



| | |
|---|------------------|
| AWMF Leitlinien-Register Nr. 003/001 | Klasse S3 |
|---|------------------|

S3-Leitlinie

Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)

2. komplett überarbeitete Auflage,
Stand: 15.10.2015

Impressum

Autoren:

Prof. Dr. A. Encke, Prof. Dr. S. Haas, Prof. Dr. I. Kopp

Prof. Dr. H.-H. Abholz

Prof. Dr. C. Bode

Prof. Dr. F. Bootz

Prof. Dr. H. C. Diener

Dr. S. Eggeling

Dr. M. Eikermann

Dr. H. Gerlach

Prof. Dr. W. Gogarten

Prof. Dr. A. Greinacher

Prof. Dr. V. Hach-Wunderle

Prof. Dr. H. Heidrich

Prof. Dr. U. Kneser

Prof. Dr. R. Krauspe

Dr. C.M. Krüger

Prof. Dr. P. Kujath

Prof. Dr. J. Kussmann

Dipl. Ges.Ök. T. Mathes

Prof. Dr. E. Muhl

Prof. Dr. U. Nowak-Göttl

Dr. R. Pauschert

PD Dr. Ch. Protzel

Prof. Dr. E. Rabe

Prof. Dr. H. Riess

Prof. Dr. F.-C. Rieß

Prof. Dr. U. Rolle

Prof. Dr. S. Schellong

Prof. Dr. T. Schmitz-Rixen

Prof. Dr. K. Schwerdtfeger

Prof. Dr. E. Solomayer

Prof. Dr. M. Spannagl

Prof. Dr. K. Stürmer

Prof. Dr. L. Swoboda

RA Prof. Dr. Dr. K. Ulsenheimer

Dr. T. von Haussen

Prof. Dr. C. Waydhas

PD Dr. M. Weigl

Kontakt:

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

Karl-von-Frisch-Str. 1

35041 Marburg

e-mail: imwi@awmf.org

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass nur die unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html> enthaltenen Dokumente gültig sind.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen



Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften



Deutsche
Dermatologische
Gesellschaft



Deutsche Gesellschaft
der Plastischen,
Rekonstruktiven
und Ästhetischen
Chirurgen



Deutsche Gesellschaft
für Allgemein- und
Familienmedizin



Deutsche Gesellschaft
für Allgemein- und
Viszeralchirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Anästhesiologie
und Intensivmedizin



Deutsche Gesellschaft
für Angiologie



Deutsche Gesellschaft
für Chirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Gefäßschirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Gynäkologie und
Geburtshilfe



Deutsche Gesellschaft
für Hals-Nasen-
Ohren-Heilkunde,
Kopf- und
Halschirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Hämatologie und
Onkologie



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin



Deutsche Gesellschaft
für Kardiologie



Deutsche Gesellschaft
für Kinder- und
Jugendmedizin



Deutsche Gesellschaft
für Kinderchirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Neurochirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Neurologie



Deutsche Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische
Chirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Phlebologie



Deutsche Gesellschaft
für Physikalische
Medizin und
Rehabilitation



Deutsche Gesellschaft
für Thorax-, Herz- und
Gefäßschirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Thoraxchirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Unfallchirurgie



Deutsche Gesellschaft
für Urologie



Deutsche
Interdisziplinäre
Vereinigung für
Intensiv- und
Notfallmedizin



Gemeinschaft
Fachärztlicher
Berufsverbände



Gesellschaft für
Thrombose- und
Hämostaseforschung

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Impressum | 2 |
| Präambel | 7 |
| Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie..... | 7 |
| Ziele der Leitlinie..... | 8 |
| Die Leitlinie nimmt insbesondere zu folgenden Fragen Stellung: | 8 |
| 1 Methodik | 10 |
| Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen | 10 |
| Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege (Evidenzbasierung) | 12 |
| Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung | 17 |
| Planung der Evaluierung: Vorschläge für Qualitätsindikatoren | 18 |
| Externe Begutachtung und Verabschiedung..... | 19 |
| Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte | 19 |
| Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren..... | 20 |
| 2 Allgemeine Empfehlungen | 22 |
| 2.1 Notwendigkeit der VTE-Prophylaxe | 22 |
| 2.2 Bedeutung von Risikofaktoren | 24 |
| 2.3 Prinzipien der VTE-Prophylaxe | 27 |
| 2.3.1 Allgemeine Basismaßnahmen..... | 27 |
| 2.3.2 Labordiagnostik zur Risikoeinschätzung | 27 |
| 2.3.3 Einteilung in Risikogruppen | 28 |
| 2.3.4 Umfang der VTE-Prophylaxe nach Risikogruppen..... | 30 |
| 2.4 Physikalische Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe | 32 |
| 2.4.1 Physikalische Maßnahmen..... | 32 |
| 2.4.2 Vena-cava-Filter | 35 |
| 2.5 Medikamentöse VTE-Prophylaxe | 35 |
| 2.5.1 Arzneimittel zur medikamentösen VTE-Prophylaxe | 35 |
| 2.5.2 Heparine | 36 |
| 2.5.3 Danaparoid | 38 |
| 2.5.4 Pentasaccharid: Fondaparinux..... | 38 |
| 2.5.5 Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Faktor Xa-Inhibitoren | 39 |
| 2.5.6 Parenterale Thrombininhibitoren: Argatroban | 39 |
| 2.5.7 Orale Thrombininhibitoren: Dabigatranetexilat | 40 |
| 2.5.8 Vitamin K Antagonisten (Kumarine) | 40 |
| 2.6 Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen der medikamentösen VTE-Prophylaxe | 41 |
| 2.6.1 Blutungskomplikationen bei medikamentöser VTE-Prophylaxe | 41 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.6.2 | Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) | 42 |
| 2.6.3 | Osteoporose / Osteopenie..... | 44 |
| 2.7 | Beginn und Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe..... | 44 |
| 2.7.1 | Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe..... | 44 |
| 2.7.2 | Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe | 45 |
| 2.8 | Medikamentöse VTE-Prophylaxe und rückenmarknahe Anästhesie | 46 |
| 3 | Spezielle Empfehlungen | 49 |
| 3.1 | Operative Medizin | 49 |
| 3.1.1 | Eingriffe im Kopf- und Halsbereich | 49 |
| 3.1.2 | Neurochirurgische Eingriffe | 49 |
| 3.1.3 | Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe | 53 |
| 3.1.4 | Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich | 58 |
| 3.1.5 | Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität | 64 |
| 3.1.6 | Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität | 65 |
| 3.1.7 | Operationen und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen..... | 78 |
| 3.2 | Innere Medizin/Neurologie | 86 |
| 3.2.1 | Akute internistische Erkrankungen | 86 |
| 3.2.2 | Maligne Erkrankungen (nicht-operative Behandlung) | 87 |
| 3.2.3 | Schlaganfall | 90 |
| 3.3 | Intensivmedizin | 91 |
| 3.4 | Geburtshilfe und Gynäkologie..... | 95 |
| 3.4.1 | Geburtshilfe | 95 |
| 3.4.2 | Gynäkologische Eingriffe..... | 99 |
| 3.5 | Pädiatrie und Neonatologie..... | 102 |
| 3.5.1 | Operative Medizin..... | 103 |
| 3.5.2 | Innere Medizin | 104 |
| 3.6 | Urologie | 104 |
| 3.7 | Besonderheiten der VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin..... | 106 |
| 3.7.1 | Patienten, die aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen werden | 107 |
| 3.7.2 | Patienten, die akut erkranken, aber nicht stationär aufgenommen werden..... | 108 |
| 3.7.3 | Immobilisation ohne akute Erkrankung | 108 |
| 3.7.4 | Vorübergehende Immobilisierung nicht erkrankter Personen | 109 |
| 3.7.5 | Anwendungshinweise zur medikamentösen VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin | 109 |
| 3.8 | Aufklärung des Patienten zur VTE-Pophylaxe | 111 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 3.9 | Qualitätsziele und klinische Messgrößen (Qualitätsindikatoren)..... | 113 |
| 4 | Evidenztabelle zum speziellen Teil..... | 115 |
| 4.1 | Operative Medizin/Trauma..... | 115 |
| 4.1.1 | Eingriffe im Kopf- und Halsbereich | 115 |
| 4.1.2 | Neurochirurgische Eingriffe | 115 |
| 4.1.3 | Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe | 116 |
| 4.1.4 | Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich | 118 |
| 4.1.5 | Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität | 122 |
| 4.1.6 | Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität | 122 |
| 4.1.7 | Eingriffe und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen..... | 133 |
| 4.2 | Innere Medizin/Neurologie | 137 |
| 4.2.1 | Akute internistische Erkrankungen | 137 |
| 4.2.2 | Maligne Erkrankungen (nicht-operative Therapie) | 139 |
| 4.2.3 | Schlaganfall | 139 |
| 4.3 | Intensivmedizin | 140 |
| 4.4 | Geburtshilfe und Gynäkologie..... | 141 |
| 4.5 | Pädiatrie und Neonatologie..... | 143 |
| 4.6 | Urologie | 143 |
| 4.7 | Evidenztabelle Addendum 2010 zu Dabigatranetexilat und Rivaroxaban bei elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz | 145 |
| 4.8 | Evidenztabelle Aktualisierung 2015 | 146 |
| 5 | Anhang..... | 184 |
| 6 | Literatur..... | 186 |

Präambel

27 medizinische Fachgesellschaften und die Gemeinschaft Fachärztlicher Berufsverbände haben sich erneut zusammengefunden, um die „S3-Leitlinie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien“ zu aktualisieren. Der vorliegenden, aktualisierten S3-Leitlinie gingen Handlungsempfehlungen durch Expertengruppen (S1-Leitlinien, publiziert 1997), eine interdisziplinäre, konsensusbasierte Leitlinie (S2-Leitlinie, publiziert 2003) und die nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks für S3-Leitlinien vollständig auf der Basis systematischer Literaturrecherchen und -bewertungen überarbeitete evidenz- und konsensusbasierte S3-Leitlinie aus dem Jahr 2009, mit einem entsprechenden Addendum zur Berücksichtigung nicht-Vitamin-K-abhängiger oraler Antikoagulanzen (NOAK) aus dem Jahr 2010, voraus. Ziel war, evidenzbasierte und praxistaugliche Empfehlungen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) zu entwickeln.

Die Implementierung einer leitliniengerechten VTE-Prophylaxe ist in Deutschland bereits gut umgesetzt [1]. Notwendigkeit zur vollständigen Überprüfung und Aktualisierung der deutschen S3-Leitlinie ergab sich durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die Zulassung neuer Präparate und die Publikation aktualisierter internationaler Leitlinien, z.B. des American College of Chest Physicians (ACCP, 9th ed. 2012). Aktualisierungsbedarf ergab sich zudem in Hinblick auf den zusätzlichen Einsatz physikalischer Maßnahmen bei Patienten mit mittlerem und hohem VTE-Risiko und ihren Einsatz bei gleichzeitig bestehenden Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe sowie für die Versorgung von Patienten mit internistischen/neurologischen Erkrankungen mit mittlerem und/oder hohem VTE-Risiko.

Grundlage waren eine an ein externes, unabhängiges Institut in Auftrag gegebene systematische Recherche und methodische Bewertung zwischenzeitlich publizierter Studien, Beratungen innerhalb der Steuergruppe und zwei Konsensuskonferenzen der gesamten Leitliniengruppe.

Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Die Leitlinie besteht aus folgenden Dokumenten:

- **Langversion** mit Empfehlungstexten und der diesen zugrunde liegenden wissenschaftlichen Evidenz sowie Hintergrundinformationen
- **Leitlinienreport** mit ergänzenden Angaben zur Methodik
- **Kurzversion** mit den wichtigsten Empfehlungen und Tabellen

Alle Dokumente zur Leitlinie sind im Internet frei verfügbar (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>).

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten jeglichen Alters der operativen und nicht-operativen 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 Thrombose oder Lungenembolie bereits eingetreten ist, sowie für Fragen des therapeutischen Einsatzes von Antikoagulanzen und des perioperativen Managements von chronisch antikoagulierten Patienten (z.B. Schlaganfallprophylaxe beim Vorhofflimmern). Auch die Frage zum Management von Patienten mit dualer Plättchenhemmung wird nicht angesprochen. Ausnahmen sind Empfehlungen zum Einhalten von Zeitintervallen für Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmer vor und nach einer rückenmarknahen Punktion oder Katheterentfernung, die einem Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) entnommen wurden. 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. Auch werden in dieser Leitlinie diagnostische Maßnahmen in Hinblick auf möglicherweise genetisch bedingte Gerinnungsstörungen/Thrombophilien nicht adressiert.

Zum Adressatenkreis der Leitlinie gehören alle in konservativen und operativen Fachgebieten tätigen Ärzte im ambulanten und stationären Versorgungsbereich sowie 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 und andere Nebenwirkungen). 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 VTE-Risikofaktoren sind relevant im Hinblick auf die Notwendigkeit prophylaktischer Maßnahmen?
- Ist vor Indikationsstellung zu einer medikamentösen VTE-Prophylaxe eine labor-analytische 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 und medikamentöse Maßnahmen der VTE-Prophylaxe?
- Über welchen Zeitraum sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden?
- Wie ist beim Verdacht 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

Grundlage der Leitlinienaktualisierung waren die im Regelwerk der AWMF [2] sowie im Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung von AWMF und ÄZQ (DELBI: www.delbi.de) formulierten Anforderungen für Leitlinien der Klasse S3. Der ausführliche Bericht zur methodischen Vorgehensweise der Entwicklung und Aktualisierung der S3-Leitlinie ist im **Leitlinienreport** dargelegt (siehe www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html).

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Organisation und Leitung der Leitlinienaktualisierung übernahmen:

- Prof. Dr. A. Encke (Koordinator)
- Prof. Dr. S. Haas (Koordinatorin)
- Prof. Dr. I. Kopp (Moderation, Methodische Begleitung, Leitliniensekretariat)
- Dr. M. Eikermann (Methodische Begleitung, Evidenzrecherche und -bewertung)
- Dipl. Ges.Ök. T. Mathes (Method. 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 bereits bei der Entwicklung der S3-Leitlinie 2009/2010 beteiligten und mitherausgebenden Fachgesellschaften und Organisationen angesprochen, zwei wurden neu hinzugezogen.

Zur Beratung in juristischen Fragen wurde Prof. Dr. Dr. K. Ulsenheimer, München, als externer Experte in die Leitliniengruppe berufen. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft übernahm die externe Begutachtung und mandatierte hierfür Prof. Dr. A. Greinacher, Greifswald.

Zur Überarbeitung des Kapitels Qualitätsindikatoren wurde Dr. M. Nothacker MPH, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, als Methodikerin hinzugezogen.

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

Tabelle I: Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Liste der beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen sowie ihrer für die Leitlinie nominierten Experten

| Beteiligte Fachgesellschaften / Organisationen | Vertreter / Experte |
|---|---|
| AWMF (Koordination, Moderation) | Prof.Dr. A. Encke Prof. Dr. S. Haas Prof. Dr. I. Kopp |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (externe Begutachtung) | Prof. Dr. A. Greinacher |
| Deutsche Dermatologische Gesellschaft | Prof. Dr. E. Rabe |
| Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen | Prof. Dr. U. Kneser |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin | Prof. Dr. H.-H. Abholz |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie | Prof. Dr. P. Kujath |
| Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin | Prof. Dr. W. Gogarten |
| Deutsche Gesellschaft für Angiologie | Prof. Dr. S. Schellong |
| Deutsche Gesellschaft für Chirurgie | Dr. C.M.Krüger |
| Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie | Prof. Dr. T. Schmitz-Rixen N.N. |
| Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe | Prof. Dr. E. Solomayer |
| Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie | Prof. Dr. F. Bootz |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie | Prof. Dr. H. Riess |
| Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin | Prof. Dr. V. Hach-Wunderle |
| Deutsche Gesellschaft für Kardiologie | Prof. Dr. C. Bode |
| Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin | Prof. Dr. U. Nowak-Göttl |
| Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie | Prof. Dr. U. Rolle |
| Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie | Dr. T. von Haussen |
| Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie | Prof Dr. K. Schwerdtfeger |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie | Prof. Dr. H. C. Diener |
| Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie | Prof. Dr. R. Krauspe Dr. R. Pauschert |
| Deutsche Gesellschaft für Phlebologie | Dr. H. Gerlach |
| Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation | PD Dr. M Weigl |
| Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie | Prof. Dr. F.-C. Rieß |
| Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie | Prof. Dr. L. Swoboda Dr. S. Eggeling |
| Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie | Prof. Dr. C. Waydhas Prof. Dr. K. Stürmer |
| Deutsche Gesellschaft für Urologie | PD Dr. Ch. Protzel |
| Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin | Prof. Dr. E. Muhl |
| Gemeinschaft Fachärztlicher Berufsverbände | Prof. Dr. J. Kussmann |
| Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung | Prof. Dr. M. Spannagl |
| Juristische Beratung | RA Prof. Dr. Dr. K. Ulsenheimer |
| Methodiker (Literaturrecherche und -Bewertung, Qualitätsindikatoren) | Dr. M. Eikermann Dipl. Ges.Ök. T. Mathes Dr. M. Nothacker MPH |

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege (Evidenzbasierung)

Nach den AWMF-Vorgaben für eine S3-Leitlinie wurden bereits für die **Entwicklung der S3-Leitlinie (publiziert 2009)** klinische Fragestellungen und Suchbegriffe mit der Leitliniengruppe konsentiert. Auf der Grundlage dieser Fragestellungen wurden gezielte Literaturrecherchen und -bewertungen durchgeführt. Die Recherche nach Primärliteratur erfolgte in Medline (via PubMed) bis zum Stand vom 09. Januar 2008. Eine zeitliche Einschränkung in die Vergangenheit wurde nicht vorgenommen, so dass die dort erfassten Literaturquellen komplett gesichtet wurden. Zu Therapiefragen wurden primär randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Zu nicht-therapeutischen Fragen (z.B. Risikofaktoren, diagnostische Verfahren) wurde auch auf vergleichende Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien zurückgegriffen.

Zur **Bewertung** der RCTs wurden die von Jadad [3] vorgeschlagenen Kriterien herangezogen: a) Enthält die Studie eine adäquate Beschreibung einer verdeckten Zuordnung zu den Studienarmen (Geheimhaltung der randomisierten Zuteilungsfolge, "concealment of allocation")? b) Ist die Studie hinsichtlich der wesentlichen Endpunkte verblindet („blinding“)? 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 Studienabbrecher zwischen beiden Gruppen signifikant unterschied, wurde diese Studie bezüglich des ITT-Prinzips als negativ bewertet. Die Ergebnisse der Bewertung wurden in **Evidenztabelle**n zusammengefasst. Die Ergebnisse für die Kriterien Randomisation, Verblindung und ITT-Analyse sind durch Plus- oder Minuszeichen dargestellt. So steht beispielsweise das Kürzel RCT+++ für eine in allen drei Kriterien gute Studie (RCT von hoher Qualität).

In der Bewertung der Studienergebnisse wurden die Endpunkte (outcomes) in der Reihenfolge Mortalität, Lungenembolie, Blutung und TVT betrachtet. Einschränkend ist anzumerken, dass in der Mehrzahl der Studien keine genauen Angaben hinsichtlich der Definition des primären Endpunkts vorlagen [4]. Soweit möglich und sinnvoll wurde bei der Erfassung von TVT zwischen symptomatischen und asymptomatischen Thrombosen unterschieden [5; 6]. In den Evidenztabelle

n wurde 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 [7]. Ebenso wurden reine Dosisfindungsstudien sowie Studien mit in

Deutschland bis Januar 2008 nicht zugelassenen Medikamenten ausgeschlossen (für die S3-Leitlinie 2009).

Zusätzlich erfolgte eine Recherche nach internationalen Leitlinien in der Datenbank des Guidelines International Network (www.g-i-n.net). Die klinischen Fragestellungen der Leitliniengruppe und die Inhalte und Ergebnisse der eigenen Primärliteraturrecherche wurden mit den Empfehlungen und Stellungnahmen von 12 ausgewählten Referenzleitlinien abgeglichen [8-19]. Zusätzlich erfolgten ausserdem eine Recherche nach und ein Abgleich mit systematischen Übersichtsarbeiten in der Cochrane Library [8; 9].

Am 25.03.2010 erfolgte eine Aktualisierungsrecherche in Medline (via PubMed) zur Bewertung zwischenzeitlich neu zugelassener Faktor Xa- und Thrombininhibitoren (Rivaroxaban, Dabigatranetexilat) im Rahmen eines **Addendum (publiziert 2010)**. Aus 173 Treffern wurden 13 RCT eingeschlossen [20-32], analog der beschriebenen Weise bewertet und 2 Evidenztabellen ergänzt. Zusätzlich wurden 2 Technologiebewertungen zu diesen Substanzen berücksichtigt [33; 34].

Für die vorliegende **Aktualisierung der S3-Leitlinie (publiziert 2015)** wurde eine systematische Recherche in MEDLINE (via PubMed) und Embase (via Embase) durchgeführt. Die Recherche wurde auf ein Publikationsdatum ab dem 01.01.2008 beschränkt und am 07.08.2013 durchgeführt. Es wurden insgesamt 3503 Treffer (dublettenbereinigt) in den Datenbanken erzielt. Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten mit Risiko für eine VTE auf Grund einer Erkrankung oder Intervention (Primärprophylaxe), Untersuchung zugelassener prophylaktischer Therapien, Studientyp RCT (mindestens Phase III, keine Subgruppenanalyse), sowie Mortalität, Venöse Thromboembolische Ereignisse (VTE), Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder Blutung als primärem Endpunkt, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert waren. Studien mit Substanzen, deren Entwicklung zum Zeitpunkt der Recherche bereits eingestellt worden war, wurden nicht eingeschlossen. 45 RCT erfüllten alle Einschlusskriterien und gingen in die Bewertung ein. Entsprechend wurden 11 Evidenztabellen ergänzt. Zusätzlich wurden Aktualisierungen der in der Leitlinienfassung von 2009 bereits berücksichtigten Leitlinien als Referenzen herangezogen (NICE 2010 [35], ACCP 2012 [36], ASCO 2013 [37], DGAI 2014 [38], RCOG 2015 [39]. Ferner wurden 2 neuere Technologie- bzw. Nutzenbewertungen zu Apixaban berücksichtigt [40; 41].

Zur **Bewertung** der RCTs wurde das Cochrane Risk of Bias Tool entsprechend der Anweisung der Cochrane Collaboration verwendet. Dies umfasst die Kriterien 1) adäquate Generierung der Randomisierungssequenz („random sequence generation“), 2) verdeckte Zuordnung („allocation concealment“), 3) Verblindung hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit der Teilnehmer („blinding of participants and personnel“), 4) Verblindung hinsichtlich der Erfassung der wesentlichen Endpunkte („blinding of outcome assessment“) 5) Ergebnisdarstellung in Hinblick auf drop-outs in den Gruppen und Analyseverfahren („incomplete outcome data“, 6) Hinweise auf selektive Berichterstattung bezüglich relevanter Endpunkte („selective reporting“)

und 7) Hinweise auf andere Quellen möglicher Verzerrungen der Studienergebnisse („other sources of Bias“), [42] Die Studienbewertung erfolgte streng nach Anweisung der Cochrane Collaboration [42].

