HIT II ab Tag 5 der Therapie bis zum 14. Tag am größten ist. ↑↑

Die VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin erfolgt unter keinen anderen Kriterien als die Prophylaxe im Krankenhaus. Das betrifft die Einschätzung des individuellen VTE-Risikos (siehe Abschnitt 2, v.a. Tabellen VIII, IX, X), die Art und Intensität wie auch die Dauer insbesondere der medikamentösen Maßnahmen (siehe Kapitel 2.7.2 und spezielle Empfehlungen im Abschnitt 3 und zugehörige Evidenztabelle). Während bei stationären Patienten die Krankenhausaufnahme den Zeitpunkt vorgibt, an dem über Prophylaxemaßnahmen nachgedacht und entschieden wird, ist dieser Zeitpunkt in der ambulanten Medizin schwieriger zu bestimmen. Es ergeben sich jedoch folgende Standardsituationen:

1. Patienten, die aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen werden

Hier ist zu entscheiden, ob eine im Krankenhaus begonnene Prophylaxe fortgesetzt werden muss. Hierbei kann auf die Empfehlung im Arztbrief zurückgegriffen werden. Fehlt

eine solche, sollte im Krankenhaus nachgefragt werden bzw. gelten folgende Regeln: Die Standard-Prophylaxedauer, die in Studien in der Regel getestet wurde, liegt nach operativen Eingriffen bzw. für schon in der Behandlung abgeschlossene Erkrankungen bei 7 – 10 Tagen.

Besteht eine länger anhaltende Erhöhung des VTE-Risikos und/oder sind Riskofaktoren durch die Behandlung hinzugekommen– wie z.B. Pneumonie mit Bettlägerigkeit oder Immobilisierung der unteren Extremität durch Gips oder Fixateur externe an Hüft-, Knie-, oder Sprunggelenk, so ist in der Regel die VTE-Prophylaxe für die Zeit des Bestehens der Erkrankung bzw. der hinzugekommenen zusätzlichen Risiken durchzuführen. Hierfür besteht aber nur in Ausnahmen eine durch Studien abgesicherte Evidenz. Für einige Patientengruppen wird insbesondere eine verlängerte medikamentöse Prophylaxe, meist bis zum Tag 28 bis 35, empfohlen. Dies gilt für Patienten nach Hüftgelenkersatz oder operativ versorgter hüftgelenknaher Fraktur, für Patienten nach großen abdominellen Tumor-Operationen, im Einzelfall auch für Patienten mit akuten, internistischen Erkrankungen oder nicht-operativ behandelten Tumorerkrankungen und bedeutsamer Immobilisierung (siehe spezielle Empfehlungen im Abschnitt 3). Über den Tag 35 hinaus gibt es jedoch keine Evidenz für die Fortführung jedweder Prophylaxe.

2. Patienten, die akut erkranken, aber nicht stationär aufgenommen werden

In dieser Situation kann die ambulante Neu-Verordnung einer Thromboseprophylaxe notwendig werden. Typische Konstellationen sind das akute Trauma der unteren Extremität, das durch Ruhigstellung im Gipsverband oder vergleichbare Maßnahmen versorgt wird sowie die akute nicht-chirurgische Erkrankung, die zu einer bedeutsamen Immobilisierung führt (z.B. Pneumonie im Alter, zu Hause versorgter akuter Insult, akut dekompensierte Herzinsuffizienz etc.). Für diese Patienten muss mit dem Einsetzen der akuten Erkrankung eine Risikoabschätzung durchgeführt und dokumentiert werden, auf deren Basis die Prophylaxemaßnahmen ausgewählt bzw. unterlassen werden. Bei ambulant durchgeführten Operationen (z.B. längerdauernde arthroskopisch assistierte gelenkchirurgische Eingriffe am Knie- oder Sprunggelenk) soll prinzipiell gleichermaßen verfahren werden. Siehe hierzu auch spezielle Empfehlungen im Abschnitt 3.

3. Immobilisation ohne akute Erkrankung

Diese Konstellation ist keine Begründung für eine Thromboseprophylaxe, insbesondere nicht für medikamentöse Maßnahmen. Dauerhaft bettlägerige Patienten, die zu Hause oder im Heim gepflegt werden, bedürfen keiner über die allgemeinen Basismaßnahmen hinausgehenden Prophylaxe, solange nicht eine akute Erkrankung hinzutritt, wie z.B. Harnwegsinfekt, Pneumonie, eine andere fieberhafte Erkrankung, pulmonale oder kardiale Dekompensation. Dasselbe gilt für dauerhaft im Rollstuhl immobilisierte Personen (z.B. aufgrund einer Querschnittslähmung oder anderen neuromuskulären Erkrankung) bei stabilem Verlauf ohne interkurrente akute Erkrankung.

Es sollte jedoch immer versucht werden, allgemeine Basismaßnahmen einzusetzen (Eigenübungen zur Aktivierung der „Muskelpumpe“, ggf. passive Bewegungsübungen, ausreichende Hydratation). Liegen gleichzeitig andere chronische Erkrankungen oder Risikofaktoren vor, die möglicherweise eine Indikation zur Prophylaxe nach sich ziehen (z.B. thrombophile Hämostasedefekte, frühere TVT/LE), sollte im Einzelfall eine Prophylaxe verabreicht werden.

4. Vorübergehende Immobilisierung nicht erkrankter Personen

Langdauernde Flug- oder Busreisen bergen ein kaum messbares VTE-Risiko und erfordern keine speziellen Prophylaxemaßnahmen [203, 509]. Es ist jedoch sinnvoll, den Reisenden zu allgemeinen Basismaßnahmen zu raten (ausreichende Flüssigkeitszufuhr, einfache Übungen zur Aktivierung der „Muskelpumpe“ wie Fußwippen, Vermeidung von Alkoholkonsum und zu enger Kleidung während der Reise) [203, 509]. In Einzelfällen können zusätzliche Risikofaktoren, wie z.B. hohes Lebensalter, frühere VTE, aktive Krebserkrankung, chronische venöse Erkrankung oder starkes Übergewicht, zu einer abweichenden Einschätzung mit dem Rat zu speziellen Prophylaxemaßnahmen führen. Hierbei wird es sich in den meisten Fällen um das Anlegen von wadenlangen Kompressionsstrümpfen handeln [203]. Die Reise per se, ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren, rechtfertigt keine Indikation zu einer speziellen physikalischen oder gar medikamentösen Prophylaxe [199, 203].

Anwendungshinweise zur medikamentösen VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin

Zu Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen von Antikoagulantien siehe Kap. 2.6. Beim Einsatz von Heparinen soll an das Risiko einer HIT II gedacht werden. Bei Verwendung von UFH sollte eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl zwischen dem 5. und 14. Tag erfolgen. Auf klinische Hinweise einer HIT II ist in diesem Zeitraum zu achten (Hautnekrosen oder entzündliche Veränderungen an den Heparin-Einstichstellen, thromboembolische Komplikationen jeder Art), zusätzlich wird eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahlen empfohlen. Es wird empfohlen, bei Verlegung/Entlassung des Patienten dem nachbehandelnden Arzt den letzten Thrombozytenwert mitzuteilen, damit HIT-relevante Veränderungen von diesem Bezugswert beurteilt werden können (siehe Kap. 2.7). Beim Einsatz aller Antikoagulantien ist das Blutungsrisiko zu bedenken. Bei NMH und Fondaparinux ist die Nierenfunktion, ggf. mit erforderlicher Dosisreduktion, zu berücksichtigen.

Ein Problem bei der Aufklärung des Patienten in Bezug auf eine vorgeschlagene VTE-Prophylaxe ist, dass in der Regel nicht auf verlässliche Angaben zum absoluten Risiko spezieller Patientengruppen und damit nicht auf die Angabe einer absoluten Risikoreduktion und der „Number Needed to Treat“ (NNT) zurückgegriffen werden kann. Dies erklärt sich daraus, dass das entscheidende, individuelle VTE-Risiko sowohl von den expositionellen als auch den dispositionellen Risikofaktoren abhängt, dieses aber aus Studienergebnissen nicht ableitbar ist. Hinzu kommt, dass die VTE-Raten in Studien mit unterschiedlich sensitiven Methoden bestimmt wurden. Es bleibt daher nur, eine Aufklärung mit Betrachtung des VTE-Risikos mit und ohne Prophylaxe sowie der möglichen Nebenwirkungen auf der Basis der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie vorzunehmen (s. Kap. 3.8).

Die sogenannte überbrückende oder Bridging-Antikoagulation bei Patienten, die auf Vitamin-K-Antagonisten eingestellt sind, diese aber wegen eines Eingriffs unterbrechen müssen, ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

3.8 Aufklärung des Patienten zur VTE-Prophylaxe

Die getroffene Risikoabschätzung einer VTE und die sich daraus ergebenden Maßnahmen der VTE-Prophylaxe müssen bezüglich Nutzen, Risiko und Alternativen mit dem Patienten im Rahmen eines Aufklärungsgespräches besprochen werden.

¶¶

Das Aufklärungsgespräch kann formfrei geführt werden. Es sollte in seinen wesentlichen Inhalten ebenso wie die etwaige Verweigerung des Patienteneinverständnisses und/oder der ärztliche Verzicht auf eine VTE-Prophylaxe schriftlich dokumentiert werden.

Die Aufklärung der Patienten über Nutzen, Risiko und Alternativen einer medikamentösen VTE-Prophylaxe ist eine klare Vorgabe der Rechtsprechung, auch wenn deren medizinisch/organisatorische Umsetzung in der Praxis aufwändig und schwierig erscheint. Die obigen Leitlinienempfehlungen folgen hierbei dem aktuellen Stand der Rechtsprechung.

So ist es entsprechend der höchstrichterlichen Rechtsprechung notwendig, dass der Patient vor dem Beginn einer medikamentösen VTE-Prophylaxe durch einen Arzt über relevante Therapierisiken (z.B. HIT) aufzuklären ist (Oberlandesgericht Celle, Urteil vom 28.05.2001, Aktenzeichen 1U 22/00). Dabei genügt es nicht, bezüglich der Therapierisiken nur auf den Beipackzettel zu verweisen. Unverzichtbare Voraussetzung einer wirksamen Aufklärung ist vielmehr das Aufklärungsgespräch (BGH, Urteil vom 15. 3. 2005, Az.: VI ZR 289/03). Aus forensischen Gründen ist es ferner wichtig, das Aufklärungsgespräch schriftlich zu dokumentieren [153, 563, 564]. Dies gilt in besonderer Weise für den Fall, dass die Prophylaxe vom Patienten verweigert oder ärztlicherseits bewusst darauf verzichtet wird. Der personelle und organisatorische Aufwand einer solchen Eingriffs- oder Risikoaufklärung ist hoch. So muss der Arzt den Patienten über das konkrete eingriffsbedingte und patienteneigene (dispositionelle) Thromboserisiko, etwa durch Gipsanlage oder immobilisierende Verbände, über Art und Umfang der medikamentösen Prophylaxe, deren Vor- und Nachteile, Risiken und Nebenwirkungen und mögliche Alternativen aufklären. Diese ärztliche Aufgabe kann zudem nicht auf das Pflegepersonal delegiert werden.

Eine praktische Erleichterung bieten schriftliche Aufklärungsbögen [249, 363], auch wenn sie das Arzt-Patient-Gespräch nicht ersetzen können [21, 564].

Eine weitere Erleichterung stellt aus forensischer Sicht die indizielle Beweislast des regelmäßigen Aufklärungsverhaltens dar. Ist die Aufklärung über die VTE-Prophylaxe im Rahmen einer Dienstanweisung, eines klinischen Behandlungspfades o.ä. vorgeschrieben und wird sie in dieser Weise ständig im Gespräch mit dem Patienten praktiziert, sollte diese routinemäßige Übung im Krankenblatt durch Kürzel (Ankreuzung) vermerkt werden. Denn daraus lässt sich, wenn keine gegenteiligen Anhaltspunkte bestehen, der Schluss ziehen, dass auch im konkreten Fall entsprechend dieser Übung verfahren worden ist.

Ein separates rechtliches Problem ist der Einsatz nicht zugelassener Medikamente in der VTE-Prophylaxe. Nach dem Arzneimittelgesetz sind Medikamente nur für bestimmte Indikationen zugelassen. Wenn diese Zulassung fehlt, darf der Arzt dennoch auf eigene Verantwortung das Medikament im Rahmen seiner ärztlichen Therapiefreiheit einsetzen, muss dies allerdings medizinisch rechtfertigen können. Außerdem ist er verpflichtet, den Patienten über den Off-Label-Use zu informieren.

3.9 Qualitätsziele und klinische Messgrößen (Qualitätsindikatoren)

Ziel der Leitlinie ist es, eine möglichst effektive Behandlung (VTE-Prophylaxe) zu empfehlen. Dazu gehören in erster Linie die

- Vermeidung thromboembolischer Ereignisse/Komplikationen
- Vermeidung von unerwünschten Effekten prophylaktischer Maßnahmen (insbesondere Blutungskomplikationen und therapieinduzierte Thrombozytopenien).

Die **Ergebnisqualität** der VTE-Prophylaxe kann nur über die Erfassung und Dokumentation der Rate thromboembolischer Ereignisse und der Rate unerwünschter Therapieeffekte abgebildet werden. Für den stationären Versorgungsbereich wird die Erfassung der Rate postoperativer Lungenembolien und tiefer Venenthrombosen international unter dem Aspekt der Patientensicherheit empfohlen (OECD Health Care Quality Indicators Project [4, 382]). Zu berücksichtigen ist, dass der Rückgriff auf Routinedaten zu einer Unterschätzung der Zahl tatsächlich eingetretener thromboembolischer Komplikationen führen kann, da in der Regel nur symptomatische Ereignisse erfasst werden. Es besteht jedoch eine enge Korrelation zwischen den Raten asymptomatischer distaler TVT, asymptomatischer proximaler TVT, symptomatischer TVT, symptomatischer Lungenembolien und tödlicher Lungenembolien [478]. Andererseits liegt keine ausreichende Evidenz vor, die ein routinemaßiges Screening asymptomatischer Patienten rechtfertigen würde. Hinsichtlich der Erfassung der Rate unerwünschter Therapieeffekte ist zu berücksichtigen, dass diese in den im Rahmen der Literaturrecherche für diese Leitlinie identifizierten Quellen nicht einheitlich definiert wurden. Die Dokumentation sollte daher spezifische Angaben enthalten, die eine Identifikation klinisch relevanter Ereignisse erlaubt (z.B. therapiebedürftige Blutungskomplikationen unter medikamentöser VTE-Prophylaxe, laboranalytisch bestätigte Heparin induzierte Thrombozytopenien Typ II (HIT II)).

Die Empfehlungen der Leitlinie fokussieren auf die angemessene Indikationsstellung und Durchführung von Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe, um die oben genannten Ziele zu erreichen. Zur Erfassung der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen (**Prozessqualität**) und zur Vereinheitlichung der Dokumentation werden im Folgenden Qualitätsindikatoren vorgeschlagen (Tabelle XIV). Diese Indikatoren wurden direkt aus den Leitlinienempfehlungen abgeleitet, durch die Leitliniengruppe hinsichtlich ihrer methodischen Güte (Validität, Machbarkeit) beurteilt, ausgewählt und konsentiert ([296], Details siehe Kap. 1, Methodik). International publizierte Qualitätsindikatoren wurden ebenfalls recherchiert und in das Bewertungs- und Konsentierungsverfahren eingeschlossen [15, 28, 271]. Diese sind jedoch nicht in Tabelle XIV aufgeführt, da sie durch die Leitliniengruppe als nicht ausreichend valide/machbar beurteilt wurden. Mit den hier vorgeschlagenen Indikatoren ist ein erster Schritt in Richtung der Qualitätssicherung für die VTE-Prophylaxe getan. Der vordringliche nächste Schritt ist ihr Einsatz im Rahmen einer Pilotphase. Dabei ist auch die Erreichbarkeit der Referenzbereiche zu überprüfen. Erst mit den so generierten Daten können die Indikatoren einer vollständigen methodischen Güteprüfung unterzogen werden [35].

Tabelle XIV: Qualitätsindikatoren zu Kapitel 2: Allgemeine Empfehlungen

Leitlinienempfehlung	Qualitätsziel	Qualitätsindikator (Referenzbereich)
Bei allen Patienten mit operativen Eingriffen, Verletzungen oder akuten Erkrankungen soll das Risiko venöser Thromboembolien bedacht werden. ↑↑ Die Indikationsstellung zur VTE-Prophylaxe soll individuell und risikoadaptiert erfolgen. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einschätzung des individuellen VTE-Risikos	Anteil der Patienten mit dokumentierter Einschätzung des individuellen VTE-Risikos an allen Patienten mit operativen Eingriffen, Verletzungen oder akuten Erkrankungen (≥ 95 %)
Das individuelle Risiko setzt sich aus expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren zusammen. Das expositionelle Risiko ist durch Art und Umfang eines operativen Eingriffs oder Traumas bzw. einer akuten Erkrankung mit Immobilisation charakterisiert. Das dispositionelle Risiko umfasst angeborene und erworbene personenbezogene Faktoren. Beide Aspekte sollen bei der Einschätzung des individuellen VTE-Risikos berücksichtigt werden. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Erfassung dispositioneller und expositioneller Risikofaktoren	Anteil der Patienten mit dokumentierten Angaben zu expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren für VTE an allen Patienten mit operativen Eingriffen, Verletzungen oder akuten Erkrankungen (≥ 95 %) *
Bei Patienten mit <u>mittlerem</u> und <u>hohem</u> Thromboserisiko soll eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko (≥ 95 %) **
In Situationen, in denen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe indiziert wäre, jedoch Kontraindikationen gegen Antikoagulantien vorliegen, sollen physikalische Maßnahmen (z.B. MTPS, IPK) zur Anwendung kommen. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Physikalische Maßnahmen bei Kontraindikation für Antikoagulantien	Anteil der Patienten, mit physikalischen Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe und mittlerem oder hohem VTE-Risiko (≥ 90 %)
Bei dem Einsatz von Antikoagulantien zur VTE-Prophylaxe soll das Blutungsrisiko bedacht werden ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos vor Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit dokumentierter Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos an allen Patienten, die Antikoagulantien zur VTE-Prophylaxe erhalten (≥ 95 %) *
Bei Notwendigkeit der Fortführung der Prophylaxe soll der weiterbehandelnde Arzt darüber informiert werden. ↑↑	Dokumentation an Schnittstellen der Versorgung	Anteil der Patienten mit Angabe zur Fortführung der VTE-Prophylaxe im Entlassungsbrief an allen Patienten mit mittlerem und oder hohem VTE-Risiko zum Zeitpunkt der Entlassung (≥ 95 %)

* die Machbarkeit dieses Indikators wird von einigen Experten als problematisch eingeschätzt

** Spezifikation des Kollektivs im Nenner „mittleres/hohes Risiko“ (Tracerdiagnosen): Patienten mit

- mittleren und großen thoraxchirurgischen Eingriffen
- mittleren und großen kardiochirurgischen Eingriffen, die nicht therapeutisch antikoaguliert werden
- großen Eingriffen im Bauch-Beckenbereich oder mittleren Eingriffen im Bauch-Beckenbereich mit zusätzlichen dispositionellen Risikofaktoren
- großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte oder am Kniegelenk (Endoprothetik, Osteotomien, Gelenknahe Frakturen mit Immobilisation; siehe Indikatoren zu Kap.3)

Tabelle XIV: Qualitätsindikatoren zu Kapitel 3: Spezielle Empfehlungen

Leitlinienempfehlung	Qualitätsziel	Qualitätsindikator (Referenzbereich)
Kap. 3.1.6 : Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien		
Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte ($\geq 95\%$)
Die Erstgabe von Fondaparinux soll frühestens 6 Stunden postoperativ erfolgen. ↑↑↑	Angemessene Durchführung der VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux bei chirurgischen Patienten	Anteil der Patienten mit mindestens 6h Zeitabstand zwischen Operationsende und Erstgabe von Fondaparinux an allen Pat., die Fondaparinux erhalten (100%)
Die medikamentöse Prophylaxe soll 28 - 35 Tage durchgeführt werden. ↑↑↑	Angemessene Durchführungsdauer der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 28. Tag postoperativ an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte ($\geq 95\%$)
Kap. 3.1.6 : Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien		
Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk sollen neben Basismaßnahmen (z.B. Frühmobilisation, Anleitung zu Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur) eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk ($\geq 95\%$)
Im Unterschied zum Hüftgelenkersatz soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Eingriffen am Kniegelenk 11 - 14 Tage durchgeführt werden. ↑↑	Angemessene Durchführungsdauer der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 11. Tag postoperativ an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk ($\geq 95\%$)
Kap. 3.1.6 : Immobilisation an der unteren Extremität und Eingriffe an Sprunggelenk oder Fuß		
Die medikamentöse Prophylaxe soll bis zur Entfernung des fixierenden Verbandes bzw. bis zum Erreichen einer Teilbelastung von 20kg und einer Beweglichkeit von 20° im oberen Sprunggelenk durchgeführt werden. ↑↑	Angemessene Durchführungsdauer der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit Fortführung der medikamentösen VTE-Prophylaxe bis zur Entfernung des fixierenden Verbandes bzw. bis zum Erreichen einer Teilbelastung von 20kg und einer Beweglichkeit von 20° im oberen Sprunggelenk an allen Patienten mit operativ versorgten Verletzungen der Knochen und/oder mit fixierenden Verbänden an der unteren Extremität und medikamentöser VTE-Prophylaxe ($\geq 95\%$) *
Kap. 3.1.6 Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität		
Nach diagnostischer Arthroskopie sollen eine Frühmobilisation sowie allgemeine Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe durchgeführt werden. ↑↑	Angemessene Durchführung der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Basismaßnahmen	Anteil der Patienten mit Frühmobilisation unter allen Patienten mit diagnostischer Arthroskopie ($\geq 95\%$)

* die Validität und die Machbarkeit dieses Indikators werden von einigen Mitgliedern der Leitliniengruppe als problematisch eingeschätzt.

Tabelle XIV: (Fortsetzung)

Leitlinienempfehlung	Qualitätsziel	Qualitätsindikator (Referenzbereich)
Kap. 3.2.1 Akute Internistische Erkrankungen		
Stationäre Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen hospitalisierten Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit (≥ 95 %)
Kap. 3.2.3 Schlaganfall		
Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und Beinparese haben ein hohes VTE-Risiko und sollen eine medikamentöse Prophylaxe erhalten ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und Beinparese (≥ 95 %)
Kap. 3.3 Intensivmedizin		
Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten ↑↑	Angemessene Durchführung der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung (≥ 95 %) ***
Kapitel 3.4 Gynäkologie		
Patientinnen mit großen gynäkologischen operativen Eingriffen sollen unabhängig von der Eingriffsart eine medikamentöse VTE-Prophylaxe neben Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur) sowie physikalischen Maßnahmen (medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe) erhalten. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Basismaßnahmen, physikalischen Maßnahmen und Antikoagulantien	Anteil der Patientinnen mit MTPS und medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patientinnen mit großen gynäkologischen operativen Eingriffen (≥ 95 %)
Patientinnen mit laparoskopischen Eingriffen sollen bei Vorliegen von Risikofaktoren ebenfalls eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patientinnen mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patientinnen mit laparoskopischen Eingriffen und Risikofaktoren für VTE (≥ 95 %)
Kap. 3.5 Pädiatrie und Neonatologie		
Kinder und Jugendliche mit früherer Thrombose sollen in Risikosituationen eine medikamentöse VTE Prophylaxe erhalten. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der pädiatrischen Patienten, die eine medikamentöse Prophylaxe erhalten unter allen pädiatrischen Pat. mit früherer Thrombose und weiteren expositionellen oder dispositionellen Risikofaktoren (≥ 95 %)
Kap. 3.6 Urologie		
Bei Lebendspender-Nephrektomie zur Nierentransplantation soll eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit Heparinen erfolgen ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten, die eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten, an allen Pat., die sich einer Nephrektomie zur Lebendspende unterziehen (≥ 95 %)

Tabelle XIV: (Fortsetzung)

Kap. 3.8 Aufklärung des Patienten zur VTE-Prophylaxe		
Die getroffene Risikoabschätzung einer VTE und die sich daraus ergebenden Maßnahmen der VTE-Prophylaxe müssen bezüglich Nutzen, Risiko und Alternativen mit dem Patienten im Rahmen eines Aufklärungsgespräches besprochen werden. ↑↑	Dokumentierte Umsetzung von Patientenrecht	Anteil der Patienten mit dokumentiertem Aufklärungsgespräch über Nutzen, Risiko und Alternativen der prophylaktischen Maßnahmen an allen Pat. mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko ($\geq 95\%$)

*** Einige Studien unterstützen die Implementierung von Qualitätsindikatoren zur angemessenen VTE-Prophylaxe und zur Erfassung der VTE Rate in der Intensivmedizin [47, 257, 454]

4. Evidenztabellen zum speziellen Teil

4.1 Operative Medizin/Trauma

4.1.1 Eingriffe im Kopf- und Halsbereich

Hierzu liegt keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien vor.