Für die zusammenfassende Darstellung in den **Evidenztabelle**n werden neben den Kernmerkmalen jeder Studie (Patienten, Intervention, Kontrollintervention, Ergebnis) die hinsichtlich der 7 Kriterien auffälligen Bewertungen genannt. Hinsichtlich der Analyseverfahren und zur näheren Beleuchtung des Kriteriums „incomplete outcome data“ werden 4 Kollektive unterschieden: Intention-to-Treat Analyse (ITT, die Anzahl der analysierten Patienten entspricht exakt der Anzahl der randomisierten Patienten), Modified-ITT (Analyse aller Patienten, die mindestens 1x behandelt wurden; bei RCT, die chirurgisch behandelte Patienten betrachteten, mussten die Patienten zudem tatsächlich operiert worden sein), As-treated: (Therapiewechsler wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, ausgewertet), Per-Protocol (PP, Analysen, in denen Patienten auf Grund von jeglichen Protokollverletzung ausgeschlossen wurden. Falls in den Publikationen angegeben, wurde die Definition von Protokollabweichungen aufgeführt. Die Zahl der Studienabbrecher (Drop-outs) wird gesondert pro Gruppe (Studienarm) aufgeführt.

Tabelle II gibt eine Übersicht über alle zu den spezifischen Erkrankungen oder Operationen erstellten Evidenztabelle

Tabelle II: Übersicht über die Evidenztabelle zur VTE-Prophylaxe

| 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) | Aktualisierung 2015 |
|---|--|--|--|-------------------|--|--|---------------------|
| Operative Medizin / Trauma | | | | | | | |
| Eingriffe im Kopf-/Halsbereich | Evidenztabelle 1 | Evidenztabelle 2 | Evidenztabelle 3 | Evidenztabelle 4 | - | - | |
| Neurochirurgische Eingriffe | | | | | | | Evidenztabelle 77 |
| Herz-, thorax und gefäßchirurgische Eingriffe | Evidenztabelle 5 | - | Evidenztabelle 6 | Evidenztabelle 7 | - | Evidenztabelle 8 | |
| Eingriffe und Verletzungen an der oberen Extremität | - | - | - | - | - | - | |
| Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich | Evidenztabelle 9 | Evidenztabelle 10 | Evidenztabelle 11 Evidenztabelle 12 | Evidenztabelle 13 | Evidenztabelle 14 | Evidenztabelle 15 Evidenztabelle 16 | |
| Allgemein- und Viszeralchirurgie („General Surgery“) | | | | | | | Evidenztabelle 78 |
| Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen | Evidenztabelle 17 | Evidenztabelle 18 | Evidenztabelle 19 | Evidenztabelle 20 | Evidenztabelle 21 Evidenztabelle 22 Evidenztabelle 23 Evidenztabelle 75 | Evidenztabelle 24 Evidenztabelle 25 | Evidenztabelle 79 |
| Kniegelenkendoprothetik, kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien | Evidenztabelle 26 | Evidenztabelle 27 | Evidenztabelle 28 | Evidenztabelle 29 | Evidenztabelle 30 Evidenztabelle 76 | Evidenztabelle 31 | Evidenztabelle 80 |
| Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt | Evidenztabelle 32 | Evidenztabelle 33 | Evidenztabelle 34 | Evidenztabelle 35 | Evidenztabelle 36 Evidenztabelle 37 | Evidenztabelle 38 | |
| Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität | - | - | Evidenztabelle 39 | - | - | Evidenztabelle 40 | Evidenztabelle 81 |
| Immobilisation an der unteren Extremität | - | - | Evidenztabelle 41 | - | - | Evidenztabelle 42 | |
| Eingriffe an der Wirbelsäule | Evidenztabelle 43 | - | Evidenztabelle 44 | Evidenztabelle 45 | - | Evidenztabelle 46 | |

| 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) | Aktualisierung 2015 |
|--|--|--|--|------------------------------------|---|--|---------------------|
| Verletzungen der Wirbelsäule Polytrauma / Verbrennung | Evidenztable 47 Evidenztable 50 | - Evidenztable 51 | Evidenztable 48 Evidenztable 52 | Evidenztable 49 Evidenztable 53 | - - | - - | |
| Wirbelsäulenverletzungen | | | | | | | Evidenztable 82 |
| Innere Medizin / Neurologie | | | | | | | |
| Akute internistische Erkrankung | Evidenztable 54 | - | Evidenztable 55 | Evidenztable 56 | Evidenztable 57 | Evidenztable 58 | Evidenztable 83 |
| Tabelle Maligne Erkrankung | - | - | Evidenztable 59 | - | - | - | Evidenztable 84 |
| Schlaganfall / Lähmung | Evidenztable 60 | Evidenztable 61 | Evidenztable 62 | Evidenztable 63 | Evidenztable 64 Evidenztable 65 | - | Evidenztable 85 |
| Intensivmedizin | | | | | | | |
| | - | - | Evidenztable 66 | - | - | - | Evidenztable 86 |
| Geburtshilfe / Gynäkologie | | | | | | | |
| Geburtshilfe | - | - | - | - | - | - | |
| Gynäkologische Eingriffe | Evidenztable 67 | Evidenztable 68 | Evidenztable 69 | Evidenztable 70 | - | - | Evidenztable 87 |
| Kaiserschnitt | - | - | Evidenztable 71 | - | - | - | |
| Pädiatrie / Neonatologie | | | | | | | |
| | - | - | - | - | - | - | |
| Urologie | | | | | | | |
| | - | Evidenztable 72 | Evidenztable 73 Evidenztable 74 | - | - | - | |

Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung

Bei der Darstellung der Leitlinieninhalte wird zwischen Kernaussagen/Schlüsselempfehlungen (fett geschrieben, im Textkasten), deren Herleitung (Fließtext, Quellenangaben) und der Darstellung der Primärliteratur (Evidenztabellen) 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 III):

Tabelle III: Graduierung der Evidenz- und Empfehlungsstärke

| Studienqualität | Evidenzstärke | Empfehlung | Beschreibung | Symbol |
|---|--------------------------|-----------------|---------------------|--------|
| Systematische Übersichtsarbeit, mit oder ohne Metaanalyse oder RCT (Nutzen einer Therapie), Validierende Kohortenstudien (Testgüte diagnostischer Verfahren) von hoher Qualität | hoch | "soll" | Starke Empfehlung | ↑↑ |
| RCT bzw. Kohortenstudien von eingeschränkter Qualität | moderat | "sollte" | Empfehlung | ↑ |
| RCT bzw. Kohortenstudien von schlechter Qualität, alle anderen Studiendesigns | niedrig/ sehr niedrig | "kann" | Empfehlung offen | ↔ |

Zusätzlich zu den so graduierten Empfehlungen hat die Leitliniengruppe Empfehlungen zu Fragestellungen ausgesprochen, die nicht durch die systematische Literaturrecherche und -bewertung beantwortbar waren, die aber im Konsens der Experten „gute klinische Praxis“ reflektieren. Diese Empfehlungen sind ausgewiesen als **„Expertenkonsens“**.

Die Festlegung der Empfehlungsgrade erfolgte im Rahmen formaler Konsensusverfahren der Leitliniengruppe. Dabei wurden neben der Güte der zugrundeliegenden Evidenz auch folgende Kriterien explizit berücksichtigt [2; 43; 44]:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte (Outcomes) und Effektstärken
- Nutzen-Schaden-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe, Umsetzbarkeit in der Versorgungsrealität.

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 ein im Vergleich zur Evidenzstärke höherer oder niedrigerer Empfehlungsgrad ausgesprochen. Die jeweiligen Begründungen für solche Abweichungen sind dem Hintergrundtext zu den Empfehlungen zu entnehmen.

Für die Konsensfindung wurde die Technik des Nominalen Gruppenprozess eingesetzt (nach [45]).

Der Ablauf erfolgte in 6 Schritten:

- Stille Durchsicht des Leitlinienmanuskripts bzw. der vorgeschlagenen Empfehlungen);
- 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.

Alle 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, konnten die unterschiedlichen Positionen im Kapiteltext dargelegt werden.

Planung der Evaluierung: Vorschläge für Qualitätsindikatoren

Im Zuge der Entwicklung der S3-Leitlinie (2009) wurde eine Liste von Qualitätsindikatoren vorgeschlagen, die zur Evaluierung der Umsetzung der Leitlinie in Klinik und Praxis, von Auswirkungen der Leitlinienanwendung auf die Versorgungsqualität sowie zur Identifikation von Verbesserungspotentialen sowohl für die Patientenversorgung als auch für die Fortschreibung der Leitlinie dienen sollte. Ihre Erarbeitung erfolgte nach der sog. RAND/UCLA-Methode mit Konsentierung im Rahmen eines zweistufigen Delphiverfahrens [46]. Als Grundlage dienten Empfehlungen, die starken Konsens ($\geq 95\%$ Zustimmung) und einen hohen Empfehlungsgrad ($\uparrow\uparrow$) aufwiesen sowie internationale Quellen [47].

Für die vorliegende Aktualisierung der Leitlinie (publiziert 2015) wurden alle vorge-

schlagenen Qualitätsindikatoren durch zwei unabhängige Methodiker in Hinblick auf folgende Ausschlusskriterien begutachtet:

- A1: Es besteht kein relevantes Verbesserungspotenzial in der Versorgung
- A2: Eine (technische) Messbarkeit ist nicht gegeben
- A3: Andere (z.B. Dopplung des Qualitätsindikators aus 2 oder mehreren Empfehlungen)

Diese Ausschlusskriterien leiten sich aus zwei Grundvoraussetzungen für Qualitätsindikatoren ab, die im Bewertungsinstrument QUALIFY [48] mit „Relevanz“ (Verbesserung für die Gesundheitsversorgung) und „Klarheit der Definition“ (spezifische, eindeutige, potentiell messbare Formulierung) abgebildet sind. Die hiernach selektierten Indikatorvorschläge sind im Kapitel 3.9 aufgeführt und werden zum Einsatz in Pilotprojekten im Rahmen der externen, vergleichenden Qualitätssicherung und des internen Qualitätsmanagements empfohlen. Eine vollständige Überprüfung der methodischen Güte der hierzu als geeignet beurteilten QI kann erst erfolgen, wenn Daten aus einer Pilotanwendung vorliegen [48].

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die endgültige Abstimmung des Gesamtmanuskripts durch die Leitliniengruppe erfolgte in einem informellen, schriftlichen Umlaufverfahren. Der präfinale Leitlinienentwurf wurde der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur externen Begutachtung vorgelegt. Die Beschlussfassung über die Berücksichtigung begründeter Kommentare und Änderungsanträge erfolgte im Rahmen einer Telefonkonferenz des Organisationsteams. Im Falle von Zurückweisungen wurden entsprechende Begründungen dokumentiert. Abschliessend wurde die Leitlinie formal durch die Vorstände der mitherausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen verabschiedet und autorisiert.

Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Sämtliche Kosten für externe methodische Unterstützung (Literaturrecherche und -bewertung, Erstellung der Evidenztabelle, Unterstützung bei der Manuskripterstellung) sowie Mittel für die Planung und Durchführung der Konsensuskonferenzen (Saalmieten, Technik, Imbiss) und im Rahmen von Redaktionssitzungen angefallene Reisekosten wurden aus dem Leitlinienfond der AWMF finanziert. Über den Fond wurden alle Mittel durch die beteiligten Fachgesellschaften in unterschiedlicher Höhe bereitgestellt. Die im Rahmen des Konsensusverfahrens angefallenen Reisekosten für die Mandatsträger wurden durch die beteiligten Fachgesellschaften übernommen. Alle Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien erstattet.

Alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz legten potenzielle Interessenkonflikte schriftlich offen (siehe Leitlinienreport, Anhang) um der Gefahr von Verzerrungen entgegenzutreten. Die Interessenkonflikterklärungen wurden zu Beginn der Konsensustreffen in der Leitliniengruppe diskutiert. Teilnehmer, die hinsichtlich bestimmter Fragestellungen relevante Interessenkonflikte aufwiesen, enthielten sich bei der Abstimmung der betreffenden Empfehlungen der Stimme.

Dem Risiko von Verzerrungen der Leitlinieninhalte durch etwaige Interessenkonflikte wurde entgegengewirkt durch die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die Evidenzaufbereitung durch ein unabhängiges Institut, den Einsatz einer formalen Konsensustechnik mit unabhängiger Moderation sowie die externe Begutachtung.

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 2019 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.

Tabelle IV: Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|-----------------|---|--------------------|---|
| 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 | NOAK | Nicht-Vitamin-K abhängige orale Antikoagulantien (=DOAK, Direkte orale Antikoagulantien) |
| ASS | Acetylsalicylsäure | NPV | Negative predictive value (negativ prädiktiver Wert) |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften | ns | nicht signifikant |
| aXaU | anti-factor X-activated Units (anti-Faktor-Xa Einheiten) | OECD | Organisation for Economic Co-Operation and Development |
| Chir. | Chirurgie, chirurgisch | OP | Operation |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease | OR | Odds Ratio (Chancenverhältnis) |
| CVI | Chronische venöse Insuffizienz | Pat. | Patienten |
| DELBI | Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument | pleth | plethysmographisch |
| DHE | Dihydroergotamin | p.o. | per os |
| DOAK | Siehe NOAK | PPSB | Prothrombinkonzentrat; Blutprodukt, in dem die folgenden Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren konzentriert sind: Faktor II (Prothrombin), Faktor VII (Prokonvertin), Faktor X (Tuart-Prower-Faktor), Faktor IX (antihämophiler Faktor B) |
| duplex | duplexsonographisch | PPV | Positive predictive value (positiv prädiktiver Wert) |
| et al. | et alii (und andere) | pRCT | pseudorandomized controlled trial |
| ESC | European Society of Cardiology | RAND/ UCLA | Research and Development Corporation / University of California, Los Angeles |
| HIT | Heparin-induzierte Thrombozytopenie | RCOG | Royal College of Obstetricians and Gynaecologists |
| INR | International Normalized Ratio | RCT-studien | randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie), Plural: RCTs |
| IPD | Individuelle Patienten-Daten | RFUT | radio-fibrinogen uptake test (Radio-Fibrinogen-Aufnahme-Test) |
| IPK | Intermittierende pneumatische Kompression | RR | Relatives Risiko |
| ISS | Injury Severity Score | s.c. | subkutan |
| ITT | Intention-to-treat | Sens. | Sensitivität |
| IU | International Unit | SFAR | Société Française d'Anesthésie et de Réanimation |
| i.v. | intravenös | SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| k.A. | keine Angaben | sono | sonographisch (nicht näher spezifiziert) |
| KG | Krankengymnastik | Spez. | Spezifität |
| KI | Konfidenzintervall | Thx | Thorax |
| kompress | kompressionssonographisch | TVT | Tiefe Venenthrombose |
| LE | Lungenembolie | UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en) |
| LL | Leitlinie | UFH | Unfraktioniertes Heparin |
| MeSH | Medical Subject Heading | Visz. | Viszeral |
| MTPS | medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe | VKA | Vitamin K-Antagonisten |
| MW | Mittelwert | VTE | venöse Thromboembolie |
| NICE | National Institutes for Health and Clinical Excellence (England) | | |

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 V). Dies entspricht im Mittel 0,1% und variiert in Abhängigkeit von Definition, Alters- und Geschlechtsverteilung, ethnischer Zugehörigkeit und dem Vorhandensein variabler Risikofaktoren.

Tabelle V: Inzidenz von symptomatischen tiefen Venenthrombosen in der Allgemeinbevölkerung

| Autor, Jahr | Studienkollektiv | Studiendesign | Ergebnis |
|-------------------------------|---|---|---|
| Glynn et al., 2007 [49] | 39876 Frauen (>45 J.) | Randomisierte, kontrollierte Studie | Jährliche TVT/LE-Rate gesamt 0,12% |
| Naess et al., 2007 [50] | 94194 erwachsene Norweger | Populationsbasierte, retrospektive Kohortenstudie | Jährliche TVT-Rate gesamt 0,093%, jährliche LE-Rate gesamt 0,050%, |
| White et al., 2005 [51] | 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 [52] | 342000 erwachsene Franzosen | Populationsbasierte, retrospektive Kohortenstudie | Jährliche TVT/LE-Rate gesamt 0,124% |
| Silverstein et al., 1998 [53] | 106470 erwachsene Amerikaner, Zeitraum 1966 bis 1990 | Populationsbasierte, retrospektive Kohortenstudie | Jährliche standardisierte TVT/LE-Rate gesamt 0,117% |
| Nordström et al., 1992 [54] | 366 Schweden, Zeitraum 1987 | Populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie | TVT-Rate gesamt 0,16% |
| Anderson et al., 1991 [55] | 379953 Amerikaner (Massachusetts), Zeitraum 1985 bis 1986 | Populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie | Jährliche TVT/LE-Rate gesamt 0,107% |

Dieser Basisinzidenz in der Normalbevölkerung stehen deutlich höhere TVT-Raten bei Krankenhauspatienten gegenüber [56]. Hierbei variiert die Häufigkeit extrem. In Tabelle VI sind die mit einem objektiven Diagnoseverfahren (z.B. Radiofibrinogentest, Phlebographie) ermittelten Thrombosehäufigkeiten für Patienten der Inneren Medizin, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Urologie, Gynäkologie und der Unfall- und orthopädischen Chirurgie ohne VTE-Prophylaxe dargestellt.

Tabelle VI: Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen (Gesamtraten symptomatischer und asymptomatischer) in der operativen und konservativen Medizin ohne Prophylaxe (nach ACCP 2004 [8], ACCP 2008 [11])

| 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% |

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 VI: Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen (Gesamtraten symptomatischer und asymptomatischer) in der operativen und konservativen Medizin ohne Prophylaxe (nach ACCP 2004 [8], ACCP 2008 [11])). 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-schmerzhaft 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 asymptomatische 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 (z.B. strikte Bettlägerigkeit, Ruhigstellung von Gelenken der unteren Extremität im Hartverband, akute Paresen) 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 VII.

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 werden.

Tabelle VII: Dispositionelle Risikofaktoren, geordnet nach relativer Bedeutung

| Risikofaktor | Relative Bedeutung | Studien an konservativen Patienten | Studien an chirurgischen Patienten | Studien an Allgemeinbevölkerung |
|---|---------------------------------------|---|------------------------------------|---------------------------------|
| Frühere TVT/LE | hoch | [19; 57-59] | [60-62] | [63; 64] |
| Thrombophile Hämostasedefekte** | artspezifisch gering bis hoch | [65-67] | [64; 68-70] | [64; 67; 71-77] |
| Maligne Erkrankung*** | mittel bis hoch* | [58; 65; 78-82] | [61; 83; 84] | [63; 79; 85; 86] |
| Höheres Lebensalter (über 60 J., Risikozunahme mit dem Alter) | mittel* | [57-59; 80] | [69; 84; 87-91] | [63; 85; 86] |
| VTE bei Verwandten 1. Grades | mittel | Kann als Hinweis auf thrombophile Hämostasedefekte anamnestisch hilfreich sein [92-96]. | | |
| Chronische Herzinsuffizienz, Z.n. Herzinfarkt*** | mittel* | [58; 59; 79; 80] | [62; 84; 97] | [62; 79; 85; 86; 98; 99] |
| Übergewicht (BMI >30 kg/m ²) | mittel* | [67; 100; 101] | [60; 69; 89; 101-104] | [64; 100; 105-109] |
| Akute Infektionen/ entzündliche Erkrankungen mit Immobilisation*** | mittel* | [57] | [97] | - |
| Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen (zur Kontrazeption, in der Postmenopause, zur Tumorbehandlung) | substanzspezifisch gering bis hoch | [67; 100] | [110] | [64; 67; 100; 108-113] |
| Schwangerschaft und Postpartalperiode | gering | [81] | - | [99; 114] |
| Nephrotisches Syndrom | gering | [115] [116; 117] | [115] | - |
| Stark ausgeprägte Varikosis | gering | [59; 81; 118] | [62; 84; 119; 120] | [63; 86] |
| <p>Für die mit * gekennzeichneten Assoziationen ließen sich stetige Risikowirkungsbeziehungen ermitteln.</p> <p>** z.B. Antiphospholipidsyndrom, Antithrombin-, Protein-C oder -S Mangel, APC-Resistenz / Faktor-V-Leiden-Mutation, thrombophiler Prothrombinpolymorphismus, u.a.</p> <p>*** Diese dispositionellen Risikofaktoren können auch als expositionelle Risikofaktoren auftreten bzw. angesehen werden.</p> | | | | |

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 [121; 122]. Etwas weniger stark erhöhte Risiken ließen sich für den thrombophilen Prothrombinpolymorphismus (speziell G20210A) und die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation nachweisen [123], 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 [124]. Dort wird auch begründet, warum ein routinemäßiges Screening aller

Patienten auf thrombophile Hämostasedefekte nicht sinnvoll ist.

Nikotinabusus wurde in einigen Studien als Risikofaktor beschrieben [79; 111; 125-132], kann aber insgesamt wohl nicht als relevantes Risiko angesehen werden [69; 103; 133]. Auch zum Einfluss des Geschlechts gibt es widersprüchliche Studienergebnisse [58; 84; 85; 89], 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 VII dargestellten dispositionellen Risikofaktoren sind für die individuelle Einschätzung des VTE-Risikos der Schwangeren und der sich daraus ableitenden Prophylaxe von großer Bedeutung [118; 134]. Die individuelle Risikokonstellation für die Schwangere kann sich bei mehreren (> 2) Niedrigrisikofaktoren [19] 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 [130; 135] (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 Anti-konzeption als risikoerhöhend für das Auftreten einer Thrombose in der Schwangerschaft gewertet werden sollte und somit in dieser Situation eine Prophylaxe erfolgen soll. 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. ↑

(Expertenkonsens)

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 [9]).

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 (z.B. D-Dimere) erhöhen nicht die Prädiktivität von postoperativen venösen Thromboembolien. Sie sollen daher zur Risikostratifizierung nicht eingesetzt werden. ↑↑

(Expertenkonsens)

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 venösen Thrombosen bestehen [136], 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 im Hinblick auf die postoperative Entstehung einer VTE untersuchten [137-142]. 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 [138; 143-145].

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. ↑↑

(Expertenkonsens)

In der klinischen Routine wird das individuelle Gesamt-Risiko für eine VTE in der Regel den Kategorien niedriges, mittleres oder hohes Risiko zugeordnet (Tabelle VIII). 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 [146]. Sie wird auch von der SFAR-Leitliniengruppe empfohlen [10]. Beispiele für die Risikogruppeneinschätzung sind in Tabelle IX dargestellt.

Die 2004 von der ACCP-Leitliniengruppe vorübergehend eingeführte Einteilung in vier Gruppen stellt eine interessante Erweiterung dar [147], 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 [11].

Tabelle VIII: Risikogruppen und Häufigkeiten von VTE

| | Distale Beinvenenthrombose | Proximale Beinvenenthrombose | Tödliche Lungenembolie |
|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 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% |

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 [148; 149], 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 [127; 150-153]. Lediglich in einer großen Studie erwies sich eine computer-gestützte Risikostratifizierung als hilfreich [146]. Auch wenn in der letzten Version der amerikanischen ACCP Leitlinie die Verwen-

derung der Risikoscores von Rogers et al. [154] oder Caprini et al. [147] empfohlen wird, sieht die Leitliniengruppe keinen Anlass, die vorliegende AWMF S3-Leitlinie diesbezüglich zu ergänzen. Die mathematische Kalkulation des VTE Risikos führt zur Vorspiegelung einer Genauigkeit, die der individuellen klinischen Situation nicht immer gerecht wird und bisher nicht ausreichend prospektiv evaluiert worden ist. Die Verwendung derartiger Tools ist ein gutes Instrument für die klinische Ausbildung. Ihr Einsatz kann aber für die klinische Routine nicht generell gefordert werden.

Als Beispiel für die Risikostratifizierung in niedriges, mittleres und hohes VTE Risiko sind relevante Konstellationen expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren in Tabelle IX aufgeführt.

Tabelle IX: Beispielhafte Risikokategorien (abgeleitet nach ACCP 2004 [8])

| | 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 |

* 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. Auch bei operativen Eingriffen in der Schwangerschaft und postnatalen Periode soll eine risikoadaptierte VTE-Prophylaxe erfolgen (siehe Kapitel 2.2).

Im Gegensatz zu anderen, älteren Leitlinien (ACCP 2004 [8] und SIGN 2002 [9]) enthält Tabelle IX 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 (MTPS), intermittierende pneumatische Kompression (IPK))**
 - **Medikamentöse Maßnahmen**
- (Expertenkonsens)**

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

Sie können durch physikalische Maßnahmen ergänzt werden. ↔
(Expertenkonsens)

Bei Patienten mit **mittlerem** und **hohem** VTE-Risiko 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 [119; 155-159]. Auch beim Einsatz von physikalischen Methoden müssen eventuelle Kontraindikationen, wie z.B. arterielle Durchblutungsstörungen oder offene Wunden beachtet werden. Die Datenlage zum Einsatz von MTPS ist unsicher. Zudem ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe der Arbeitsdruck von MTPS zu gering, um beim mobilisierten Patienten eine adäquate venöse Blutflussbeschleunigung zu erreichen.

Bei Patienten mit **mittlerem** und **hohem** VTE-Risiko sollten neben einer medikamentösen Prophylaxe Basismaßnahmen eingesetzt werden. ↑

Zusätzlich können physikalische Maßnahmen angewendet werden. ↔
(Expertenkonsens)

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 [160-167]. 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 [167]. Mehrere ältere Studien haben den 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 allen Risikogruppen in gleicher Weise Anwendung finden und bereits früh begonnen werden. Die Anwendung der Basismaßnahmen kann durch spezifische Schwangerschaftsproblematiken eingeschränkt sein. In jeder Phase von Schwangerschaft und Wochenbett sollte auf eine ausreichende Hydrierung geachtet werden.

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 (Tabelle VII-Tabelle IX, siehe auch Tabelle XI und Tabelle XII 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 Kompression (IPK).

Zur Indikationsstellung wird auf die speziellen Empfehlungen in den einzelnen Fachgebieten verwiesen.

(Expertenkonsens)

Basismaßnahmen sowie physikalische Maßnahmen sollen 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. ↑

(Expertenkonsens)

Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe sollen physikalische Maßnahmen zur Anwendung kommen. ↑↑

(Expertenkonsens)

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

- Kritische Indikationsstellung immobilisierender Maßnahmen, insbesondere 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 gehören vor allem:

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

Die genannten physikalischen Maßnahmen gelten zwar als wirksame Grundlage einer VTE-Prophylaxe, jedoch ist nach einer Metaanalyse von Studien mit adäquater Verblindung [168] das VTE-Risiko bei Anwendung von physikalischen Maßnahmen

im Vergleich zu einer medikamentösen Prophylaxe mit Heparinen erhöht (RR 1,73; 95%CI 1,04-2,86). Daraus folgt, dass wann immer keine plausiblen Kontraindikationen vorliegen, einer medikamentösen Prophylaxe der Vorzug gegeben werden sollte. Zusätzliche Limitationen in der Anwendung physikalischer Maßnahmen ergeben sich durch Kontraindikationen (z.B. gleichzeitige PAVK), durch deren eingeschränkte Verfügbarkeit vor Ort, wegen umständlicher Handhabung oder wegen hoher Kosten. Andererseits sollten Patienten physikalische VTE-Prophylaxe-Maßnahmen erhalten, wenn eine indizierte medikamentöse Prophylaxe kontraindiziert ist. Das gilt z.B. für Patienten mit gleichzeitig erhöhtem Blutungsrisiko. Diese Empfehlung ist zwar nicht durch Studien untermauert, rechtfertigt sich aber durch das erhöhte VTE-Risiko dieser Patientengruppe [168].

In Deutschland ist eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH oder neuen oralen Antikoagulanzen so weitgehend implementiert, dass die Anwendung von MTPS in aller Regel nicht erforderlich erscheint. MTPS werden in dieser Leitlinie in der Regel nicht als alleinige Prophylaxemaßnahme empfohlen, sondern in Kombination mit medikamentösen Maßnahmen aufgeführt. Vor dem Hintergrund der zweifelhaften Evidenz für diese Kombination [169] wurden für beinahe alle Indikationsgebiete lediglich Kann-Empfehlungen (\Leftrightarrow) für MTPS konsentiert. Damit ist ausdrücklich gemeint, dass die Nicht-Anwendung von MTPS in den allermeisten Fällen explizit im Empfehlungs-Korridor dieser Leitlinie liegt. Unstrittig dagegen bleibt die Empfehlung zu Gunsten von physikalischen Massnahmen in all den Fällen, in denen bei mittlerem oder hohem VTE-Risiko eine eindeutige Kontraindikation gegen eine medikamentöse Prophylaxe besteht.

Diskutiert wird die Frage, ob sich die Länge der MTPS (wadenlang oder schenkel-lang) auf die Wirksamkeit bezüglich Verhütung von Thrombosen auswirkt. Die aktuellste Cochrane-Übersicht zu diesem Thema [170] zeigt, dass – bei insgesamt unbefriedigender Studienqualität – kein relevanter Unterschied besteht. Das bedeutet, dass allein aus Gründen der Praktikabilität in den wenigen Fällen, in denen MTPS zur Anwendung kommen, wadenlange Strümpfe bevorzugt werden können. Die erst kürzlich publizierte und deshalb in die Cochrane-Übersicht nicht eingeschlossene CLOTS-2-Studie, die bei Schlaganfall-Patienten eine Überlegenheit von schenkellangen gegenüber wadenlangen Strümpfen gezeigt hat, ist schwer zu interpretieren [171], insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass die in demselben Umfeld durchgeführte CLOTS-1-Studie keinen Vorteil von MTPS gleich welcher Länge erbrachte gegenüber der Nicht-Anwendung von MTPS [172].

Die **intermittierende pneumatische Kompression (IPK)** ersetzt die Arbeit der Wadenmuskelpumpe beim immobilien Patienten. Zur VTE-Prophylaxe werden Geräte mit 1 bis 3 Kammern verwendet. Nach Anlegen der Fuß- oder Beinmanschetten werden die Luftkammern mit einem Druck um 45 mmHg in definierten Zeitabständen automatisch aufgeblasen und wieder entleert. Als Kontraindikationen gelten die dekompensierte (Rechts-)Herzinsuffizienz, offene Wunden, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), ausgedehnte Entzündungsreaktionen (Phlebitis, Ery-

sipel), Traumen, Neuropathien und der schwere, nicht einstellbare Hypertonus. Die IPK ist eine wirksame Methode zur Thromboseprophylaxe. Die Datenlage ist deutlich besser als für MTPS, wie eine aktuelle Metaanalyse zeigt. Es konnten 70 Studien mit insgesamt über 16.000 Patienten berücksichtigt werden. Danach liegt das relative Risiko für das Auftreten von Beinvenenthrombosen für IPK bei 0,43 (95%CI 0,36-0,52) gegenüber 0,61 (95% CI 0,39-0,93) für MTPS. Für das Auftreten von Lungenembolien ergaben sich entsprechende Vergleichszahlen von 0,48 (95% CI 0,33-69) gegenüber 0,64 (95% CI 0,21 – 1,95). Die IPK ist gegenüber einer modernen pharmakologischen Prophylaxe gleich effektiv bei geringerem Blutungsrisiko von 0,41 (95% CI 0,25-0,65). Die Kombination von IPK mit medikamentöser Prophylaxe reduzierte gegenüber der alleinigen IPK das Risiko für TVT weiter auf 0,54 (95% CI 0,32-0,91) und für Lungenembolie auf 0,62 (95% CI 0,13-3,02). Für keinen der genannten Vergleiche fand sich ein Unterschied in der Mortalität [173]. Methodische Einwände fallen in der Meta-Analyse zur IPK wegen der großen Zahl an eingebrachten Studien und Patienten weniger ins Gewicht als bei der Metaanalyse zu den MTPS. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse werden bestätigt durch die darin nicht enthaltene, aktuelle CLOTS-3-Studie, in der IPK gegenüber keiner IPK bei über 2800 Patienten mit immobilisierendem Schlaganfall getestet wurde [174]. Das adjustierte relative Risiko für asymptomatische und symptomatische TVT betrug mit IPK 0,65 (95% CI 0,51-0,84). Die pharmakologische Prophylaxe war den Untersuchern in beiden Gruppen freigestellt; 31% der Patienten erhielten Heparin (17% in prophylaktischer und 14% in therapeutischer Dosierung) und 69% keine Antikoagulation.

Unterschiedliche Traditionen haben dazu geführt, dass die IPK in Deutschland eine weit geringere Verbreitung hat als z.B. in den USA. Die – nach Datenlage- zu rechtfertigende Bevorzugung der IPK gegenüber den MTPS hat in dieser Leitlinie dennoch keinen Niederschlag gefunden, da sie nicht in die Versorgungsrealität zu übersetzen wäre. Es erscheint jedoch sinnvoll, dass jedes Krankenhaus einige IPK-Geräte vorhält, um das Verfahren bei Patienten mit hohem VTE-Risiko und Kontraindikation gegen eine medikamentöse Prophylaxe zur Anwendung bringen zu können.

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 in einer prospektiven randomisierten Studie mit unilateraler Hüftgelenkoperation zusätzlich zur medikamentösen VTE-Prophylaxe getestet. In dieser 104 Patienten umfassenden Studie unterschied sich die Rate an postoperativen Perfusionsdefekten in der Lungenszintigraphie nicht signifikant in der behandelten (9,6%) im Vergleich zur unbehandelten Gruppe (15,4%) [175].

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

2.4.2 Vena-cava-Filter

Es gibt in der Regel keinen Einsatzbereich für Vena-cava-Filter mehr.

Die Datenlage zu Vena-cava-Filtern ist sehr dürftig [176-178]. Die Filter haben sich auch in der Therapie von VTE nicht bewährt: Eine randomisierte Studie zeigte mit 2 Auswertungszeitpunkten explizit die Nachteile einer Langzeitimplantation (Thrombosierung des Filters, Dislozierung etc.) [179; 180]. Der Einsatz ist dem absoluten Einzelfall vorbehalten, wenn überhaupt nur passager, sofern alle anderen Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe ausgeschöpft oder kontraindiziert sind.

2.5 Medikamentöse VTE-Prophylaxe

2.5.1 Arzneimittel zur medikamentösen VTE-Prophylaxe

Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe stehen Heparine, Fondaparinux, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) und Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung.

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

Kontraindikationen, fach- und substanzspezifische Besonderheiten sowie Fachinformationen sollen berücksichtigt werden. ↑↑

(Expertenkonsens)

ASS soll zur VTE-Prophylaxe nur in begründeten Einzelfällen eingesetzt werden. ↑↑

(Expertenkonsens)

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 [160] nur schwach wirksam. Da wirksamere Medikamente allgemein zur Verfügung stehen, rät die Leitliniengruppe von der Verwendung dieses Wirkstoffs zur VTE-Prophylaxe ab.

Beim Einsatz jeglicher Art von Antithrombotika zur VTE-Prophylaxe soll das Blutungsrisiko bedacht werden. Dies gilt insbesondere für den gleichzeitigen Einsatz von Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern, aber auch für die Kom-

bination einer medikamentösen VTE-Prophylaxe mit nicht steroidalen Antiphlogistika. Da für manche Patientengruppen die perioperative Fortführung einer thrombozytenfunktionshemmenden Medikation notwendig sein kann [181] wird in dieser Situation empfohlen, von der grundsätzlichen Möglichkeit, Antikoagulanzen zur VTE-Prophylaxe bei chirurgischen Patienten erst postoperativ anzuwenden, Gebrauch zu machen.

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

2.5.2 Heparine

Unfraktioniertes Heparin (UFH; HWZ ca. 2h) ist ein Gemisch aus Mukopolysacchariden unterschiedlicher Kettenlänge, das seine antikoagulatorische Wirkung überwiegend durch Potenzierung der Antithrombinwirkung gegenüber Thrombin und Faktor Xa entfaltet. UFH wird aus Schweinedarmmukosa gewonnen und aufgrund der Herkunft und Aufreinigung aus tierischem Material besteht ein Risiko einer Verschleppung von kontaminierenden Stoffen aus dem Ausgangsmaterial in das Endprodukt, wodurch unerwünschte Wirkungen ausgelöst werden können. UFH wird unabhängig von der Leber- oder Nierenfunktion eliminiert.

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 pauschalierten 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 Fragmentierungsverfahren aus UFH gewonnen und stellen keine einheitliche Substanzgruppe dar. Auch hier besteht ein 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, einem geringeren Nebenwirkungsrisiko, einer besseren Bioverfügbarkeit, und längeren Halbwertszeiten sowie ihrer guten Praktikabilität (einmal tägliche Verabreichung) bieten NMH Vorteile gegenüber UFH.

Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen NMH Präparate wurden in zulassungsrelevanten Studien geprüft und stehen in pauschalierten, vereinzelt auch gewichtsadaptierten Dosierungen zur VTE Prophylaxe für viele Patientenpopulationen zur Verfügung. 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 Redukti-

on 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 [94; 129; 182-184]. Die Meta-Analyse von Koch et al. [185] ergab eine tendenziell geringere TVT-Rate unter NMH (OR 0,83; 95% CI 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 wurde. In einer 2002 publizierten Systematischen Übersichtsarbeit (Cochrane-Review) zur VTE-Prophylaxe bei Oberschenkelhalsfrakturen wurde dagegen kein klarer Vorteil der NMH gefunden [186].

Unter den neueren Studien sticht die Arbeit von Haas et al. aufgrund der großen Fallzahl (n = 23078) besonders hervor [187]. 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 UFH- und NMH-Vergleichsstudien vor, wobei sich nach ischämischem Schlaganfall Hinweise auf eine überlegene Wirksamkeit von NMH bei vergleichbarem Blutungsrisiko [188] bzw. bei internistischen Patienten bei vergleichbarer Wirksamkeit ein vermindertes Blutungsrisiko für NMH ergeben hat [189; 190].

Insgesamt ist die Datenlage zum Vergleich von UFH und NMH heterogen. Eine Metaanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bei internistischen Patienten [163]. Dies resultiert aus Unterschieden zwischen den untersuchten Patientenpopulationen, der Verwendung unterschiedlicher NMH-Präparate und -Dosierungen, sowie verschiedenen Studiendesigns mit unterschiedlichen Endpunkten. Schließlich spielen im Alltag aber auch 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 Empfehlung 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 wesentlich seltener auftreten als unter UFH. Weitere, seltene unerwünschte Wirkungen sind unter anderem allergische Hautreaktionen, Transaminasenanstieg, Haarausfall. Deutlich stärker 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 eines der wirksamen Medikamente 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). Seltener unerwünschte Wirkungen von Danaparoid sind u.a.: allergische Hautreaktionen und Exazerbation bei Sulfid-Überempfindlichkeit (aufgrund des Natriumsulfidgehaltes).

2.5.4 Pentasaccharid: Fondaparinux

Fondaparinux (HWZ ca. 17-21 h lt. Fachinformationen) ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, das antithrombinvermittelt spezifisch Faktor Xa hemmt. In klinischen Studien zur venösen Thromboembolieprophylaxe (orthopädische Hochrisikochirurgie, große abdominelle Chirurgie, Innere Medizin) hat sich Fondaparinux in einmal täglicher Dosierung von 2,5mg 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) [132]. Hierbei handelte es sich um vorwiegend phlebographisch nachgewiesene, klinisch asymptotische 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 bei erhaltener Wirksamkeit nicht vermehrt auf.

Seltenerer unerwünschte Wirkungen von Fondaparinux sind unter anderem passagerer Transaminasenanstieg und allergische Hautreaktionen. Aufgrund der Seltenheit einer Assoziation mit einer immunvermittelten Thrombozytopenie [191] ist bei Verwendung dieses Medikamentes eine Thrombozytenzahlkontrolle nicht erforderlich [192].

2.5.5 Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Faktor Xa-Inhibitoren

Rivaroxaban

Rivaroxaban (HWZ 5 bis 13 h lt. Fachinformationen), ist ein kleinmolekularer, oral zu verabreichender direkter Faktor Xa Inhibitor, der seine Wirksamkeit ohne Kofaktoren entfaltet. Die Substanz wird sowohl hepatisch als auch renal eliminiert, woraus sich ein Kumulationsrisiko bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (bei Kreatinin-clearance 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. Die Metaanalyse dieser vier RCTs zeigt für den primären Wirksamkeitsendpunkt aus symptomatischer VTE und Tod nach zwei Wochen eine Odds Ratio von 0,44 (95%CI 0,23-0,79) bzw. am Ende der Medikationsperiode von 0,38 (0,22-0,62). Wobei sich zu beiden Zeitpunkten kein Unterschied in der Rate von schweren Blutungskomplikationen ergab [26]. Dabei wurde die medikamentöse Prophylaxe 6 bis 10 Stunden postoperativ begonnen und indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt.

Apixaban

Apixaban (HWZ im Mittel ca. 13 h lt. Fachinformationen), ist ein kleinmolekularer, oral zu verabreichender direkter Faktor Xa Inhibitor, der seine Wirksamkeit ohne Kofaktoren entfaltet. Die Substanz wird sowohl hepatisch als auch renal eliminiert, woraus sich ein *Kumulationsrisiko bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (bei Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) oder bei mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung* ableitet. Bei Gabe von 2 x 2,5 mg Apixaban tgl. zeigte sich in den europäischen Zulassungsstudien bei elektiver Knie- und Hüftgelenksendoprothetik im Vergleich zu Enoxaparin (40mg 1 x tgl.) bezüglich des primären Studienendpunktes (proximale TVT, LE und VTE-bedingte Mortalität) eine signifikante Überlegenheit mit einer Risikodifferenz von -0,8 % (95% CI -1,2- -0,3) bei vergleichbarer Rate an Blutungen [193]. Dabei wurde die medikamentöse Prophylaxe 12 bis 24 Stunden postoperativ begonnen und indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt.

2.5.6 Parenterale Thrombininhibitoren: Argatroban

Das Argatroban (HWZ ca. 50 min lt. Fachinformationen) ist ein direkter (d.h. ohne Vermittlung durch Antithrombin wirksamer) Thrombinhemmer, dessen antikoagulatorischer Effekt mittels der aPTT, Thrombinzeit (TT) oder Ecarin Cloting Time (ECT)

erfasst werden kann. Argatroban wurde in klinischen Studien zur Behandlung der HIT II erfolgreich geprüft. Aufgrund der fehlenden Kreuzreaktion mit HIT Typ II-Antikörpern kann diese Substanz als wirksames Medikament 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 eliminiert, dementsprechend besteht bei Leberfunktionsstörung *Kumulations- und damit Blutungsgefahr*.

2.5.7 Orale Thrombininhibitoren: Dabigatranetexilat

Dabigatran ist ein kleinmolekularer direkter Thrombinhemmer, der aus dem Prodrug Dabigatranetexilat nach oraler Einnahme entsteht. Die 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 (40mg 1x tg.)| bezüglich des primären Studienendpunktes (Gesamtrate an VTE und VTE-bedingte Mortalität) eine vergleichbare Wirksamkeit (Risikodifferenz -0.2% (95% CI -1.3% -0.9%) bei 220mg bzw. 0.5% (95% CI -0.6%-1,6%) bei 150mg) und Sicherheit (schwere Blutungen: Risikodifferenz -0.2% (95% CI -0,8% - 0,5%) bei 220mg bzw.-0.4% (95% CI -1,0%-0,2%) bei 150mg) [194]. Dabei wurde die medikamentöse Prophylaxe indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt. Die empfohlenene Dosis ab dem ersten postoperativen Tag beträgt 220 mg, bei Alter über 75 Jahren oder bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Niereninsuffizienz 150 mg täglich.

2.5.8 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 Hemmung der Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) mit entsprechender Erhöhung des INR Werts. 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 (Evidenztabelle 20). Die Ergebnisse belegen bei Vergleich von Heparinen zu VKA einen Vorteil der Heparinabgabe, allerdings auf Kosten von Blutungskomplikationen [165; 195]. In der Meta-Analyse von Roderick et al. fand sich eine um 64% reduzierte TVT-Rate gegenüber einer um 35% erhöhten Blutungsrate [165]. Im Vergleich zu NMH sind VKA bei Auswertung von 9 Studien bei chirurgischen Patientengruppen bei vergleichbarem Blutungsrisiko weniger wirksam als NMH (NICE 2007) [12]. 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 [196; 197]. Der INR-Zielkorridor liegt dabei zwischen 2,0 und 3,0. Es gibt jedoch keine klaren Angaben, wann und mit welcher Dosis von VKA postoperativ begonnen werden soll.

2.6 Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen der medikamentösen VTE-Prophylaxe

2.6.1 Blutungskomplikationen bei medikamentöser VTE-Prophylaxe

Beim Einsatz von Antikoagulanzen zur VTE-Prophylaxe soll das eingriffs- und patientenspezifische Blutungsrisiko bedacht werden. ↑↑

Bei Auswahl und Anwendung der Antikoagulanzen sollen die Nieren- und Leberfunktion berücksichtigt werden. ↑↑

(Expertenkonsens)

Auch bei der sachgerechten Anwendung von Antikoagulanzen zur venösen Thromboembolieprophylaxe ist insbesondere perioperativ mit einem vermehrten Auftreten meist leichter, selten aber auch schwererer Blutungskomplikationen zu rechnen (vgl. o.) [198; 199].

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 [200]) oder Komedikation mit Thrombozytenfunktionshemmern oder nicht steroidal Antiphlogistika.

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, Apixaban und Dabigatran durch kalibrierte Testverfahren und die von Vitamin-K- Antagonisten durch Messung des INR Werts.