4.1.2 Neurochirurgische Eingriffe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Turpie et al., 1977, RCT +- [559]	Hirnblutung, Hirntumor-OP, n=128	IPK	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 1,5% vs. 19,1% p=0,00082, Blutg. k.A.
Skillman et al., 1978, RCT +- [524]	Neurochir. OP (53% WS, 47% Kraniotomie), n=95	IPK	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 8,5% vs. 25% p<0,05, Blutg. k.A.
Turpie et al., 1989, dreiarmlige RCT --+ [561]	Neurochir. OP (95% Kopf), n=239	MTPS + IPK // MTPS	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 9% vs. 8,8% vs. 19,8% p=0.028, Blutg. k.A.

Tabelle 1: Neurochirurgische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kurtoglu et al., 2004, pRCT --+ [321]	Kopftrauma (90% intrakranielles Hämatom, 10% WS, mittlerer ISS=19), n=120	IPK	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	VTE-Rate _{duplex} 6,6% vs. 5,0% n.s., Blutg. _{major} 1,6% vs. 1,6% n.s.

Tabelle 2: Neurochirurgische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. med. Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Nurmohamed et al., 1996, RCT --+ [417]	Neurochir. OP (82% Hirntumor), n=485	NMH 7500 aXaU ² (Nadroparin) s.c. alle 24h + MTPS	Placebo s.c. alle 24h + MTPS	VTE-Rate _{son+phleb.} 13,7% vs. 20,9% p=0,018, Blutg. _{major} 2,5% vs. 0,8% p=0,087
Agnelli et al., 1998, RCT +- [7]	Neurochir. OP (85% intrakranial, 15% WS), n=307	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS	Placebo s.c. alle 24h + MTPS	VTE-Rate _{phleb.} 17% vs. 32% p=0,004, Blutg. _{major} 3% vs. 3% n.s.
Cerrato et al., 1978, RCT --+ [88]	Neurochir. intrakranielle OP (86% Hirntumor), n=100	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 6% vs. 34% p<0,005, Blutg. _{major} 4% vs. 2%,

² Die aXa-Aktivität wurde hier nach der (heute überholten) Messmethodik des Choay-Instituts angegeben.

				n.s.
--	--	--	--	------

Tabelle 3: Neurochirurgische Eingriffe: Heparine vs. keine medikamentöse Prophylaxe (Die Studie von Melon et al., die in der Meta-Analyse von Iorio und Agnelli enthalten ist, wurde als Abstract publiziert [384] und ist daher hier nicht berücksichtigt.)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Goldhaber et al., 2002, RCT +++ [214]	Kraniotomie b. Hirntumor, n=150	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + IPK + MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + IPK + MTPS	TVT-Rate _{duplex} 12% vs. 6,7% n.s., Blutg. _{major} 2,6% vs. 1,3% k.A.z.Sign.
Macdonald et al., 2003, RCT +-+ [367]	Kraniotomie (63% Hirntumor), n=100	NMH (Dalteparin) 2500 IU alle 24h + IPK	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + IPK	TVT-Rate _{duplex} 4% vs. 0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 2% n.s.

Tabelle 4: Neurochirurgische Eingriffe: NMH vs. UFH

4.1.3 Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Goldhaber et al., 1995, RCT --+ [216]	Offene koronare Bypass-Chirurgie, n=344	MTPS + IPK	MTPS	TVT-Rate _{doppler} 19% vs. 22% n.s., Blutg. k.A.
Ramos et al., 1996, RCT --- [463]	Offene koronare Bypass-Chirurgie, n=2551	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + IPK	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	LE-Rate _{klin+szint} 1,5% vs. 4,0% p<0,001, Blutg. k.A.

Tabelle 5: Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe: Stellenwert der physikalischen Maßnahmen (NB: In der Studie von Ramos et al. wurden in der Kontrollgruppe dreimal mehr Patienten von der Studie ausgeschlossen als in der Interventionsgruppe.)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Belch et al., 1979, RCT -++ [45]	Offener prothetischer Aortenersatz, n=49	UFH (2500 IU s.c. präop., dann 5000 IU s.c. alle 12h)	Placebo s.c. präop. und alle 12h	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 8% vs. 24% p<0,05, Blutg. _{major} 33% vs. 4% p<0,05
Spebar et al., 1981, RCT --+ [530]	Peripher-gefäßchir. OP (inkl. Carotis), n=43	UFH (5000 IU s.c. 2h präop., dann 5000 IU s.c. alle 12h)	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 13% vs. 11% n.s., Blutg. _{minor} 8% vs. 16% k.A.z.Sign.
Killewich et al., 1997, RCT --+ [299]	Offener prothetischer Aortenersatz, n=100	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + IPK	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{duplex} 2% vs. 2% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 6: Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe: Heparin vs. keine Prophylaxe

(Ausgeschlossen wurde die Studie von Samama et al. [493], da sie sich ausschließlich mit der Verbesserung der Offenheit von peripheren Gefäßprothesen beschäftigt.)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Speziale et al., 1988, RCT --+ [532]	Große gefäßchir. OP, n=92	NMH (Parnaparin) 1500 aXaU s.c. 2h präop., po. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., po. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 7% vs. 9% n.s., Blutg _{major} 2% vs. 2% n.s.
Beghi et al., 1993, RCT --+ [43]	Offene koronare Bypass-Chirurgie, n=39	NMH (Parnaparin) 3200 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{duplex} 0% vs. 0% n.s., Blutg _{minor} 0% vs. 21% k.A.z. Sign.
Farkas et al., 1993, RCT +- [164]	Große gefäßchir. OP, n=233	NMH (Enoxaparin) 4200 aXaU s.c. alle 24h	UFH 7500 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{duplex} 8,2% vs. 3,6% n.s., Blutg _{major} 2,4% vs. 2,7% n.s.
Wiszniewski et al., 2002, RCT +-+ [606]	Gefäßchir. OP b. peripherer arterieller Verschlusskrankheit, n= 242	NMH (Nadroparin 2850 aXaU oder Enoxaparin 2000 aXaU) 2h präop., po. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{duplex} 0,0% vs. 1,0% n.s., Blutg _{major} 0,0% vs. 1,0% n.s.

Tabelle 7: Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Cade et al., 1983, RCT -++ [81]	Thorakotomie bei Bronchial- oder Ösophagus-CA, n=100	UFH 7500 IU s.c. alle 12h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 22% vs. 33% n.s., Blutg _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 8: Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe: Vergleich verschiedener Heparin-Dosierungen

4.1.4 Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Browse und Negus, 1970, RCT-- [76]	Allgemeinchir. OP, n=110 (220 Beine)	Elektrische Muskelstimulation (ein Bein)	Keine Prophylaxe (anderes Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 8,2% vs. 20,9% n.s., Blutg. k.A.
Roberts und Cotton, 1974, RCT ++ [474]	Allgemeinchir. OP, n=99	IPK während der OP	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 6,4% vs. 26,0% p < 0,005, Blutg. k.A.
Holford, 1976, RCT++ [256]	Allgemeinchir. OP, n=98	MTPS	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 23% vs. 49% p < 0,025, Blutg. k.A.
Scurr et al., 1977, RCT+- [511]	Abdominalchir. OP, n=75	MTPS (ein Bein)	Keine Prophylaxe (anderes Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 11% vs. 37% p = 0,0003, Blutg. k.A.
Butson, 1981, RCT +- [78]	Abdominalchir. OP, n=119	IPK	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 9,7% vs. 7,0% n.s., Blutg. k.A.
Allan et al., 1983, RCT+- [12]	Abdominalchir. OP, n=200	MTPS	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 15,5% vs. 35,9% p < 0,0005, Blutg. k.A.
Scurr et al., 1987, RCT --+ [510]	Abdominalchir. OP, n=78	IPK + MTPS (ein Bein)	IPK (anderes Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 1% vs. 9% p = 0,0156, Blutg. k.A.

Tabelle 9: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Stellenwert der physikalischen Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Moser et al., 1980, RCT ++ [399]	Allgemeinchir. OP, n=227	UFH 5000 IU + DHE 0,5mg s.c. alle 12h // UFH 5000 IU alle 8h	KG + IPK (1h am Tag)	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 9,2% vs. 6,6% n.s., Blutg. k.A.
Törngren, 1980, RCT --+ [552]	Abdominalchir. OP, n=98	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + MTPS (ein Bein)	UFH 5000 IU s.c. alle 12h (anderes Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 4% vs. 12% p < 0,004, Blutg. k.A.
Nicolaides et al., 1983 dreiarmige RCT ++ [407]	Abdominalchir. OP, n=150	IPK + MTPS // Elektr. Muskelstimulation	UFH 5000 IU alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 4% vs. 18% vs. 9% p < 0,05 (4% vs. 9% n.s.), Blutg. k.A.
Fasting et al., 1985, RCT --- [166]	Allgemeinchir. OP, n=112	MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 5,8% vs. 8,9% n.s., Blutg. k.A.
Wille-Jørgensen et al., 1985, RCT -- [603]	Abdominalchir. OP, n=176	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 2% vs. 12% p < 0,05, Blutg. k.A.

Mellbring und Palmer, 1986, RCT +- [383]	Allgemeinchir. OP, n=114	IPK	UFH+DHE 5000IU+0,5mg s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 19% vs. 4% p<0,05, Blutg. 0% vs. 4% k.A.z.Sign.
Rasmussen et al., 1988, dreiarmlige RCT +- [466]	Abdominalchir. OP, n=248	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + MTPS	MTPS // UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{99mTc-Plasmin} 25,8% vs. 29,7% vs. 29,4% n.s., Blutg. k.A.
Wille-Jørgensen et al., 1991, dreiarmlige RCT +- [600]	Abdominalchir. OP (Notfall), n=245	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + MTPS	MTPS + Dextran // UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 3% vs. 15% vs. 15% p=0,013, Blutg. k.A.
Kosir et al., 1996, dreiarmlige RCT --- [315]	Allgemeinchir. OP, n=137	IPK für 2d	UFH 5000 IU s.c. alle 12h für 7d // keine Prophylaxe	TVT-Rate _{Duplex} 0% vs. 0% vs. 0% n.s., Blutg. k.A.
Kosir et al., 1998, RCT --- [316]	Allgemeinchir. OP, n=232	IPK für 2d	UFH 5000 IU s.c. alle 12h für 2d	VTE-Rate _{Duplex} 1% vs. 2% n.s., Blutg. k.A.

Tabelle 10: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kakkar et al., 1975, RCT +- [287]	Allgemeinchir. OP (inkl. urol. u. gynäkol. OPs), n=4471	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	Tödl. LE-Rate _{Autopsie} 0,1% vs. 0,8% p<0,005, Blutg. major 1.0% vs. 1.0% n.s.
Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group, 1979, RCT +++ [222]	Elektive abdominalchir. OP, n=199	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Placebo s.c. alle 8h	VTE-Rate _{RFUT} 4% vs. 22% p<0,01, Blutg. 8% vs. 4% n.s.
Negus et al., 1980, RCT +- [405]	Abdominalchir. OP, n=105	UFH (1 IU/kg/h) i.v.	Placebo i.v.	VTE-Rate _{RFUT} 4% vs. 22% p<0,01, Blutg. n.s.
Sasahara et al., 1984, fünfarmige RCT +- [549]	Allgemeinchir. OP (abdominalchir. 79,3%, Becken 12,9%, Torax 7,8%), n=880	UFH/DHE 5000 IU s.c. // UFH/DHE 2500 IU s.c. // UFH 5000 IU s.c. alle 12h	DHE 0,5mg s.c. // Placebo s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 9,4% vs. 16,8% // 16,8% // 19,4% // 24,4% p<0,05, Blutg. major 1,8% vs. 3,6% vs. 3,3% vs. 1,8% vs 1,9% n.s.
Valle et al., 1988, RCT +- [569]	Abdominal- oder thoraxchir. OP, n=100	NMH (Parnaparin) 3200 aXaU s.c. 2h präop., dann alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{duplex+phleb.} 0% vs. 6% n.s., Blutg. minor 0% vs 2% n.s.
Ockelford et al., 1989, RCT +- [419]	Große abdominalchir. OP, n=183	NMH (Dalteparin) 2500 aXaU s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{RFUT} 4,2% vs. 15,9% p=0,008, Blutg. minor 2,1% vs 2,2% n.s.
Pezzuoli et al., 1989/90, RCT [434, 435]	Allgemeinchir. OP (abdominalchir. 64,8%), n= 4498	NMH (Nadroparin) 2850 aXaU s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	LE-Rate _{Autopsie} 0,1% vs. 0,2% n.s., Blutg. major 3,0% vs 1,3% p<0,05

Marassi et al., 1993, RCT --- [372]	Abdominal-onkologische OP, n=61	NMH (Nadroparin) 3825 aXaU s.c. 2x am OP-Tag, dann alle 24h	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{RFUT} 6,8% vs. 35,4% p<0,01, Blutg.-major 0% vs. 0% n.s.
Bergqvist et al., 1996 RCT +++ [55]	Abdominalchir. OP (Notfall), n=80	NMH (Tinzaparin) 3500 aXaU	Placebo s.c. alle 24h	TVT-Rate _{RFUT} 7,7% vs. 22,0% n.s., Blutg.-major 2,5% vs. 0% k.A.z. Sign.
Ho et al., 1999, RCT +-+ [251]	Kolorektale OP, n=320	NMH (Enoxaparin) 20mg präop., dann 40mg s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{klin/dopp} 0% vs. 3% p=0,045, Blutg.-major 6,7% vs. 1,8% p=0,037

Tabelle 11: Allgemein chirurgische Eingriffe: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Baca et al., 1997, RCT --+ [32]	Laparoskopische Cholezystektomie (zu 89%), n=718	NMH (Reviparin 1750 IU s.c. alle 24h) + Physiotherapie	Physiotherapie	TVT/LE-Rate _{duplex} 0,5% vs. 0% n.s., Blutg. 5,0% vs. 4,4% n.s.

Tabelle 12: Minimal-invasive Abdominaleingriffe: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe
(Die Abstractpublikation von Vergnaud et al., 2001 [577] wurde hier nicht berücksichtigt.)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppen	Kontrollgruppen	Ergebnisse
Koch et al., 2001, individuelle Patientendaten (IPD) Meta-Analyse [308]	Allgemeinchir. OP (inkl. urol. u. gynäkol. OP), n= 14.246 Pat. in 25 Studien	NMH in niedriger oder hoher Dosis (< oder >3400 aXaU)	UFH (in adäquater Dosierung)	TVT-Rate _{Div.Meth.} 3,6% vs. 3,8% n.s., Blutg.-Wunde 4,7% vs. 5,3% n.s.
Mismetti et al., 2001, publikations-basierte Meta-Analyse [389]	Allgemeinchir. OP (inkl. urol. u. gynäkol. OP), n= 17.995 Pat. in 41 Studien	NMH in niedriger oder hoher Dosis (< oder >3400 aXaU)	UFH (in adäquater Dosierung)	TVT-Rate _{Div.Meth.} 4,5% ³ vs. 5,0% n.s., Blutg.-Wunde 5,2% vs. 6,1% n.s.
Haas et al., 2005, RCT +++ [225]	Allgemeinchir. OP (inkl. urol. u. gynäkol. OP), n= 23.078	NMH (Certoparin) 3000 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Tödl. LE-Rate _{Autopsie} 0,15% vs. 0,16% n.s.

Tabelle 13: Allgemein chirurgische Eingriffe: NMH vs. UFH
(Beide Meta-Analysen erfüllen die üblichen methodischen Standards, z.B. Heterogenitätsanalyse und Qualitätsbewertung der Primärstudien. Die Unterschiede in der Fallzahl erklären sich über den IPD-Ansatz bei Koch et al.)

³ Die Raten in der NMH-Gruppe wurden aus den Raten in der Kontrollgruppe x dem Relativem Risiko aus der Meta-Analyse berechnet.

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Gallus et al., 1993, RCT+++ [192]	Onkologische OP (75% Abd., 25% Thx), n=513	Danaparoid (Orgaran) 750 aXaU s.c. alle 12h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 10,4% vs. 14,9% n.s., Blutg. _{major} 1,1% vs. 1,5%
Agnelli et al., 2005, RCT +++ [6]	Abdominalchir. OP (hohes Risiko), n=2048	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 4,6% vs. 6,1% n.s., Blutg. _{major} 3,4% vs. 2,4%
Turpie et al., APOLLO, 2007, RCT++- [556]	Abdominalchir. OP (mittleres bis hohes Risiko), n=1309	IPK + Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 7d	IPK	VTE-Rate _{phleb.} 1,7% vs. 5,3%, p=0,004, Blutg. _{major} 1,6% vs. 0,2%, p= 0,006

Tabelle 14: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Fondaparinux und Danaparoid vs. andere Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Lausen et al., 1998, RCT +- [332]	Allgemeinchir. OP, n=176	NMH (Tinzaparin) 3500IU s.c. alle 24h + MTPS 4 Wo	NMH (Tinzaparin) 3500IU s.c. alle 24h + MTPS 1 Wo	TVT-Rate _{phleb.} 5,2% vs. 10% n.s., Blutg. k.A.
Bergqvist et al., 2002, RCT -++ [52]	Onkologische OP, n=332	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h über 28d	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h 6-10d, dann Placebo s.c. 21d	VTE-Rate _{phleb.} 4,8% vs. 12% p=0,02, Blutg. _{major} 1,2% vs. 0,4%
Rasmussen et al., 2006, RCT +++ [467]	Allgemeinchir. OP, n= 427	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. über 28d	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. über 7d	VTE-Rate _{phleb.} 7,3% vs. 16,3%, p= 0,012, Blutg. _{major} 0,5% vs. 1,8% n.s.

Tabelle 15: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Kurze vs. fortgesetzte medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Tincani et al., 2004, RCT --- [551]	Laparoskop. Eingriffe (66% Cholezystektomien), n=209	NMH (Dalteparin) 2500 o. 5000 IU s.c. alle 24h bis Entlassung (4d) und dann für 1 Wo.	NMH (Dalteparin) 2500 o. 5000 IU s.c. alle 24h bis Entlassung (4d)	TVT/LE-Rate _{kompres.} 0% vs. 0,95%, Blutg. 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 16: Minimal-invasive Abdominaleingriffe: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

4.1.5 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität

Hierzu liegt keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien vor.

4.1.6 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität

Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik

Autor, Design	Jahr, Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hull et al., 1990, RCT ++ [266]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=310	IPK + KG	Keine Prophylaxe + KG	TVT-Rate _{RFUT} 24% vs. 49% p=0,00001, Blutg. k.A.
Fordyce et al., 1992, RCT +-+ [180]	Hüftgelenkersatz, n=84	A-V Impulssystem (OP Bein) + MTPS	MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 5% vs. 40% p<0,001, Blutg. n.s.
Stranks et al., 1992, RCT --- [545]	Schenkelhalsfraktur (TEP), n=82	A-V Impulssystem (OP Bein)	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{doppler} 0% vs. 23% p<0,01, Blutg. k.A.
Bradley et al., 1993, RCT --+ [71]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=74	A-V Impulssystem + UFH 5000 IU s.c. + Hydroxychloroquinsulfat 400mg alle 12h	UFH 5000 IU s.c. + Hydroxychloroquinsulfat 400mg alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 6,6% vs. 27,3% p<0,025, Blutg. k.A.
Fisher et al., 1995, RCT +- [175]	Schenkelhals- oder Beckenfrakturen, n=304	IPK (beidseitig)	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{duplex} 4,1% vs. 11,3% p= 0,02, Blutg. k.A.
Asano et al., 2001, RCT --+ [26]	Hüft-OPs, n=62	A-V Impulssystem (OP-Bein)+ elastische Wickel	Elastische Wickel	LE-Rate _{szinti} 21% vs. 55% p=0,008, Blutg. k.A.
Anders et al., 2004, RCT --+ [16]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=104	A-V Impulssystem (OP-Bein) 24h + NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	LE-Rate _{szinti} 10% vs. 15% p= n.s., Blutg. k.A.
Ivanic et al., 2006, RCT +-+ [274]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=41	A-V Impulssystem (OP Bein) 2h/d + MTPS + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	MTPS + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Rate _{duplex} 0% vs. 10% k.A.z.Sign. Blutg. k.A.
Cohen et al., 2007, RCT +-+ [101]	Elektiver Hüftgelenkersatz (95%) oder Schenkelhalsfraktur, n=874	MTPS für 6 Wo. + Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 1 Wo.	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 1 Wo.	TVT-Rate _{duplex} 4,1% vs. 4,8% n.s., Blutg. minor 6,3% vs. 7,1% n.s.

Tabelle 17: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Stellenwert physikalischer Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Paiement et al., 1987, RCT +- [426]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=163	External pneumatic compression boots (IPK)	Warfarin (niedrig dosiert, nach PTT) p.o. alle 14h	TVT-Rate _{phleb.} 16,6% vs. 16,7% n.s., Blutg.
Bailey et al., 1991, RCT --- [33]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=95	Sequential compression devices + MTPS	Warfarin (niedrig dosiert, nach PTT) p.o. alle 24h + MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 6,0% vs. 26,6% p<0,006, Blutg. k.A.
Francis et al., 1992, RCT +- [184]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=232	External pneumatic compression (IPK) + MTPS	Warfarin (niedrig dosiert, nach PT) p.o. alle 24h, 10-14d prä-OP beginnend + MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 27% vs. 31% n.s., Blutg. n.s.
Santori et al., 1994, RCT +- [501]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=132	A-V Impulssystem + MTPS + KG	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MTPS + KG	TVT-Rate _{doppler} 13,4% vs. 35,4% p<0,005, Blutg. _{major} 0% vs. 13,8%
Kalodiki et al., 1996, RCT +++ [289]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=78	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 25% vs. 38% n.s., Blutg. n.s.
Stannard et al., 1996, dreiarmlige RCT -++ [535]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=75	IPK // IPK mit Heparin und Aspirin	UFH 5000IU s.c. alle 12h für 3d, dann Aspirin 325mg p.o. alle 24h	VTE-Rate _{duplex} 0% vs. 0% vs. 1,25% p=0,009, Blutg. _{minor} physik.<medik., p<0,05
Stone et al., 1996, RCT --+ [544]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=50	IPK	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Rate _{doppler} 4% vs. 4% n.s., Blutg. _{major} 12% vs. 24% n.s.
Warwick et al., 1998, RCT +- [585]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=290	A-V Impulssystem + MTPS	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS	VTE-Rate _{phleb.} 18% vs. 13% n.s., Blutg. _{minor} 44% vs. 86% p<0,05
Pitto et al., 2004, RCT +- [436, 439]	Hüftgelenkersatz (TEP), n= 200	Fußpumpensystem (A-V Impulssystem) + MTPS	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h + MTPS	TVT-Rate _{doppler} 3% vs. 6% p<0,05, Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 18: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Collins et al., 1988, publikations-basierte Meta-Analyse [104]	Große unfallchirurgisch-orthopädische OP, n= 1254 Pat. in 21 Studien	UFH in verschiedenen Dosierungen	Placebo oder keine Prophylaxe	TVT-Rate _{Div.Meth.} 23,8% vs. 47,5% p< 0,001, Blutg. _{major} 3,5% vs. 2,9% n.s.