Bei ernststen Blutungskomplikationen unter Gabe von Antikoagulanzen zur Prophylaxe ist – neben lokalen Maßnahmen zur Blutstillung – die Dosierung zu reduzieren, zu pausieren oder ganz abzusetzen. Bei Patienten mit schwerer Blutung und 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, Apixaban und Dabigatran sowie für parenterale sowie orale Thrombininhibitoren gibt es noch keine spezifischen Antagonisten. Allerdings kann auch hier PPSB versucht werden. Bei lebensbedrohlicher Antikoagulanzen induzierter 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, Apixaban sowie des Thrombininhibitors Dabigatranetexilat ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die Kumulationsgefahr mit erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen zu bedenken. Die meisten NMH, Dabigatranetexilat und Apixaban 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 empfohlen und bei akutem klinischem Verdacht auf HIT II Argatroban (siehe Kap. 2.6.2).

2.6.2 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

**Bei Heparinanwendung soll an das Risiko einer HIT II gedacht werden. ↑↑
(Expertenkonsens)**

Bei Verwendung von UFH sollte regelmäßig eine Kontrolle der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. ↑

**Bei Verwendung von NMH kann die Kontrolle in der Regel entfallen ↔
(Expertenkonsens)**

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/µl. 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 deutlich seltener als unter UFH beobachtet. Es wird eine Differenz in der Größe einer Zehnerpotenz vermutet, doch liegen keine ausreichend belastbaren Daten für die Inzidenz der HIT II unter verschiedenen Heparinen vor [201-204].

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 Heparinabgabe ist typisch. Dabei sind sehr niedrige Thrombozytenwerte < 20.000 /µl nicht typisch für HIT II und in der Regel durch andere Ursachen bedingt.

Nach den Empfehlungen einer früheren französischen, evidenzbasierten Leitlinie wurden 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) [10]. Nach der aktuellen amerikanischen Leitlinie wird eine schwache Empfehlung zur Kontrolle zwischen dem 5. und 14. Tag für Patienten mit einem vermuteten HIT-Risiko >1% gegeben, für Patienten mit einem vermuteten HIT-Risiko <1% eine schwache Empfehlung gegen eine Kontrolle [205]. Zur Häufigkeit der Kontrollen, bzw. den Intervallen besteht jedoch international kein Konsens, 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. Deshalb hat die Leitliniengruppe bei Verwendung von NMH von einer generellen Empfehlung zur Bestimmung der Thrombozytenzahl, insbesondere von der Festlegung bestimmter Zeitpunkte, Abstand genommen. Wird jedoch eine regelmäßige Bestimmung der Thrombozytenzahl bei chirurgischen Patienten mit prophylaktischer Heparinabgabe nach großen Operationen durchgeführt, so ist aufgrund des reaktiven, postoperativen Thrombozytenanstiegs der maximale Vorwert zur prozentualen Abschätzung des Ausmaßes des Thrombozytenzahlabfalls heranzuziehen. Bei Verlegung/Entlassung des Patienten sollte bei weiterhin erforderlicher Heparinabgabe dem nachbehandelnden Arzt der letzte Thrombozytenwert mitgeteilt werden, damit im Falle einer poststationär auftretenden Thrombozytopenie oder Thromboembolie eine möglicherweise zugrundeliegende HIT II frühzeitig erkannt

werden kann.

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

- Hinweise auf Thrombosen oder Embolien unter Heparinabgabe bestehen
- die Thrombozytenzahlen um mehr als 50% im Vergleich zum höchsten Wert ab Tag 5 der Heparinabgabe 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, nicht HIT Typ II auslösendes Antikoagulans ersetzt werden (vgl. ACCP-Leitlinien [8; 11; 205]. Hierbei ist im Weiteren 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 Kompressionssonographie 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.

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. ↑

(Expertenkonsens)

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 Wirk-

samkeit 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 zwischen Operationsende und der ersten Gabe von Fondaparinux beträgt 6 h. Das Intervall kann ohne Wirksamkeitsverlust auf bis zu 20 h ausgedehnt werden [206].

Bei traumatologischen oder nicht-chirurgischen Patienten sollte die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe zeitnah zum Auftreten des Thromboserisikos begonnen werden. Bei traumatologischen 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 VTE-Prophylaxe soll sich am Fortbestehen relevanter Risikofaktoren für venöse Thromboembolien orientieren. ↑↑

Bei Notwendigkeit der Fortführung der Prophylaxe soll der weiterbehandelnde Arzt darüber informiert und der Patient angehalten werden, sich zeitnah bei diesem vorzustellen, um eine lückenlose VTE-Prophylaxe sicherzustellen. ↑↑

(Expertenkonsens)

Heute werden Patienten auch mit fortbestehendem VTE-Risiko, z.B. postoperativ, nach Traumata oder mit eingeschränkter Mobilisation, oft früh aus der stationären Behandlung entlassen [207; 208]. Dementsprechend ist es sinnvoll, am Ende der stationären Behandlung für die poststationäre Phase (Rehabilitation oder ambulante Behandlung) eine erneute Risikoeinschätzung vorzunehmen und die Prophylaxemaßnahmen 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).

2.8 Medikamentöse VTE-Prophylaxe und rückenmarknahe Anästhesie

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

(Expertenkonsens)

Die rückenmarknahe Regionalanästhesie kann im Vergleich mit der Allgemeinanästhesie das Risiko lebensbedrohender Komplikationen senken [209; 210]. Insbesondere kommt es zu einer Reduktion von Atelektasen, Pneumonien, postoperativem Ileus, Vorhofflimmern, aber auch tiefen Beinvenenthrombosen.

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 [211-215]. 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 [214; 216; 217]. 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 [212; 214; 215; 218; 219]. In der Mehrzahl der Fälle bleiben auch bei einer frühzeitigen operativen Entlastung neurologische Schäden bis hin zur Querschnittslähmung zurück.

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 2014 [38]). Diese Zeitintervalle beruhen auf der Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen, wobei für die zur VTE-Prophylaxe verwendeten Dosierungen 2 Halbwertszeiten zugrunde gelegt werden. In den aktualisierten Empfehlungen wird erneut betont, dass die Zeitintervalle bei therapeutischer Dosierung von Antikoagulanzen oder bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) auf 4-5 Halbwertszeiten erhöht werden sollen, um dem höheren Blutungsrisiko Rechnung zu tragen [38]. Fallserien zeigen, dass epidurale Hämatome gehäuft bei Patienten auftreten, bei

denen die Empfehlungen der Fachgesellschaften nicht eingehalten werden [215] (Tabelle X):

Für den Einsatz von NOAK (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) bestehen bisher nur limitierte Erfahrungen in Kombination mit rückenmarknahen Anästhesieverfahren. Dies gilt insbesondere, wenn diese Substanzen in höherer Dosierung bei Patienten mit Vorhofflimmern oder zur Behandlung und Sekundärprävention venöser Thromboembolien eingesetzt werden. Bei Dabigatran wird empfohlen, bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatin Clearance von 30-50 ml/min. präoperativ bis zu 96 Stunden ohne eine überlappende Therapie mit Heparinen zu pausieren, für Apixaban und Rivaroxaban wird für diese Situation ein Zeitintervall von mindestens 48 Stunden angegeben [220]. Die von der DGAI in Abhängigkeit von der Nierenfunktion empfohlenen Zeitintervalle zwischen der letzten Einnahme von NOAK und einer rückenmarknahen Punktion liegen damit zum Teil oberhalb der Angaben in den Fachinformationen für die einzelnen Substanzen. Wird bei diesen Patienten gleichzeitig Aspirin verabreicht, so soll aufgrund des nicht abschätzbaren Blutungsrisikos auf ein rückenmarknahes Regionalanästhesieverfahren verzichtet werden. Bei anderen Substanzen wie den niedermolekularen Heparinen gilt, dass bei Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min) in Kombination mit Aspirin ein Zeitintervall von 4-5 Halbwertszeiten präoperativ eingehalten werden soll. Diese Empfehlungen gelten auch für Kathetermanipulationen oder das Entfernen eines Epiduralkatheters.

Tabelle X: Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarknaher Punktion bzw. Katheterentfernung modifiziert nach Waurick et al., 2014 [38]

| Substanz | Halbwertszeit | Vor Punktion/ Katheterentfernung | Nach Punktion/ Katheterentfernung |
|--|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| unfraktionierte Heparine (Prophylaxe) | 1,5-2h | 4h | 1h |
| Unfraktionierte Heparine (Therapie) | 2-3h | i.v. 4-6h s.c. 8-12h | 1h |
| Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe) | 4-6h* | 12h | 4h |
| Niedermolekulare Heparine (Therapie) | | 24h | 4h |
| Fondaparinux (1 x 2,5mg/d) | 15-20h* | 36-42h | 6-12h |
| Danaparoid (2 x 750I.E./d) | 22-24h* | 48h | 3-4h |
| Argatroban (Prophylaxe)** | 35-45min | 4h | 5-7h |
| Dabigatran (max. 1 x 150-220mg/d) | 14-17h* | 28-34h | 6h |
| Dabigatran (max. 2 x 150mg/d) *** | 14-17* | 56-85h | 6h |
| Rivaroxaban (1 x 10mg/d) | 11-13h ^(†) | 22-26h | 4-5,5h |
| Rivaroxaban (2 x | 11-13h ^(†) | 44-65 h | 4-5,5h |

| Substanz | Halbwertszeit | Vor Punktion/ Katheterentfernung | Nach Punktion/ Ka- theterentfernung |
|---|---|-------------------------------------|--|
| 15mg/d, 1 x 20mg/d)*** | | | |
| Apixaban (2 x 2,5mg/d) | 10-15h ^(*) | 26-30h | 5-7h |
| Apixaban (2 x 5mg/d)*** | 10-15h ^(*) | 40-75h | 5-7h |
| Vitamin-K-Antagonisten | Tage | INR < 1,4 | Nach Entfernung |
| Acetylsalicylsäure (100mg/d) | (biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten | Keine | Keine |
| Clopidogrel | (biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten | 7-10 Tage | Nach Entfernung |
| Prasugrel | (biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten | 7-10 Tage | 6h nach Entfernung |
| Ticagrelor | 7-8,5 h (CAVE: aktiver Metabolit 5 d) | 5 Tage | 6h nach Entfernung |
| Dipyridamol | 2-10 Tage? | Kontraindikation | 5-6h nach Entfernung |
| Cilostazol | 21h | 42h | 5h |
| * CAVE: Halbwertszeit wesentlich von der Nierenfunktion abhängig; ^(*) = mäßig, * = deutlich ** verlängertes Zeitintervall bei eingeschränkter Leberfunktion *** individuelle Risiko-Nutzenabwägung | | | |

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 (Evidenztabelle 1). Aufgrund des Fehlens aussagekräftiger RCTs sind primär Inzidenzstudien zu betrachten. Die LE-Rate betrug in mehreren Studien zwischen 0,03% und 0,14% [221-225]. 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 Tabelle VIII, und Tabelle IX 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 [226]. Bei Patienten mit einer manifesten Hypothyreose ist eher von einer Störung der primären Hämostase auszugehen [227]. 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. ↑↑

Abweichend von den Fachinformationen gibt es Hinweise in der wissenschaftlichen Literatur auf einen zusätzlichen Nutzen, aufgrund derer eine medikamentöse VTE-Prophylaxe nach neurochirurgischen Eingriffen angewendet werden kann. ↔

Die zur Verfügung stehenden Antikoagulanzen sind allerdings für diese Indikation nicht zugelassen.

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. ↑

(Expertenkonsens)

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 diese Patientengruppe angegebenen Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen (TVT) ohne prophylaktische Maßnahmen schwanken zwischen 15 und 45 % (Übersichten in [8; 228]). 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 [16]. Nach Kraniotomien wird die Häufigkeit mit 25% beziffert [229]. Bei Vorliegen von Hirntumoren werden in einzelnen Studien [230-232] 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 [228; 230-232]. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit einer Thromboembolieprophylaxe bei neurochirurgischen Patienten.

Mehrere Studien haben den Nutzen physikalischer Maßnahmen nachweisen können. Skillman und Mitarbeiter [233] 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 [234]. 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 ei-

ne randomisierte Studie mit 3 Armen durch [235], 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% ($p < 0,05$). In einer neueren kontrolliert-randomisierten Studie bei kraniotomierten Patienten oder Patienten mit spontanen intrakraniellen Blutungen konnten Sobieraj-Teague und Mitarbeiter [236] eine Senkung der Rate venöser Thrombosen von 18,7% auf 4% ($p=0,008$) durch den Einsatz einer an der Wade angebrachten, tragbaren Peristaltikpumpe (Unterschenkel-Venenpumpe) zeigen. Der Effekt ist ausgeprägter bei asymptomatischen Thrombosen. Ein Nachteil der Studie ist, dass weitere Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe nicht einheitlich angewandt wurden und die Studienarme sich hierin auch unterscheiden.

Collen und Mitarbeiter [237] fanden in ihrer Metaanalyse aus 30 Publikationen bei 7.779 Patienten, die einer neurochirurgischen Operation unterzogen wurden, dass IPK zu einer signifikanten Reduktion tiefer Venenthrombosen (RR 0,41, KI 0,21 – 0,78) führt. Ein Vergleich IPK versus MTPS ließ keinen signifikanten Unterschied erkennen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Salmaggi und Mitarbeiter [238] in ihrem systematischen Review an 1.932, hauptsächlich neuroonkologischen Patienten (MTPS vs. Placebo RR asymptomatischer TVT: 0,41 KI 0,17-0,99, RR IKP vs Placebo RR asymptomatischer TVT 0,24 KI 0,08-0,75)

Ein Nutzen für mechanische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe ist somit durch mehrere prospektive, randomisierte Studien und zwei Metaanalysen 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 liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Eine randomisierte Studie zeigt eine Reduktion der TVT von 35% bei unbehandelten Patienten auf 6% bei Gabe von unfraktioniertem Heparin (UFH) ($p < 0,01$) [239]. Der systematische Review von Salmaggi und Mitarbeiter [238] bezieht sich auf diese Publikation und kommt naturgemäß zum gleichen Ergebnis. In der Metaanalyse von Collen und Mitarbeiter [237] werden zwei weitere Studien berücksichtigt und es konnte keine signifikante Reduktion des Relativen Risikos einer TVT durch UFH gezeigt werden.

Zum Vergleich medikamentöse vs. mechanische Prophylaxe gibt es mehrere Studien, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Agnelli und Mitarbeiter [229] 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 [240] 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 [241] sehen für

alle TVT-Lokalisationen keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich von IPK und Enoxaparin (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. Beide Metaanalysen [237; 238], die größtenteils auf den gleichen Daten beruhen, kommen allerdings zu einem signifikanten Wirksamkeitsnachweis für NMH (Collen und Mitarbeiter: RR 0,60 KI 0,44-0,81, Salmaggi und Mitarbeiter; RR 0,57 KI 0,39-0,82)

Zwischen niedermolekularem Heparin und unfraktioniertem Heparin gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TVT-Häufigkeit [237; 238; 242; 243].

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 [244; 245] 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 [246]. Alle übrigen oben genannten Studien, bei denen postoperativ mit der Prophylaxe begonnen wurde, zeigten keine signifikante Differenz der intrakraniellen Blutungsrate. Untersuchungen zum optimalen Zeitpunkt nach dem operativen Eingriff, ab dem mit der Prophylaxe begonnen werden sollte, liegen bislang nicht vor. Eine signifikante Zunahme größerer Blutungsereignisse (auch außerhalb des ZNS) sind in der Metaanalyse von Salmaggi und Mitarbeitern [238] beim Vergleich UFH mit Placebo nicht (OR 0,93, KI 0,18-4,71) aufgefallen. Beim Vergleich UFH mit NMH gibt es einen Trend zu vermehrten Blutungen unter UFH (OR = 0.52; 95 % CI 0.10–2.60). Collen und Mitarbeiter [237] unterscheiden in ihrem Review zwischen Tod, intrakraniellen, größeren und kleineren Blutungsereignissen. Es zeichnet sich zwar ein Trend zu höheren Blutungskomplikationen bei Verwendung von Heparinen ab, eine signifikante Zunahme konnte allerdings nur für kleinere Blutungsereignisse im Vergleich NMH zu nichtpharmakologischen Maßnahmen gefunden werden (OR 2,06, KI 1,07-3,96).

Wie eine Umfrage in 34 deutschen neurochirurgischen Zentren ergab, wird bei 88 - 97% der Patienten, die einer Kraniotomie unterzogen werden, eine postoperative Prophylaxe durchgeführt [247]. 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% [235] bis 35% [229] 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. Bei der Anwendung müssen aber die Kriterien des so genannten „off label use“ berücksichtigt werden (siehe Kap. 3.8)

3.1.3 Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe

3.1.3.1 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 postoperative medikamentöse VTE-Prophylaxe mit UFH oder NMH erhalten. ↑↑

(Expertenkonsens)

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.

(Expertenkonsens)

Bei herzchirurgischen Patienten, die eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit UFH erhalten, soll eine regelmäßige (2-3 mal/Woche) Kontrolle der Thrombozytenzahlen erfolgen. ↑↑

(Expertenkonsens)

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, NICE 2010 [8; 12; 35]). Isolierte Untersuchungen zur Herzchirurgie und zur Thoraxchirurgie sind sehr spärlich und nicht aussagekräftig.

3.1.3.2 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 [248-251]. In den englischen, evidenzbasierten Leitlinien wird das VTE-Risiko in der Herzchirurgie ohne Prophylaxe auf 14% (95% CI 7-24%) geschätzt (NICE 2007, 2010 [12; 35]).

Thromboembolische Komplikationen nach Eingriffen mit und ohne Herz-Lungenmaschine waren in einer Beobachtungsstudie mit historischer Vergleichsgruppe vergleichbar [252].

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 [253]. 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 [254-258]. 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.

Bei elektiven Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine sollte eine präoperative Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin oder anderen neuen Antikoagulantien auf unfraktioniertes Heparin umgestellt werden.

Die postoperative medikamentöse VTE-Prophylaxe nach Eingriffen mit und ohne Herz-Lungen-Maschine wird mit Heparinpräparaten 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 individuellen Schwankung, besserer Bioverfügbarkeit und eines deutlich geringeren HIT II-Risikos [259].

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 [260] (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% [260]. 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 [261]. Die verfügbare Evidenz (Evidenztabelle 5 und folgende) beruht auf drei RCTs [262-264], die aufgrund der geringen Patientenzahl und mangelhaften Durchführungsqualität jedoch 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 [18]).

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 jedoch 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.

3.1.3.3 Thoraxchirurgie

Nur wenige Studien haben allein thoraxchirurgische Eingriffe untersucht (Cade et al. in Evidenztabelle 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) [265-268].

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

Nach einer Thorakotomie ist unabhängig vom durchgeführten Eingriff die Indikation zur VTE-Prophylaxe gegeben.

Hingegen besteht in der Video-assistierten thorakoskopischen Chirurgie (VATS = video-assisted thoracoscopic surgery) bei jüngeren Patienten aufgrund der schnelleren Mobilisierung nur ein geringes VTE-Risiko (Bsp.: diagnostische Thorakoskopie, unkomplizierte Pleurektomie beim Pneumothorax, endoskopische transthorakale Sympathektomie bei Hyperhidrosis). Eine medikamentöse Prophylaxe ist hier ohne zusätzliche patientenbedingte Risikofaktoren nicht erforderlich.

VATS-Eingriffe mit Lungenresektion oder bei anderen Indikationen (Bsp. Pleuraempyem, Mediastinaleingriffe, u.a.) sind als mittlere bzw. große thoraxchirurgische Operationen zu werten mit entsprechender Indikation zur VTE-Prophylaxe.

Zur Mediastinoskopie gibt es keine Daten. Hier besteht ebenfalls ohne zusätzliche patientenbedingte (dispositionelle) Risiken keine Notwendigkeit einer medikamentösen Prophylaxe.

3.1.3.4 Gefäßchirurgische Eingriffe

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

(Expertenkonsens)

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 untergeordneten 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 postoperative Kompressionstherapie des operierten Beins eingesetzt werden. ↑

(Expertenkonsens)

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.

Bei peripheren Gefäßrekonstruktionen liegen die TVT-Raten deutlich niedriger ([269]; siehe auch Evidenztabelle 6 und folgende), in einer prospektiven Untersuchung an Patienten mit infrainguinaler Revaskularisation sogar nur bei 2,8% [270].

Bei der Anwendung physikalischer Maßnahmen muss die Durchblutungssituation der Extremitäten, auch nach Revaskularisation, berücksichtigt werden. Sie sollten bei Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit nur nach Beurteilung der Perfusionparameter 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 Antikoagulanzen. Dies bedeutet ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Datenlage (Evidenztablelle 6 und folgende) erlaubt keine spezifischen, evidenzbasierten Aussagen zur Effektivität und Effizienz einer zusätzlichen VTE-Prophylaxe in dieser Situation.

Während eine Varikosis 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 [9]). Sie erfordern deshalb keine generelle medikamentöse Prophylaxe. In einer Beobachtungsstudie [271] 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% [272]. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. TVT oder LE 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.

(Expertenkonsens)

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

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

Zusätzlich können diese Patienten eine physikalische Prophylaxe (IPK/MTPS) erhalten. ↔

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

Alternativ kann Fondaparinux verwendet werden. ↔

Zusätzlich können diese Patienten eine physikalische Prophylaxe (IPK/MTPS) erhalten. ↔

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.

(Expertenkonsens)

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

(Expertenkonsens)

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 Wochen erhalten. ↑↑
(Expertenkonsens)

3.1.4.1 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 placebokontrollierten RCTs ist bekannt, dass die TVT-Rate nach großen abdominellen Eingriffen zwischen 15% und 40% liegt [273; 274]. Im Vergleich zu keiner Prophylaxe konnten in mehreren Meta-Analysen eindeutige Vorteile sowohl für die physikalische als auch für die medikamentöse Prophylaxe gesichert werden [94; 161; 162; 198; 273; 275; 276]. 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 (Evidenztable 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 [277; 278]. Die klinische Erfahrung zeigt, 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 [185; 198; 279]. Nach Publikation der Meta-Analyse von Mismetti et al. ist nur noch eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie publiziert worden [187]. 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 [279; 280].

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 [183]. 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. Eine VTE Prophylaxe mit Fondaparinux wird grundsätzlich postoperativ begonnen, jedoch gewinnt

der postoperative Prophylaxebeginn auch mit NMH angesichts der klinischer Erfahrungen in den USA und der zunehmenden Häufigkeit des Beginns der Hospitalisierung am Morgen des Operationstags auch in Deutschland größere Bedeutung.

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 [281]. 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 [282].

Bezüglich physikalischer Zusatzmaßnahmen liegen für die klinisch verbreitete Anwendung von MTPS keine belastbaren Studienergebnisse vor [168; 169]. Die Wirksamkeit der IPK wurde dagegen in Studien nachgewiesen und scheint den MTPS überlegen. Beide physikalischen Maßnahmen können zusätzlich angewandt werden. Aus klinischer Sicht gilt dies insbesondere für längere Operationszeiten und eine den venösen Rückfluß behindernde Lagerung des Patienten auf dem Operationstisch, insbesondere bei Tumoroperationen und bei laparoskopischen Eingriffen.