Zufferey et al., 2003, publikations-basierte Meta-Analyse [614]	Große unfall-chirurgisch-orthopädische OP, n=1695 Pat. in 13 Studien (11 zum Hüftgelenkersatz)	NMH in verschiedenen Dosierungen (3000 bis 6000 aXaU), prä- oder postop. Beginn	Placebo (in 11/13 Studien)	TVT-Rate _{Div.Meth.} 24,9% ⁴ vs. 48,9% p< 0,001, Blutg. _{Wunde} 7,4% vs. 5,4% n.s.
---	--	---	----------------------------	---

Tabelle 19: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe
(Die Meta-Analyse von Zufferey erfüllt die üblichen methodischen Standards, die Meta-Analyse von Collins weist einige Schwächen auf, z.B. keine Testung auf Publikationsbias.)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Barre et al., 1987, RCT -++ [36]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=80	NMH (Kabi2165) 2500 aXaU s.c. alle 12h	UFH s.c alle 8h (nach PTT)	TVT-Rate _{phleb.} 17,5% vs. 10% n.s., Blutg. n.s.
Lassen et al., 1988, dreiarmlige RCT +-+ [330]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=356	NMH/DHE 1500 aPPTU s.c. alle 24h	UFH/DHE 5000 aXaU s.c. alle 12h // Placebo alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 30% vs. 33% n.s. vs. 55% p<0,01, Blutg. n.s.
Planes et al., 1988, RCT -++ [444]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=237	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + elastische Wickel	UFH 5000 IU alle 8h + elastische Wickel	TVT-Rate _{phleb.} 12,5% vs. 25,0% p=0,03, Blutg. _{major} 1,6% vs. 0% k.A.z.Sign.
Dechavanne et al., 1989, dreiarmlige RCT +-+ [124]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=124	NMH (Kabi 2165) 2500 aXaU s.c.alle 12h // 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH s.c. (nach aPTT)	TVT-Rate _{RFUT} 4,9% vs. 7,3% vs. 10% n.s., Blutg. n.s.
Monreal et al., 1989, RCT +++ [394]	Hüftgelenknahe Frakturen, n=90	NMH (Kabi 2165) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{phleb.} 30,4% vs. 13,6% p=0,041, Blutg. _{major} 4,3% vs. 2,3% k.A.z.Sign
Pini et al., 1989, RCT +-+ [437]	Hüftgelenknahe Frakturen, n=49	NMH 7500 aXaU s.c. alle 12h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{RFUT} 20% vs. 29% n.s., Blutg. n.s.
Eriksson et al., 1991, RCT -++ [159]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=136	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 30% vs. 42% n.s, Blutg. _{major} 1% vs. 7% n.s.
Freick und Haas, 1991, RCT -+- [188]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=110	NMH (Certoparin) + DHE 1500 aPPTU s.c. alle 24h	UFH + DHE 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 9,6% vs. 25% k.A.z.Sign., Blutg. _{major} 0% vs. 3,6% k.A.z.Sign.
Levine et al., 1991, RCT --+ [351]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=665	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c alle 12h	UFH 7500 IU s.c alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 19,4% vs. 23,3% n.s., Blutg. _{major} 3,3% vs. 5,7% n.s.

⁴ Die Raten in der NMH-Gruppe wurden aus den Raten in der Kontrollgruppe x dem Relativem Risiko aus der Meta-Analyse berechnet.

Leyvraz et al., 1991, RCT +- [352]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=349	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h + MTPS	UFH s.c. alle 8h (nach aPTT) + MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 12,6% vs. 16,0% n.s., Blutg. _{major} 0,5% vs. 1,5% k.A.z.Sign.
Weber et al., 1991, RCT --+ [587]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=105	NMH 2500 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{RFUT} 50,0% vs. 30,6% n.s., Blutg. n.s.
GHAT-Group, 1992, RCT +++ [548]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=341	NMH (Nadroparin) 48mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 27,5% vs. 29,7% n.s., Blutg. _{major} 1,2% vs. 1,2% n.s.
Eriksson et al., 1993, RCT +-+ [160]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=136	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 30% vs. 42% n.s., Blutg. _{major} 1,5% vs. 10,8% k.A.z.Sign.
Colwell et al., 1994, dreiarmlige RCT +-+ [108]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=610	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h // NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 5% vs. 15% und 12% p<0,05, Blutg. _{major} 4% vs. 1% vs. 6% n.s.
Avikainen et al., 1995, RCT --+ [29]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=167	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{sono.(k.A.)} 1,2% vs. 4,8% n.s., Blutg. n.s.
Colwell et al., 1995, RCT +-+ [107]	Hüftgelenkersatz, n=1940	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	UFH 7500 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 12% vs. 16% n.s., Blutg. _{major} 4% vs. 6% n.s.
Hoffmann et al., 1996, RCT --+ [254, 445]	Hüftgelenknahe Frakturen, n=167	NMH (Certoparin) 3000 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 13,4% vs. 26,7% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 6,4% k.A.z.Sign.
Kakkar et al., 2000, RCT +++ [288]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=300	NMH (Bemiparin) 3500 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{phleb.} 7,2% vs. 18,7% p=0,01, Blutg. _{major} 3,4% vs. 4,0% n.s.
Senaran et al. 2006, RCT --+ [514]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=100	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{duplex} 4% vs. 4% n.s., Blutg. _{major} 4% vs. 0% n.s.

Tabelle 20: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Harris et al., 1974, vierarmige RCT +- [238]	Hüftgelenkersatz, n=71	Warfarin (p.o. nach Quick) + MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 32% vs. 55% n.s., Blutg. n.s.
Morris und Mitchell, 1976, RCT +- [398]	Schenkelhalsfraktur, n=207	Warfarin (nach Quick)	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 31% vs. 68% p<0,001, Blutg. _{major} 10% vs. 0% k.A.z.Sign.

Francis et al., 1997, RCT --+ [185]	Hüftgelenkersatz, n=580	Warfarin (p.o. nach INR (2,5))	NMH (Dalteparin 5000 IU s.c. alle 24h)	TVT-Rate _{phleb.} 49% vs. 28% p=0,006, Blutg. _{major} 1% vs. 2% n.s.
Colwell et al., 1999, RCT --+ [105]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=3011	Warfarin p.o. nach INR (2-3)	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Rate _{klin./phleb.} 1,1% vs 0,3% p=0,0083, Blutg. _{major} 0,5% vs. 1,2% n.s.
Hull et al., 2000, dreiarmlige RCT +++ [264]	Hüftgelenkersatz, n=1472	Warfarin (oral, nach INR (2-3))	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h, Beginn prä-OP bzw. post-OP	TVT-Rate _{phleb.} 24,0% vs. 10,7% und 13,1% p<0,01, Blutg. _{major} 0,4 vs. 2,2% (p=0,01) vs. 0,8% k.A.z. Sign.
Samama et al., 2002, RCT +-+ [494]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=1279	NMH (Reviparin) 4200 aXaU s.c. alle 24h für 3d, dann Kumarin p.o. nach INR (2-3) für 6 Wo.	NMH (Reviparin) 4200 aXaU s.c. alle 24h für 3d und 6 Wo.	VTE-Rate _{phleb.} 3,3% vs. 2,3% n.s., Blutg. _{major} 5,5% vs. 1,4% p=0,001

Tabelle 21: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Kumarin vs. Heparin

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Lassen et al. (EPHESUS), 2002, RCT +++ [328]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=2309	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 4% vs. 9% p<0,0001, Blutg. _{major} 4,1% vs. 2,8% n.s.
Eriksson et al. (PENTHIFRA), 2001, RCT +++ [158]	Hüftgelenknahe Frakturen, n=1711	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 8,3% vs. 19,1% p<0,001, Blutg. _{major} 0,5% vs. 1,2% n.s.
Turpie et al. (PENTATHLON), 2002, RCT +++ [557]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=2275	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Rate _{phleb.} 6% vs. 8% n.s., Blutg. _{major} 1,7% vs. 0,9% n.s.

Tabelle 22: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Fondaparinux vs. andere oder keine Prophylaxe.

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Gerhart et al., 1991, RCT --+ [206]	Schenkelhalsfraktur, n=263	Heparinoid (ORG 10172 Lomoparan) 750 aXaU s.c. alle 12h bis 9. po. OP Tag, ab 7. po. Tag + Warfarin	Warfarin (nach Prothrombinzeit: 1,5fach)	TVT-Rate _{REFUT} 7% vs. 21% p<0,001, Blutg. _{major} 6,0% vs. 3,8% n.s.
Hoek et al., 1992, RCT +-+ [252]	Elektiver Hüftgelenkersatz,	Heparinoid (ORG 10172 Lomo-	Placebo s.c. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 15,5% vs. 56,6% p<0,001,

	n=197	paran) 750 aXaU s.c. alle 12h		Blutg. _{minor} 6,1% vs. 0% p<0,05
Gent et al., 1996, RCT +++ [205]	Hüftgelenknahe Frakturen, n=251	Heparinoid (Danaparoid) 750 aXaU s.c. alle 12h	Aspirin 100mg p.o. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 27,8% vs. 44,3% p=0,028, Blutg. _{major} 1,6% vs. 6,4% n.s.
Bergqvist et al. (TIFTED), 1999, dreiarmlige RCT -- + [550]	Hüftgelenknahe Frakturen, n=197	Heparinoid (Danaparoid) 750 aXaU s.c. alle 12h	NMH (Enoxa- parinn) 40 mg s.c. alle 24h // Dalteparin 5000 IU s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 5,7% vs. 15,4% vs.8,8% n.s., Blutg. _{major} 1,5% vs. 3,0% vs. 1,5% n.s.

Tabelle 23: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Heparinoid vs. andere oder keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Planes et al., 1991, RCT --+ [443]	Hüftgelenkersatz unter Spinalanästhesie, n=188	NMH (Enoxaparin) 20 mg s.c. präop. dann 40mg s.c. alle 24h)	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h po.)	TVT-Rate _{phleb.} 11,7% vs. 17,0% n.s., Blutg. _{major} 1,6% vs. 1,5% n.s.
Laguardia et al., 1992, RCT --+ [324]	Hüftgelenkersatz, n=40	NMH (Parnaparin) 15000 IU s.c. alle 24h beginnend 2h präop.)	NMH (Parnaparin) 15000 IU s.c. alle 24h beginnend 2h po.)	TVT-Rate _{phleb.} 5,3% vs. 4,8% n.s., Blutg. n.s.
Jorgensen et al., 1998, RCT ++- [281]	Schenkelhalsfraktur, n=239	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h beginnend präop.)	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h beginnend po.)	TVT-Rate _{phleb.} 12% vs. 21% n.s., Blutg. n.s.
Hull et al., 2000, RCT +++ [264]	Hüftgelenkersatz, n=1472	NMH (Dalteparin) 5000IU s.c. alle 24h, beginnend mit 2500 IU 2h präop.	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h, beginnend 4h po.	TVT-Rate _{phleb.} 10,7% vs. 13,1% k.A.z.Sign., Blutg. _{major} 2,2% vs. 0,8% k.A.z.Sign.

Tabelle 24: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Prä- vs. postoperativer Beginn der medikamentösen Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Bergqvist et al., 1996, RCT --+ [53, 408]	Hüftgelenkersatz, n=262	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 28d.	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 10-11d, dann Placebo s.c. alle 24h für 17-18d	TVT-Rate _{phleb.} 18% vs. 39% p<0,001, Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.
Planès et al., 1996, RCT +++ [440-442]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=179	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 5 Wo.	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 2 Wo, dann Placebo s.c. alle 24h für 3 Wo.	TVT-Rate _{phleb.} 7,1% vs. 19,3% p=0,018 Blutg. _{minor} 18,9% vs. 4,5% k.A.z.Sign.

Dahl et al., 1997, RCT -++ [118]	Hüftgelenkersatz n=308	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h + Dextran + MTPS für 1 Wo., dann NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h für 4 Wo.	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h + Dextran + MTPS für 1 Wo., dann Placebo s.c. alle 24h für 4 Wo.	VTE-Rate _{phleb./szinti./röntg.} 19,3% vs. 31,7% p=0,034, Blutg. n.s.
Lassen et al., 1998, RCT +++ [329]	Hüftgelenkersatz (TEP), n=281	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h für 35d	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h für 7d, dann Placebo s.c. alle 24h für 28d	TVT-Rate _{phleb.} 4,4% vs. 11,8% p=0,039, Blutg. _{-minor} 12,8% vs. 7,8% k.A.z. Sign.
Manganelli et al., 1998, RCT --- [370]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n= 79	UFH (5000 IU alle 8 h) für 30 Tage	UFH (5000 IU alle 8 h) für 12 Tage	TVT-Rate _{phleb.} 12% vs. 21% n.s., Blutg. _{-minor} 0% vs. 0% n.s.
Haentjens et al., 2000, RCT --- [227]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=296	NMH (Nadroparin) s.c. für 3 Wo. nach Entlassung	Keine nach Krankenhausentlassung fortgeführte Prophylaxe	TVT-Rate _{duplex} 1,3% vs. 6,4% p=0,021, Blutg. _{-minor} 3,2% vs. 0% k.A.z. Sign.
Hull et al., 2000, RCT -++ [263]	Hüftgelenkersatz, n= 569	NMH (Dalteparin) s.c. alle 24h für 36d	Warfarin p.o. nach INR (2-3) für 7d, dann Placebo s.c. alle 24h für 29d	TVT-Rate _{phleb.} 10,5% vs. 4,8% p=0,03, Blutg. _{-major} 0% vs. 0% n.s.
Prandoni et al., 2002, RCT +++ [449]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=360	Warfarin p.o. nach INR (2-3) im Krankenhaus und 4 Wochen nach Entlassung	Warfarin p.o. nach INR (2-3) im Krankenhaus, dann keine Prophylaxe	TVT-Rate _{kompres.} 0,5% vs. 5,1% p<0,5, Blutg. _{-minor} 0,5% vs. 0% n.s.
Kolb et al., 2003, RCT -++ [313]	OP untere Extremität (87,4% Hüfte), n=360	NMH (Certoparin) 3000 aXaU s.c. alle 24h für 6 Wo.	NMH (Certoparin) 3000 aXaU s.c. alle 24h für 2 Wo, dann Placebo s.s. alle 24h	TVT-Rate _{kompres./duplex.} 5,0% vs. 12,1% p=0,02, Blutg. _{-minor} 0,6% vs. 0% k.A.z. Sign.
Eriksson et al., 2004, RCT -++ [161]	Hüftgelenknahe Frakturen, n=656	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 28d	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 7d, dann Placebo s.c. alle 24h für 21d	VTE-Rate _{phleb.} 1,4% vs. 35% p=0,001, Blutg. _{-major} 2,0% vs. 0,6% n.s.

Tabelle 25: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

Kniegelenkendoprothetik

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hull et al., 1979, RCT +-+ [260]	Große Knie OP, n=61	IPK (Unterschenkel)	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{phleb.} 6% vs. 66% p<0,01, Blutg. k.A.
McKenna et al., 1980, vierarmige RCT --- [381]	Kniegelenkersatz (TEP), n=46	IPK (Unter- und Oberschenkel)	Keine Prophylaxe // Aspirin 325 mg alle 8 h // Aspirin 1,3 mg alle 8 h	TVT-Rate _{phleb.} 10% vs. 75% vs. 78% vs. 8% p<0,01, Blutg. k.A.

Lynch et al., 1988, RCT +++ [366]	Kniegelenkersatz (TEP), n=150	Continuous passive motion machine + KG + Aspirin 650mg p.o. alle 12h	KG + 650mg Aspirin p.o. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 45,3% vs. 37,3% n.s., Blutg. k.A.
Wilson et al., 1992, RCT --+ [604]	Kniegelenkersatz, n=60	A-V Impulssystem	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{phleb.} 50% vs. 68,7% n.s., Blutg. k.A.
Westrich et al., 1996, RCT --+ [593]	Kniegelenkersatz (TEP), n=164 (Kniee)	Aspirin 325mg p.o. alle 12h + pulsatile pneumatische Fußpumpe	Aspirin 325mg p.o. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 27% vs. 59% p<0,001, Blutg. n.s.
Lachiewicz et al., 2004, RCT +-+ [323]	Kniegelenkersatz (TEP), n= 472 (Kniee)	RIAC (rapid inflation asymmetrical compression device) + MTPS + Aspirin 650mg p.o. alle 12h	SCD (sequential circumferential compression device) + MTPS + Aspirin 650mg p.o. alle 12h	TVT-Rate _{duplex.} 6,9% vs. 15,0% p=0,007, Blutg. k.A.

Tabelle 26: Kniegelenkendoprothetik: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe, Vergleich physikalischer Maßnahmen untereinander

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Norgren et al., 1998, RCT +-+ [411]	Kniegelenkersatz, n=40	Fußpumpe + MTPS	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 27% vs. 0% p<0,05, Blutg. n.s.
Rader et al., 1998, RCT --+ [459]	Kniegelenkersatz (TEP), n=160	Sprunggelenkbewegungsschiene + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Rate _{duplex.} 2,2% vs. 11,4% p<0,05, Blutg. n.s.
Blanchard et al., 1999, RCT +-+ [63]	Elektiver Kniegelenkersatz, n=130	IPK (A-V Impulssystem)	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 64,6% vs. 26,7% p<0,001, Blutg. _{major} 0% vs. 1,5% n.s.
Warwick et al., 2002, RCT +-+ [586]	Kniegelenkersatz (TEP), n=229	A-V Impuls Fußpumpe + MTPS	NMH (Enoxaparin) 40 mg s.c. alle 24h + MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 58% vs. 54% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 3,7% k.A.z. Sign.

Tabelle 27: Kniegelenkendoprothetik: Stellenwert der physikalischen Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Leclerc et al., 1992, RCT +++ [334]	Große Knie-OP, n=131	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	Placebo s.c. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 19% vs. 65% p<0,0001, Blutg. _{insg.} 6% vs. 8% n.s.

Levine et al., 1996, RCT +++ [350]	Große Knie-OP, n=246	NMH (Ardeparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 12h + MTPS	Placebo s.c. alle 12h + MTPS	VTE-Rate _{phleb.} 29,7% vs. 58,7% p<0,001, Blutg. _{major} 2,6% vs. 2,4% n.s.
Wang et al., 2004, RCT ++ [581]	Kniegelenkersatz (TEP), n= 150	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{phleb.} 50% vs. 71% p=0,042, Blutg. k.A.

Tabelle 28: Kniegelenkendoprothetik: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Faunø et al., 1994, RCT +-+ [167]	Kniegelenkersatz (TEP), n=185	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 23% vs. 27% n.s., Blutg. n.s.

Tabelle 29: Kniegelenkendoprothetik: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Leclerc et al., 1996, RCT +++ [335]	Kniegelenkersatz n=670	Warfarin p.o. nach INR (2-3) alle 24h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 51,7% vs. 36,9% p=0,003, Blutg. _{major} 1,8% vs. 2,1% n.s.
Heit et al., 1997, RCT +-+ [242]	Kniegelenkersatz, n=860	Warfarin p.o. nach INR (2-3) alle 24h	NMH (Ardeparin) gewichtsadaptiert (50 aXaU/kg) s.c. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 38% vs. 27% p=0,019, Blutg. _{major} 4,4% vs. 7,9% n.s.
Fitzgerald et al., 2001, RCT +-+ [177]	Kniegelenkersatz, n=349	Warfarin p.o. nach INR (2-3) p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Rate _{phleb.} 45% vs. 25% p=0,0001, Blutg. _{major} 2,3% vs. 5,2% n.s.

Tabelle 30: Kniegelenkendoprothetik: Kumarin vs. NMH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Bauer et al., 2001, RCT +++ [39]	Elektive große Knie OP, n=1049	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Rate _{phleb.} 12,5% vs. 27,8% p<0,001, Blutg. _{major} 2,1% vs. 0,2% p=0,006

Tabelle 31: Kniegelenkendoprothetik: Fondaparinux vs. andere oder keine Prophylaxe

Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hui et al., 1996, RCT --- [259]	Hüft- oder Kniegelenkersatz	MTPS bis zur Hüfte // MTPS bis	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{phleb.} 40% vs. 60% vs. 57% n.s., Blutg.

	(TEP), n=177	zum Knie		k.A.
Silbersack et al., 2003, RCT --+ [520]	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=131	IPK + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	MTPS + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Rate _{kompress.} 0% vs. 28,6% p<0,0001, Blutg. n.s.

Tabelle 32: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Physikalische Maßnahmen vs. keine zusätzliche Prophylaxe, Vergleich physikalischer Maßnahmen (Die Studie von Eisele et al. [150] wurde aufgrund schwerer methodischer Schwächen nicht berücksichtigt.)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kaempffe et al., 1991, RCT +- [284]	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=149	IPK	Warfarin (p.o. nach PT bei 15sek.)	TVT-Rate _{phleb.} 25% vs. 25% n.s., Blutg. n.s.

Tabelle 33: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Agarwala et al., 2003, RCT --+ [3]	Große OP untere Extremität, n=104	NMH (Dalteparin) 2500 IU s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{phleb.} 43,2% vs. 60% p<0,05, Blutg. k.A.

Tabelle 34: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Medikamentöse Prophylaxe mit Heparin vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Ringeisen und Matzen, 1995, RCT --+ [473]	Hüftgelenkersatz oder andere orthopäd. OPs, n=168	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h+ MTPS + KG	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MTPS + KG	TVT-Rate _{RFUT} 4,8% vs. 9,5% n.s., Blutg. n.s.
Rader et al., 1997/98, RCT --+ [460, 461]	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=246	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS	UFH 5000 IU / 7500 IU (PTT-gesteuert: 40sek.) s.c. alle 8h + MTPS	TVT-Rate _{duplex} 6,1% vs. 1,7% k.A.z.Sign., Blutg. n.s.

Tabelle 35: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hull et al., 1993, RCT -++ [261]	Elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=1436	Warfarin (p.o. nach INR)	NMH (Tinzaparin gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 37,4% vs. 31,4% p=0,03, Blutg. _{major} 2,8% vs. 1,2% p=0,04

RD Heparin Arthroplasty Group, 1994, dreiarmlige RCT --+ [469]	Elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=969	Warfarin p.o. nach INR (1,5-3) alle 24h	NMH (RD Heparin) 50 aXaU/kg s.c. alle 12h // 90 aXaU/kg s.c. alle 24h	TVT-Rate _{sono. o. plethys.} 27% vs. 16% vs. 21% p<0,001 // n.s., Blutg. 5,2% vs. 5,1% vs. 6,6% n.s.
Hamulyak et al., 1995, RCT +-+ [230]	Knie- oder Hüftgelenkersatz, n=672	Kumarin p.o. nach INR (2-3) + MTPS	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h + MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 20% vs. 17% n.s., Blutg. _{major} 2,3% vs. 1,5%

Tabelle 36: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Kumarin vs. NMH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Francis et al., 1983, RCT +-+ [183]	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=100	Warfarin p.o. nach INR (1,5-3) alle 24h	Dextran 40 7 ml/kg KG tägl.	TVT-Rate _{phleb.} 21% vs. 51% p<0,01, Blutg 4% vs. 3% n.s.