Zum Beginn der Prophylaxe und zur Notwendigkeit einer poststationär fortzuführen- den Prophylaxe siehe Kap. 2.7. Insbesondere Patienten mit onkologischen Eingriffen sollten eine prolongierte Prophylaxe erhalten (Evidenztabelle 15). Eine Meta-Analyse dieser drei verfügbaren Studien fand die VTE-Gesamtrate signifikant von 14% auf 6% reduziert [283]. 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 [153; 284]. Es liegt nur eine randomisierte Studie vor (Evidenztabelle 12). Einige Studien zeigen, dass die VTE-Inzidenz nach laparoskopischen Operationen niedriger als nach offenen Eingriffen ist [17; 285-287]. 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) [286; 287]. 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 in der Regel der Hochrisikogruppe zuzuordnen (ASCO 2007 [14]). Allerdings sollte auch bei onkologischen Eingriffen nach unterschiedlichen Risikokonstellationen differenziert werden. Bei kleineren onkologischen Eingriffen und weniger fortgeschrittenen

Tumoren kann die übliche Dauer der Prophylaxe von 7-10 Tagen als ausreichend angesehen werden. (ASCO 2013 [37])

Im Bereich der Bauchwand erfordern die Versorgung mittlerer und großer Bauchwand(narben)hernien und Reduktionsplastiken der Bauchdecke nach bariatrischer Chirurgie die gleiche VTE-Prophylaxe wie Eingriffe an den viszeralen Organen und Gefäßen. Diese Empfehlung basiert auf Expertenkonsens, gesonderte Studienergebnisse konnten nicht identifiziert werden.

3.1.4.2 Gefäßchirurgische Eingriffe im Bauch-Beckenbereich

Für Patienten mit gefäßchirurgischen Eingriffen an den Aorto-iliakal- sowie den Nieren- und Viszeralgefäßen 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 [10]). Ein laparoskopischer Zugang hat keinen Einfluss auf das VTE-Risiko.

3.1.4.3 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 eine medikamentöse VTE-Prophylaxe neben Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur) erhalten. ↑↑

Zusätzlich können diese Patientinnen eine physikalische Prophylaxe (IPK/MTPS) erhalten. ↔

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.

(Expertenkonsens)

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

Die medikamentöse Prophylaxe mit NMH kann bei Patientinnen mit elektiven Eingriffen am Vorabend der Operation oder postoperativ 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% [8; 15; 288].

Bei Anwendung medikamentöser und physikalischer Prophylaxemaßnahmen kann die Entwicklung einer tiefen Venenthrombose effektiv gesenkt werden [289]. Zwei randomisierte Studien und eine große retrospektive Studie zeigten, dass die Inzidenz der VTE 1-6,5% bei gynäkologischen onkologischen Patientinnen mit Prophylaxe beträgt [290-292]. 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 Ovariakarzinom). 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. [15].

Im Gegensatz zu Nordamerika wird die medikamentöse Thromboseprophylaxe in Europa üblicherweise präoperativ begonnen [293]. Amerikanische Erfahrungen haben aber gezeigt, dass die postoperative Gabe von NMH bezüglich einer VTE gegenüber der präoperativen Gabe ohne Nachteile ist.

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 [293].

3.1.4.4 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) VTE-Prophylaxe erfolgen. ↑
(Expertenkonsens)**

Nach Implantation von Schultergelenkprothesen kann bei Trauma, bei Karzinomerkrankungen oder bei älteren Patienten oder wenn zusätzlich dispositive Faktoren mit hohem Risiko vorliegen, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen. ↔

Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen nach Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität wurde bisher überwiegend retrospektiv untersucht.

Generell bestehen nach operativen Eingriffen an der Schulter und der oberen Extremität ein niedriges TVT-Risiko und ein niedriges Risiko für tödliche Lungenembolien.

Eine retrospektive Datenbankanalyse zeigte für Patienten nach Schultergelenkprothesen eine TVT-Inzidenz von 0,5% und eine Inzidenz von Lungenembolien von 0,23% [294]. In der Analyse einer Datenbank des britischen National Health Service (NHS) lag die Häufigkeit für eine TVT bei 0% und für eine Lungenembolie bei 0,2% [295]. Systematische Übersichtsarbeiten bestätigen diese Befunde [296; 297]. In ei-

ner weiteren retrospektiven Kohortenstudie mit 2574 eingeschlossenen Patienten lag die Inzidenz für eine TVT bei 0,51 (95% CI 0,23-0,78) und für eine Lungenembolie bei 0,54% (95% CI 0,26-0,83) [298]. Das Risiko für VTE war in dieser Untersuchung bei Arthroplastiken nach Trauma doppelt so hoch wie nach elektiven Eingriffen (1,7% vs. 0,8%, $p=0,055$). In anderen Studien wurden als Risikofaktoren neben einer Fraktur als Ursache für die Prothesenimplantation ein hohes Alter und eine gleichzeitige Karzinomkrankung identifiziert [294].

Die VTE-Inzidenz nach Operation von proximalen Humerusfrakturen wird mit 0,50% bis 0,65% angegeben [295; 296].

Nach Implantation von Ellenbogengelenkprothesen traten in retrospektiven Studien in 0,26 bzw. 0,29% der Fälle VTE auf [296; 299].

Die VTE-Inzidenz nach arthroskopischen Operationen an der Schulter wird in einer systematischen Übersichtsarbeit mit 0,038% (bei 92.440 Eingriffen) angegeben [296], in der Analyse der NHS-Datenbank noch niedriger ($<0,01\%$) [295].

Darüber hinaus liegen keine belastbaren Untersuchungen zum Nutzen, bzw. zu den Nebenwirkungen und Komplikationen von Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe vor. Eine Nutzen- Risikoabwägung bzgl. einer medikamentösen VTE-Prophylaxe ist somit nicht möglich.

Die Durchführung einer routinemäßigen VTE-Prophylaxe, 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

3.1.6.1 Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien

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

Bei elektiven Hüftgelenkersatzoperationen soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (NMH), Fondaparinux oder Nicht-Vitamin-K abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) erfolgen. ↑↑

Bei hüftgelenknahen Frakturen und Osteotomien soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH oder Fondaparinux erfolgen. ↑↑

Bei früher aufgetretener Heparinunverträglichkeit sollen bei elektiven Hüftgelenkersatzoperationen Fondaparinux oder NOAK, bei hüftgelenknahen Frakturen und Osteotomien Fondaparinux eingesetzt werden. ↑↑

Zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe können physikalische Maßnahmen - medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS), intermittierende pneumatische Kompression (IPK) - eingesetzt werden. ↔

Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe soll eine intermittierende pneumatische Kompression 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. ↑↑

Die Erstgabe von Apixaban soll 12-24 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 haben ohne VTE-Prophylaxe ein hohes VTE-Risiko (siehe Tabelle VIII in Abschnitt 2 dieser Leitlinie). Hierbei besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen elektiven und frakturbedingten Eingriffen [160]. Die Gesamtrate an Thrombosen liegt ohne prophylaktische Maßnahmen bei bis zu 60% [160; 162]. 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% [300].

Die Patienten dieser Gruppe sind grundsätzlich der Hochrisikogruppe zuzuordnen [8-10]. Daher ist eine weitere Stratifizierung anhand von Lebensalter, Komorbidität und anderen Risikofaktoren ohne Relevanz für die VTE-Prophylaxe.

Eine frühzeitige Operation bei Verletzungen, Frühmobilisation und Anleitung zur Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur gehören zu den Basismaßnahmen, die alle Patienten erhalten sollen. Medizinische Thromboseprophylaxerümpfe (MTPS) und intermittierende pneumatische Kompression gehören zu den physikalischen Maßnahmen der VTE-Prophylaxe (Evidenztabelle 17) (siehe Kapitel 2.4.1). Die Wirksamkeit von MTPS wurde in früheren Studien gesichert, jedoch ist die Evidenz für eine zusätzliche Reduktion venöser Thromboembolien bei einer sachgerechten medikamentösen Prophylaxe schwach. In einer japanischen Studie wurde an jeweils ca. 80 Patienten pro Gruppe eine 10-tägige Behandlung mit langen MTPS und 2 Tage IPK und der zusätzlich Gabe von entweder Fondaparinux, Enoxaparin oder Plazebo verglichen. Es bestanden keine Unterschiede zwischen den 3 Gruppen in Bezug auf VTE-oder Blutungskomplikationen. Bei der sehr kleinen Patientenzahl und dem unterschiedlichen ethnischen Hintergrund kann aktuell keine Konsequenz abgeleitet werden [301].

Es ist erwiesen, dass eine medikamentöse Prophylaxe wie auch eine physikalische Prophylaxe besser als keine Prophylaxe sind (Evidenztabelle 17 und Evidenztabelle 19) [160].

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 (Evidenztabelle 20) [185; 302] und der Inzidenz von HIT Typ II [201]. Deshalb werden UFH nicht mehr zur VTE-Prophylaxe empfohlen. Beim Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz, bei denen eine Kontraindikation für NMH, Fondaparinux und die nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien besteht, ist UFH eine geeignete medikamentöse VTE-Prophylaxe. Zu den spezifischen Risiken der VTE-Prophylaxe mit Heparinen, insbesondere aber UFH, gehört die Heparin induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II), eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahlen wird daher bei Verwendung von UFH in der zweiten Woche der Heparingabe empfohlen (siehe Kapitel 2.6.2).

Die oralen Vitamin-K-Antagonisten scheinen den NMH unterlegen zu sein, sowohl in Bezug auf die Thromboseraten als auch auf die Blutungskomplikationen (Evidenztabelle 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 [303]. Hierbei fand sich kein Unterschied in den TVT-Raten, aber ein Vorteil der NMH in Bezug auf Blutungskomplikationen (1,4% vs. 5,5%).

Vier RCTs verglichen Fondaparinux mit NMH (Evidenztabelle 22), wobei sich eine etwa auf die Hälfte reduzierte phlebographische VTE-Rate unter Fondaparinux nachweisen ließ [132]. Dieser Effekt war konsistent in den Studien unabhängig von der Endpunktdefinition nachweisbar [304]. 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 begonnenen Prophylaxe mit Dabigatranetexilat, Rivaroxaban oder Apixaban im Vergleich zu präoperativ begonnenem Enoxaparin belegt [23; 25; 29; 305].

Dabigatranetexilat erbrachte in der empfohlenen Dosierung (150 mg täglich) vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie 40 mg Enoxaparin (Evidenztabelle 75). In einer Metanalyse [306] waren die Verminderung des VTE-Risikos und das Blutungsrisiko statistisch gleich wie bei Enoxaparin. Die unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen für jüngere und ältere Patienten sowie für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind zu beachten, ebenso wie die halbe Tagesdosis und der zeitliche Abstand der ersten Gabe nach Ende der Operation. Der Einsatz von Dabigatranetexilat wurde auch in einem Technology Appraisal Report als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [33].

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 [29]. 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 (Evidenztabelle 76). Auch die symptomatischen Ereignisse traten unter Rivaroxaban vermindert auf. Die

Dosisempfehlung ist mit einmal täglich 10 mg für alle Patienten gleich. Der Einsatz von Rivaroxaban wurde auch in einem Technology Appraisal Report als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [34].

Für Apixaban (2-mal täglich 2,5mg) wurde in einer doppelblinden randomisierten Studie mit einer Gabe für 32 bis 38 Tage postoperativ im Vergleich zu Enoxaparin in Standarddosis eine vergleichbare Rate an Blutungskomplikationen (0,7 vs. 0,8%) beobachtet. [305]. Gleichzeitig war die Rate an Thromboembolischen Komplikationen für den zusammengesetzten Ergebnisparameter aus phlebografisch nachgewiesener TVT plus nicht-tödlicher Lungenembolie plus Tod während der Prophylaxephase für Apixaban signifikant niedriger (1,4 vs. 3,9%) ebenso wie die Summe aus proximaler TVT plus nicht-tödlicher Lungenembolie. Keine signifikanten Unterschiede wurden für die Rate an symptomatischer TVT und andere nicht zusammengefasste Ergebnisparameter festgestellt (siehe Lassen 2010 [305] und Evidenztabelle 79). Der Einsatz von Apixaban wurde auch in einem Technology Appraisal Report als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [40]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht für Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation einen Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Apixaban gegenüber Enoxaparin [41].

Da es keine direkten Vergleiche der oralen Antikoagulanzen untereinander oder mit Fondaparinux gibt, ist es kaum möglich, valide differenzierte Empfehlungen für den Einsatz der einen oder anderen Substanz zu geben. Andere Leitlinien [205; 307] empfehlen anhand der tendenziellen Unterschiede der Wirkungen und Nebenwirkungen der verschiedenen Substanzen im Vergleich zu Enoxaparin, bei Patienten mit einem individuell erhöhten Blutungsrisiko NMH, Dabigatran oder Apixaban und bei Patienten mit einem individuell erhöhten VTE-Risiko Rivaroxaban oder Apixaban zu verwenden. Die ACCP-Empfehlungen empfehlen aufgrund der wesentlich längeren Erfahrung in der Anwendung von NMH deren bevorzugten Einsatz im Vergleich zu den neueren Substanzen. Da die postulierten Unterschiede nicht durch einen direkten Vergleich sondern nur durch indirekte Evidenz zustande kommen, kann für eine solche differenzierende Behandlung keine Empfehlung ausgesprochen werden und die 5 Substanz(gruppen) sind als gleichwertig einsetzbar anzusehen.

Intermittierende pneumatische Kompressionsmaßnahmen (IPK, Fußpumpen) sind bei Kontraindikationen zur medikamentösen Prophylaxe (z.B. erhöhtes Blutungsrisiko) eine wirksame Alternative. Daten aus mehreren RCTs zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei medikamentöser Prophylaxe (Evidenztabelle 18, Evidenztabelle 79). 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 medi-

kamentösen Prophylaxe mit NMH im Vergleich zum postoperativen Beginn zu erkennen [308]. 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 [13; 309] (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 [310] (s. Kapitel 2.7.2). Bei prolongierter Prophylaxe mit NMH oder Fondaparinux (über den 11. Tag hinaus) lassen sich phlebographisch nachgewiesene und auch symptomatische VTE reduzieren (RR 0,41 bzw. 0,36). Für Rivaroxaban konnte durch die prolongierte Gabe (im Vergleich zu Placebo) die aggregierte Komplikationsrate (phlebographisch nachgewiesene TVT, nicht-tödliche Lungenembolie und Gesamtsterblichkeit während der Behandlung) von 9,3 auf 2,0% signifikant reduziert werden, ohne dass es zu vermehrten Blutungskomplikationen gekommen wäre [29]. Gleiches gilt für Dabigatran und Apixaban bei Vergleich der prolongierten Gabe gegen die prolongierte Gabe von Enoxaparin [305; 311] (siehe Evidenztabelle 25 und Evidenztabelle 79).

Anderson et al [312] verglichen eine prolongierte medikamentöse Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS) einmal 81mg vs. Dalteparin einmal 5000IE vom 10. bis 38. Tag nach Operation bei elektivem Hüftgelenkersatz. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied (0,3% für ASS vs. 1,3% für Dalteparin, $p=0,22$) zwischen beiden Gruppen. Die Aussagekraft der Studie ist jedoch sehr unsicher, da die avisierte Patientenzahl aufgrund von Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung nicht erreicht werden konnte und vorzeitig abgebrochen wurde. Deshalb kann eine prolongierte Fortführung der medikamentösen Prophylaxe mit ASS statt z.B. NMH nicht empfohlen werden.

Innerhalb des empfohlenen Zeitraums ist eine erneute Prüfung der Indikation zur prolongierten VTE-Prophylaxe durch Studien ebenso wenig belegt wie eine Dosisreduzierung.

3.1.6.2 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. ↑↑

Bei elektiven Kniegelenkersatzoperationen soll die medikamentöse Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (NMH), Fondaparinux oder Nicht-Vitamin-K abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) erfolgen. ↑↑

Bei kniegelenknahen Frakturen und Osteotomien soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH oder Fondaparinux erfolgen. ↑↑

Bei früher aufgetretener Heparinunverträglichkeit sollen bei elektiven Kniegelenkersatzoperationen Fondaparinux oder NOAK, bei kniegelenknahen Frakturen und Osteotomien Fondaparinux eingesetzt werden. ↑↑

Zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe können physikalische Maßnahmen - medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) oder intermittierende pneumatische Kompression (IPK) - eingesetzt werden. ↔

Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe soll eine intermittierende pneumatische Kompression 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. ↑↑

Die Erstgabe von Apixaban soll 12-24 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 gelenkübergreifender Immobilisation im Hartverband soll in Analogie zu operierten Patienten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen. ↑↑

Bei elektivem Kniegelenkersatz soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe 11 - 14 Tage durchgeführt werden. ↑↑

Nach einem Kniegelenkersatz beträgt das TVT-Risiko ca. 50% und das LE-Risiko liegt bei über 1% [160; 166]. Wie in Evidenztabelle 27 bzw. Evidenztabelle 29 dar-

gestellt, 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, kann auch hier die medikamentöse Prophylaxe mit physikalischen Maßnahmen kombiniert werden.

Wie in Evidenztabelle 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 [313].

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 [24; 30]. 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 (Evidenztabelle 75). Eine Meta-Analyse der drei in Evidenztabelle 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 [32]. Die unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen für jüngere und ältere Patienten sowie für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind zu beachten. Der Einsatz von Dabigatranetexilat wurde auch in einem Technology Appraisal Report als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [33].

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 (Evidenztabelle 76). 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 [26]. 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 [29].

Die Dosisempfehlung ist mit 10 mg einmal täglich für alle Patienten gleich. Der Einsatz von Rivaroxaban wurde auch in einem Technology Appraisal Report als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [34].

In 2 randomisierten kontrollierten Studien wurde Apixaban 2-mal täglich 2,5mg p.o. mit 1-mal täglich 40mg Enoxaparin s.c. [314] oder 2-mal täglich 30mg Enoxaparin s.c. [315] jeweils für die Dauer von 10 bis 14 Tagen verglichen (siehe Evidenztabelle 80). In beiden Studien war sowohl die Rate an Blutungskomplikationen als auch

die Summe unerwünschter Nebenwirkungen nicht verschieden. Während in der Untersuchung mit der höheren Enoxaparin dosierung Apixaban nicht unterlegen war, zeigte sich im Vergleich zur Gabe von 1x40mg Enoxaparin eine signifikante Reduktion für den zusammengesetzten Ergebnisparameter aus phlebographisch nachgewiesener tiefer Beinvenenthrombose plus nicht-tödlicher Lungenembolie plus Tod während der Prophylaxephase für Apixaban (15 vs. 24%). Für die Rate an symptomatischer tiefer Beinvenenthrombose und die anderen Ergebnisparameter wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

Der Einsatz von Apixaban wurde auch in einem Technology Appraisal Report als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen [40]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht für Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation allerdings keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin aufgrund einer statistisch nicht signifikant erhöhten Rate an nicht tödlichen Lungenembolien bei Apixaban [41].

Kniegelenknahe Frakturen sind in Kohortenstudien mit einem hohen VTE-Risiko behaftet [316]. Bei der in der Regel notwendigen operativen Behandlung von kniegelenknahen Frakturen sowie bei kniegelenknahen Umstellungsosteotomien kann die Kombination von physikalischer und medikamentöser VTE-Prophylaxe sinnvoll sein.

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.

3.1.6.3 Immobilisation an der unteren Extremität und Eingriffe an Sprunggelenk oder Fuß

Patienten mit operativ versorgten Verletzungen der Knochen und/oder mit fixierenden Verbänden, d.h. immobilisierenden Hartverbänden oder gleich wirkenden Orthesen an der unteren Extremität sollten neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑

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

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

Sondervotum der DEGAM:

Patienten mit operativ versorgten Verletzungen der Knochen und/oder mit fixierenden Verbänden, d.h. immobilisierenden Hartverbänden oder gleich wirkenden Orthesen unterhalb des Kniegelenkes sollten in der Hausarztpraxis bei deutlich erhöhtem individuellen Thromboserisiko des Patienten neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.

Über die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe soll in Abhängigkeit von der zunehmenden Mobilisierung individuell entschieden 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 [316; 317]. Aber auch kniegeelenkferne Frakturen und Bandverletzungen der unteren Extremität gehen mit TVT und symptomatischer VTE einher [318; 319]. Hierbei sind die jeweiligen Verletzungen des Sehnen-Bandapparates hinsichtlich der Thromboseprävalenz den knöchernen Verletzungen vergleichbar [318; 319]. Bei Weichteilverletzungen, die durch immobilisierende Verbände therapiert werden, kommt es in geringerem Maße zu TVT im Vergleich zu knöchernen Verletzungen [320]. Patienten mit knöchernen Verletzungen haben ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko und sind somit der Hochrisikogruppe zuzuordnen [316; 321-324].

Es ist erwiesen, dass eine medikamentöse Prophylaxe wie auch eine physikalische Prophylaxe besser als keine Prophylaxe sind (Evidenztabelle 17 und Evidenztabelle 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 [288; 317]. Aus diesem Grund sollte die Gabe eines NMH in Hochrisikodosis zur Prophylaxe einer VTE als Standard angesehen werden. Die Überlegenheit des NMH gegenüber UFH wurde in einer randomisierten doppelblinden Studie nachgewiesen [325].

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 [325]. Bei Gabe des NMH im frühen postoperativen Setting kann eine einmalige Reduktion der Dosierung des verabreichten NMH erwogen werden.

Die Studienlage zu immobilisierenden Hartverbänden der unteren Extremität in der Folge konservativ oder operativ therapierter Verletzungen ist trotz vielversprechender Ergebnisse am Anfang der 90er Jahre [320-322] des letzten Jahrhunderts nur sehr dürftig. In diesen Arbeiten wurde eine Prävalenz von 4,3 bis 17,1% für TVT ohne Durchführung einer suffizienten Prophylaxe nachgewiesen [320; 322]. Eine Arbeit weist eine zwar nicht signifikante, aber zahlenmäßige Tendenz für eine Reduktion der TVT durch die Gabe eines NMH nach. In allen zuvor als Referenz genannten Arbeiten ist die Gabe von NMH nicht mit erhöhten Blutungskomplikationen verbunden. Auch bei diesen Patienten erscheint eine Empfehlung zur Gabe eines NMH daher gerechtfertigt.

Die oralen Vitamin-K-Antagonisten scheinen den NMH unterlegen zu sein, sowohl in Bezug auf die Thromboserraten als auch auf die Blutungskomplikationen (Evidenztabelle 20) 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.

Naturgemäß sind die physikalischen Maßnahmen 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 [326; 327]. 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 [309] (s. Kapitel 2.8).

Die medikamentöse VTE-Prophylaxe sollte 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 [328; 329]. Für den Hüft- und Kniegelenkersatz liegen randomisiert doppelblinde Studien mit verschiedenen NMH vor, die eine hochsignifikante

Reduktion von Spätthrombosen und VTE bei prolongierter Gabe nachweisen [330-332]. 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 [333]. 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 [333]. Auch Eisele empfiehlt auf der Basis von duplexsonographischen Untersuchungen an gesunden Probanden eine medikamentöse VTE-Prophylaxe besonders bei Eingriffen am Rückfuß [329; 334].

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 [334]. Bei Patienten, die mit immobilisierenden Hartverbänden behandelt werden, sollte 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.

Die DEGAM hat zur Dauer der Prophylaxe im hausärztlichen Bereich ein Sondervotum formuliert und begründet dieses mit folgenden Argumenten: Das Thromboserisiko bei Eingriffen an oder Immobilisation der unteren Extremität unterhalb des Kniegelenkes ist mit einer Inzidenz von 0,22% gering [333]. Wiederum nur ein Teil dieser Thrombosen wird klinisch relevant. Entsprechend rät die US-amerikanische Leitlinie von einer Prophylaxe in diesem Bereich ab [36].

Bei widersprüchlichen Expertenmeinungen, aufgrund fehlender Studien mit klinisch

relevanten Thrombosen als Endpunkt sowie aufgrund der an sich schon sehr geringen Inzidenz von Thrombosen in diesem Bereich soll im hausärztlichen Setting eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten bei Berücksichtigung seiner allgemeinen Thromboserisiken erfolgen.

3.1.6.4 Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität

Nach diagnostischer Arthroskopie sollen Basismaßnahmen, insbesondere die Frühmobilisation 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.

Diese Empfehlungen gelten auch für kurz dauernde therapeutische arthroskopische Eingriffe. (Expertenkonsens)

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

(Expertenkonsens)

Sondervotum der DEGAM:

Nach längerdauernder arthroskopisch assistierter Gelenkchirurgie am Knie- und Sprunggelenk soll über eine medikamentöse VTE-Prophylaxe in der Hausarztpraxis individuell im Arzt-Patient-Gespräch, ggfs. unter Rücksprache mit dem Operateur und unter Berücksichtigung weiterer patientenbezogener Risikofaktoren für eine Thrombose mit dem Patienten entschieden werden.

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

Insbesondere therapeutische Kniearthroskopien können mit einem beträchtlichen Thromboserisiko verbunden sein [335; 335]. Es sind derzeit nur drei kleinere Studien bekannt (Evidenztabelle 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 [157; 336], 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 über Basismaßnahmen einschließ-

lich Frühmobilisation hinaus eine routinemäßige medikamentöse VTE-Prophylaxe erforderlich ist. Das ACCP verzichtet in der Leitlinienversion von 2012 auf eine Empfehlung [36]. 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. Ein Trend zur Reduktion der TVT-Rate wurde in einer Studie auch im Vergleich zu physikalischen Maßnahmen (MTPS) gezeigt (siehe Evidenztabelle 81, [337])

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 2014 [38]).

Die DEGAM hat zur Dauer der Prophylaxe für den hausärztlichen Bereich ein Sondervotum formuliert und begründet dieses mit folgenden Argumenten:

Es liegen keine Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die bei dieser Indikation einen Nutzen gezeigt haben. In einer Studie wurde sogar wegen Risikohinweisen in der HeparinGruppe der Studienarm, der eine Heparinisierung nach Arthroskopie am Knie über 7 Tage hinaus vorsah, vorzeitig gestoppt [337].

Entsprechend rät die US-amerikanische Leitlinie von einer Prophylaxe auch bei länger dauernden Eingriffen ab [36]. Bei unzureichender Studienlage und widersprüchlichen Expertenmeinungen ist daher im hausärztlichen Setting eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Patienten erforderlich.

Angesichts der nicht eindeutigen Evidenzlage sowie der Spezifika der hausärztlichen Versorgungs-Situation (weniger kranke und mobilere Patienten) kann nicht erwartet werden, dass Klinik-Empfehlungen in jedem Fall auch für das hausärztliche Setting Gültigkeit behalten.

3.1.7 Operationen und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen

3.1.7.1 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% [338] und bis zu 33% in speziellen Untergruppen [339], 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 [338; 340; 341]. In der erwähnten Studie von Oda und Mitarbeitern [339] konnte trotz der in einzelnen Untergruppen hohen Rate an asymptomatischen Thrombosen keine einzige klinische Manifestation diagnostiziert werden. Die meisten prospektiven Beobachtungsstudien benutzten ein Ultraschallscreening [125; 342; 343] mit Inzidenzen zwischen 2 und 14% asymptomatischer TVT bei verschiedenen Wirbelsäuleneingriffen, teilweise trotz mechanischer Prophylaxe. In zwei Studien wurden allerdings an Wirbelsäulenpatienten [125; 343] teilweise verzögert erst nach Entlassung auftretende thromboembolische Komplikationen trotz unauffälligem Ultraschallbefund beobachtet.

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 [339]. Die Daten über die Bedeutung des Lebensalters sind widersprüchlich [339; 342; 344; 345]. Weitere diskutierte Risiken sind vorderer oder kombinierter Zugang zur Wirbelsäule [125; 343]. Hingegen haben Übergewicht, OP-Dauer, Geschlecht oder Anzahl der Tage mit Bettruhe in den bisher veröffentlichten Studien [340; 342; 344; 345] 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 [233]. 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 [346]. 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 Evidenztable 44).

Der Vergleich mit Patienten, die keiner Prophylaxe unterzogen wurden, findet sich ansonsten nur in retrospektiven Studien, wobei die Studie von Desbordes und Mitarbeiter [338] 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 dreiarmligen Studie bei spinalen Fusionsoperationen [347], wobei MTPS allein mit MTPS + IPK bzw. MTPS und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verglichen wurde (Evidenztabelle 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 [348; 349], die keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse erbrachten.

3.1.7.2 Wirbelsäulenverletzungen

Patienten mit Wirbelsäulenverletzungen sollen unter Abwägung des Blutungsrisikos eine medikamentöse Prophylaxe mit NMH erhalten. ↑↑

Bei hohem Blutungsrisiko (z.B. nach Laminektomie oder bei intraspinalem Hämatom) sollte alternativ zur medikamentösen Prophylaxe eine IPK zur Anwendung kommen.

(Expertenkonsens)

Zum Thromboembolierisiko nach Verletzungen der Wirbelsäule gibt es keine aussagekräftigen Studien (Evidenztabelle 47 ff., Evidenztabelle 82). 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 [350] 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 [205].

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 intraspinalem Hämatom ist das Blutungsrisiko zu bedenken.

3.1.7.3 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 werden kann, sollte eine intermittierende pneumatische Kompression (IPK) eingesetzt werden. ↑

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

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

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

Polytrauma führt zu starker Aktivierung der Blutgerinnung und bedingt somit ein hohes VTE-Risiko. Die TVT-Rate lag in einer großen amerikanischen Studie bei 58% [87]; 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 [87; 351; 352]. Eine wichtige pathogenetische Rolle spielen auch Veränderungen des Gerinnungssystems, die durch starken Blutverlust, Transfusionen, Volumensubstitution, posttraumatischen Stress und weitere Ursachen bedingt sein können.

Die Evidenz aus randomisierten Studien (Evidenztabelle 52 und Evidenztabelle 53) umfasst eine Studie zum Vergleich einer Heparin-Gabe vs. keiner Therapie [353], vier Studien zum Vergleich einer Heparin-Gabe vs. einer mechanischen VTE-Prophylaxe [241; 353-355], zwei Studien zum Vergleich einer mechanischen VTE-Prophylaxe vs. keiner Therapie [353; 356], und eine Studie zum Vergleich NMH vs. UFH [325]. 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 [357], 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 intraspinalen 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, 2012).

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.

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 [87] fand sich ein Vorteil von NMH im Vergleich zu UFH, al-

lerdings wurde hier eine Dosis von 2-mal täglich 30mg Enoxaparin verwendet, und es ist unklar, ob die Ergebnisse auf die in Europa übliche Dosis von 1-mal täglich 40mg 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 [351]. 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 auf zwei kleine RCTs beschränkt (Evidenztable 50). Dennoch unterstützt eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung zur physikalischen VTE-Prophylaxe beim Poly-/Neurotrauma wie auch in anderen Indikationsbereichen mit hohem Blutungsrisiko 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 [358]. Abgesehen von einer in [317] aufgeführten unpublizierten Pilotstudie und der ergebnislosen Studie von Greenfield [127] existieren aber keine RCTs zur Effektivität der Vena-cava-Filter in der Traumatologie [317; 352]. Ein systematisches Review fand lediglich eine Reihe nicht-randomisierter Vergleichsstudien, die eine Absenkung der LE-Rate durch Vena-cava-Filter zeigten [177]. 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 [127; 152]) und gleichzeitig eine Kontraindikation zur medikamentösen und physikalischen Prophy-

laxe aufweisen [317; 359].

3.1.7.4 Beckenfrakturen

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

(Expertenkonsens)

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 der Patienten [356; 360; 361]. Trotz Thromboseprophylaxe wurden noch 4 bis 19% thromboembolische Komplikationen beobachtet [362-364]. Dabei lag der Anteil von proximalen tiefen Venenthrombosen, insbesondere auch von pelvinen Thrombosen bei bis zu 50% [360; 364]. Außerdem fanden sich Thrombosen auf der unverletzten Seite [360; 361]. Die Inzidenz von Lungenembolien lag bei 1 bis 2% [360; 365]. In einer Untersuchung fand sich bei 6% der Patienten bereits präoperativ eine TVT [362]. Mit Ausnahme einer randomisierten Studie, die zwei verschiedene mechanische Methoden der Thromboseprophylaxe vergleicht und ohne signifikantes Ergebnis blieb [363], 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.

3.1.7.5 Verbrennungen

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

Bei großer Verbrennungsoberfläche, Blutungsneigung, Niereninsuffizienz oder unsicherer Resorption kann alternativ unfraktioniertes, intravenöses low-dose Heparin verwendet werden. ⇔ (Expertenkonsens)

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 [366].

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. ausge dehntere 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 [367; 368].

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 [369] 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% [10; 370-375]. Neben den oben dargestellten allgemeinen Risikofaktoren ist also ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Verbrennungen und dem VTE-Risiko anzunehmen [369; 371]. 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).

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. ↑↑

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 [376]. In drei Placebo-kontrollierten Studien wurden Gesamthromboseraten von 11 bis 15 % [377; 378] und proximale Thrombosen von 5,5 % ermittelt [379]. 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 (Evidenztabelle 54 bis Evidenztabelle 58). Hierbei fanden sich unter einer Prophylaxe mit UFH, NMH oder Fondaparinux signifikant niedrigere TVT-Raten [380], so dass es geboten erscheint, für stationär behandelte Patienten mit Immobilisation eine derartige VTE-Prophylaxe zu empfehlen [381]. 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 (Evidenztabelle 55 und Evidenztabelle 57).

Eine erste ökonomische Analyse zeigt, dass durch eine medikamentöse VTE-Prophylaxe Kosteneinsparungen auf volkswirtschaftlicher Ebene erzielt werden könnten [382].

In mehreren RCTs wurde eine Prophylaxe mit UFH und NMH bei internistischen Patienten direkt miteinander verglichen (Evidenztabelle 56). Nach einer Meta-Analyse von Wein et al., 2007 [380] sind niedermolekulare Heparine (NMH) dem unfraktio-

nierten Heparin (UFH) überlegen. Hier zeigten sich aber nur geringe Unterschiede (RR 0,68), so dass in internationalen Leitlinien beide Substanzklassen empfohlen werden (ACCP 2012) [205]. Auch aus einer neueren direkten Vergleichsstudie von UFH und NMH jeweils in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung ergeben sich keine anderen Rückschlüsse [189]. 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 (Evidenztabelle 54 und Evidenztabelle 61). Die Evidenz hinsichtlich physikalischer Maßnahmen ist also nicht ausreichend, um eine Empfehlung der routinemäßigen Anwendung zu rechtfertigen.

Prolongierte VTE Prophylaxe bei internistischen Patienten

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 4,0 % auf 2,5 % signifikant gesenkt werden, jedoch stieg auch die Rate schwerer Blutungen von 0,3 % auf 0,8 % signifikant an [383]. Auch zwei weitere Studien mit Nicht-Vitamin-K abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) konnten den Nutzen einer prolongierten VTE-Prophylaxe über einen Zeitraum von 6 bis 14 Tage hinaus nicht unter Beweis stellen [384; 385]. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um das Verhältnis von Nutzen und Risiko einer längeren medikamentösen Prophylaxe bei internistischen Patienten besser abschätzen zu können. Es 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)

Wegen Tumorerkrankungen stationär behandelte Patienten sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑

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

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

(Expertenkonsens)

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) sind schwerwiegende Komplikationen einer malignen Tumorerkrankung und werden bei 4-20% der Patienten klinisch manifest [386; 387]. Hospitalisierte Tumorpatienten haben ein Thromboembolierisiko in der Höhe von 20% [378]. Venösen Thromboembolien wird eine wesentliche Bedeutung beim Ableben von Tumorpatienten zugemessen; autopsyische 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 [388].

Hospitalisierte Tumorpatienten zeigen eine supraadditive Interaktion der allgemeinen und tumorspezifischen Risikofaktoren. Zu den letzteren zählen die Primärtumorklassifikation im Gastrointestinaltrakt inklusive Pankreas, im Bereich der Lunge, des Gehirns, der Niere, der gynäkologischen Organe des Beckens, 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 [386].

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 [378]. Die große Phase III Studie CERTIFY, die eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit dem NMH Certoparin mit UFH bei konservativen Patienten vergleicht, belegt die mindestens gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit des NMH auch bei der großen (n=274) Subgruppe der Tumorpatienten [389].

In Analogie zu Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen wird deshalb eine medikamentöse VTE-Prophylaxe für stationär behandelte Tumorpatienten empfohlen. Dies steht im Einklang mit gleichlautenden Empfehlungen internationaler Leitlinien (ACCP 2012, ASCO 2013). Wegen eines günstigeren Nutzen-/Risikoprofils sollten vorzugsweise Hochrisiko-prophylaxe-Dosierungen niedermolekularer Heparine oder Fondaparinux anstelle von UFH zum Einsatz kommen. Die orale Antiko-

gulation mit Warfarin wurde von Levine et al. bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mamma-Karzinom untersucht (Evidenztabelle 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 Tumorpatienten schwierig ist.

Tumorpatienten 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 Tumorpatienten physikalische Maßnahmen in Form von IPK in Analogie zu den allgemeinen Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe erhalten (siehe Kap. 2.4.1). Für die Wirksamkeit dieser Maßnahmen bei Tumorpatienten wurde jedoch keine aus prospektiven Studien ableitbare Evidenz identifiziert.

Bei stationären Patienten sollte die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe den gesamten Krankenhausaufenthalt umfassen, obwohl diese Empfehlung – wie für die gesamte Gruppe der konservativen nicht-chirurgischen Patienten - 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 sowie erkennbaren Risikoindikatoren abhängig zu machen (vgl. Kapitel 2.7).

Für nicht hospitalisierte Tumorpatienten liegen eine Reihe von Studien vor, die allerdings nicht einheitlich die Sicherheit und die Wirksamkeit einer medikamentösen VTE-Prophylaxe belegen (Verweis auf neue Evidenztabelle einfügen, [390-395])

Die untersuchten Patientenkollektive sind unterschiedlich hinsichtlich der untersuchten Tumorentitäten und verwendeten Antikoagulanzen, so dass eine Einzelfallentscheidung erforderlich ist. Dabei kann im klinischen Alltag ein von Khorana entwickelter Score (verfügbar: <http://vtesimplified.ca/khorana-risk-score-calculator>) hilfreich sein, um das individuelle VTE-Risiko abzuschätzen und bei hohem Risiko eine medikamentöse VTE-Prophylaxe einzuleiten. Aufgrund der verfügbaren – allgemein aber unzureichenden – Evidenzlage und der gravierenden Bedeutung thromboembolischer Ereignisse bei Tumorpatienten, wird bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom bei Einleitung einer Chemotherapie sowie bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Thalidomid oder Lenalidomid plus Dexamethason oder Antrazyklinen behandelt werden, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe als gerechtfertigt betrachtet (ASCO2013).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und ausschliesslich palliativsymptomatischer Versorgung sollen diese Empfehlungen unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten sinnvoll in das Gesamtkonzept der Betreuung eingeordnet werden.

3.2.3 Schlaganfall

Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und paretischem Bein haben ein hohes VTE Risiko und sollen eine medikamentöse Prophylaxe erhalten. ↑↑

Die medikamentöse Prophylaxe soll vorzugsweise mit NMH oder mit UFH 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 sollte eine physikalische VTE-Prophylaxe eingesetzt werden, bevorzugt die intermittierende pneumatische Kompression (IPK). ↑

Patienten mit akutem Schlaganfall, insbesondere bei begleitenden Beinparesen, haben ein hohes Risiko für venöse Thromboembolien. Trotz stark differierender 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 [288; 396-398]. Letztere werden für bis zu einem Viertel der frühen Todesfälle nach Schlaganfall mit Hemiplegie verantwortlich gemacht [399].

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 (Evidenztabelle 61 und Evidenztabelle 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 (Evidenztabelle 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 [400-402] 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 6 bis 14 Tagen empfohlen. Bei andauernder schlaffer Parese nach Entlassung aus der Klinik sollte individuell über die Fortsetzung oder Beendigung der medikamentösen Prophylaxe entschieden werden. Die andauernde Immobilisation durch das Schlaganfallereignis allein begründet keine Fortsetzung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe.

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 [403]. Zwei weitere Meta-Analysen empfehlen ebenfalls NMH als optimale Abwägung zwischen Vor- und Nachteilen [20, 290], während eine vierte mehr Nach- als Vorteile sieht [404]. Weitere Meta-Analysen untersuchten andere Aspekte der Antikoagulation [405-409].

Physikalische Maßnahmen mit medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen bzw. IPK sind nur vereinzelt getestet worden (Evidenztabelle 60, Evidenztabelle 61 und Evidenztabelle 85), so dass eine Empfehlung dieser Methoden nur bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe gegeben werden kann [227].

In einer neueren Vergleichsstudie von Oberschenkellangen medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen und IPK wurde eine signifikant bessere Wirksamkeit von IPK nachgewiesen; die nach 30 tägiger Anwendungsdauer ermittelte Rate proximaler tiefer Beinvenenthrombosen konnte von 12,1 % unter MTPS auf 8,5 % unter IPK abgesenkt werden ($p=0.001$). [174]. Die Ergebnisse dieser Vergleichsstudie führen zur Empfehlung des bevorzugten Einsatzes von IPK im Falle von Kontraindikationen gegen eine pharmakologische Thromboembolieprophylaxe. Darüber hinaus beruht diese Empfehlung auf Überlegungen zur Pathophysiologie (Förderung des Blutflusses in den tiefen Beinvenen bei Parese, d.h. Unfähigkeit der Dorsal- und Plantarflexion) und stützt sich auf eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung (siehe Kap. 2.4.1). In diesem Zusammenhang ist allerdings zu erwähnen, dass Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall bzw. zerebralen Blutungen und Beinlähmung durchaus eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten sollten, sobald kein akutes Blutungsrisiko mehr besteht (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 NMH oder unfraktioniertem Heparin subkutan in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung erfolgen. ↑↑

Es sollten bevorzugt NMH eingesetzt werden.

(Expertenkonsens)

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 physikalische Massnahmen, bevorzugt intermittierende pneumatische Kompression (IPK), eingesetzt werden. ↑

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

(Expertenkonsens)

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 expositionelle Faktoren, die das VTE-Risiko erhöhen, 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 [410]. Die Evaluierung der Rate an tiefen Venenthrombosen erfolgte meist nicht mittels Phlebographie. Die eingeschlossenen Patientengruppen sind sehr heterogen und beinhalten sowohl Patienten mit internistischen 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 [411; 412].

In einer retrospektiven Analyse von 272 internistischen Intensivpatienten konnte die Mortalität unter einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe um 55% gesenkt werden (OR 0,45 [95% CI 0,22-0,93]), während eine mechanische Prophylaxe keinen signifikanten Effekt zeigte [413]. Die medikamentöse Prophylaxe wurde mit

2-mal täglich 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 [414]. 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 [415]. 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 [411]. Bei traumatologischen 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.

In eine Meta-Analyse [416] gingen 7 randomisierte Studien ein (insgesamt 7226 Patienten), die bei erwachsenen internistischen oder chirurgischen Intensivpatienten den Einsatz von Heparinen (NMH oder UFH) gegeneinander verglichen oder gegen keine Prophylaxe. Bezüglich des Endpunkts Tiefe Venenthrombose (TVT, 3 RCT, 3014 Pat.) war der Einsatz von UFH oder NMH gegenüber Placebo mit einem hochsignifikant geringeren Risiko assoziiert (RR, 0.51 [95% CI, 0.41, 0.63]; $p < 0.0001$; $I^2 = 77\%$). Das Risiko für schwere (major) Blutungen (2 Studien, 2156 Pat.) unterschied sich nicht (RR, 0.82 [95% CI, 0.56, 1.21]; $p = 0.32$; $I^2 = 50\%$). Beim Vergleich von UFH und NMH (4 RCT, 5188 Pat.) wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der TVT-Rate gefunden. Allerdings war der Einsatz von NMH im Vergleich zu UFH (2 RCT, 4722 Pat.) mit einem geringeren Risiko für Lungenembolien assoziiert (RR, 0.62 [95% CI, 0.39, 1.00]; $p = 0.05$; $I^2 = 53\%$), auch für symptomatische (1 RCT, 3746 Pat.): (RR, 0.58 [95% CI, 0.34, 0.97]; $p = 0.04$). Die letztgenannte Studie zum Endpunkt symptomatische Lungenembolie hatte auch Sepsis-Patienten eingeschlossen ($n=277$ im LMWH Arm, $n=277$ im UFH-Arm) (siehe [417], Evidenztabelle 86). Das Risiko für schwere (major) Blutungen und Mortalität im Rahmen des Aufenthalts auf der Intensivstation unterschied sich in der Metaanalyse nicht [413]. Intensivpatienten könnten somit vom Einsatz niedermolekularer Heparine im Vergleich zu UFH profitieren.

Die Surviving Sepsis Campaign empfiehlt in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2012 bei allen Sepsis-Patienten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit NMH s.c.. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min wird Dalteparin empfohlen oder ein anderes NMH mit geringer renaler Eliminierung (schwache Empfehlung) oder unfraktioniertes Heparin. Zusätzlich wird eine Prophylaxe mit

physikalischen Maßnahmen (IPK) empfohlen (schwache Empfehlung). Insbesondere bei Patienten mit Kontraindikationen für Heparin (Thrombozytopenie, schwere Koagulopathie, aktive Blutung, kürzlich stattgehabte intrazerebrale Blutung) wird eine medikamentöse VTE-Prophylaxe nicht empfohlen, sondern physikalische Maßnahmen [418]. Die S2-Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis aus dem Jahr 2010 empfiehlt darüberhinaus bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz die Dosis von NMH zu adaptieren.