Tabelle 37: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Medikamentöse Prophylaxe mit Kumarinen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Heit et al., 2000, RCT +++ [243]	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=1195	NMH (Ardeparin) gewichtsadaptiert (50 aXaU/kg) s.c. alle 12h für 4-10d, dann Ardeparin 100 aXaU/kg s.c. alle 24h bis 6.Wo. po.	NMH (Ardeparin) gewichtsadaptiert (50 aXaU/kg) s.c. alle 12h für 4-10d, dann Placebo s.c. alle 24h bis 6.Wo. po.	VTE-Rate _{klin.+duplex/phleb.} 1,5% vs. 2,0% n.s., Blutg. _{major} 0,3% vs. 0,5% n.s.
Comp et al., 2001, RCT +++ [109]	Elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=873	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h für 7-10d, dann Enoxaparin 40mg s.c. alle 24h für 3 Wo.	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h für 7-10d, dann Placebo s.c. alle 24h für 3 Wo.	VTE-Rate _{phleb.} 8,0% vs. 23,2% p<0,001, Blutg. _{major} 0% vs. 0,2% n.s.

Tabelle 38: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Michot et al. 2002, RCT --+ [387]	Kniearthroskopie, n=218	NMH (Dalteparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{kompres.} 1,5% vs. 15,6% p=0,004, Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Wirth et al., 2001, RCT --- [605]	Kniearthroskopie, n=262	NMH (Reviparin 1750 IU s.c. alle 24h)	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{kompress} 0,9% vs. 4,1% n.s., Blutg _{major} 0% vs. 0% n.s.
Roth, 1995, RCT -- [486]	Ambul. arthroskopische Meniskus-chirurgie, n=122	NMH (Nadroparin) 7500 aXaU ⁵ s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{doppler} 1,6% vs. 8,2% k.A.z.Sign., Blutg _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 39: Kniegelenkarthroskopie: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patienten-kollektiv	Interventions-gruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Marlovits et al., 2007, RCT +- [374]	Arthroskopische Kreuzbandersatz-plastik, n=159	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 3-8d und dann für 20d	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 3-8d, dann Placebo s.c. alle 24 für 20d	TVT-Rate _{NMR-phleb.+phleb.} 2,8% vs. 41,2% k.A.z.Sign., Blutg _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 40: Arthroskopische Eingriffe: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

Immobilisation an der unteren Extremität

Autor, Jahr, Design	Patienten-kollektiv	Interventions-gruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kujath et al.; 1993, RCT --+ [226, 319, 320]	Ruhigstellung nach Fraktur des Beines, n=253	NMH (Nadroparin) 36mg s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{kompress} 4,8% vs. 16,5% p<0,01, Blutg. k.A.
Kock et al. 1995, RCT --+ [309-312]	Ruhigstellung nach Fraktur des Beines, n=339	NMH (Certoparin) 3000 aXaU s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{klin/plethys/kompress/duplex} 0% vs. 4,8% p<0,006, Blutg _{major} 0% vs. 0% n.s.
Gehling et al., 1998, RCT --- [204]	Ruhigstellung nach Fraktur oder Sehnenverletzung, n=287	NMH (Reviparin 1750 aXaU) s.c. alle 24h	Aspirin 500mg p.o. alle 12h	TVT-Rate _{duplex} 6,3% vs. 4,8% n.s., Blutg _{major} 0% vs. 0% n.s.
Jorgensen et al., 2002, RCT +- [282]	Ruhigstellung nach Fraktur des Beines oder Achillessehnen-ruptur, n=300	NMH (Tinzaparin 3500 IU s.c. alle 24h)	Keine Therapie	TVT-Rate _{phleb.} 10% vs. 17% p=0,15, Blutg _{major} 0% vs. 0% n.s.
Lassen et al., 2002, RCT +++ [331]	Ruhigstellung nach Fraktur des Beines oder Achillessehnen-ruptur, n=440	NMH (Reviparin 1750 IU s.c. alle 24h)	Placebo	TVT-Rate _{phleb.} 9% vs. 19% p=0,01, Blutg _{major} 0,9% vs. 0,4% n.s.
Lapidus et al., 2007, RCT +++ [327]	Ruhigstellung des Beines wegen Achillessehnen-ruptur, n=101	NMH (Dalteparin 5000 IU s.c. alle 24h)	Placebo	TVT-Rate _{duplex} 34% vs. 36% n.s., Blutg _{major} 0% vs. 0% n.s.

⁵ Die aXa-Aktivität wurde hier nach der (heute überholten) Messmethodik des Choay-Instituts angegeben.

Tabelle 41: Immobilisierung des Unterschenkels nach Verletzung: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Lapidus et al., 2007, RCT --+ [326]	Knöchelfraktur mit Osteosynthese und Ruhigstellung des Beines für 44d, n=272	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h für 7d, und dann für 35d	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h für 7d, dann Placebo s.c. alle 24h für 35d	TVT-Rate _{phleb.} 21% vs. 28% n.s., Blutg. _{minor} 1% vs. 1% n.s.

Tabelle 42: Immobilisierung des Unterschenkels nach Verletzung: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

4.1.7 Eingriffe und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen

Eingriffe an der Wirbelsäule

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Skillman et al., 1978, RCT +-+ [524]	Neurochir. OP, (53% WS, 47% Kraniotomie), n=95	IPK	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 8,5% vs. 25% p<0,05, Blutg. k.A.

Tabelle 43: Eingriffe an der Wirbelsäule: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Gruber et al., 1984, RCT +++ [223]	Lumbale Bandscheiben-OP, n=50	UFH 2500 IU s.c.+ DHE 0,5mg alle 12h	Placebo	TVT-Rate _{klin.+phleb./Doppler} 4% vs. 0% n.s., Blutg. _{minor} 0% vs. 8% n.s.

Tabelle 44: Eingriffe an der Wirbelsäule: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Voth et al., 1992, RCT --+ [578]	Lumbale Bandscheiben-OP, n=179	NMH (Certoparin) 1500 aPTT-U + DHE 0,5mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c.+ DHE 0,5mg alle 12h	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 1,1% vs. 2,1% k.A.z.Sign., Blutg. _{major} 0% vs. 4,3% k.A.z. Sign.
Prestar, 1992, RCT --+ [451]	Lumbale Bandscheiben-OP (mikroneuro-chir.), n=200	NMH (Certoparin) 1500 aPTT-U alle 24h + MTPS	UFH 5000 IU alle 8h + MTPS	LE-Rate _{klin.+perf.szint.} 0% vs. 2% k.A.z.Sign., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 45: Eingriffe an der Wirbelsäule: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Rokito et al., 1996, dreiarmige RCT -++ [483]	Mehrsegmentale posteriore oder anteriore WS-Stabilisierungen, n=110	MTPS + IPK // MTPS + Kumarin nach Prothrombinzeit (1,3-1,5)	MTPS	TVT-Rate _{sono+phleb.} 0% vs. 0% vs. 0%, n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% vs. 5,7%
Wood et al., 1997, RCT -+ [607]	Mehrsegmentale posteriore oder anteriore WS-Stabilisierungen, n=136	MTPS + IPK (Oberschenkel)	MTPS + IPK (Fuß)	TVT-Rate _{sono+phleb.} 0% vs. 2,4% k.A.z.Sign., Blutg. k.A.

Tabelle 46: Eingriffe an der Wirbelsäule: Sonstige Vergleiche**Verletzungen an der Wirbelsäule**

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Merli et al., 1988, dreiarmige RCT -++ [385]	Rückenmarkverletzungen (C ₂ -Th ₁₁), n=48	Elektrische Stimulation + UFH 5000 IU s.c. alle 8h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h // Placebo s.c. alle 8h	TVT-Rate _{RFUT} 6,7% vs. 50% und 47% p<0,05, Blutg. k.A.
SCITI Studien- gruppe, 2003, RCT +-+ [533]	Rückenmarkverletzungen, n=107	IPK + UFH 5000 IU s.c. alle 8h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Rate _{phleb.} 63,3% vs. 65,5% n.s., Blutg. _{major} 5,3% vs. 2,6% n.s.

Tabelle 47: Verletzungen der Wirbelsäule: Stellenwert physikalischer Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Frisbie und Sasahara, 1981, RCT --+ [190]	Rückenmarkverletzungen, n=32	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{plethys.+phleb.} 6,6% vs. 5,8% k.A.z.Sign., Blutg. k.A.

Tabelle 48: Verletzungen der Wirbelsäule: Heparine vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Green et al, 1990, RCT +-+ [218]	Rückenmarkverletzungen, n=41	NMH 3500 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{duplex.} 0% vs. 23,8% p=0,02, Blutg. _{major} 0% vs. 7,9% k.A.z.Sign.
Lohmann et al., 2001, RCT --+ [360]	WS-Verletzungen mit Querschnittssyndromen, n=166	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 7500 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{klin.+phleb.} 7,5% vs. 14,0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 49: Verletzungen der Wirbelsäule: NMH vs. UFH**Polytrauma**

Autor, Jahr, Design	Patienten-kollektiv	Interventions-gruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Fuchs et al., 2005, RCT ++ [191]	Traumata untere Extremität, n=227	Arthroflow device + UFH 5000 IU s.c. alle 8h + KG	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + KG	TVT-Rate _{plethys/kompress/doppler.} 3,6% vs. 25% p<0,001, Blutg. k.A.
Stannard et al. 2001, RCT ++ [537]	Becken-/Azetabulumfrakturen, n=107	Thigh-calf low-pressure sequential compression device	Calf-foot high-pressure pulsatile compression pump	TVT-Rate _{duplex/MRT.} 19% vs. 9%, n.s., Blutg. k.A.
Velmahos et al., 2005, RCT +- [576]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 20), n= 60	Elektrische Muskelstimulation beider Beine (bis medik. VTE-Prophylaxe möglich)	Keine Therapie (bis medik. VTE-Prophylaxe möglich)	TVT-Rate _{phleb./duplex.} 27% vs. 29% n.s., zu Blutg. k.A.

Tabelle 50: Polytrauma: Stellenwert physikalischer Maßnahmen
(Die Studie von Greenfield et al. [219] wurde aufgrund schwerer methodischer Schwächen nicht berücksichtigt.)

Autor, Jahr, Design	Patienten-kollektiv	Interventions-gruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Knudson et al., 1992, RCT--- [303]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 17), n= 113	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) nach Aufnahme	IPK und MTPS	TVT/LE-Rate _{duplex.} 8% vs. 12% n.s., Blutg. 8% vs. 12% n.s.
Knudson et al., 1996, RCT--- [306]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 15), n= 372	NMH (Enoxaparin s.c. alle 12h, k.A. zur Dosis)	IPK oder AVI, je nach Verletzungsmuster	TVT/LE-Rate _{duplex.} 1% vs. 2% n.s., Blutg. 1% vs. 0% n.s.
Kurtoglu et al., 2004, pRCT --+ [321]	Kopftrauma (90% intrakranielles Hämatom, 10% WS, mittlerer ISS= 19), n=120	IPK	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	VTE-Rate _{klin./duplex} 6,6% vs. 5,0% n.s., Blutg. _{major} 1,6% vs. 1,6% n.s.

Tabelle 51: Poly-/Neurotrauma: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe
(Die Studie von Dennis et al. [129] erwies sich als nicht-randomisiert, auch wenn die Autoren selbst eine Randomisation angeben.)

Autor, Jahr, Design	Patienten-kollektiv	Interventions-gruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Knudson et al., 1994, RCT--- [305] ⁷	Polytrauma-Patienten, n= 108	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) nach Aufnahme	Keine Prophylaxe	TVT/LE-Rate _{duplex} 2% vs. 3% n.s., Blutg. k.A.

Knudson et al., 1994, RCT--- [305] ⁶	Polytrauma-Patienten, n= 46	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) nach Aufnahme	Keine Prophylaxe	TVT/LE-Rate _{duplex} 5% vs. 7% n.s., Blutg. k.A.
Ginzburg et al., 2003, RCT +++ [210]	Polytrauma-Patienten, n= 442	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	IPK	TVT/LE-Rate _{duplex} 0,5% vs. 2,7% n.s., Blutg. % vs. 0% n.s.

Tabelle 52: Polytrauma: Heparine vs. keine Prophylaxe oder physikalische Maßnahmen (Die Studie von Greenfield [219] wurde aufgrund schwerer methodischer Schwächen nicht berücksichtigt.)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Geerts et al., 1996, RCT+++ [202]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 23), n= 344	NMH (Enoxaparin 3000 IU s.c. alle 12h) beginnend 36h nach Trauma	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) beginnend 36h nach Trauma	TVT-Rate _{phleb.} 31% vs. 44% p=0,01, Blutg. major 3% vs. 1% n.s.
Stannard et al., 2006, RCT++-+ [536]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 14), n= 224	NMH (Enoxaparin 3000 IU s.c. alle 12h) beginnend 24h nach Trauma	Fußpumpe, dann NMH (Enoxaparin 3000 IU s.c. alle 12h) beginnend 5d nach Trauma	TVT-Rate _{MRT/duplex} 13% vs. 9% n.s., Blutg. major 1% vs. 3% n.s.

Tabelle 53: Polytrauma: UFH vs. NMH, sowie Beginn der Gabe

⁶ In dieser Publikation werden zwei Studien berichtet.

Verbrennungen

Hierzu liegt keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien vor.

4.2 Innere Medizin/Neurologie

4.2.1 Akute internistische Erkrankungen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kierkegaard und Norgren, 1993, RCT --+ [297]	Akuter Myokardinfarkt, n=160 (Beine)	MTPS (an einem Bein)	Keine Prophylaxe (am anderen Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 0% vs. 10% p= 0,003, Blutg. k.A.

Tabelle 54: Akute internistische Erkrankungen: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe
(Nicht eingeschlossen wurde die fraglich randomisierte Studie von Ibarra-Pérez et al. [269], die in einigen Meta-Analysen eingeschlossen ist.)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Belch et al., 1981, RCT --+ [46]	Internist. Patienten (kardiolog., pulmolog.), n= 100	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 4% vs. 26% p<0,01 Blutg. _{minor} 2% vs. 0% n.s.
Cade et al., 1982, dreiarmige RCT +++ [79]	Internist., z.T. intensivpflichtige Patienten, n=234	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Placebo s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 10% vs. 19% p=0,05, Blutg. _{minor} 36% vs. 11% p<0,01
Dahan et al., 1986, RCT --+ [117]	Internist. Patienten über 65J., n=270	NMH (Enoxaparin) 60mg s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	TVT-Rate _{RFUT} 3% vs. 9% p=0,03, Blutg. _{minor} 0,80% vs. 0,38% p<0,05
Gardlund et al., 1996, RCT --+ [195]	Internist. Patienten (verschiedene infektiöse Erkrankungen), n= 11.693	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Keine Therapie	LE-Rate _{Autopsie} 0,3% vs. 0,3% n.s., Blutg. n.s.
Samama et al. (MEDENOX), 1999, dreiarmige RCT +++ [10, 497]	Internist. Patienten, n=1102	NMH (Enoxaparin) 20mg s.c. alle 24h // NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 15,0% vs. 5,5% vs. 14,9% p<0,001, Blutg. _{major} 0,3% vs. 1,7% vs. 1,1% n.s.
Fraisse et al., 2000, RCT --+ [181]	Dekompensierte COPD, n=223	NMH (Nadroparin gewichtsadaptiert s.c. alle 24h)	Placebo s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 15,5% vs. 28,2% p=0,045, Blutg. _{major} 5,5% vs. 2,6% n.s.
Leizorovicz et al., 2004, RCT --+ [342, 568]	Internist. Patienten, n=3706	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	TVT/LE-Rate _{kompres.} 2,77% vs. 4,96% p=0,0015, Blutg. _{major} 0,49% vs. 0,16% n.s.

Tabelle 55: Akute internistische Erkrankungen: Heparine vs. keine Prophylaxe
(Die Studien von Halkin et al. [228], Lederle et al. [337] und Mahé et al. [368] fanden keine Berücksichtigung, da dort nur Mortalität betrachtet wurde. Nicht eingeschlossen wurde auch die fraglich randomisierte Studie von Ibarra-

Pérez et al. [269], die in einigen Meta-Analysen eingeschlossen ist.)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Poniewierski et al., 1988, RCT -+- [447]	Internist. Patienten, n=200	NMH (Dalteparin) 2500 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{therm.+phleb} 0% vs. 0% n.s., Blutg _{major} 0% vs. 0% n.s.
Harenberg et al., 1990, RCT -+- [234]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=166	NMH (Certoparin) 1500 aPTTU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{doppler+phleb.} 3,6% vs. 4,5% k.A.z.Sign., Blutg _{minor} 24% vs. 57% p<0,001
Bergmann et al., 1996, RCT +++ [50]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=442	NMH (Enoxaparin) 20mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{RFUT} 4,8% vs. 4,6% n.s. Blutg _{major} 0,45% vs. 0,90% n.s.
Harenberg et al., 1996, RCT -+- [235, 236]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=1968	NMH (Nadroparin) 36mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVE-Rate _{kompress-phleb.} 0,5% vs. 0,7% n.s., Blutg _{major} 0,6% vs. 0,5% n.s.
Lechler et al., 1996, RCT --+ [333]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=959	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{duplex+phleb.} 0,2% vs. 1,4% n.s., Blutg _{major} 0,4% vs. 1,5% n.s.
Kleber et al., 2003, RCT +-+ [301]	Internist. Patienten (Lunge, Herz), n=665	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{phleb.} 8,4% vs. 10,4% n.s., Blutg _{major} 0,3% vs. 0,3% n.s.

Tabelle 56: Akute internistische Erkrankungen: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Cohen et al. (ARTEMIS), 2006, RCT +++ [100]	Internist. Patienten, n=849	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 5,6% vs. 10,5% p=0,029, Blutg _{major} 0,2% vs. 0,2% n.s.

Tabelle 57: Akute internistische Erkrankungen: Fondaparinux vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Luba et al., 2007, RCT --+ [362]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=300	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert solange Pat. bettlägerig (5d), dann weitere 10d	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert solange Pat. bettlägerig (5d)	TVT-Rate _{kompr.} 3% vs. 8%, n.s., Blutg _{major} 0% vs. 0%, n.s.

Tabelle 58: Akute internistische Erkrankungen: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe
(Die EXCLAIM-Studie wurde hier noch nicht berücksichtigt, da bislang lediglich die Studienmethodik [267] publiziert wurde, die Ergebnisse jedoch nur in mündlicher Form präsentiert wurden [268].)

4.2.2 Maligne Erkrankungen (nicht-operative Therapie)

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Levine et al., 1994, RCT --+ [349]	Patientinnen mit Mamma-Ca. und Chemotherapie, n=311	Warfarin 1mg für 6 Wo., dann ggf. Dosisanpassung auf INR 1,3 bis 1,9	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{klin.+duplex+phleb.} 0,7% vs. 4,4% p=0,03, Blutg. _{minor} 5,3% vs. 3,1% n.s.

Tabelle 59: Maligne Erkrankungen: Medikamentöse vs. keine Prophylaxe

4.2.3 Schlaganfall

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Muir et al., 2000, RCT --+ [400]	Schlaganfall, n=98	MTPS	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{duplex} 10,8% vs. 21,9% n.s., Blutg. k.A.

Tabelle 60: Schlaganfall: Physikalische vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Pambianco et al., 1995, vierarmige ⁷ RCT +- [428]	Rehabilitation nach akutem Schlaganfall, n=360	IPK	UFH 5000 IU s.c. alle 8h (PTT 30-39,9sek.) // keine Prophylaxe	TVT-Rate _{duplex} 9,4% vs. 6,0% vs. 6,9% n.s., Blutg. k.A.

Tabelle 61: Schlaganfall: Physikalische vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
McCarthy et al., 1986, RCT --+ [380]	Schlaganfall, n=305	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 22,2% vs. 72,2% p<0,001, Blutg. k.A.
Prins et al, 1989, RCT --+ [453]	Schlaganfall, n=60	NMH (Kabi 2165) 2500 aXaU s.c. alle 12h	Placebo s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 22% vs. 50% p=0,05, Blutg. _{major} 13,2% vs. 6,6% n.s.
Elias et al, 1990, RCT ---[154]	Hemiplegie nach Schlaganfall, n=30	NMH (CY 222) 15000 aXaU s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 0% vs. 3,6% k.A.z. Sign., Blutg. k.A.
Sandset et al., 1990, RCT --+ [500]	Akuter Schlaganfall, n=103	NMH (Kabi 2165) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 36% vs. 34% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 62: Schlaganfall: Heparine vs. keine Prophylaxe

⁷ Der vierte Arm der Studie (Elektrostimulation) wurde nach Einschluss von nur 8 Patienten wegen mangelhafter Compliance abgebrochen.

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hillbom et al., 2002, RCT +++ [248]	Akuter Schlaganfall, n=212	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 16,0% vs. 24,5% n.s., Blutg. _{major} 0,9% vs. 0% k.A.z.Sign.
Diener et al. (PROTECT), 2006, RCT +++ [137]	Akuter Schlaganfall, n=545	NMH (Certoparin) 3000aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{duplex} 6,6% vs. 8,8% p=0,008 ⁸ , Blutg. _{major} 1,1% vs. 1,8% k.A.z.Sign.
Sherman et al. (PREVAIL), 2007, RCT +-+ [145]	Akuter Schlaganfall, n=1762	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{duplex+phleb.} 10,2% vs. 18,1% p=0,0001, Blutg. _{major} 1,3% vs. 0,7%, n.s.

Tabelle 63: Schlaganfall: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Turpie et al., 1987, RCT +-+ [562]	Akuter Schlaganfall, n=85	ORG 10172 (Orgaran) 1000 IU i.v., dann 750 IU s.c. alle 12h	Placebo i.v., dann s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 4% vs. 28% p=0,005, Blutg. _{major} 2% vs. 0% n.s.
Turpie et al., 1992, RCT +-+ [560]	Akuter Schlaganfall, n=87	ORG 10172 (Orgaran) 750 aXaU s.c. alle 12h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 8,9% vs. 31,0% p=0,014, Blutg. _{major} 2,2% vs. 0% k.A.z.Sign.
Dumas et al., 1994, RCT +-+ [143]	Akuter Schlaganfall, n=179	ORG 10172 (Orgaran) 1250 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 14,6% vs. 19,8% n.s., Blutg. _{major} 1,1% vs. 1,1% n.s.

Tabelle 64: Schlaganfall: Danaparoid vs. andere oder keine medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Ginsberg et al., 2002, RCT +++ [208]	Rehabilitation nach akutem Schlaganfall, n=103	Warfarin 2mg p.o. alle 24h (INR <2,0)	Placebo p.o. alle 24h	TVT-Rate _{duplex.+phleb.} 7,7% vs. 20,0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 65: Schlaganfall oder Lähmung: Warfarin vs. keine Prophylaxe

4.3 Intensivmedizin

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Gallus et al., 1973, RCT +++	Intensivpflichtige kardiolog. Patienten	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 3% vs. 23% p< 0,05, Blutg. 0%

⁸ Die Signifikanztestung erfolgte hier auf Nichtunterlegenheit (bei einer Äquivalenzschranke von 5%).

[193]	ten, n=78			vs. 0% n.s.
Cade, 1982, RCT +++ [79]	Intensivpflichtige Patienten (operativ und nicht-operativ), n= 119	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Placebo s.c. alle 12h	TVT- Rate _{RFUT} 13% vs. 29% n.s., Blutg. k.A.

Tabelle 66: Intensivmedizin: Medikamentöse Maßnahmen vs. keine Prophylaxe (Die Studie von Levi et al. [348] wurde nicht berücksichtigt, weil die Studie nicht primär dafür angelegt worden war, TVT-Raten zu vergleichen.)

4.4 Geburtshilfe und Gynäkologie

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Clarke-Pearson et al., 1984, RCT --+ [94]	Onkologische OP, n=194	IPK bis zum 5. Tag	Keine Prophylaxe	VTE- Rate _{RFUT} 12,4% vs. 18,6% n.s., Blutg. k.A.
Turner et al., 1984, RCT +-+ [555]	Große benigne gyn. OP, n=196	MTPS	Keine Prophylaxe	TVT- Rate _{RFUT} 0% vs. 4,2% p=0,048, Blutg. k.A.

Tabelle 67: Gynäkologische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Clarke-Pearson et al., 1993, RCT +-+ [96]	Onkologische OP, n=208	IPK bis zum 5. Tag	UFH 5000 IU s.c. alle 8h bis zum 7. Tag	TVT- Rate _{RFUT} 4% vs. 6,5% n.s., Blutg. _{major} 16,8% vs. 31,7% p=0.02
Maxwell et al., 2001, RCT +-+ [378]	Onkologische OP, n=211	IPK bis zum 5. Tag	NMH (Dalteparin) 5000 IU alle 24h bis zum 5. Tag	TVT-Rate _{duplex} 0,9% vs. 1,9% k.A.z.Sign., Blutg. _{major} 32,0% vs. 31,4% n.s.

Tabelle 68: Gynäkologische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kajanoja und Forss, 1981 --+ [285]	Abd. Hysterektomie, n=65	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Dipyramidol 75mg p.o. alle 8h + Naproxen 250mg p.o. alle 12h	TVT- Rate _{RFUT} 0% vs. 3% k.A.z.Sign., Blutg. _{major} 43% vs. 7% k.A.z.Sign.
Welti 1981, RCT+-, [591]	Große gynäkologische Eingriffe u. Sectio caesarea, n=2367	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) zusätzlich zu physikalischen Maßnahmen (Beinwickeln)	Keine Therapie zusätzlich zu physikalischen Maßnahmen (Beinwickeln)	TVT-Rate _{klin.+RFUT} 1,0% vs. 1,4% n.s.
Clarke-Pearson et	Onkologische OP,	UFH 5000 IU s.c.	Erhöhung des	TVT- Rate _{RFUT} 14,8%

al., 1983, RCT +-+ [93]	n=185	alle 12h + Erhöhung des Bettendes um 20-30 Grad	Bettendes um 20-30 Grad ohne weitere Maßnahmen	vs. 12,4% n.s., Blutg. k.A.
-------------------------	-------	---	--	-----------------------------

Tabelle 69: Gynäkologische Eingriffe: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine zusätzliche geeignete Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Borstad et al., 1988, RCT +-+ [67]	Große gynäkologische OP, n=215	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{pleth.+phleb.} 0% vs. 0% n.s., Blutg. _{minor} 58% vs. 50% n.s.
Briel et al., 1988, RCT --- [75]	Hysterektomie, n=200	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH-DHE 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{therm.+phleb.} 1% vs. 1% n.s., Blutg. _{minor} 4,1% vs. 2,8% k.A.z.Sign.
Fricker et al., 1988, RCT --- [189]	Onkologische OP (75% gynäkologisch), n=80	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{szint.} 0% vs. 5% n.s., Blutg. _{minor} 5,0% vs. 27,5% p=0,006
Steiner et al., 1989, RCT --- [542]	Große gynäkologische OP, n=191	NMH (Certoparin) 1500 IU + DHE 0,5 mg s.c. alle 24h	UFH 1500 IU s.c. + DHE 0,5 mg alle 12h, nach 48h Aceno-coumarol p.o.	VTE-Rate _{duplex} 2% vs. 1% n.s., Blutg. _{minor} 23% vs. 10% p<0,02
Heilmann et al., 1989, RCT +-+ [240]	Große gynäkologische OP, n=300	NMH (Certoparin) 1500 aPTT-U s.c. alle 24h + MKS + KG	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MKS + KG	TVT-Rate _{plethysm.+phleb.} 1,3% vs. 4,0% n.s., Blutg. _{major} 7,3% vs. 8,0% n.s.
Borstad et al., 1992, RCT +-+ [68]	Große gynäkologische OP, n=141	NMH (Dalteparin) 2500 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 aXaU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{klin.+phleb.} 0% vs. 0% n.s., Blutg. _{major} 20% vs. 14% p=0,02
Ward und Pradhan, 1998, RCT +-+ [582]	Große gyn. OP, n=566	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{klin.+duplex/phleb.} 1,8% vs. 0,7% n.s., Blutg. 20,4% vs. 13,6% n.s.
Baykal et al., 2001, RCT +-+ [40]	Onkologische OP, n=102	NMH (Enoxaparin) 2500 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{klin.+duplex/phleb.} 0% vs. 0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Tabelle 70: Gynäkologische Eingriffe: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hill et al., 1988, RCT +++ [247]	Sectio caesarea, n= 50	UFH (5000 IU, alle 12 h über 5 Tage)	Placebo	VTE-Rate k.A., Blutg. 12% vs. 12% n.s.
Heilmann et al., 1991, RCT --+	Sectio caesarea, n= 207	UFH (5000 IU , alle 8h über 7	Hydroxyäthylstärke 6% 500ml	TVT-Rate _{plethysm.+phleb.} 7,8% vs. 5,9% n.s.,

[239]		Tage)	i.v. präop., dann 2 x 500 ml po.	Blutg. 4,9% vs. 1,9% n.s.
Burrows et al., 2001, RCT --+ [77]	Sectio caesarea, n= 67	NMH (Dalteparin 2500 IU s.c. alle 24h)	Placebo	TVT-Rate _{klin.+duplex} 3% vs. 0% n.s., Blutg. 0% vs. 0% n.s.
Gates et al., 2004, RCT+++ [196]	Sectio caesarea, n= 141	NMH (Enoxaparin 4000 IU s.c. alle 24h)	Placebo	VTE-Rate _{klin.+szint.} 2% vs. 0% n.s., Blutg. 9% vs. 1%

Tabelle 71: Entbindung per Kaiserschnitt: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

4.5 Pädiatrie und Neonatologie

Hierzu liegen keine randomisiert kontrollierten Studien vor.

4.6 Urologie

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Coe et al., 1978, dreiarmlige ⁹ RCT --- [97]	Offene urologische OP, n=83	IPK	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{RFUT} 7% vs. 21% p<0,04, Blutg. _{major} 31% vs. 50% k.A.z.Sign.
Hansberry et al., 1991, dreiarmlige RCT --+ [232]	Offene urologische OP, n=74	IPK // MTFS	UFH-DHE 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{szint.+phleb.} 12,5% vs. 20% vs. 8% n.s., Blutg. _{major} n.s.
Chandhoke et al., 1992, RCT +-+ [89]	Offene urologische OP, n=100	IPK	Warfarin p.o. nach Prothrombinzeit (1,5fach der Norm)	VTE-Rate _{kompres} 4% vs. 0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 2% n.s.

Tabelle 72: Urologische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kutnowski et al., 1977, RCT +++ [322]	Große urolog. OP (offene Prostatektomie), n=47	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Placebo s.c. alle 8h	VTE-Rate _{RFUT} 9% vs. 36% p<0,05, Blutg. _{minor} 9% vs. 12% n.s.
Coe et al., 1978, dreiarmlige RCT --- [97]	Offene urologische OP, n=83	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{RFUT} 21% vs. 25% n.s., Blutg. _{major} 50% vs. 25% k.A.z.Sign.
Bergqvist und Hallböök, 1980, Subgruppe RCT	Urolog. OP, n=59	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{RFUT} 17% vs. 32% p=0,047, Blutg. k.A.z.Sign. der

⁹ Aufgrund des dreiarmligen Designs (IPK, UFH, Kontrolle) wird diese Studie in dieser und der folgenden Tabelle aufgeführt.

--- [56]				Subgruppe
Vandendris et al., 1980, RCT +++ [572]	Offene Prostatektomie, n= 64	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., dann alle 12h	Placebo s.c. 2h präop., dann alle 12h	VTE-Rate _{RFUT} 10% vs. 39% p<0,01, Bltg _{minor} 13% vs. 9% n.s.
Bejjani et al., 1983, RCT -++ [44]	Transurethrale Prostataresektion, n=34	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., dann alle 12h	Placebo s.c. 2h präop., dann alle 12h	LE-Rate _{szint.} 0% vs. 6% n.s., Blutg _{major} 12% vs. 6% n.s.

Tabelle 73: Urologische Eingriffe: Heparine vs. keine zusätzliche geeignete medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Sebeseri et al., 1975, RCT --+ [512]	Große OP an Niere, Ureter oder Blase, n= 65	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., dann alle 12h, MTPS	MTPS	TVT-Rate _{RFUT} 12% vs. 58% p=0,001, Blutg. k.A.
Bigg und Catalona, 1992, pRCT --+ [60]	Offene radikale Prostatektomie, n=68	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., dann alle 12h + MTPS	Keine Therapie + MTPS	LE-Rate _{klin/szint.} 0% vs. 11% n.s., Blutg. n.s., Studienabbruch

Tabelle 74: Urologische Eingriffe: Heparine und physikalische Maßnahmen vs. physikalische Maßnahmen alleine

4.7 Evidenztabelle Addendum

zu Dabigatranetexilat und Rivaroxaban bei elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz

Autor, Jahr, Design	Patienten-kollektiv	Interventions-gruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Eriksson et al., 2007, dreiarmige RCT+++ [a5]	Elektiver Kniegelenkersatz, n= 2101	Dabigatran 150 bzw. 220 mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 40,5% bzw. 36,4% vs. 37,7% p= n.s., Blutg. _{major} 1,5% bzw. 1,3% vs. 1,3% n.s.
Eriksson et al., 2007, dreiarmige RCT+++ [a6]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n= 3494	Dabigatran 150 bzw. 220 mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 9% bzw. 6% vs. 7% p= n.s., Blutg. _{major} 1,3% bzw. 2,0% vs. 1,6% n.s.
Ginsberg et al., 2009, dreiarmige RCT+++ [a9]	Elektiver Kniegelenkersatz, n= 2615	Dabigatran 150 bzw. 220 mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 30 mg s.c. alle 12h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 31,1% bzw. 33,7% vs. 25,3% p< 0,05, Blutg. _{major} 0,6% bzw. 0,6% vs. 1,4% n.s.

Tabelle A1: Hüft- oder Kniegelenkersatz: Dabigatranetexilat vs. NMH

Autor, Jahr, Design	Patienten-kollektiv	Interventions-gruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Eriksson et al., 2008, RCT+++ [a4]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n= 4541	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 1,1% vs. 3,7% p< 0,001, Blutg. _{major} 0,3% vs. 0,1% n.s.
Kakkar et al., 2008, RCT+++ [a10]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n= 2509	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h über 5 Wo.	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h) über 2 Wo.	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 2,0% vs. 9,3% p< 0,0001, Blutg. _{major} <0,1% vs. <0,1% n.s.
Lassen et al., 2008, RCT+++ [a11]	Elektiver Kniegelenkersatz n= 2531	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 9,6% vs. 18,9% p< 0,001, Blutg. _{major} 0,6% vs. 0,5% n.s.
Turpie et al., 2009, RCT+++ [a12]	Elektiver Kniegelenkersatz n= 3148	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 30 mg s.c. alle 12h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 6,9% vs. 10,1% p= 0,0118, Blutg. _{major} 0,7% vs. 0,3% n.s.

Tabelle A2: Hüft- oder Kniegelenkersatz: Rivaroxaban vs. NMH

5. Literaturverzeichnis

1. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-8.
2. Abelseth G, Buckley RE, Pineo GE, Hull R, Rose MS. Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma* 1996; 10: 230-5.
3. Agarwala S, Bhagwat AS, Modhe J. Deep vein thrombosis in Indian patients undergoing major lower limb surgery. *Indian J Surg* 2003; 65: 159-62.
4. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Guide to inpatient quality indicators (AHRQ publication number 02-Ro204). Rockville (MD): AHRQ; 2004.
5. Agno W, Manfredi E, Dentali F, Silingardi M, Ghezzi F, Camporese G, Bolis P, Venco A. The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 503-6.
6. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212-20.
7. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, Beltrametti C, Damiani M, Andrioli GC, Pugliese R, Iorio A, Brambilla G. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339: 80-5.
8. Akl EA, Karmath G, Yosucio V, Kim SY, Barba M, Sperati F, Cook D, Schunemann HJ. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006468.
9. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, Muti P, Cook DJ, Schünemann HJ. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1261-9.
10. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 341-6.
11. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-8.
12. Allan A, Williams JT, Bolton JP, Le Quesne LP. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983; 70: 172-4.
13. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001484.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 429-40.
15. American College of Surgeons, Physician Consortium for Performance Improvement, National Committee for Quality Assurance. Perioperative care physician performance measurement set. 2006 Available from: <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov>. [Accessed 07. July, 2008];
16. Anders JO, Fuhrmann R, Roth A, Zenker C. Ist die Zahl thrombembolischer Ereignisse in der Hüftendoprothetik weiter verringert? *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004; 142: 328-32.
17. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium--an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 170-3.
18. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1660-4.
19. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
20. André C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur J Neurol* 2007; 14: 21-32.
21. Andreas M, Debong B. Thromboseprophylaxe bei Gehgips: Aufklärung über Risiken und Behandlungsalternativen. Urteil des Bundesgerichtshofs vom 21.11.1995 - VI ZR 329/94. *Chirurg BDC* 1997; 36: 53-4.

22. Andreshak TG, An HS, Hall J, Stein B. Lumbar spine surgery in the obese patient. *J Spinal Disord* 1997; 10: 376-9.
23. Andtbacka RHI, Babiera G, Singletary SE, Hunt KK, Meric-Bernstam F, Feig BW, Ames FC, Ross MI, Dejesus Y, Kuerer HM. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg* 2006; 243: 96-101.
24. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308: 235-46.
25. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Methoden-Report Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien (3. Auflage). Berlin: ÄZQ; 2007.
26. Asano H, Matsubara M, Suzuki K, Morita S, Shinomiya K. Prevention of pulmonary embolism by a foot sole pump. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 1130-2.
27. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268-79.
28. Australian Council on Healthcare Standards (ACHS). ACHS clinical indicator users' manual. 2007 Available from: <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov>. [Accessed 07. July, 2008];
29. Avikainen V, von Bonsdorff H, Partio E, Kaira P, Hakkinen S, Usenius JP, Kaaja R. Low molecular weight heparin (enoxaparin) compared with unfractionated heparin in prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip replacement. *Ann Chir Gynaecol* 1995; 84: 85-90.
30. Aznar J, Vaya A, Estelles A, Mira Y, Segui R, Villa P, Ferrando F, Falco C, Corella D, Espana F. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica* 2000; 85: 1271-6.
31. Azu MC, McCormack JE, Scriven RJ, Brebbia JS, Shapiro MJ, Lee TK. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary? *J Trauma* 2005; 59: 1345-9.
32. Baca I, Schneider B, Köhler T, Misselwitz F, Zehle A, Mühe F. Thromboembolieprophylaxe bei minimal-invasiven Eingriffen und kurzstationärer Behandlung: Ergebnisse einer multicentrischen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie mit einem niedermolekularen Heparin. *Chirurg* 1997; 68: 1275-80.
33. Bailey JP, Kruger MP, Solano FX, Zajko AB, Rubash HE. Prospective randomized trial of sequential compression devices vs low-dose warfarin for deep venous thrombosis prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1991; 6 Suppl: S29-35.
34. Barbour LA, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1869-73.
35. Barlag H, Döbler K, Fischer B, Geraedts M, Jäckel WH, Kötting J, Reiter A. QUALIFY: ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. Düsseldorf. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung; 2007.
36. Barre J, Pfister G, Potron G, Droulle C, Baudrillard JC, Barbier P, Kher A. [Comparison of the efficacy and tolerance of Kabi 2165 and standard heparin in the prevention of deep venous thrombosis in total hip prosthesis]. *J Mal Vasc* 1987; 12 Suppl B: 90-5.
37. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627S-44S.
38. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S-86S.
39. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305-10.
40. Baykal C, Al A, Demirtas E, Ayhan A. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 127-30.
41. Beckmann M. Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie. *Frauenarzt* 2003; 44: 1013-9.
42. Beckmann M, Braendle W, Brucker C, Dören M, Emons G, Geisthoevel F, Kiesek L, Koenig K, Nass-Griegoleit I, Ortman O, Rabe T, Windler E. Konsensus-Empfehlung zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause. *Frauenarzt* 2003; 44: 138-41.
43. Beghi C, Fragnito C, Antonelli A, Reverberi C, Ferrari P, Sacconi S, Fesani F. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol* 1993; 12: 383-6.
44. Bejjani BB, Chen DC, Nolan NG, Edson M. Minidose heparin in transurethral prostatectomy. *Urology*

- 1983; 22: 251-4.
45. Belch JJ, Lowe GD, Pollock JG, Forbes CD, Prentice CR. Low dose heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery. *Thromb Haemost* 1980; 42: 1429-33.
 46. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26: 115-7.
 47. Berenholtz SM, Dorman T, Ngo K, Pronovost PJ. Qualitative review of intensive care unit quality indicators. *J Crit Care* 2002; 17: 1-12.
 48. Berg CJ, Atrash HK, Koonin LM, Tucker M. Pregnancy-related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 161-7.
 49. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003242.
 50. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost* 1996; 76: 529-34.
 51. Bergqvist D. Update on in hospital venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 343-50.
 52. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F, for the ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.
 53. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, Nilsson P, Nylander G. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696-700.
 54. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M, Horn A, Kelty E, Kvitting P, Lindhagen A, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496-501.
 55. Bergqvist D, Flordal PA, Friberg B, Frisell J, Hedberg M, Ljungstrom KG, Matzsch T, Torngren S. Thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial. *Vasa* 1996; 25: 156-60.
 56. Bergqvist D, Hallbook T. Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low-dose heparin. *World J Surg* 1980; 4: 239-43.
 57. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2173-6.
 58. Bhandari M, Whang W, Kuo JC, Devereaux PJ, Sprague S, Tornetta P, 3rd. The risk of false-positive results in orthopaedic surgical trials. *Clin Orthop Relat Res* 2003: 63-9.
 59. Bidstrup BP, Scarrott H, Luque M. Platelet function after off pump coronary surgery. *Heart Surg Forum* 2003; 6: 286-7.
 60. Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. A prospective trial. *Urology* 1992; 39: 309-13.
 61. Black N, Murphy M, Lamping D, McKee M, Sanderson C, Askham J, Marteau T. Consensus development methods: a review of best practice in creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy* 1999; 4: 236-48.
 62. Blake AM, Toker SI, Dunn E. Deep venous thrombosis prophylaxis is not indicated for laparoscopic cholecystectomy. *JLS* 2001; 5: 215-9.
 63. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, Didier D, Schneider PA. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81: 654-9.
 64. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-22.
 65. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: A cohort study of 202 patients. *Eur J Cancer* 2005.
 66. Borer DS, Starr AJ, Reinert CM, Rao AV, Weatherall P, Thompson D, Champine J, Jones AL. The effect of screening for deep vein thrombosis on the prevalence of pulmonary embolism in patients with fractures of the pelvis or acetabulum: a review of 973 patients. *J Orthop Trauma* 2005; 19: 92-5.
 67. Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 99-103.
 68. Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. II: Reduced dose of low molecular weight heparin. *Acta*

- Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 471-5.
69. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, Bruetman JE, Perez Moreno PD, Bullorsky EO, Ceresetto JM. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: What does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1104-11.
 70. Bounameaux H, Miron MJ, Blanchard J, de Moerloose P, Hoffmeyer P, Leyvraz PF. Measurement of plasma D-dimer is not useful in the prediction or diagnosis of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 749-52.
 71. Bradley JG, Krugener GH, Jager HJ. The effectiveness of intermittent plantar venous compression in prevention of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1993; 8: 57-61.
 72. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. V. Deep vein thrombosis prophylaxis. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1: S32-6.
 73. Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: S379-91.
 74. Brender E. Use of emboli-blocking filters increases, but rigorous data are lacking. *JAMA* 2006; 295: 989-90.
 75. Briel RC, Doller P, Hermann CP. Thromboembolie-Prophylaxe bei Hysterektomien mit dem niedermolekularen Heparin Fragmin. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48: 160-4.
 76. Browse NL, Negus D. Prevention of postoperative leg vein thrombosis by electrical muscle stimulation. An evaluation with ¹²⁵I-labelled fibrinogen. *Br Med J* 1970; 3: 615-8.
 77. Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, Wallace EM, Burrows EA. A randomised double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thrombotic events after caesarean section: a pilot study. *BJOG* 2001; 108: 835-9.
 78. Butson AR. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery. *Am J Surg* 1981; 142: 525-7.
 79. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448-50.
 80. Cade JF, Andrews JT, Stubbs AE. Comparison of sodium and calcium heparin in prevention of venous thromboembolism. *Aust N Z J Med* 1982; 12: 501-4.
 81. Cade JF, Clegg EA, Westlake GW. Prophylaxis of venous thrombosis after major thoracic surgery. *Aust N Z J Surg* 1983; 53: 301-4.
 82. Cafferata HT, Morrison S, Duer C, Depalma RG. Venous thromboembolism in trauma patients: standardized risk factors. *J Vasc Surg* 1998; 28: 250-9.
 83. Cameron IC, Azmy IA. Thromboprophylaxis in patients undergoing surgery for breast cancer. *Breast* 2001; 10: 535-7.
 84. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001; 38: 12-9.
 85. Carmody BJ, Sugerman HJ, Kellum JM, Jamal MK, Johnson JM, Carbonell AM, Maher JW, Wolfe LG, DeMaria EJ. Pulmonary embolism complicating bariatric surgery: detailed analysis of a single institution's 24-year experience. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 831-7.
 86. Cartier R, Robitaille D. Thrombotic complications in beating heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 920-2.
 87. Catheline JM, Turner R, Gaillard JL, Rizk N, Champault G. Thromboembolism in laparoscopic surgery: risk factors and preventive measures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999; 9: 135-9.
 88. Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1978; 49: 378-81.
 89. Chandhoke PS, Gooding GA, Narayan P. Prospective randomized trial of warfarin and intermittent pneumatic leg compression as prophylaxis for postoperative deep venous thrombosis in major urological surgery. *J Urol* 1992; 147: 1056-9.
 90. Christie IW, McCabe S. Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia* 2007; 62: 335-41.
 91. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227-40.
 92. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Mignolet FY. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1266-71.
 93. Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw W, Creasman WT. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 606-13.