Der Beginn der medikamentösen Thromboseprophylaxe erfolgt nach dem Sistieren von Blutungen bzw. unter Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos, die Prophylaxedauer wird durch die Dauer der Erkrankung und der Immobilität bestimmt.

Eine randomisierte Studie, die 406 kritisch kranke Patienten (davon 39 mit schwerer Sepsis/septischem Schock) für den direkten Vergleich von IPK und MTPS einschloss, zeigte ein zahlenmäßig, allerdings nicht signifikant niedrigeres Risiko thromboembolischer Ereignisse bei Einsatz von IPK [419], Evidenztabelle 86).

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 [420]. Die niedrigeren anti-Xa-Spiegel waren direkt mit dem Apache II-Score als Ausdruck der Schwere der Erkrankung korreliert. Dörffler-Melly et al. [421] 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 [422]. Ursächlich kann neben einer verminderten Bioverfügbarkeit der Subkutanaapplikation 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 [410].

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% CI 1,19-4,27) [200]. 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 [423].

Vena-Cavafilter können bei einer tiefen Beinvenenthrombose das Risiko von Lungenembolien reduzieren, erhöhen jedoch die Rate an Rethrombosierungen [179]. Bei einer frischen oder kürzlich stattgehabten Thrombose und Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe kann die passagere Implantation eines Cavafilters erwogen 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

3.4.1 Geburtshilfe

Das VTE-Risiko ist in allen Trimestern einer Schwangerschaft gleich. Auch in der Phase des Wochenbettes ist das VTE-Risiko 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 [19; 114; 134]. Maternale thromboembolische Ereignisse beinhalten oberflächliche und tiefe Thrombosen, Lungenembolie und Ovarialvenenthrombosen. Das Risiko ist bereits im ersten Trimester erhöht [424] und zeigt insgesamt eine gleich hohe Rate in allen Trimenen der Schwangerschaft [19]. Das höchste Risiko besteht, besonders wegen der peripartal eintretenden Gefäßschäden, in der ersten postnatalen Woche [114; 425]. Ins-

gesamt beträgt das VTE-Risiko jedoch nur etwa 0,2% [114; 426]. Das Risiko einer tödlichen LE liegt bei ca. 0,002% [427; 428]. Dementsprechend besitzen die unter Tabelle VII dargestellten dispositionellen Risikofaktoren eine sehr große Bedeutung [118; 134]. Auf Grund des jüngeren Alters der Schwangeren wird das Risiko bei nicht vorhandenen dispositionellen Risikofaktoren als gering eingestuft. Die individuelle Risikokonstellation für die Schwangere kann sich bei mehreren (> 2) Niedrigrisikofaktoren (Tabelle VII, Tabelle VIII, Tabelle IX Kap. 2) [19] 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 [130; 135].

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

Tabelle XI: Beispielhafte Risikogruppen (abgeleitet nach ACCP 2004 [8])

| | 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 * |
| *Risikokategorien für Thrombophilien bei Schwangeren [429] | |

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

Tabelle XII: Risikofaktoren für VTE in Schwangerschaft und Wochenbett*

| Präexistente Risikofaktoren | Neu auftretende oder transiente Risikofaktoren** |
|-------------------------------------|---|
| Alter > 35 Jahre | Hyperemesis |
| Multiparität (>4 Geburten) | Dehydratation |
| Paraplegie | Ovarielles Überstimulations-Syndrom |
| Sichelzellanämie | Immobilität (> 4 Tage) vor/nach der Geburt**, *** |
| Chronisch-entzündliche Erkrankungen | Präeklampsie |

| Präexistente Risikofaktoren | Neu auftretende oder transiente Risikofaktoren** |
|--|--|
| Angeborene maternale Herzfehler | Großer Blutverlust |
| Z.n. Herzklappenersatz | Protrahierte Geburtsverläufe*** |
| Myeloproliferative Erkrankungen | vaginal-operative Entbindungen*** |
| Adipositas (> 25) | Operative Maßnahmen in der Schwangerschaft oder im Wochenbett*** |
| Assistierte Reproduktion | Trauma**** |
| Mehrlingsschwangerschaft | Myometritis**** |
| | Systemischer Lupus erythematodes**** |
| | Kaiserschnittentbindung bes. Notsektio***, **** |
| | Gewichtszunahme über 21 kg |
| | Rauchen > 10 Zigaretten pro Tag |
| | Frühgeburt |
| * nach RCOG-Leitlinie # 37a (2015) [39] ** potentiell reversible oder erst später in der Schwangerschaft auftretende Riskofaktoren, die eine individuelle Anpassung der medikamentösen und nichtmedikamentösen Prophylaxe erfordern; *** für das Wochenbett spezifische Risikofaktoren **** nach C.J. Lockwood (2007) [430] | |

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 [431]. 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. [432] das Risiko für Blutungskomplikationen unter NMH signifikant niedriger war.

Insgesamt kann die Sicherheit der medikamentösen VTE-Prophylaxe mit Heparinen für das ungeborene Kind als sehr hoch gelten [433]. Die Besonderheiten in der Pharmakokinetik der Heparine bei Schwangeren müssen jedoch beachtet werden, um eine Wirkung zu erzielen [434]. Es existieren neben den hier dargestellten Studien weitere RCTs, die Antikoagulanzen bei Frauen getestet haben, die aufgrund eines Antiphospholipid-Syndroms oder anderer Ursachen Aborte erlitten hatten [435; 436]. Dieser Bereich der Antikoagulation ist zwar nicht Gegenstand dieser Leitlinie, kann jedoch bei der Bewertung der Medikamentensicherheit hilfreich sein.

Intrapartale VTE-Prophylaxe

Für Patientinnen, die antepartal eine VTE-Prophylaxe mit NMH erhalten haben, soll die Gabe mit beginnender regelmäßiger Wehentätigkeit ausgesetzt werden. Physikalische Maßnahmen sollten 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. 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.

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 2-4 im Vergleich zur Spontangeburt [130; 135; 437]. Die größeren Gewebsverletzungen im Rahmen vaginal-operativer Entbindungen erhöhen das Thromboserisiko ebenfalls.

Das Mittel der Wahl zur kurzfristigen (3-5 Tage) postpartalen Thromboembolieprophylaxe bei Patientinnen mit Risikofaktoren 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. 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 IX, Tabelle XI), die keine antepartal medikamentöse Prophylaxe erhalten haben, aber per Kaiserschnitt entbunden wurden und/oder eine positive Familienanamnese oder zusätzliche Risikofaktoren (Tabelle IX, Tabelle XI) 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“ [7]).

Physikalische Prophylaxe

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

3.4.2 Gynäkologische Eingriffe

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.

(Expertenkonsens)

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

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

Zusätzlich können diese Patienten eine physikalische Prophylaxe (IPK/MTPS) erhalten. ↔

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

Alternativ kann Fondaparinux verwendet werden. ↔

Zusätzlich können diese Patienten eine physikalische Prophylaxe (IPK/MTPS) erhalten. ↔

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.

(Expertenkonsens)

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

(Expertenkonsens)

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

Patientinnen mit großen onkologischen Eingriffen sollen eine verlängerte VTE-Prophylaxe für 4 Wochen erhalten. ↑↑

(Expertenkonsens)

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% [8; 15; 288].

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 [290-292]. 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). Eine randomisierte Studie deutete an, dass bei Einsatz physikalischer Massnahmen die Kombination von Medizinischen Prophylaxestrümpfen (MTPS) mit Intermittierender Pneumatischer Kompression (IPK) effektiver ist als der Einsatz von MTPS allein in Hinblick auf die Senkung der Rate Tiefer Beinvenenthrombosen, jedoch nicht in Hinblick auf Lungenembolien, Allerdings weist diese Studie deutliche methodische Mängel auf ([438], Evidenztabelle 87). Die Daten sind insgesamt 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 [15].

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 [439] haben, ein erhöhtes Thromboserisiko. Die geschätzte Inzidenz klinisch manifester VTE bei Mammakarzinomoperation liegt unter 1% [440; 441]. Eine große retrospektive Analyse bei Patientinnen mit operativen Eingriffen bei Mammakarzinom und physikalischer Prophylaxe zeigte eine Thromboseinzidenz von 0,16% [442]. 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 [293].

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 eine stationär begonnene Prophylaxe auch ambulant weitergeführt werden sollte. Der nachbehandelnde Arzt ist in diesem Fall über die Notwendigkeit der Prophylaxe zu informieren. Bei kleineren tumorchirurgischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich und weniger fortgeschrittenen Tumoren kann die übliche Dauer der Prophylaxe von 7-10 Tagen als ausreichend angesehen werden (ASCO 2013). 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 [293].

Hormonelle Kontrazeption und postmenopausale Hormontherapie

Hormontherapie und hormonelle Antikonzeption sind mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert [443] (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% CI 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 [15; 79; 111].

Prospektive Daten zeigen, dass Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva in der postoperativen Phase einen leichten Anstieg der Thromboserate von 0,5% auf 0,96% haben [444]. Trotz eines großen Patientinnenkollektives von mehr als 17000 Frauen erreicht dies keine statistische Signifikanz. Das Risiko der venösen Thromboembolie korreliert direkt mit der Östrogendosis [67; 445]. Über das Risiko, unter neueren Antikonzeptiva (Hormonspirale, Hormonimplantat oder Hormonpflaster) eine postoperative Thrombose zu entwickeln, liegen keine Daten vor.

Das Risiko einer ungeplanten Schwangerschaft bei Absetzen der oralen Kontra-

zeptiva vor einem operativen Eingriff sollte in Bezug auf die Senkung des Thromboserisikos abgewogen werden [446]. 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 [446].

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. ↔

Geschwister von Kindern, die eine Thrombose/Embolie im Rahmen eines nachgewiesenen Antithrombin, Protein-C, oder Protein S Mangels erlitten haben, sollen auf diesen Defekt getestet werden und , falls dieser Defekt vorhanden ist, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑

(Expertenkonsens)

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 niedermolekularen Heparinen (NMH) oder unfraktioniertem Heparin (UFH) 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 Lebendgebur-

ten/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 [447-449].

Die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe ist bei Kindern nur in Ausnahmefällen gegeben [450-452]. 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 2012, [450]).

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 [451].

Bei Appendektomie ist bei Kindern nur in Ausnahmefällen eine VTE-Prophylaxe zu erwägen, z.B. bei positiver VTE-Anamnese [453; 454], 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 [453; 454].

Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe

Für Norwood-, Fontan-OP oder diagnostisch/therapeutische Herzkatheter kann für das perioperative Management UFH eingesetzt werden (nach ACCP [450]).

3.5.2 Innere Medizin

Pädiatrische Hämatologie/Onkologie

Die VTE-Prophylaxe in der pädiatrischen Hämatologie / Onkologie ist eine Einzelfallentscheidung [454; 455].

Pädiatrische Gastroenterologie / Nephrologie / Intensivmedizin

Zur Prophylaxe katheterassoziierter Thrombosen bei parenteraler Langzeiternährung oder von Shuntthrombosen bei Dialyse können UFH oder NMH eingesetzt werden (nach [450]).

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 (Tabelle VII), soll eine medikamentöse Prophylaxe mit NMH oder UFH 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 erhalten. ↔

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

Zusätzlich können physikalische Maßnahmen angewendet werden. ↔

Bei Lebendspender-Nephrektomie zur Nierentransplantation soll eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH oder UFH erfolgen. ↑↑

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

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 (Evidenztabelle 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% CI 6-15%) geschätzt (NICE 2007, NICE 2010), 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 medikamentösen Prophylaxe mit Heparinen, die durch physikalische Maßnahmen ergänzt werden kann. Für Fondaparinux liegen bei mittleren und großen urologischen Eingriffen keine spezifischen Daten vor.

In der Metaanalyse von Rasmussen et al. (2009) [456] konnte für diese Patientengruppe durch die verlängerte Prophylaxe die Gesamtrate an VTE (Thrombosen und Lungenembolien) von 14 auf 6 % reduziert werden. Daher sollte für Patienten mit tumorchirurgischen Eingriffen im kleinen Becken (Radikale Prostatovesikulektomie und Radikale Zystektomie) eine Thromboseprophylaxe für 3-4 Wochen erfolgen. Bei mittleren und großen urologischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich bei benignen Erkrankungen sollte in Analogie zu den Empfehlungen in Kap. 3.1.4 (Eingriffe im Bauch- und Beckenbereich) die Dauer der medikamentösen Prophylaxe in der Regel 7 Tage betragen. Diese sollte eingehalten werden unabhängig davon, ob der

Patient noch stationär oder schon ambulant geführt wird.

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 [457].

Zur Lebend-Spendernephrektomie bei Nierentransplantation liegt ein RCT mit der Empfehlung einer perioperativen VTE-Prophylaxe mit UFH oder NMH vor [458].

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. ↑↑

Expertenkonsens

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. ↑

Expertenkonsens

Sondervotum der DEGAM:

Wird ein Patient aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen, ist zu entscheiden, ob eine im Krankenhaus begonnene Prophylaxe fortgesetzt werden muss. Dabei sollen im hausärztlichen Beratungsgespräch einerseits die Empfehlung des Krankenhauses und andererseits die Tatsache erörtert werden, dass es nur bei einigen Erkrankungen/Eingriffen überhaupt Studien mit Prüfung der Dauer einer Thromboseprophylaxe im ambulanten Bereich gibt. Daher soll die jeweilige Indikation unter Einbeziehung des individuellen Thromboserisikos des Patienten nochmals geprüft 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)**
- **Tumoroperationen im Bauch-oder Beckenbereich (4-5 Wochen)**

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. ↔

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. Tabelle VII, Tabelle VIII, Tabelle IX), die Art und Intensität wie auch die Dauer insbesondere der medikamentösen Maßnahmen (siehe Kapitel 2.7.2 und Kapitel 3 „Spezielle Empfehlungen“). 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:

3.7.1 Patienten, die aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen werden

Hier ist zu entscheiden, ob eine im Krankenhaus begonnene Prophylaxe fortgesetzt werden soll. Hierbei kann auf die Empfehlung im Arztbrief zurückgegriffen werden. Fehlt eine solche, sollte im Krankenhaus nachgefragt werden bzw. gelten folgende Empfehlungen: die übliche gesamte Prophylaxedauer, die in Studien in der Regel getestet wurde, liegt nach operativen Eingriffen bzw. konservativer Behandlung bei 7 – 14 Tagen.

Besteht eine länger anhaltende Erhöhung des VTE-Risikos und/oder sind Risikofaktoren 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, sollte in der Regel die VTE-Prophylaxe für die

Zeit des Bestehens der Erkrankung bzw. der hinzugekommenen zusätzlichen Risiken durchzuführen. Nur für einige Patientengruppen besteht eine durch Studien abgesicherte Evidenz, aufgrund derer eine verlängerte medikamentöse Prophylaxe, meist bis zum Tag 28 bis 35, empfohlen wird. 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 keine Evidenz für die Fortführung einer Prophylaxe. Zur Frage der Fortführung der Prophylaxe nach Entlassung aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung hat die DEGAM ein Sondervotum formuliert, das sie mit folgenden Argumenten begründet: Angesichts der nicht eindeutigen Evidenzlage sowie der Spezifika der hausärztlichen Versorgungs-Situation (weniger kranke und mobilere Patienten) kann nicht erwartet werden, dass Klinik-Empfehlungen in jedem Fall auch für das hausärztliche Setting Gültigkeit behalten.

3.7.2 Patienten, die akut erkranken, aber nicht stationär aufgenommen werden

In dieser Situation kann die ambulante 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 soll 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. länger-dauernde arthroskopisch assistierte gelenkchirurgische Eingriffe am Knie- oder Sprunggelenk) soll prinzipiell gleichermaßen verfahren werden. Siehe hierzu auch spezielle Empfehlungen im Abschnitt 3.

3.7.3 Immobilisation ohne akute Erkrankung

Immobilisation ohne akute Erkrankung ist keine Begründung für eine VTE-Prophylaxe, insbesondere nicht für medikamentöse Maßnahmen. Dauerhaft bettlägerige Patienten oder Patienten im Rollstuhl, die zu Hause oder im Heim gepflegt werden, bedürfen keiner über die allgemeinen Basismaßnahmen hinausgehenden Prophylaxe, solange nicht eine schwere, akute und über mehrere Tage anhaltende Erkrankung hinzutritt.

Es sollte immer versucht werden, allgemeine Basismaßnahmen einzusetzen (Eigenübungen zur Aktivierung der „Muskelpumpe“, ggf. passive Bewegungsübungen, ausreichende Hydratation).

3.7.4 Vorübergehende Immobilisierung nicht erkrankter Personen

Langdauernde Flug- oder Busreisen bergen ein kaum quantifizierbares VTE-Risiko und erfordern keine speziellen Prophylaxemaßnahmen [8; 9]. 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) [8; 9]. 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 [8]. Die Reise per se, ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren, rechtfertigt keine Indikation zu einer speziellen physikalischen oder medikamentösen Prophylaxe [8; 11].

3.7.5 Anwendungshinweise zur medikamentösen VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin

Bei im Krankenhaus begonnener Antikoagulation wie auch bei Einweisung eines Patienten ins Krankenhaus, der unter Antikoagulation steht, sollen dem Patienten sein Antikoagulanzenpass mit Angabe der Dosierung der letzten Tage mitgegeben werden.

Zu Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen von Antikoagulanzen 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. Ausserdem sollte auf klinische Hinweise einer HIT II in diesem Zeitraum geachtet werden (Hautnekrosen oder entzündliche Veränderungen an den Heparin-Einstichstellen, thromboembolische Komplikationen jeder Art). 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 von NMH hat die Leitliniengruppe von der Empfehlung einer regelmäßigen Bestimmung der Thrombozytenzahl, Abstand genommen. Bei klinischem Verdacht auf eine Thromboembolie unter einer ambulant fortgeführten VTE-Prophylaxe mit NMH soll jedoch eine HIT als Ursache in Betracht gezogen werden sowie eine Bestimmung der Thrombozytenzahl und ein Abgleich mit dem zuletzt aus dem Krankenhaus übermittelten Wert erfolgen.

Beim Einsatz aller Antikoagulanzen 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 wer-

den 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 Aufklärungsgesprächs besprochen werden (§ 630 e Abs. 1 und 2 BGB). ↑↑

Das Aufklärungsgespräch kann formfrei geführt werden. Es muss in seinen wesentlichen Inhalten schriftlich dokumentiert werden (§ 630 f Abs. 2 BGB). Die etwaige Verweigerung des Patienteneinverständnisses und/oder den ärztlichen Verzicht auf eine VTE-Prophylaxe sollte der Arzt in die Patientenakte aufnehmen.

Die Aufklärung der Patienten über Nutzen, Risiko und Alternativen einer medikamentösen VTE-Prophylaxe ist eine klare gesetzliche Vorgabe, auch wenn deren medizinisch/organisatorische Umsetzung in der Praxis aufwändig und schwierig erscheint. Die obigen Leitlinienempfehlungen folgen hierbei der aktuellen Gesetzeslage (§ 630 e Abs. 1 und § 630 f Abs. 2 BGB).

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 (§ 630 e Abs. 2 Nr 1 BGB; BGH, Urteil vom 15. 3. 2005, Az.: VI ZR 289/03). Gemäß § 630 f Abs. 2 BGB ist es ferner geboten, den wesentlichen Inhalt des Aufklärungsgesprächs und die Einwilligung des Patienten schriftlich zu dokumentieren [459-461]. Aus forensischen Gründen ist dies ferner wichtig 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 [462; 463], auch wenn sie das Arzt-Patient-Gespräch nicht ersetzen können [461; 464].

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 Kür-

zel (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. Dabei müssen die Kriterien des so genannten „off label use“ berücksichtigt werden

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Profil
- fehlende Alternativen – Heilversuch

Ein „off-label-use“ ist dementsprechend zulässig, wenn der Arzt belegen kann, dass der Einsatz eines Medikamentes zur VTE-Prophylaxe außerhalb der Zulassung medizinisch im individuellen Fall gerechtfertigt ist. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

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 [47; 465]). 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 und proximaler TVT, symptomatischer TVT, symptomatischer LE und tödlicher LE [6]. Andererseits liegt keine ausreichende Evidenz vor, die ein routinemäßiges 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 Thrombozytopenie 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 zwei Qualitätsindikatoren vorgeschlagen (Tabelle XIII). Diese Indikatoren wurden direkt aus den Leitlinienempfehlungen abgeleitet, durch die Leitliniengruppe hinsichtlich ihrer methodischen Güte (Validität, Machbarkeit) beurteilt, ausgewählt und konsentiert ([46], Details siehe Kap. 1 Methodik). International publizierte Qualitätsindikatoren wurden ebenfalls recherchiert und in das Bewertungs- und Konsentierungsverfahren eingeschlossen [466-471]. Aufgrund der bereits hohen Versorgungsqualität für die VTE-Prophylaxe in Deutschland und der fehlenden technischen Messbarkeit vieler Indikatorvorschläge, wurden letztlich nur zwei Indikatorvorschläge ausgewählt, für die eine Dokumentation als gerechtfertigt und sinnvoll angesehen wird. Mit den hier vorgeschlagenen Indikatoren ist ein erster Schritt in Richtung der Qualitätssicherung für die VTE-Prophylaxe getan. Der vorrangige nächste Schritt ist ihr Einsatz im Rahmen einer Pilotphase. Dabei ist auch die Erreichbarkeit der Referenzbereiche zu überprüfen. Erst mit den so gene-

rierten Daten können die Indikatoren einer vollständigen methodischen Güteprüfung unterzogen werden [472].

Tabelle XIII: Qualitätsindikatoren

| Leitlinienempfehlung | Qualitätsziel | Qualitätsindikator (Referenzbereich) |
|--|--|---|
| Kap. 2 Allgemeine Empfehlungen | | |
| Bei Notwendigkeit der Fortführung der Prophylaxe soll der weiterbehandelnde Arzt darüber informiert werden. ↑↑ | Dokumentation an Schnittstellen der Versorgung | Anteil der Patienten mit Angabe zur nahtlosen Fortführung oder Beendigung einer VTE-Prophylaxe im Entlassungsbrief an allen Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Entlassung eine VTE-Prophylaxe erhalten haben (≥ 95 %) |
| Kap. 3.8 Aufklärung des Patienten zur VTE-Pophylaxe | | |
| 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 (§ 630 e Abs. 1 und 2 BGB). ↑↑ | Dokumentation der Patienteninformation | Anteil der Patienten mit dokumentiertem Aufklärungsgespräch über Nutzen, Risiko und Alternativen der prophylaktischen Maßnahmen an allen Patienten, die eine VTE-Prophylaxe erhalten (≥ 95 %) |

4 Evidenztabelle zum speziellen Teil

4.1 Operative Medizin/Trauma

4.1.1 Eingriffe im Kopf- und Halsbereich

Hierzu wurde keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien identifiziert.