94. Clarke-Pearson DL, Creasman WT, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw WM. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 226-32.
95. Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I, McClelland RC, Maxwell GL. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 157-63.
96. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, Soper JT, Berchuck A, Coleman RE. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1146-54.
97. Coe NP, Collins RE, Klein LA, Bettmann MA, Skillman JJ, Shapiro RM, Salzman EW. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978; 83: 230-4.
98. Coffrancesco E, Cortellaro M, Corradi A, Ravasi F, Bertocchi F. Coagulation activation markers in the prediction of venous thrombosis after elective hip surgery. *Thromb Haemost* 1997; 77: 267-9.
99. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, Girolami A. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 164-8.
100. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AGG, Egberts JFM, Lensing AWA, for the ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325-9.
101. Cohen AT, Skinner JA, Warwick D, Brenkel I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 887-92.
102. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA, Jr. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-94.
103. Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomised clinical trials. *Lancet* 1986; II: 143-6.
104. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
105. Colwell CW, Jr., Collis DK, Paulson R, McCutchen JW, Bigler GT, Lutz S, Hardwick ME. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 932-40.
106. Colwell CW, Jr., Kwong LM, Turpie AG, Davidson BL. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006; 21: 36-45.
107. Colwell CW, Jr., Spiro TE. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1995: 215-22.
108. Colwell CW, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, Comerota AJ, Skoutakis VA. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 3-14.
109. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA, Jr., Landon GC, Jove M. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A: 336-45.
110. Cook D, Attia J, Weaver B, McDonald E, Meade M, Crowther M. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2000; 15: 127-32.
111. Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, Geerts W, Guyatt G. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33: 1565-71.
112. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *BMJ* 2001; 322: 1024-5.
113. Council of Europe. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und erläuterndes Memorandum. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2002; 96 Suppl 3: 5-59.
114. Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard

- unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD000119.
115. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, Heckbert SR. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003; 101: 1243-8.
 116. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
 117. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, Segrestaa JM. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16: 159-64.
 118. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Muller 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.
 119. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
 120. Daneschvar HL, Seddighzadeh A, Piazza G, Goldhaber SZ. Deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1035-9.
 121. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 104-10.
 122. De Stefano V, Rossi E, Za T, Leone G. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 767-80.
 123. Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, Bradford DS. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine* 1999; 24: 1471-6.
 124. Dechavanne M, Vile D, Berruyer M, Trepo F, Dalery F, Clermont N, Lerat JL, Moyen B, Fischer LP, Kher A, et al. Randomized trial of a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted-dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis* 1989; 19: 5-12.
 125. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
 126. Delis KT, Hunt N, Strachan RK, Nicolaides AN. Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. *Thromb Haemost* 2001; 86: 817-21.
 127. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
 128. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 47-50.
 129. Dennis JW, Menawat S, Von Thron J, Fallon WF, Jr., Vinsant GO, Laneve LM, Jagger C, Frykberg ER. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in trauma patients and identification of high-risk groups. *J Trauma* 1993; 35: 132-9.
 130. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278-88.
 131. Desbordes JM, Mesz M, Maissin F, Bataille B, Guenot M. [Retrospective multicenter study of prevention of thromboembolic complications after lumbar disk surgery]. *Neurochirurgie* 1993; 39: 178-81.
 132. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). Leitlinie Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation. [AWMF-Leitlinie 001-005] 2003 Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/001-005.htm>. [Accessed March 16th, 2009].
 133. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA). Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. [AWMF-Leitlinie Nr. 065/002] 2002 Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/065-002.htm>. [Accessed March 16th, 2009].
 134. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, Rudelli G, Giudici GA. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1459-66.
 135. Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004734.

136. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1998; 43: 1074-81.
137. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006; 37: 139-44.
138. Dillon PW, Jones GR, Bagnall-Reeb HA, Buckley JD, Wiener ES, Haase GM. Prophylactic urokinase in the management of long-term venous access devices in children: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2718-23.
139. Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, Meijers J, Vroom MB, Buller HR, Levi M. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002; 359: 849-50.
140. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1465-71.
141. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, Barone M, Piovella F, Turpie AG, Middeldorp S, van Nguyen P, Prandoni P, Wells PS, Kovacs MJ, MacGillavry MR, Costantini L, Ginsberg JS. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 943-8.
142. Dries DJ. Activation of the clotting system and complement after trauma. *New Horiz* 1996; 4: 276-88.
143. Dumas R, Woitinas F, Kutnowski M, Nikolic I, Berberich R, Abedinpour F, Zoeckler S, Gregoire F, Jerkovic M, Egberts JF, et al. A multicentre, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twice-daily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischaemic stroke. *Age Ageing* 1994; 23: 512-6.
144. Duncan SF, Sperling JW, Morrey BF. Prevalence of pulmonary embolism after total elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 1452-3.
145. Easton JD, Byer JA, Sherman DG. Anticoagulant in cerebrovascular disease. *Clin Neurosurg* 1981; 28: 71-86.
146. Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 813-9.
147. Eisele R. Konzepte der Vor- und Nachbehandlung nach Fußoperationen. *Thromboseprophylaxe in der Fußchirurgie: Wann notwendig, wann zu entbehren? Fuß Sprunggelenk* 2005; 3: 99-106.
148. Eisele R, Greger W, Weikert E, Kinzl L. Ambulante Thromboseprophylaxe in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 2001; 104: 240-5.
149. Eisele R, Hoellen I, Kinzl L. Drug prophylaxis of deep vein thrombosis in traumatology: is there a benefit of a score in outpatients? *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 481-4.
150. Eisele R, Kinzl L, Koelsch T. Rapid-inflation intermittent pneumatic compression for prevention of deep venous thrombosis. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 1050-6.
151. Eisele R, Maier E, Kinzl L, Gude U. Stationäre Thromboseprophylaxe in der Unfallchirurgie: Relevanz von postoperativer Mobilität und vorbestehenden Risikofaktoren. *Unfallchirurg* 2004; 107: 294-9.
152. Eisele R, Weickert E, Eren A, Kinzl L. The effect of partial and full weight-bearing on venous return in the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 1037-40.
153. Eisenmenger W. Thromboseprophylaxe in der Unfallchirurgie: Stand der Rechtsprechung. *Unfallchirurg* 1997; 100: 754-8.
154. Elias A, Milandre L, Lagrange G, Aillaud MF, Alonzo B, Toulemonde F, Juhan-Vague I, Khalil R, Bayrou B, Serradimigni A. [Prevention of deep venous thrombosis of the leg by a very low molecular weight heparin fraction (CY 222) in patients with hemiplegia following cerebral infarction: a randomized pilot study (30 patients)]. *Rev Med Interne* 1990; 11: 95-8.
155. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002859.
156. Englberger L, Immer FF, Eckstein FS, Berdat PA, Haeberli A, Carrel TP. Off-pump coronary artery bypass operation does not increase procoagulant and fibrinolytic activity: preliminary results. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1560-6.
157. Enoch S, Woon E, Blair SD. Thromboprophylaxis can be omitted in selected patients undergoing varicose vein surgery and hernia repair. *Br J Surg* 2003; 90: 818-20.
158. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1298-304.
159. Eriksson BI, Kalebo P, Anthymyr BA, Wadenvik H, Tengborn L, Risberg B. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight

- heparin and unfractionated heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 484-93.
160. Eriksson BI, Kalebo P, Risberg B. Clinical experience of a low molecular weight heparin (Fragmin) in the prevention of thromboembolism after total hip replacement. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 Suppl 1: 122-7.
161. Eriksson BI, Lassen MR. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337-42.
162. Espana F, Vaya A, Mira Y, Medina P, Estelles A, Villa P, Falco C, Aznar J. Low level of circulating activated protein C is a risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1368-73.
163. Falanga A, Ofosu FA, Cortelazzo S, Delaini F, Consonni R, Caccia R, Longatti S, Maran D, Rodeghiero F, Pogliani E, et al. Preliminary study to identify cancer patients at high risk of venous thrombosis following major surgery. *Br J Haematol* 1993; 85: 745-50.
164. Farkas JC, Chapuis C, Combe S, Silsiguen M, Marzelle J, Laurian C, Cormier JM. A randomised controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 554-60.
165. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae KD, Tyrer F, Leydon GM. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 580-90.
166. Fasting H, Andersen K, Kraemmer Nielsen H, Husted SE, Koopmann HD, Simonsen O, Husegaard HC, Vestergaard Madsen J, Pedersen TK. Prevention of postoperative deep venous thrombosis. Low-dose heparin versus graded pressure stockings. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 245-8.
167. Faunø P, Suomalainen O, Rehnberg V, Hansen TB, Kroner K, Soimakallio S, Nielsen E. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1814-8.
168. Fecher AM, O'Mara MS, Goldfarb IW, Slater H, Garvin R, Birdas TJ, Caushaj PF. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. *Burns* 2004; 30: 591-3.
169. Feller JA, Parkin JD, Phillips GW, Hannon PJ, Hennessy O, Huggins RM. Prophylaxis against venous thrombosis after total hip arthroplasty. *Aust N Z J Surg* 1992; 62: 606-10.
170. Ferree BA. Deep venous thrombosis following lumbar laminotomy and laminectomy. *Orthopedics* 1994; 17: 35-8.
171. Ferree BA, Stern PJ, Jolson RS, Roberts JMI, Kahn A, 3rd. Deep venous thrombosis after spinal surgery. *Spine* 1993; 18: 315-9.
172. Ferree BA, Wright AM. Deep venous thrombosis following posterior lumbar spinal surgery. *Spine* 1993; 18: 1079-82.
173. Ferriols-Lisart R, Ferriols-Lisart F, Jiménez-Torres V. Effectiveness and safety of bemiparin versus low-molecular weight heparins in orthopaedic surgery. *Pharm World Sci* 2002; 24: 87-94.
174. Findlay JM, Loughheed WM, Gentili F, Walker PM, Glynn MF, Houle S. Effect of perioperative platelet inhibition on postcarotid endarterectomy mural thrombus formation. Results of a prospective randomized controlled trial using aspirin and dipyridamole in humans. *J Neurosurg* 1985; 63: 693-8.
175. Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. *J Orthop Trauma* 1995; 9: 1-7.
176. Fishmann AJ, Greeno RA, Brooks LR, Matta JM. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in acetabular and pelvic fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 133-7.
177. Fitzgerald RH, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GA, Jr., Whitsett TL, O'Connell MB, Ohar JA, Young TR. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A: 900-6.
178. Fletcher JP, Batiste P. Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery. *Int Angiol* 1997; 16: 65-8.
179. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, Ljungstrom KG, Torngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur J Surg* 1996; 162: 783-9.
180. Fordyce MJ, Ling RS. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74: 45-9.
181. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, Herbecq P, Pordes R, Poussel JF, Roux L. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14.
182. Franchini M. Hemostatic changes in thyroid diseases: haemostasis and thrombosis. *Hematology* 2006;

11: 203-8.

183. Francis CW, Marder VJ, Evarts CM, Yaukoolbodi S. Two-step warfarin therapy. Prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 1983; 249: 374-8.
184. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Marder VJ, Totterman S, Harris CM, Gabriel KR, Azodo MV, Leibert KM. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992; 267: 2911-5.
185. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Totterman S, Boyd AD, Jr., Marder VJ, Liebert KM, Stulberg BN, Ayers DC, Rosenberg A, Kessler C, Johanson NA. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1365-72.
186. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW, Colberg KS. Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970-85. *Am J Public Health* 1990; 80: 720-2.
187. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, Jr., Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82-A: 929-38.
188. Freick H, Haas S. Prevention of deep vein thrombosis by low-molecular-weight heparin and dihydroergotamine in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res* 1991; 63: 133-43.
189. Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, Heitz A, Eber M, Grunebaum L, Wiesel ML, Kher A, Barbier P, Cazenave JP. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 561-7.
190. Frisbie JH, Sasahara AA. Low dose heparin prophylaxis for deep venous thrombosis in acute spinal cord injury patients: a controlled study. *Paraplegia* 1981; 19: 343-6.
191. Fuchs S, Heyse T, Rudofsky G, Gosheger G, Chylarecki C. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomised comparison in trauma patients. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 1117-22.
192. Gallus A, Cade J, Ockelford P, Hepburn S, Maas M, Magnani H, Bucknall T, Stevens J, Porteous F. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. ANZ-Organon Investigators' Group. *Thromb Haemost* 1993; 70: 562-7.
193. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ, Minden JH, Hudecki SM. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973; 288: 545-51.
194. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Khuri S, Henderson WG, Henke PK. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007; 45: 335-42.
195. Gardlund B, for the Heparin Prophylaxis Study Group. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet* 1996; 347: 1357-61.
196. Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, Bowler U. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1296-303.
197. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001689.
198. Gearhart MM, Luchette FA, Proctor MC, Lutomski DM, Witsken C, James L, Davis K, Jr., Johannigman JA, Hurst JM, Frame SB. The risk assessment profile score identifies trauma patients at risk for deep vein thrombosis. *Surgery* 2000; 128: 631-40.
199. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
200. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-6.
201. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Jr., Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132S-75S.
202. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335: 701-7.
203. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
204. Gehling H, Giannadakis K, Lefering R, Hessmann M, Achenbach S, Gotzen L. Prospektiv-randomisierte

- Pilotstudie zur ambulanten Thromboembolieprophylaxe: 2 mal 500 mg Aspirin (ASS) vs. Clivarin 1750 (NMH). *Unfallchirurg* 1998; 101: 42-9.
205. Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS, Powers PJ, Levine MN, Geerts WH, Jay RM, Leclerc J, Neemeh JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparinoid organan is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation* 1996; 93: 80-4.
206. Gerhart TN, Yett HS, Robertson LK, Lee MA, Smith M, Salzman EW. Low-molecular-weight heparinoid compared with warfarin for prophylaxis of deep-vein thrombosis in patients who are operated on for fracture of the hip. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 494-502.
207. Gerlach R, Scheuer T, Beck J, Woszczyk A, Seifert V, Raabe A. Risk of postoperative hemorrhage after intracranial surgery after early nadroparin administration: results of a prospective study. *Neurosurgery* 2003; 53: 1028-35.
208. Ginsberg JS, Bates SM, Oczkowski W, Booker N, Magier D, MacKinnon B, Weitz J, Kearon C, Cruickshank M, Julian JA, Gent M. Low-dose warfarin in rehabilitating stroke survivors. *Thromb Res* 2002; 107: 287-90.
209. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Panju A, Patel A, McGinnis J, Smith F, Dale I, Johnston M, Ofosu F. Pre-operative plasma levels of thrombin-antithrombin III complexes correlate with the development of venous thrombosis after major hip or knee surgery. *Thromb Haemost* 1995; 74: 602-5.
210. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg* 2003; 90: 1338-44.
211. Girard TD, Philbrick JT, Fritz Angle J, Becker DM. Prophylactic vena cava filters for trauma patients: a systematic review of the literature. *Thromb Res* 2003; 112: 261-7.
212. Gogarten W. The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 545-50.
213. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Bürkle H. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation: 2. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2007; 48: S109-S24.
214. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* 2002; 122: 1933-7.
215. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
216. Goldhaber SZ, Hirsch DR, MacDougall RC, Polak JF, Creager MA, Cohn LH. Prevention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery (a randomized trial comparing two mechanical prophylaxis strategies). *Am J Cardiol* 1995; 76: 993-6.
217. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
218. Green D, Lee MY, Lim AC, Chmiel JS, Vetter M, Pang T, Chen D, Fenton L, Yarkony GM, Meyer PR, Jr. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113: 571-4.
219. Greenfield LJ, Proctor MC, Rodriguez JL, Luchette FA, Cipolle MD, Cho J. Posttrauma thromboembolism prophylaxis. *J Trauma* 1997; 42: 100-3.
220. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-7.
221. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
222. Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group. Failure of low-dose heparin to prevent significant thromboembolic complications in high-risk surgical patients: interim report of prospective trial. *Br Med J* 1979; 1: 1447-50.
223. Gruber UF, Rem J, Meisner C, Gratzl O. Prevention of thromboembolic complications with miniheparin-dihydroergotamine in patients undergoing lumbar disc operations. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1984; 234: 157-61.
224. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000024.
225. Haas S, Wolf H, Kakkar AK, Fareed J, Encke A. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin.

- Thromb Haemost 2005; 94: 814-9.
226. Habscheid W, Spannagel U, Kujath P, Schindler G. [Prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in ambulatory patients with injury of the lower extremity: an ultrasound study]. *Vasa Suppl* 1991; 33: 222-3.
 227. Haentjens P. Venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a review of incidence and prevention during hospitalization and after hospital discharge. *Acta Orthop Belg* 2000; 66: 1-8.
 228. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 561-5.
 229. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery* 1994; 34: 280-96.
 230. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, Smid WM, van Ooy A, Hoek JA. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1428-31.
 231. Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Milne AA, Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD000305.
 232. Hansberry KL, Thompson IM, Jr., Bauman J, Deppe S, Rodriguez FR. A prospective comparison of thromboembolic stockings, external sequential pneumatic compression stockings and heparin sodium/dihydroergotamine mesylate for the prevention of thromboembolic complications in urological surgery. *J Urol* 1991; 145: 1205-8.
 233. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999; 159: 1886-90.
 234. Harenberg J, Kallenbach B, Martin U, Dempfle CE, Zimmermann R, Kubler W, Heene DL. Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients. *Thromb Res* 1990; 59: 639-50.
 235. Harenberg J, Roebruck P, Heene DL. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. *Haemostasis* 1996; 26: 127-39.
 236. Harenberg J, Roebruck P, Stehle G, Habscheid W, Biegholdt M, Heene DL. Heparin Study in Internal Medicine (HESIM): design and preliminary results. *Thromb Res* 1992; 68: 33-43.
 237. Harrington DT, Mazingo DW, Cancio L, Bird P, Jordan B, Goodwin CW. Thermally injured patients are at significant risk for thromboembolic complications. *J Trauma* 2001; 50: 495-9.
 238. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, Waltman AC, Baum S, DeSanctis RW. Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56: 1552-62.
 239. Heilmann L, Heitz R, Koch FU, Ose C. Die perioperative Thromboseprophylaxe beim Kaiserschnitt: Ergebnisse einer randomisierten prospektiven Vergleichsuntersuchung mit 6% Hydroxyäthylstärke 0,62 und Low-dose-Heparin. *Z Geburtsh Perinatol* 1991; 195: 10-5.
 240. Heilmann L, Kruck M, Schindler AE. [Prevention of thrombosis in gynecology: double-blind comparison of low molecular weight heparin and unfractionated heparin]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 803-7.
 241. Heilmann L, Rath W, Tempelhoff GF, Harenberg J, Breddin HK, Schramm W. Die Anwendung von niedermolekularen Heparinen in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2001; 61: 355-63.
 242. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, Cabanas V, Corson JD, Elliott CG, Lyons R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. Ardeparin Arthroplasty Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 77: 32-8.
 243. Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 853-61.
 244. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697-706.
 245. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
 246. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452-63.

247. Hill NC, Hill JG, Sargent JM, Taylor CG, Bush PV. Effect of low dose heparin on blood loss at caesarean section. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1505-6.
248. Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 84-92.
249. Hinz P, Lubenow N, Ekkernkamp A, Greinacher A. Aufklärung über die Heparin-induzierte Thrombozytopenie im Rahmen der Thromboseprophylaxe mit Heparin. Pilot-Studie bei 460 unfallchirurgischen Patienten. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2184-8.
250. Hjelmstedt A, Bergvall U. Incidence of thrombosis in patients with tibial fractures. *Acta Chir Scand* 1968; 134: 209-18.
251. Ho YH, Seow-Choen F, Leong A, Eu KW, Nyam D, Teoh MK. Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 196-203.
252. Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ, Marti RK, Knipscheer HC, ten Cate H, Buller HR, Magnani HN, ten Cate JW. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost* 1992; 67: 28-32.
253. Hoek JA, Nurmohamed MT, ten Cate JW, Buller HR, Knipscheer HC, Hamelynck KJ, Marti RK, Sturk A. Thrombin-antithrombin III complexes in the prediction of deep vein thrombosis following total hip replacement. *Thromb Haemost* 1989; 62: 1050-2.
254. Hoffmann R, Kohler A, Platz A, Bino M, Trentz O. Wirksamkeit des niedermolekularen Heparins Certoparin in der Hüftchirurgie. In: Spannagel U, Wolf H, editors. *Niedermolekulare Heparine in der Prävention und Behandlung postoperativer Thromboembolien*. Stuttgart: Thieme; 1996. p. 12-7.
255. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-7.
256. Holford CP. Graded compression for preventing deep venous thrombosis. *Br Med J* 1976; 2: 969-70.
257. Holloway RG, Vickrey BG, Benesch C, Hinchey JA, Bieber J. Development of performance measures for acute ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 2058-74.
258. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810-6.
259. Hui ACW, Heras-Palou C, Dunn I, Triffitt PD, Crozier A, Imeson J, Gregg PJ. Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 550-4.
260. Hull R, Delmore TJ, Hirsh J, Gent M, Armstrong P, Lofthouse R, MacMillan A, Blackstone I, Reed-Davis R, Detwiler RC. Effectiveness of intermittent pulsatile elastic stockings for the prevention of calf and thigh vein thrombosis in patients undergoing elective knee surgery. *Thromb Res* 1979; 16: 37-45.
261. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329: 1370-6.
262. Hull RD, Brant RF, Pineo GF, Stein PD, Raskob GE, Valentine KA. Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 1999; 159: 137-41.
263. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2208-15.
264. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2199-207.
265. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, Butcher M, Brant RF, Ghali WA, Bergqvist D, Raskob GE. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 135: 858-69.
266. Hull RD, Raskob GE, Gent M, McLoughlin D, Julian D, Smith FC, Dale NI, Reed-Davis R, Lofthouse RN, Anderson C. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990; 263: 2313-7.

267. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AG, Wildgoose P, Yusen RD. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 31-8.
268. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AG, Wildgoose P, Yusen RD, editors. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: The EXCLAIM study. Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (6 bis 12 Juli, 2007); 2007; Geneva, Switzerland.
269. Ibarra-Pérez C, Lau-Cortés E, Colmenero-Zubieta S, Arévilas-Ceballos N, Fong JH, Sánchez-Martínez R, Domínguez MV, Elizalde-González J. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 1988; 39: 505-13.
270. Ilahi OA, Reddy J, Ahmad I. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Arthroscopy* 2005; 21: 727-30.
271. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Venous thromboembolism prophylaxis. 2007 Available from: <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov>. [Accessed 07. July, 2008];
272. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
273. Irani-Hakime N, Tamim H, Elias G, Choueiry S, Kreidy R, Daccache JL, Almawi WY. Factor V R506Q mutation-Leiden: an independent risk factor for venous thrombosis but not coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 111-6.
274. Ivanic GM, Moser T, Homann NC, Pietsch M, Kriechhammer P, Hennerbichler A. [Intermittent compression devices for swelling reduction and thrombosis prophylaxis--a pilot study after total hip replacement. Is the 2 hour daily minimum application sufficient?]. *Unfallchirurg* 2006; 109: 786-92.
275. Jackaman FR, Perry BJ, Siddons H. Deep vein thrombosis after thoracotomy. *Thorax* 1978; 33: 761-3.
276. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
277. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 216-9.
278. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal bestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
279. Jochberger S, Mayr V, Luckner G, Fries DR, Mayr AJ, Friesenecker BE, Lorenz I, Hasibeder WR, Ulmer H, Schobersberger W, Dunser MW. Antifactor Xa activity in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis with standard dosages of certoparin: a prospective, clinical study. *Crit Care* 2005; 9: R541-8.
280. Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993; 80: 689-704.
281. Jorgensen PS, Strandberg C, Wille-Jorgensen P, Torholm C, Neergaard K, Paaske BP, Rasmussen SW, Christensen SW, Manton M, Thamsen H. Early preoperative thromboprophylaxis with KlexaneR in hip fracture surgery: a placebo-controlled study. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998; 4: 140-2.
282. Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, Kirchhoff-Jensen R, Kjaer L, Kerbouche N, Leth-Espensen P, Narvestad E, Rasmussen SW, Sloth C, Torholm C, Wille-Jorgensen P. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res* 2002; 105: 477-80.
283. Josa M, Siouffi SY, Silverman AB, Barsamian EM, Khuri SF, Sharma GV. Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 990-6.
284. Kaempffe FA, Lifeso RM, Meinking C. Intermittent pneumatic compression versus coumadin. Prevention of deep vein thrombosis in lower-extremity total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 89-97.
285. Kajanoja P, Forss M. Prevention of venous thrombosis by dipyridamole-naproxen and low-dose heparin in patients undergoing hysterectomy. *Ann Clin Res* 1981; 13: 392-5.
286. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost* 2005; 94: 867-71.
287. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Shelton MG, Thirlwall J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975; II: 45-51.
288. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z, and the Bemiparin Assessment group. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 523-9.
289. Kalodiki EP, Hoppensteadt DA, Nicolaidis AN, Fareed J, Gill K, Regan F, al-Kutoubi A, Cunningham DA, Birch R, Harris N, Hunt D, Johnson J, Marx C. Deep venous thrombosis prophylaxis with low

- molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement. A randomised controlled trial. *Int Angiol* 1996; 15: 162-8.
290. Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res* 2007; 119: 265-74.
291. Kanzaki S, Kunihiro T, Imanishi T, Yamashita D, Ogawa K. Two cases of pulmonary embolism after head and neck surgery. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31: 313-7.
292. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR, McNally M, Jacoby RC, Link D, Janczyk RJ, Ivascu FA, McCann M, Obeid F, Hoff WS, McQuay N, Jr., Tieu BH, Schreiber MA, Nirula R, Brasel K, Dunn JA, Gambrell D, Huckfeldt R, Harper J, Schaffer KB, Tominaga GT, Vines FY, Sperling D, Hoyt D, Coimbra R, Rosengart MR, Forsythe R, Cothren C, Moore EE, Haut ER, Hayanga AJ, Hird L, White C, Grossman J, Nagy K, Livaudais W, Wood R, Zengerink I, Kortbeek JB. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007; 62: 17-25.
293. Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med* 2008; 121: 226-30.
294. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 262-7.
295. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, Brenner B, Bidlingmaier C, Heller C, Knofler R, Schobess R, Zieger B, Sebire G, Nowak-Gottl U. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 595-603.
296. Kerr EA, Asch SM, Hamilton EG, McGlynn EA. Quality of care for cardiopulmonary conditions: a review of the literature and quality indicators (MR-1282-AHRQ). Santa Monica (CA): AHRQ; 2000.
297. Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 1365-8.
298. Kikura M, Takada T, Sato S. Preexisting morbidity as an independent risk factor for perioperative acute thromboembolism syndrome. *Arch Surg* 2005; 140: 1210-8.
299. Killewich LA, Aswad MA, Sandager GP, Lilly MP, Flinn WR. A randomized, prospective trial of deep venous thrombosis prophylaxis in aortic surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 499-504.
300. Kitajiri S, Tabuchi K, Hiraumi H. [Fatal pulmonary embolism developing after tympanoplasty: a case report and incidence of pulmonary embolism at Toyooka Hospital]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2001; 104: 212-5.
301. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145: 614-21.
302. Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, Bronst J, Flack J, Herenz K, Haupt WF, Schon R. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145: 1085-91.
303. Knudson MM, Collins JA, Goodman SB, McCrory DW. Thromboembolism following multiple trauma. *J Trauma* 1992; 32: 2-11.
304. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004; 240: 490-8.
305. Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, Atkinson K, Megerman J. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1994; 37: 480-7.
306. Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackelford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996; 41: 446-59.
307. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84: 750-9.
308. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001; 102: 295-309.
309. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Hakmann A, Althoff M, Rudofski G. [Ambulatory prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in plaster immobilization of the lower extremity]. *Vasa Suppl* 1992; 35: 105-6.
310. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Hakmann A, Althoff M, Rudofsky G, Hirche H. [Ambulatory prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in plaster immobilization of the lower

- extremity]. *Chirurg* 1993; 64: 483-91.
311. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet* 1995; 346: 459-61.
312. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Terwort A, Rudofsky G, Hirche H. [Implementing ambulatory prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in plaster immobilization of the lower extremity]. *Unfallchirurgie* 1994; 20: 319-28.
313. Kolb G, Bodamer I, Galster H, Seidlmayer C, Grambach K, Koudela K, Eisele RR, Becker C, Paal V, Spannagel U, Brom J, Weidinger G. Reduction of venous thromboembolism following prolonged prophylaxis with the low molecular weight heparin Certoparin after endoprothetic joint replacement or osteosynthesis of the lower limb in elderly patients. *Thromb Haemost* 2003; 90: 1100-5.
314. Kopp I, Müller W, Lorenz W. Leitlinien im System der AWMF: aktueller Stand und Perspektiven. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2003; 97: 733-5.
315. Kosir MA, Kozol RA, Perales A, McGee K, Beleski K, Lange P, Dahn M. Is DVT prophylaxis overemphasized? A randomized prospective study. *J Surg Res* 1996; 60: 289-92.
316. Kosir MA, Schmittinger L, Barno-Winarski L, Duddella P, Pone M, Perales A, Lange P, Brish LK, McGee K, Beleski K, Pawlak J, Mammen E, Sajahan NP, Kozol RA. Prospective double-arm study of fibrinolysis in surgical patients. *J Surg Res* 1998; 74: 96-101.
317. Kowal-Vern A, Gamelli RL, Walenga JM, Hoppensteadt D, Sharp-Pucci M, Schumacher HR. The effect of burn wound size on hemostasis: a correlation of the hemostatic changes to the clinical state. *J Trauma* 1992; 33: 50-7.
318. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-77.
319. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis* 1993; 23 Suppl 1: 20-6.
320. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W, Schindler G, Weckbach A. Thromboseprophylaxe bei ambulanten Patienten mit Verletzungen der unteren Extremität. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 6-10.
321. Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, Guloglu R, Kizilirmak S, Buyukkurt D, Granit V. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World J Surg* 2004; 28: 807-11.
322. Kutnowski M, Vandendris M, Steinberger R, Kravtman M. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in urological surgery. A double-blind, randomised study. *Urol Res* 1977; 5: 123-5.
323. Lachiewicz PF, Kelley SS, Haden LR. Two mechanical devices for prophylaxis of thromboembolism after total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 1137-41.
324. Laguardia AM, Caroli GC. Prevention of deep vein thrombosis in orthopaedic surgery. Comparison of two different treatment protocols with low molecular weight heparin ('Fluxum'). *Curr Med Res Opin* 1992; 12: 584-93.
325. Langlois NJ, Wells PS. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost* 2003; 90: 17-26.
326. Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Lärfars G, Rosfors S, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta Orthop* 2007; 78: 528-35.
327. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Lärfars G, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma* 2007; 21: 52-7.
328. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715-20.
329. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejo Bro HP, Andersen G, Petersen AO, Siem P, Horlyck E, Jensen BV, Thomsen PB, Hansen BR, Erin-Madsen J, Moller JC, Rotwitt L, Christensen F, Nielsen JB, Jorgensen PS, Paaske B, Torholm C, Hvidt P, Jensen NK, Nielsen AB, Appelquist E, Tjalve E, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty--the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res* 1998; 89: 281-7.
330. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Moller-Larsen F, Knudsen VE, Boris P, Nehen AM, de Carvalho A, Jurik AG, Nielsen BW, et al. Heparin/dihydroergotamine for venous thrombosis prophylaxis: comparison of low-dose heparin and low molecular weight heparin in hip surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 686-9.

331. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002; 347: 726-30.
332. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, Raaschou HO, Wille-Jorgensen P. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657-63.
333. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis* 1996; 26 Suppl 2: 49-56.
334. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, Haviernick S, Atkinson S, Bourgouin J. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery--a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992; 67: 417-23.
335. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, L'Esperance B, Demers C, Kassis J, Cruickshank M, Whitman L, Delorme F. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124: 619-26.
336. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 873-8.
337. Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, Landefeld CS, Steinberg N, Peters RW, Eid AA, Sebastian J, Stasek JE, Jr., Fye CL. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *Am J Med* 2006; 119: 54-9.
338. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117-21.
339. Lee DH, Warkentin TE. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia* (3rd Ed). New York: Marcel Dekker; 2003. p. 107-49.
340. Lee HM, Suk KS, Moon SH, Kim DJ, Wang JM, Kim NH. Deep vein thrombosis after major spinal surgery: incidence in an East Asian population. *Spine* 2000; 25: 1827-30.
341. Lee LA, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Cheney FW. Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 143-52.
342. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-9.
343. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994; 309: 299-304.
344. Leizorovicz A, Turpie AG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 28-34.
345. Lentine KL, Flavin KE, Gould MK. Variability in the use of thromboprophylaxis and outcomes in critically ill medical patients. *Am J Med* 2005; 118: 1373-80.
346. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 929-36.
347. Leroyer C, Mercier B, Oger E, Chenu E, Abgrall JF, Ferec C, Mottier D. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thromb Haemost* 1998; 80: 49-51.
348. Levi M, Levy M, Williams MD, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, Wyncoll D, Janes J, Booth FV, Wang D, Sundin DP, Macias WL. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 483-90.
349. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, Samosh M, Bramwell V, Pritchard KI, Stewart D, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886-9.
350. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Turpie AG, Powers P, Neemeh J, Willan A, Skingley P. Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. A randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch Intern Med* 1996; 156: 851-6.
351. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers PJ, Jay RM, Neemeh J. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; 114: 545-51.
352. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Büller HR, Postel M, Samama M, Vandebroek MD. Prevention of

- deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; 303: 543-8.
353. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.
354. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-84.
355. Limpus A, Chaboyer W, McDonald E, Thalib L. Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Crit Care* 2006; 15: 402-12.
356. Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee--a prospective study. *Thromb Haemost* 1999; 81: 18-21.
357. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-9.
358. Lo B, Fijnheer R, Castiglione D, Borst C, Kalkman CJ, Nierich AP. Activation of hemostasis after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2004; 99: 634-40, table of contents.
359. Lockwood CJ. Overview of prevention of venous thrombosis in pregnant and postpartum women. In: Rose BD, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2007.
360. Lohmann U, Glaser E, Braun BE, Botel U. [Prevention of thromboembolism in spinal fractures with spinal cord injuries. Standard heparin versus low-molecular-weight heparin in acute paraplegia]. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 385-90.
361. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG, Mannucci PM. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. European Concerted Action on Thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 879-86.
362. Luba M, Firek A, Kochanowski Z. Two models of thromboprophylaxis in acutely ill medical inpatients. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 31-7.
363. Lubenow N, Hinz P, Ekkernkamp A, Greinacher A. Should patients be informed about the risk of heparin-induced thrombocytopenia before prolonged low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis post-trauma/orthopedic surgery? *Eur J Haematol* 2007; 79: 187-90.
364. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyl P, Trent D, Francis CW. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-505.
365. Lyman S, Sherman S, Carter TI, Bach PB, Mandl LA, Marx RG. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 448: 152-6.
366. Lynch AF, Bourne RB, Rorabeck CH, Rankin RN, Donald A. Deep-vein thrombosis and continuous passive motion after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70: 11-4.
367. Macdonald RL, Amidei C, Baron J, Weir B, Brown F, Erickson RK, Hekmatpanah J, Frim D. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. *Surg Neurol* 2003; 59: 363-74.
368. Mahé I, Bergmann JF, d'Azémar P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 347-51.
369. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJGM, Brouwer JLP, Vogt L, Navis G, van der Meer J. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008; 117: 224-30.
370. Manganelli D, Pazzagli M, Mazzantini D, Punzi G, Manca M, Vignali C, Palla A, Troiani R, Rossi G. Prolonged prophylaxis with unfractionated heparin is effective to reduce delayed deep vein thrombosis in total hip replacement. *Respiration* 1998; 65: 369-74.
371. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2003; 99: 552-60.
372. Marassi A, Balzano G, Mari G, D'Angelo SV, Della Valle P, Di Carlo V, D'Angelo A. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *Int Surg* 1993; 78: 166-70.
373. Mariani MA, Gu YJ, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W, Ebels T. Procoagulant activity after

- off-pump coronary operation: is the current anticoagulation adequate? *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1370-5.
374. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattnig S, Vécsei V. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy* 2007; 23: 696-702.
375. Marongiu F, Cauli C, Mariotti S. Thyroid, hemostasis and thrombosis. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 1065-71.
376. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710-5.
377. Martyn J. Clinical pharmacology and drug therapy in the burned patient. *Anesthesiology* 1986; 65: 67-75.
378. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 989-95.
379. Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD001922.
380. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing* 1986; 15: 84-8.
381. McKenna R, Galante J, Bachmann F, Wallace DL, Kaushal PS, Meredith P. Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *Br Med J* 1980; 280: 514-7.
382. McLoughlin V, Millar J, Mattke S, Franca M, Jonsson PM, Somekh D, Bates D. Selecting indicators for patient safety at the health system level in OECD countries. *Int J Qual Health Care* 2006; 18 Suppl 1: 14-20.
383. Mellbring G, Palmer K. Prophylaxis of deep vein thrombosis after major abdominal surgery. Comparison between dihydroergotamine-heparin and intermittent pneumatic calf compression and evaluation of added graduated static compression. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 597-600.
384. Melon E, Keravel Y, Gaston A, Huet Y, Combes S, and the NEURINOX Group. Deep venous thrombosis prophylaxis by low molecular weight heparin in neurosurgical patients [abstract]. *Anesthesiology* 1987; 75: A214.
385. Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, Weitz HH, Henzes JH, Park CH, Jaweed MM. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 661-4.
386. Meyer G, Gellert R, Schlömer G, Mühlhauser I. Thromboseprophylaxestrümpfe in der Chirurgie: optional oder obligat? *Chirurg* 2004; 75: 45-56.
387. Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruffin GB, Renner N. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy* 2002; 18: 257-63.
388. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, Decousus H. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83: 14-9.
389. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30.
390. Mizel MS, Temple HT, Michelson JD, Alvarez RG, Clanton TO, Frey CC, Gegenheimer AP, Hurwitz SR, Lutter LD, Mankey MG, Mann RA, Miller RA, Richardson EG, Schon LC, Thompson FM, Yodlowski ML. Thromboembolism after foot and ankle surgery. A multicenter study. *Clin Orthop* 1998: 180-5.
391. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950-9.
392. Moller CH, Steinbruchel DA. Platelet function after coronary artery bypass grafting: is there a procoagulant activity after off-pump compared with on-pump surgery? *Scand Cardiovasc J* 2003; 37: 149-53.
393. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 645S-87S.
394. Monreal M, Lafoz E, Navarro A, Granero X, Caja V, Caceres E, Salvador R, Ruiz J. A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma* 1989; 29: 873-5.
395. Montgomery KD, Geerts WH, Potter HG, Helfet DL. Practical management of venous thromboembolism following pelvic fractures. *Orthop Clin North Am* 1997; 28: 397-404.
396. Montgomery KD, Potter HG, Helfet DL. Magnetic resonance venography to evaluate the deep venous

- system of the pelvis in patients who have an acetabular fracture. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 1639-49.
397. Moreano EH, Hutchison JL, McCulloch TM, Graham SM, Funk GF, Hoffman HT. Incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 777-84.
398. Morris GK, Mitchell JR. Warfarin sodium in prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with fractured neck of femur. *Lancet* 1976; II: 869-72.
399. Moser G, Krähenbühl B, Donath A. [Prevention of deep venous thrombosis (TVP) and pulmonary embolism. Comparison of heparin (3 x 5000 IU/day), heparin (2 x 5000 IU/day) + 0.5 mg dihydroergot, and physiotherapy (intermittent compression stockings + physical exercise). Value of Doppler diagnosis in systematic detection of TVP compared with phlebography and scanning of the legs using labelled fibrinogen]. *Helv Chir Acta* 1980; 47: 145-9.
400. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000; 93: 359-64.
401. Muntz J, Scott DA, Lloyd A, Egger M. Major bleeding rates after prophylaxis against venous thromboembolism: systematic review, meta-analysis, and cost implications. *Int J Technol Assess Health Care* 2004; 20: 405-14.
402. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692-9.
403. Nagahiro I, Andou A, Aoe M, Sano Y, Date H, Shimizu N. Intermittent pneumatic compression is effective in preventing symptomatic pulmonary embolism after thoracic surgery. *Surg Today* 2004; 34: 6-10.
404. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Venous thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. London: NICE, 2007.
405. Negus D, Friedgood A, Cox SJ, Peel AL, Wells BW. Ultra-low dose intravenous heparin in the prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1980; I: 891-4.
406. Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, Kalodiki E, Myers K, Samama M, Sasahara A. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20: 1-37.
407. Nicolaidis AN, Miles C, Hoare M, Jury P, Helms E, Venniker R. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983; 94: 21-5.
408. Nilsson PE, Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlund U, Nicolas S, Nylander G. The post-discharge prophylactic management of the orthopedic patient with low-molecular-weight heparin: enoxaparin. *Orthopedics* 1997; 20 Suppl: 22-5.
409. Nimah M, Brill R. Coagulation dysfunction in sepsis and multiple organ system failure. *Crit Care Clin* 2003; 19: 441-58.
410. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-60.
411. Norgren L, Toksvig-Larsen S, Magyar G, Lindstrand A, Albrechtsson U. Prevention of deep vein thrombosis in knee arthroplasty. Preliminary results from a randomized controlled study of low molecular weight heparin vs foot pump compression. *Int Angiol* 1998; 17: 93-6.
412. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, Vallina VL, Kerns DB, Grahm TW, McLarty JW. A potentially expanded role for enoxaparin in preventing venous thromboembolism in high risk blunt trauma patients. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 161-7.
413. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, Vallina VL, Kerns DB, Grahm TW, Short K, McLarty JW. Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch Surg* 2002; 137: 696-702.
414. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, Schobess R, Ehrenforth S. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: 858-62.
415. Nüllen H, Noppeney T. Thromboseprophylaxe in der Varizenchirurgie. *Gefäßchirurgie* 2006; 11: 117-20.
416. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller 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: 152-6.
417. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CMA, Koopman MMW, Que GTH, d'Azemar P, Büller HR, ten Cate JW, Hoek JA, van der Meer J, van der Heul C, Turpie AGG, Haley S, Sicurella A, Gent M. Low

- molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75: 233-8.
418. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003679.
419. Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Thromb Haemost* 1989; 62: 1046-9.
420. Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine* 2000; 25: 2962-7.
421. Oger E, EPI-GETBP Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.
422. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, Pomey MP, Bressollette L, Clavier J, Mottier D. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration* 1997; 64: 326-30.
423. Osman Y, Kamal M, Soliman S, Sheashaa H, Shokeir A, Shehab el-Dein AB. Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007; 69: 647-51.
424. Otten HM, Rrns MH, Smorenburg SM, Hutten BA. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical patients: cancer as a risk factor. *Haemostasis* 2000; 30 Suppl 2: 72-6.
425. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38: 423-30.
426. Paiement G, Wessinger SJ, Waltman AC, Harris WH. Low-dose warfarin versus external pneumatic compression for prophylaxis against venous thromboembolism following total hip replacement. *J Arthroplasty* 1987; 2: 23-6.
427. Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, Bergemann R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997; 27: 65-74.
428. Pambianco G, Orchard T, Landau P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 324-30.
429. Paparella D, Galeone A, Venneri MT, Coviello M, Scarscia G, Marraudino N, Quaranta M, de Luca Tuppusti Schinosa L, Brister SJ. Activation of the coagulation system during coronary artery bypass grafting: comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 290-7.
430. Parenti C. Pulmonary embolism after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Nurs Q* 1994; 17: 48-50.
431. Passman MA, Farber MA, Marston WA, Carlin RE, Owens LV, Burnham CB, Burnham SJ, Keagy BA. Prospective screening for postoperative deep venous thrombosis in patients undergoing infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg* 2000; 32: 669-75.
432. Pechevis M, Detournay B, Pribil C, Fagnani F, Chalanson G. Economic evaluation of enoxaparin vs. placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Value Health* 2000; 3: 389-96.
433. Pettilä V, Kaaja R, Leinonen P, Ekblad U, Kataja M, Ikkala E. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res* 1999; 96: 275-82.
434. Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini P, Coggi G, Olivari N, Buzzetti G, Chierichetti S, Scotti A, Scatigna M, Carnovali M, for the STEP Study Group. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin Cy 216: a multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP). *Int Surg* 1989; 74: 205-10.
435. Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini PG, Coggi G, Olivari N, Negri G, Codemo R, Galli G, Roveri S, for the STEP Study Group. Effectiveness and safety of the low-molecular-weight heparin CY 216 in the prevention of fatal pulmonary embolism and thromboembolic death in general surgery. A multicentre, double-blind, randomized, controlled clinical trial versus placebo (STEP). *Haemostasis* 1990; 20 Suppl 1: 193-204.
436. Pietsch M, Kühle J, Hamer H, Pitto RP. Mechanische versus medikamentöse Thromboseprophylaxe nach Totalhüftendoprothesenimplantation. Eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie. *Biomed Tech (Berl)* 2003; 48: 207-12.
437. Pini M, Tagliaferri A, Manotti C, Lasagni F, Rinaldi E, Dettori AG. Low molecular weight heparin (Alfa LHHW) compared with unfractionated heparin in prevention of deep-vein thrombosis after hip fractures. *Int Angiol* 1989; 8: 134-9.
438. Piriou V, Rossignol B, Laroche JP, Ffrench P, Lacroix P, Squara P, Sirieix D, D'Attellis N, Samain E. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire en chirurgie cardiaque, vasculaire et thoracique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24: 938-46.

439. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 639-42.
440. Planes A, Vochelle N. The post-hospital discharge venous thrombosis risk of the orthopedic patient. *Orthopedics* 1997; 20 Suppl: 18-21.
441. Planes A, Vochelle N, Darmon JY. Out-of-hospital prophylaxis with low-molecular-weight heparin in hip surgery: the French study--venographic outcome at 35 days. *Chest* 1998; 114: 125S-9S.
442. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224-8.
443. Planes A, Vochelle N, Fagola M, Feret J, Bellaud M. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. The effect of low-molecular-weight heparin with spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73: 418-22.
444. Planes A, Vochelle N, Mazas F, Mansat C, Zucman G, Landais A, Weill D, Pascariello JC, Butel J. [Double-blind randomized comparative study of enoxaparin and standard heparin in the prevention of thromboembolic disease during insertion of total hip replacement]. *Rev Med Interne* 1988; 9: 327-33.
445. Platz A, Hoffmann R, Kohler A, Bischof T, Trentz O. Thromboembolieprophylaxe bei Hüftfraktur: Unfraktioniertes Heparin versus niedermolekulares Heparin (eine prospektive, randomisierte Untersuchung). *Z Unfallchir Versicherungsmed* 1993; 86: 184-8.
446. Poller L, McKernan A, Thomson JM, Elstein M, Hirsch PJ, Jones JB. Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 1309-12.
447. Poniewierski M, Bartheis M, Kuhn M, Poliwoda H. Über die Wirksamkeit niedermolekularen Heparins (FragminR) in der Thromboembolieprophylaxe bei internistischen Patienten: eine randomisierte Doppelblindstudie. *Med Klin* 1988; 83: 241-5, 78.
448. Pottier P, Planchon B, Pistofius MA, Grolleau JY. [Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients in internal medicine: case-control study of 150 patients]. *Rev Med Interne* 2002; 23: 910-8.
449. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, Errigo G, Pietrobelli F, Maso G, Girolami A. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1966-71.
450. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416-22.
451. Prestar FJ. Zur Prophylaxe thrombo-embolischer Komplikationen mit niedermolekularem Heparin bei mikroneurochirurgischen lumbalen Bandscheibenoperationen. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1992; 35: 1-4.
452. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, Joukhadar C, Graf S, Berger R, Hulsmann M, Spitzauer S, Pabinger I, Heinz G. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 2003; 31: 1405-9.
453. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989; 19: 245-50.
454. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Ngo K, McDowell M, Holzmueller C, Haraden C, Resar R, Rainey T, Nolan T, Dorman T. Developing and pilot testing quality indicators in the intensive care unit. *J Crit Care* 2003; 18: 145-55.
455. Purdue GF, Hunt JL. Pulmonary emboli in burned patients. *J Trauma* 1988; 28: 218-20.
456. Raabe A, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Praxis der Thromboseprophylaxe in der Neurochirurgie: Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland. *Zentralbl Neurochir* 2000; 61: 103-10.
457. Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, McDonald E, Clarke F, Meade MO, Lee KA, Cook RJ. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care* 2005; 20: 357-63.
458. Radecki RT, Gaebler-Spira D. Deep vein thrombosis in the disabled pediatric population. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 248-50.
459. Rader CP, Kramer C, Hendrich C, König A, Gohlke F, Eulert J. Erfahrungen mit einer Sprunggelenksbewegungsschiene in der Thromboseprophylaxe bei Patienten nach totalendoprothetischem Kniegelenksersatz. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1998; 136: 467-70.
460. Rader CP, Kramer C, König A, Gohlke F, Eulert J. Vergleich zwischen niedermolekularen und unfraktionierten Heparinen (PTT gesteuert) in der Thromboseprophylaxe bei Patienten mit totalendoprothetischem Ersatz von Hüft- und Kniegelenk. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1997; 135: 52-7.
461. Rader CP, Kramer C, König A, Hendrich C, Eulert J. Low-molecular-weight heparin and partial

- thromboplastin time-adjusted unfractionated heparin in thromboprophylaxis after total knee and total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1998; 13: 180-5.
462. Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005259.
463. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, Cordes C, Eisenberg S, Leidenfrost R. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996; 109: 82-5.
464. Rao G, Zikria EA, Miller WH, Samadani SR, Ford WB. Incidence and prevention of pulmonary embolism after coronary artery surgery. *Vasc Surg* 1975; 9: 37-45.
465. Rask O, Berntorp E, Ljung R. Risk factors for venous thrombosis in Swedish children and adolescents. *Acta Paediatr* 2005; 94: 717-22.
466. Rasmussen A, Hansen PT, Lindholt J, Poulsen TD, Toftdahl DB, Gram J, Toftgaard C, Jespersen J. Venous thrombosis after abdominal surgery. A comparison between subcutaneous heparin and antithrombotic stockings, or both. *J Med* 1988; 19: 193-201.
467. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Sømmod L, Olsen B, FAME Investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomised open label study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2384-90.
468. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 265-71.
469. RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1174-85.
470. Reinisch JF, Bresnick SD, Walker JW, Rosso RF. Deep venous thrombosis and pulmonary embolus after face lift: a study of incidence and prophylaxis. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 1570-7.
471. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999; 99: 999-1004.
472. Riess FC. Anticoagulation management and cardiac surgery in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17: 85-96.
473. Ringeisen M, Matzen KA. Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin in der orthopädischen Chirurgie. *Orthop Praxis* 1995; 31: 341-4.
474. Roberts VC, Cotton LT. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease. *Br Med J* 1974; 1: 358-60.
475. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araujo DM, Alves ES, Lopes AA. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006; 16: 1645-55.
476. Rocha E, Alfaro MJ, Paramo JA, Canadell JM. Preoperative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis despite prophylaxis in total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; 59: 93-5.
477. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, Baigent C. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-94.
478. Rodgers A, MacMahon S. Systematic underestimation of treatment effects as a result of diagnostic test inaccuracy: Implications for the interpretation and design of thromboprophylaxis trials. *Thromb Haemost* 1995; 73: 167-71.
479. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futer M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493.
480. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma* 2002; 53: 142-64.
481. Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA, Wilson JT, Parsons S. Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 641-7.
482. Rohrer MJ, Cutler BS, MacDougall E, Herrmann JB, Anderson FA, Jr., Wheeler HB. A prospective study of the incidence of deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Vasc Surg* 1996; 24: 46-50.
483. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. *Spine* 1996; 21: 853-9.
484. Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos JM, Calderon E, Marin I, Gonzalez MA. Risk of

- venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 8-17.
485. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 201-10.
486. Roth P. Thromboembolieprophylaxe bei ambulant durchgeführten arthroskopischen Meniskusoperationen. *Orthop Praxis* 1995; (5): 345-8.
487. Rowbotham BJ, Whitaker AN, Harrison J, Murtaugh P, Reasbeck P, Bowie EJ. Measurement of crosslinked fibrin derivatives in patients undergoing abdominal surgery: use in the diagnosis of postoperative venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 25-31.
488. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboprophylaxis during pregnancy, labor and after vaginal delivery (Guideline No. 37): http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Thromboprophylaxis_no037.pdf; 2004.
489. Rue LW, Ford, Cioffi WG, Jr., Rush R, McManus WF, Pruitt BA, Jr. Thromboembolic complications in thermally injured patients. *World J Surg* 1992; 16: 1151-5.
490. Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105: 394-9.
491. Saarinen J, Kallio T, Sisto T, Tarkka M. Incidence of deep venous thrombosis after thoracotomy. *Vasa* 2001; 30: 259-61.
492. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-Maghit M, Bruder N, Doublet JD, Laversin S, Leclerc S, Marret E, Mismetti P, Samain E, Steib A. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 95-116.
493. Samama CM, Gigou F, III P. Low-molecular-weight heparin vs. unfractionated heparin in femorodistal reconstructive surgery: a multicenter open randomized study. Enoxart Study Group. *Ann Vasc Surg* 1995; 9 Suppl: S45-53.
494. Samama CM, Vray M, Barre J, Fiessinger JN, Rosencher N, Lecompte T, Potron G, Basile J, Hull R, Desmichels D, SACRE Study Investigators. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2191-6.
495. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75: 128-31.
496. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-20.
497. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
498. Sandercock P, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000119.
499. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD000029.
500. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16 Suppl: 25-33.
501. Santori FS, Vitullo A, Stopponi M, Santori N, Ghera S. Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and foot impulse pump. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 579-83.
502. Sauerland S, Neugebauer EAM. Thromboembolieprophylaxe bei kleineren unfallchirurgisch-orthopädischen Eingriffen an der unteren Extremität: Ein klinisches Problem jenseits der großen Studien und Leitlinien? *Arthroskopie* 2005; 18: 313-20.
503. Sawaya R, Glas-Greenwalt P. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part II. Hemostatic profile. *J Neurooncol* 1992; 14: 127-34.
504. Sawaya R, Highsmith RF. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part III. Biochemical profile. *J Neurooncol* 1992; 14: 113-8.
505. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neurooncol* 1992; 14: 119-25.
506. Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, Tubaro A, Conti G, Pagliarulo V, Mirone V, De Lisa A, Fiaccavento G, Cormio L, Bonizzoni E, Agnelli G. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS Study. *Eur Urol* 2007; 51: 130-6.
507. Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, Babinski K. Thromboembolic complications after

- arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 144-6.
508. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 183-9.
509. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline (SIGN Pub. No. 62). Edinburgh: SIGN; 2002.
510. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Regimen for improved effectiveness of intermittent pneumatic compression in deep venous thrombosis prophylaxis. *Surgery* 1987; 102: 816-20.
511. Scurr JH, Ibrahim SZ, Faber RG, Le Quesne LP. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1977; 64: 371-3.
512. Sebeseri O, Kummer H, Zingg E. Controlled prevention of post-operative thrombosis in urological diseases with depot heparin. *Eur Urol* 1975; 1: 229-30.
513. Selby R, Geerts WH. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21: 493-501.
514. Senaran H, Acaroglu E, Özdemir HM, Atilla B. Enoxaparin and heparin comparison of deep vein thrombosis prophylaxis in total hip replacement patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2006; 126: 1-5.
515. Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, Brewer NS, Hoyt DB, Mackersie RC. Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg* 1990; 159: 365-9.
516. Shammam NW. Pulmonary embolus after coronary artery bypass surgery: a review of the literature. *Clin Cardiol* 2000; 23: 637-44.
517. Sheridan RL, Rue LW, 3rd, McManus WF, Pruitt BA, Jr. Burns in morbidly obese patients. *J Trauma* 1992; 33: 818-20.
518. Shorr AF, Trotta RF, Alkins SA, Hanzel GS, Diehl LF. D-dimer assay predicts mortality in critically ill patients without disseminated intravascular coagulation or venous thromboembolic disease. *Intensive Care Med* 1999; 25: 207-10.
519. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP, Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 3-10.
520. Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 809-12.
521. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
522. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, Gavasso S, Huisman MV, Buller HR, Wouter ten Cate J, Girolami A, Prins MH. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81: 198-202.
523. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108: 56-60.
524. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, Goldstein BS, Shapiro RM, Zervas NT, Bettmann MA, Salzman EW. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978; 83: 354-8.
525. Smith MD, Bressler EL, Lonstein JE, Winter R, Pinto MR, Denis F. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after major reconstructive operations on the spine. A prospective analysis of three hundred and seventeen patients. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 980-5.
526. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2007; 21: 1007-9.
527. Sonaglia F, Rossi R, Agnelli G. End points in studies on the prevention of deep vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 41-6.
528. Spannagel U, Kujath P. Low molecular weight heparin for the prevention of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster cast. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 Suppl 1: 131-41.
529. Spannagl M, Heinemann LA, Dominh T, Assmann A, Schramm W, Schurmann R. Comparison of incidence/risk of venous thromboembolism (VTE) among selected clinical and hereditary risk markers: a community-based cohort study. *Thromb J* 2005; 3: 8.
530. Spebar MJ, Collins GJ, Jr., Rich NM, Kang IY, Clagett GP, Salander JM. Perioperative heparin prophylaxis of deep venous thrombosis in patients with peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1981; 142: 649-50.
531. Sperling JW, Cofield RH. Pulmonary embolism following shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*

- 2002; 84-A: 1939-41.
532. Speziale F, Verardi S, Taurino M, Nicolini G, Rizzo L, Fiorani P, Palazzini E. Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica* 1988; 5: 261-8.
533. Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma* 2003; 54: 1116-26.
534. Spires JR, Byers RM, Sanchez ED. Pulmonary thromboembolism after head and neck surgery. *South Med J* 1989; 82: 1111-5.
535. Stannard JP, Harris RM, Bucknell AL, Cossi A, Ward J, Arrington ED. Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty by using intermittent compression of the plantar venous plexus. *Am J Orthop* 1996; 25: 127-34.
536. Stannard JP, Lopez-Ben RR, Volgas DA, Anderson ER, Busbee M, Karr DK, McGwin GR, Jr., Alonso JE. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 261-6.
537. Stannard JP, Riley RS, McClenney MD, Lopez-Ben RR, Volgas DA, Alonso JE. Mechanical prophylaxis against deep-vein thrombosis after pelvic and acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A: 1047-51.
538. Stannard JP, Singhania AK, Lopez-Ben RR, Anderson ER, Farris RC, Volgas DA, McGwin GR, Jr., Alonso JE. Deep-vein thrombosis in high-energy skeletal trauma despite thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 965-8.
539. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-80.
540. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1525-6.
541. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004; 145: 563-5.
542. Steiner RA, Keller K, Luscher T, Schreiner WE. A prospective randomized trial of low molecular weight heparin-DHE and conventional heparin-DHE (with acenocoumarol) in patients undergoing gynaecological surgery. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244: 141-50.
543. Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, Wheeler M, Rodgers GM. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol* 2005; 78: 167-72.
544. Stone MH, Limb D, Campbell P, Stead D, Culleton G. A comparison of intermittent calf compression and enoxaparin for thromboprophylaxis in total hip replacement. A pilot study. *Int Orthop* 1996; 20: 367-9.
545. Stranks GJ, MacKenzie NA, Grover ML, Fail T. The A-V Impulse System reduces deep-vein thrombosis and swelling after hemiarthroplasty for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74: 775-8.
546. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1451-6.
547. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ, Philips PR, Davies JA. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986; 1: 1173-6.
548. The German Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement. A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111: 110-20.
549. The Multicenter Trial Committee. Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. A multicenter trial. *JAMA* 1984; 251: 2960-6.
550. The TIFDED Study Group. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. *Haemostasis* 1999; 29: 310-7.
551. Tincani E, Piccoli M, Turrini F, Crowther MA, Melotti G, Bondi M. Video laparoscopic surgery: is out-of-hospital thromboprophylaxis necessary? *J Thromb Haemost* 2005; 3: 216-20.
552. Torngren S. Low dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1980; 67: 482-4.
553. Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1724-9.
554. Truitt AK, Sorrells DL, Halvorson E, Starring J, Kurkchubasche AG, Tracy TF, Jr., Luks FI. Pulmonary embolism: which pediatric trauma patients are at risk? *J Pediatr Surg* 2005; 40: 124-7.
555. Turner GM, Cole SE, Brooks JH. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of

- deep vein thrombosis after major gynaecological surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 588-91.
556. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, Comp PC, Gent M, Muntz JE. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1854-61.
557. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833-40.
558. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004; 126: 501-8.
559. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 1977; 27: 435-8.
560. Turpie AG, Gent M, Cote R, Levine MN, Ginsberg JS, Powers PJ, Leclerc J, Geerts W, Jay R, Neemeh J, et al. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 353-7.
561. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149: 679-81.
562. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, Andrew M, Magnani HN, Hull RD, Gent M. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987; 1: 523-6.
563. Ulsenheimer K. Rechtliche Aspekte bei der Prophylaxe und Therapie der venösen Thrombose. *Chirurg BDC* 2001; 40: 104-10.
564. Ulsenheimer K. *Arztstrafrecht in der Praxis* (3. Auflage). Heidelberg: C. F. Müller Verlag; 2003.
565. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1181-5.
566. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
567. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 93: 76-9.
568. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Goldhaber SZ. Rationale and design of a clinical trial of a low-molecular-weight heparin in preventing clinically important venous thromboembolism in medical patients: the prospective evaluation of dalteparin efficacy for prevention of venous thromboembolism in immobilized patients trial (the PREVENT study). *Vasc Med* 2002; 7: 269-73.
569. Valle I, Sola G, Origone A. Controlled clinical study of the efficacy of a new low molecular weight heparin administered subcutaneously to prevent post-operative deep venous thrombosis. *Curr Med Res Opin* 1988; 11: 80-6.
570. van Rij AM, Chai J, Hill GB, Christie RA. Incidence of deep vein thrombosis after varicose vein surgery. *Br J Surg* 2004; 91: 1582-5.
571. van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, Tanck MW, Gerdes VEA, Büller HR. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2182-7.
572. Vandendris M, Kutnowski M, Futeral B, Gianakopoulos X, Kravtman M, Gregoir W. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in open prostatectomy. *Urol Res* 1980; 8: 219-21.
573. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165-77.
574. Velmahos GC. Posttraumatic thromboprophylaxis revisited: an argument against the current methods of DVT and PE prophylaxis after injury. *World J Surg* 2006; 30: 483-7.
575. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, Oder D, Murray JA, Shekelle P. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report--part I: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *J Trauma* 2000; 49: 132-9.
576. Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, Hanks SE, Brown CV, Demetriades D. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. *Surgery* 2005; 137: 493-8.

577. Vergnaud JP, Zerrate A, Lopera C, Vásques J. Pharmacologic thromboprophylaxis in laparoscopic cholecystectomy: randomized trial in moderated and high risk patients [abstract]. *Surg Endosc* 2003; 17(Suppl): S293.
578. Voth D, Schwarz M, Hahn K, Dei-Anang K, al Butmeh S, Wolf H. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a prospective double-blind comparison of two prophylactic regimen. *Neurosurg Rev* 1992; 15: 289-94.
579. Wahl WL, Brandt MM, Ahrens K, Corpron CA, Franklin GA. The utility of D-dimer levels in screening for thromboembolic complications in burn patients. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23: 439-43.
580. Wahlander K, Larson G, Lindahl TL, Andersson C, Frison L, Gustafsson D, Bylock A, Eriksson BI. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene G20210A mutations as potential risk factors for venous thromboembolism after total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost* 2002; 87: 580-5.
581. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Huang CC, Yu PC. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients. Comparison of low-molecular-weight heparin and indomethacin. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 136-40.
582. Ward B, Pradhan S. Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 91-2.
583. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 340S-80S.
584. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356: 2653-4.
585. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1158-66.
586. Warwick D, Harrison J, Whitehouse S, Mitchelmore A, Thornton M. A randomised comparison of a foot pump and low-molecular-weight heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 344-50.
587. Weber U, Koppenhagen K, Mälzer H, Matthes M. Unterschiedliche Wirksamkeit von zwei Präparaten mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz. *Langenbecks Arch Chir* 1991; 376: 147-51.
588. Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, Piette F, Saint-Jean O, Sachet A, Beinis JY, Gallinari C, Grancher AS, Vincent JP, Naga H, Belmin J, Salvatore R, Kazes M, Pautas E, Boiffin A, Piera JB, Duviquet M, Knafo D, Piau A, Miric D, Jean A, Bellamy V, Tissandier O, Le Blanche AF. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1299-304.
589. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1476-86.
590. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72.
591. Welti H. Prophylaxie thrombo-embolique par physiothérapie avec et sans héparine à faibles doses en gynécologie-obstétrique. Résultats d'une étude multicentrique contrôlée et randomisée. *Rev Med Suisse Romande* 1981; 101: 925-34.
592. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 795-800.
593. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 826-34.
594. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000; 343: 1758-64.
595. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1525-31.
596. White RH, Zhou H, Gage BF. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1327-33.
597. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost* 2005; 93: 298-305.
598. Wibbenmeyer LA, Hoballah JJ, Amelon MJ, Chang PX, Loret De Mola RM, Lewis RD, 2nd, Warner B,

- Kealey GP. The prevalence of venous thromboembolism of the lower extremity among thermally injured patients determined by duplex sonography. *J Trauma* 2003; 55: 1162-7.
599. Wille-Jorgensen P. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with a combination of heparin and graduated compression stockings. *Int Angiol* 1996; 15 Suppl: 15-20.
600. Wille-Jorgensen P, Hauch O, Dimo B, Christensen SW, Jensen R, Hansen B. Prophylaxis of deep venous thrombosis after acute abdominal operation. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 44-8.
601. Wille-Jorgensen P, Ott P. Predicting failure of low-dose prophylactic heparin in general surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 126-30.
602. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001217.
603. Wille-Jorgensen P, Thorup J, Fischer A, Holst-Christensen J, Flamsholt R. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg* 1985; 72: 579-81.
604. Wilson NV, Das SK, Kakkar VV, Maurice HD, Smibert JG, Thomas EM, Nixon JE. Thrombo-embolic prophylaxis in total knee replacement. Evaluation of the A-V Impulse System. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74: 50-2.
605. Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tüylü H, Egbring R, Griss P. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2001; 17: 393-9.
606. Wiszniewski A, Misiak A, Meissner AJ. Low molecular weight and unfractionated heparins in the prevention of deep venous thrombosis after arterial reconstruction. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2002; 74: 979-89.
607. Wood KB, Kos PB, Abnet JK, Ista C. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord* 1997; 10: 209-14.
608. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M, Walker ID, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005; 94: 17-25.
609. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-110.
610. Young T, Tang H, Aukes J, Hughes R. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006212.
611. Zacharoulis D, Kakkar AK. Venous thromboembolism in laparoscopic surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 356-61.
612. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2156-61.
613. Ziomek S, Read RC, Tobler HG, Harrell JE, Jr., Gocio JC, Fink LM, Ranval TJ, Ferris EJ, Harshfield DL, McFarland DR. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 223-7.
614. Zufferey P, Laporte S, Quenet S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H, Mismetti P. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost* 2003; 90: 654-61.

Literatur Addendum:

- a1. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Misselwitz F, Kalebo P. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 121-8.
- a2. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Misselwitz F, Muehlhofer E, Kalebo P. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939)--an oral, direct Factor Xa inhibitor--for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res* 2007; 120: 685-93.
- a3. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Muehlhofer E, Dierig C, Misselwitz F, Kalebo P. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006; 114: 2374-81.

- a4. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75.
- a5. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kalebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Buller HR. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
- a6. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Buller HR. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
- a7. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, Gent M, Bandel TJ, Homering M, Misselwitz F, Lassen MR. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 636-44.
- a8. Fisher WD, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Gent M, Haas S, Homering M, Huisman MV, Kakkar AK, Kalebo P, Kwong LM, Misselwitz F, Turpie AG. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: pooled analysis of two studies. *Thromb Haemost* 2007; 97: 931-7.
- a9. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24: 1-9.
- a10. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31-9.
- a11. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-86.
- a12. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009: [Epub ahead of print].
- a13. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 77-85.
- a14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. NICE technology appraisal guidance 157, Issue Date September 2008. Verfügbar: www.nice.org.uk/TA157 (Zugriff am 24.03.2010).
- a15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. NICE technology appraisal guidance 170, Issue Date April 2009. Verfügbar: www.nice.org.uk/TA170 (Zugriff am 24.03.2010).

6. Anhang

Erklärungen der Autoren über Verbindungen zu Industrieunternehmen (Darlegung potenzieller Interessenskonflikte)

Folgende Autoren erklären, dass keine Verbindungen bzw. finanziellen oder sonstigen Interessenskonflikte mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten vorliegen:

Prof. Dr. H. H. Abholz , Prof. Dr. M. W. Beckmann , Prof. Dr. F. Bootz, Dr. S. Eggeling, Dr. A. Heger, PD Dr. I. Kopp, Prof. Dr. J. Kußmann, Prof. Dr. U. Nowak-Göttl , Prof. Dr. E. Rabe, PD Dr. F.-C. Rieß, PD Dr. K. Schwerdtfeger, Prof. Dr. N. Senninger, Prof. Dr. L. Swoboda , Prof. Dr. K. M. Stürmer, Prof. Dr. W. Wagner, Prof. Dr. P. Walz, Dr. H. Weber, RA Prof. Dr. Dr. K. Ulsenheimer, Prof. Dr. H. Van Aken, Prof. Dr. P. Vogt

Folgende Autoren erklären Berater-, Gutachter-, Vortragstätigkeit, Tätigkeit in einem wissenschaftlichen Beirat oder Teilnahme an Studien für Industrieunternehmen oder erhaltenen Zuwendungen für die Durchführung von Forschungsprojekten von Industrieunternehmen:

Prof. Dr. C. Bode (Bayer Health Care, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Schering-Plough), Prof. Dr. A. Encke (AstraZeneca, Bayer Vital, Sanofi-Aventis), Prof. Dr. H. Diener (Abbott, AstraZeneca, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, CoAxia, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sankyo, Servier, Solvay, Wyeth, Yamaguchi), Dr. H. Gerlach (GlaxoSmithKline, LEO Pharma, Novartis, Sanofi-Aventis), PD Dr. W. Gogarten (Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Organon, Sanofi-Aventis), Prof. Dr. S. Haas (Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis), Prof. Dr. V. Hach-Wunderle (GlaxoSmithKline, LEO Pharma, Sanofi-Aventis), Prof. Dr. R. Krauspe (Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim), Prof. Dr. P. Kujath (Sanofi-Aventis, Bayer, Novartis, Pfizer), Dr. R. Pauschert (Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis), PD Dr. S. Sauerland (Sanofi-Aventis), Prof. Dr. H. Riess (Baxter, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Lilly, Merck, Mitsubishi Pharma, Novartis, Organon, Pharmion, Pfizer, Roche Pharma, Sanofi-Aventis, ZLB Behring), Prof. Dr. S. Schellong (Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, LeoPharma, Sanofi-Aventis), Prof. Dr. C. Waydhas (AstraZeneca, Bayer Health Care, Sanofi-Aventis)

Die Erklärungen erfolgten anhand des auf der AWMF-Leitlinienseite verfügbaren Formblatts (www.awmf-leitlinien.de, Rubrik „Leitlinienwerkzeuge“, Stand 04/2009). Die unterschriebenen Formblätter liegen dem Leitliniensekretariat vor.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© **AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.**
Autorisiert für elektronische Publikation: **AWMF online**

Aktuelle PDF-Datei erzeugt: 14.07.2011