4.1.2 Neurochirurgische Eingriffe

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|---|---------------------|------------------|---|
| Turpie et al., 1977, RCT --- [234] | 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 +++ [233] | 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 ---+ [235] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|--|---------------------|-------------------------------------|---|
| Kurtoglu et al., 2004, pRCT ---+ [241] | 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. |

Evidenztabelle 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 [473] und ist daher hier nicht berücksichtigt.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|---|--|------------------------------|--|
| Nurmohamed et al., 1996, RCT ---+ [240] | Neurochir. OP (82% Hirntumor), n=485 | NMH 7500 aXaU ² (Nadroparin) s.c. alle 24h + MTPS | Placebo s.c. alle 24h + MTPS | VTE-Rate _{sono+phleb.} 13,7% vs. 20,9% p=0,018, Blutg. _{major} 2,5% vs. 0,8% p=0,087 |
| Agnelli et al., 1998, RCT ---+ [229] | 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 ---+ [239] | 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%, n.s. |

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

Evidenztabelle 4: Neurochirurgische Eingriffe: NMH vs. UFH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---------------------------------------|------------------------------------|--|--|---|
| Goldhaber et al., 2002, RCT +++ [242] | 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 ++ [243] | 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. |

4.1.3 Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe

Evidenztabelle 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 |
|---------------------------------------|--|---------------------------------|---------------------------|--|
| Goldhaber et al., 1995, RCT --+ [263] | 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 --- [264] | 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. |

Evidenztabelle 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 |
|---------------------------------------|--|--|----------------------------------|--|
| Belch et al., 1979, RCT --+ [474] | 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 --+ [475] | 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 --+ [476] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|---------------------------|---|--|---|
| Speziale et al., 1988, RCT --+ [477] | 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. |

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|---|--|---------------------------|---|
| Beghi et al., 1993, RCT --+ [262] | 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 +-+ [478] | 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 +++ [479] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|----------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|--|
| Cade et al., 1983, RCT +-+ [480] | 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. |

4.1.4 Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich

Evidenztabelle 9: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Stellenwert der physikalischen Maßnahmen

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|--------------------------------------|--|---------------------------------|---|
| Browse und Negus, 1970, RCT-- [481] | 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 +++ [482] | 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++ [483] | Allgemeinchir. OP, n=98 | MTPS | Keine Prophylaxe | TVT-Rate _{RFUT} 23% vs. 49% p< 0,025, Blutg. k.A. |
| Scurr et al., 1977, RCT+- [484] | 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 +- [485] | 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+- [486] | 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 --+ [487] | Abdominalchir. OP, n=78 | IPK + MTPS (ein Bein) | IPK (anderes Bein) | TVT-Rate _{RFUT} 1% vs. 9% p= 0,0156, Blutg. k.A. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|--------------------------|--|--|---|
| Moser et al., 1980, RCT +++ [488] | 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 --+ [489] | 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 dreiarmlige RCT +++ [490] | 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 -- [491] | 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. |

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|--|---|
| Mellbring und Palmer, 1986, RCT +- [492] | 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 --+ [277] | 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 +- [278] | 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 --- [493] | 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 --- [494] | 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. |

Evidenztabelle 11: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|---|---|---|---|
| Kakkar et al., 1975, RCT +- [495] | Allgemeinchir. OP (inkl. urol. u. gynäk. 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 +++ [496] | 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 +- [497] | 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 +- [498] | 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 +- [499] | 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 +- [500] | 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 [501; 502] | 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 |

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------|---|
| Marassi et al., 1993, RCT --- [503] | 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 +++ [504] | 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 ++ [505] | 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 |

Evidenztabelle 12: Minimal-invasive Abdominaleingriffe: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

(Die Abstractpublikation von Vergnaud et al., 2001 [506] wurde hier nicht berücksichtigt.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|----------------------------------|--|--|----------------|---|
| Baca et al., 1997, RCT --+ [507] | 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. |

Evidenztabelle 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.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppen | Kontrollgruppen | Ergebnisse |
|---|--|---|------------------------------|--|
| Koch et al., 2001, individuelle Patientendaten (IPD) Meta-Analyse [185] | 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, publikationsbasierte Meta-Analyse [198] | 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 +++ [187] | 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. |

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

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|--|---|--|--|
| Gallus et al., 1993, RCT+++ [508] | Onkologische OP (75% Abd., 25% Thx), n=513 | Danaparoid (Organan) 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 +++ [281] | 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+- [282] | 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 |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---------------------------------------|---------------------------|---|--|--|
| Lausen et al., 1998, RCT +- [509] | 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 -++ [92] | 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 +++ [510] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|-------------------------------------|--|--|---|--|
| Tincani et al., 2004, RCT --- [131] | 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 _{kompress.} 0% vs. 0,95%, Blutg. 0% vs. 0% n.s. |

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

Hierzu wurde keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien identifiziert.

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

4.1.6.1 Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik

Evidenztabelle 17: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Stellenwert physikalischer Maßnahmen

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|-------------------------------------|--|---|---|--|
| Hull et al., 1990, RCT ++ [511] | Elektiver Hüftgelenkersatz, n=310 | IPK + KG | Keine Prophylaxe + KG | TVT-RateRFUT 24% vs. 49% p=0,00001, Blutg. k.A. |
| Fordyce et al., 1992, RCT +++ [512] | Hüftgelenkersatz, n=84 | A-V Impulssystem (OP Bein) + MTPS | MTPS | TVT-Ratephleb. 5% vs. 40% p<0,001, Blutg. n.s. |
| Stranks et al., 1992, RCT --- [513] | Schenkelhalsfraktur (TEP), n=82 | A-V Impulssystem (OP Bein) | Keine Prophylaxe | TVT-Ratedoppler 0% vs. 23% p<0,01, Blutg. k.A. |
| Bradley et al., 1993, RCT --+ [514] | 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-Ratephleb. 6,6% vs. 27,3% p<0,025, Blutg. k.A. |
| Fisher et al., 1995, RCT +- [356] | Schenkelhals- oder Beckenfrakturen, n=304 | IPK (beidseitig) | Keine Prophylaxe | VTE-Rateduplex 4,1% vs. 11,3% p= 0,02, Blutg. k.A. |
| Asano et al., 2001, RCT --+[515] | Hüft-OPs, n=62 | A-V Impulssystem (OP-Bein)+ elastische Wickel | Elastische Wickel | LE-Rateszinti 21% vs. 55% p=0,008, Blutg. k.A. |
| Anders et al., 2004, RCT --+ [175] | 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-Rateszinti 10% vs. 15% p= n.s., Blutg. k.A. |
| Ivanic et al., 2006, RCT ++ [516] | 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-Rateduplex 0% vs. 10% k.A.z. Sign., Blutg. k.A. |
| Cohen et al., 2007, RCT ++ [517] | 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-Rateduplex 4,1% vs. 4,8% n.s., Blutg. minor 6,3% vs. 7,1% n.s. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|--|---|---|--|
| Paiement et al., 1987, RCT +- [518] | Hüftgelenkersatz (TEP), n=163 | External pneumatic compression boots (IPK) | Warfarin (niedrig dosiert, nach PTT) p.o. alle 14h | TVT-Ratephleb. 16,6% vs. 16,7% n.s., keine Blutg. |
| Bailey et al., 1991, RCT --- [519] | Hüftgelenkersatz (TEP), n=95 | Sequential compression devices + MTPS | Warfarin (niedrig dosiert, nach PTT) p.o. alle 24h + MTPS | TVT-Ratephleb. 6,0% vs. 26,6% p<0,006, Blutg. k.A. |
| Francis et al., 1992, RCT +-+ [520] | 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-Ratephleb. 27% vs. 31% n.s., Blutg. n.s. |
| Santori et al., 1994, RCT +-+ [521] | Hüftgelenkersatz (TEP), n=132 | A-V Impulssystem + MTPS + KG | UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MTPS + KG | TVT-Ratedoppler 13,4% vs. 35,4% p<0,005, Blutg.major 0% vs. 13,8% |
| Kalodiki et al., 1996, RCT +++ [522] | Elektiver Hüftgelenkersatz, n=78 | NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS | NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h | TVT-Ratephleb. 25% vs. 38% n.s., Blutg. n.s. |
| Stannard et al., 1996, dreiarmige RCT +-+ [523] | 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-Rateduplex 0% vs. 0% vs. 1,25% p=0,009, Blutg.minor physik.<medik., p<0,05 |
| Stone et al., 1996, RCT -++ [524] | Hüftgelenkersatz (TEP), n=50 | IPK | NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h | TVT-Ratedoppler 4% vs. 4% n.s., Blutg.major 12% vs. 24% n.s. |
| Warwick et al., 1998, RCT +-+ [525] | Hüftgelenkersatz (TEP), n=290 | A-V Impulssystem + MTPS | NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS | VTE-Ratephleb. 18% vs. 13% n.s., Blutg.minor 44% vs. 86% p<0,05 |
| Pitto et al., 2004, RCT +- [526; 527] | Hüftgelenkersatz (TEP), n= 200 | Fußpumpensystem (A-V Impulssystem) + MTPS | NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h + MTPS | TVT-Ratedoppler 3% vs. 6% p<0,05, Blutg.major 0% vs. 0% n.s. |

Evidenztabelle 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 |
|---|---|----------------------------------|-------------------------------|--|
| Collins et al., 1988, publikationsbasierte Meta-Analyse [162] | Große unfallchirurgisch- orthopädische OP, n= 1254 Pat. in 21 Studien | UFH in verschiedenen Dosierungen | Placebo oder keine Prophylaxe | TVT-RateDiv.Meth. 23,8% vs. 47,5% p< 0,001, Blutg.major 3,5% vs. 2,9% n.s. |

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|--|---|----------------------------|---|
| Zufferey et al., 2003, publikationsbasierte Meta-Analyse [528] | Große unfallchirurgisch-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-RateDiv.Meth. 24,9% ⁴ vs. 48,9% p< 0,001, Blutg.Wunde 7,4% vs. 5,4% 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. | | | | |

Evidenztabelle 20: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: NMH vs. UFH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|---|---|---|--|
| Barre et al., 1987, RCT ++ [529] | Hüftgelenkersatz (TEP), n=80 | NMH (Kabi2165) 2500 aXaU s.c. alle 12h | UFH s.c alle 8h (nach PTT) | TVT-Ratephleb. 17,5% vs. 10% n.s., Blutg. n.s. |
| Lassen et al., 1988, dreiarmlige RCT ++ [530] | Hüftgelenkersatz (TEP), n=356 | NMH/DHE 1500 aPPTU s.c. alle 24h | UFH/DHE 5000 aXaU s.c. alle 12h // Placebo alle 12h | TVT-RateRFUT 30% vs. 33% n.s. vs. 55% p<0,01, Blutg. n.s. |
| Planes et al., 1988, RCT ++ [531] | Elektiver Hüftgelenkersatz, n=237 | NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + elastische Wickel | UFH 5000 IU alle 8h + elastische Wickel | TVT-Ratephleb. 12,5% vs. 25,0% p=0,03, Blutg.major 1,6% vs. 0% k.A.z.Sign. |
| Dechavanne et al., 1989, dreiarmlige RCT ++ [532] | 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-RateRFUT 4,9% vs. 7,3% vs. 10% n.s., Blutg. n.s. |
| Monreal et al., 1989, RCT +++ [533] | 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 ++ [534] | Hüftgelenknahe Frakturen, n=49 | NMH 7500 aXaU s.c. alle 12h | UFH 5000 IU s.c. alle 8h | TVT-RateRFUT 20% vs. 29% n.s., Blutg. n.s. |
| Eriksson et al., 1991, RCT ++ [535] | 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 +- [536] | Elektiver Hüftgelenkersatz, n=110 | NMH (Certoparin) + DHE 1500 aPTTU 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 ++ [537] | Elektiver Hüftgelenkersatz, n=665 | NMH (Enoxaparin) 30mg s.c alle 12h | UFH 7500 IU s.c alle 12h | TVT-RateRFUT 19,4% vs. 23,3% n.s., Blutg.major 3,3% vs. 5,7% n.s. |
| Leyvraz et al., 1991, RCT +++ [538] | 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 ++ [539] | Elektiver Hüftgelenkersatz, n=105 | NMH 2500 aXaU s.c. alle 24h | UFH 5000 IU s.c. alle 8h | TVT-RateRFUT 50,0% vs. 30,6% n.s., Blutg. n.s. |

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|---|--|---------------------------|---|
| GHAT-Group, 1992, RCT +++ [540] | 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 +-+ [541] | 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 +-+ [542] | 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 --+ [543] | Hüftgelenkersatz (TEP), n=167 | NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h | UFH 5000 IU s.c. alle 12h | TVT-Ratesono.(k.A.) 1,2% vs. 4,8% n.s., Blutg. n.s. |
| Colwell et al., 1995, RCT --+ [544] | 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 --+ [545; 546] | 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 --+ [547] | Hüftgelenkersatz (TEP), n=100 | NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h | UFH 5000 IU s.c. alle 8h | VTE-Rateduplex 4% vs. 4% n.s., Blutg.major 4% vs. 0% n.s. |

Evidenztabelle 21: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Kumarin vs. Heparin

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Harris et al., 1974, vierarmige RCT +- [548] | 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 +-+ [549] | Schenkelhalsfraktur, n=207 | Warfarin (nach Quick) | Keine Prophylaxe | TVT-Rate _{RFTU} 31% vs. 68% p<0,001, Blutg.major 10% vs. 0% k.A.z.Sign. |
| Francis et al., 1997, RCT --+ [550] | 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 --+ [551] | 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 +++ [327] | 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 +++ [303] | 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 |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| Lassen et al. (EPHESUS), 2002, RCT +++ [552] | 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 +++ [553] | 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 +++ [132] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|-----------------------------------|---|--|--|
| Gerhart et al., 1991, RCT --+ [554] | 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 _{RFTUT} 7% vs. 21% p<0,001, Blutg.major 6,0% vs. 3,8% n.s. |
| Hoek et al., 1992, RCT ++- [555] | Elektiver Hüftgelenkersatz, n=197 | Heparinoid (ORG 10172 Lomoparan) 750 aXaU s.c. alle 12h | Placebo s.c. alle 12h | TVT-Rate _{phleb.} 15,5% vs. 56,6% p<0,001, Blutg.minor 6,1% vs. 0% p<0,05 |
| Gent et al., 1996, RCT +++ [556] | Hüftgelenknahe Frakturen, n=251 | Heparinoid (Danaparoid) 750 aXaU s.c. alle 12h | Aspirin 100mg p.o. alle 12h | TVT-Rate _{RFTUT} 27,8% vs. 44,3% p=0,028, Blutg.major 1,6% vs. 6,4% n.s. |
| Bergqvist et al. (TIFTED), 1999, dreiarmlige RCT --+ [557] | Hüftgelenknahe Frakturen, n=197 | Heparinoid (Danaparoid) 750 aXaU s.c. alle 12h | NMH (Enoxaparin) 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---------------------------------------|--|--|--|---|
| Planès et al., 1991, RCT --- [558] | 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 --- [559] | 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 +++ [560] | 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 +++ [327] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|---|--|---|---|
| Bergqvist et al., 1996, RCT --- [561; 562] | 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 +++ [563-565] | 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 --- [331] | 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 +++ [332] | 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 --- [566] | 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 --- [567] | 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. |

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Hull et al., 2000, RCT -++ [568] | 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 +++ [569] | 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 -++ [570] | 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 -++ [571] | 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. |

4.1.6.2 Kniegelenkendoprothetik

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|--|---|--|---|
| Hull et al., 1979, RCT ++ [572] | 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 --- [573] | 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 +++ [574] | 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 --+ [575] | 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 --+ [576] | 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 ++ [577] | 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. |

Evidenztabelle 27: Kniegelenkendoprothetik: Stellenwert der physikalischen Prophylaxe

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---------------------------------------|---|---|--|--|
| Norgren et al., 1998, RCT +++ [578] | 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 --- [579] | Kniegelenkersatz (TEP), n=160 | Sprunggelenkbe- wegungsschiene + 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 +++ [580] | Elektiver Knie- gelenkersatz, n=130 | IPK (A-V Impuls- system) | 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 +++ [581] | Kniegelenkersatz (TEP), n=229 | A-V Impuls Fuß- pumpe + 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. |

Evidenztabelle 28: Kniegelenkendoprothetik: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|-------------------------------------|--------------------------------|--|------------------------------|--|
| Leclerc et al., 1992, RCT +++ [582] | 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 +++ [583] | 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 --- [584] | 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. |

Evidenztabelle 29: Kniegelenkendoprothetik: NMH vs. UFH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|----------------------------------|-------------------------------|---|---------------------------------|--|
| Faunø et al., 1994, RCT ++ [126] | 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. |

Evidenztabelle 30: Kniegelenkendoprothetik: Kumarin vs. NMH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---|--|
| [585]Leclerc et al., 1996, RCT +++ | 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 --- [586] | Kniegelenkersatz, n=860 | Warfarin p.o. nach INR (2-3) alle 24h | NMH (Ardeparin) gewichtsadaptiert (50 aXaU/kg) s.c. alle 12hh | TVT-Rate _{phleb.} 38% vs. 27% p=0,019, Blutg. _{major} 4,4% vs. 7,9% n.s. |

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Fitzgerald et al., 2001, RCT ++ [587] | Kniegelenkersatz, n=349 | Warfarin p.o. nach INR (2-3) p.o. alle 24h | NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h | VTE-Ratephleb. 45% vs. 25% p=0,0001, Blutg.major 2,3% vs. 5,2% n.s. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| Bauer et al., 2001, RCT +++ [313] | Elektive große Knie OP, n=1049 | Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h | NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h | VTE-Ratephleb. 12,5% vs. 27,8% p<0,001, Blutg.major 2,1% vs. 0,2% p=0,006 |

4.1.6.3 Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt

Evidenztabelle 32: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Physikalische Maßnahmen vs. keine zusätzliche Prophylaxe, Vergleich physikalischer Maßnahmen

(Die Studie von Eisele et al. [588] wurde aufgrund schwerer methodischer Schwächen nicht berücksichtigt.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|--|---|--|--|
| Hui et al., 1996, RCT --- [589] | Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=177 | MTPS bis zur Hüfte // MTPS bis zum Knie | Keine Prophylaxe | TVT-Ratephleb. 40% vs. 60% vs. 57% n.s., Blutg k.A. |
| Silbersack et al., 2003, RCT --+ [588] | Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=131 | IPK + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h | MTPS + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h | TVT-Ratekompress. 0% vs. 28,6% p<0,0001, Blutg. n.s. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|--|---------------------|------------------------------------|--|
| Kaempfe et al., 1991, RCT +- [590][284] | Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=149 | IPK | Warfarin (p.o. nach PT bei 15sek.) | TVT-Ratephleb. 25% vs. 25% n.s., Blutg. n.s. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--|------------------|--|
| Agarwala et al., 2003, RCT --+ [591] | Große OP untere Extremität, n=104 | NMH (Dalteparin) 2500 IU s.c. alle 24h | Keine Prophylaxe | TVT-Ratephleb. 43,2% vs. 60% p<0,05, Blutg. k.A. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|---|---|---|--|
| Ringeisen und Matzen, 1995, RCT --+ [592] | 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 --+ [593; 594] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|---|---|---|--|
| Hull et al., 1993, RCT --+ [595] | 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 --+ [596] | 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-Rates ^{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 +++ [597] | 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% |

Evidenztabelle 37: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Medikamentöse Prophylaxe mit Kumارين vs. keine Prophylaxe

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|------------------------------------|--|---|-----------------------------|---|
| Francis et al., 1983, RCT ++ [598] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|----------------------------------|---|--|--|---|
| Heit et al., 2000, RCT +++ [599] | 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 +++ [330] | 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-Ratephleb. 8,0% vs. 23,2% p<0,001, Blutg.major 0% vs. 0,2% n.s. |
|----------------------------------|--|---|---|---|

4.1.6.4 Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität

Evidenztabelle 39: Kniegelenkarthroskopie: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|-----------------------------------|--|---|------------------|--|
| Michot et al. 2002, RCT --+ [600] | Kniearthroskopie, n=218 | NMH (Dalteparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h | Keine Prophylaxe | TVT-Ratekompress. 1,5% vs. 15,6% p=0,004, Blutg.major 0% vs. 0% n.s. |
| Wirth et al., 2001, RCT --- [601] | Kniearthroskopie, n=262 | NMH (Reviparin) 1750 IU s.c. alle 24h) | Keine Prophylaxe | TVT-Ratekompress 0,9% vs. 4,1% n.s., Blutg.major 0% vs. 0% n.s. |
| Roth, 1995, RCT --- [602] | Ambul. arthroskopische Meniskus chirurgie, n=122 | NMH (Nadroparin) 7500 aXaU ⁵ s.c. alle 24h | Keine Prophylaxe | TVT-Ratedoppler. 1,6% vs. 8,2% k.A.z.Sign., Blutg.major 0% vs. 0% n.s. |

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

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---------------------------------------|---|---|---|--|
| Marlovits et al., 2007, RCT --+ [603] | Arthroskopische Kreuzbandersatzplastik, 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-RateNMR-phleb.+phleb. 2,8% vs. 41,2% k.A.z.Sign., Blutg.major 0% vs. 0% n.s. |

4.1.6.5 Immobilisation an der unteren Extremität

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|---|--|-----------------------------|--|
| Kujath et al.; 1993, RCT --+ [320; 604; 605] | Ruhigstellung nach Fraktur des Beines, n=253 | NMH (Nadroparin) 36mg s.c. alle 24h | Keine Prophylaxe | TVT-Ratekompress. 4,8% vs. 16,5% p<0,01, Blutg. k.A. |
| Kock et al. 1995, RCT --+ [322; 606-608] | Ruhigstellung nach Fraktur des Beines, n=339 | NMH (Certoparin) 3000 aXaU s.c. alle 24h | Keine Prophylaxe | TVT-Rateklin/plethys/kompress/duplex 0% vs. 4,8% p<0,006, Blutg.major 0% vs. 0% n.s. |
| Gehling et al., 1998, RCT --- [609] | Ruhigstellung nach Fraktur oder Sehnenverletzung, n=287 | NMH (Reviparin) 1750 aXaU) s.c. alle 24h | Aspirin 500mg p.o. alle 12h | TVT-Rateduplex. 6,3% vs. 4,8% n.s., Blutg.major 0% vs. 0% n.s. |

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---------------------------------------|--|--|----------------|---|
| Jorgensen et al., 2002, RCT +-- [318] | Ruhigstellung nach Fraktur des Beines oder Achillessehnenruptur, 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 +++ [319] | Ruhigstellung nach Fraktur des Beines oder Achillessehnenruptur, 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 +++ [610] | Ruhigstellung des Beines wegen Achillessehnenruptur, 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|-------------------------------------|--|---|---|---|
| Lapidus et al., 2007, RCT +-+ [611] | 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. |

4.1.7 Eingriffe und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen

4.1.7.1 Eingriffe an der Wirbelsäule

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|--|---------------------|------------------|--|
| Skillman et al., 1978, RCT +++ [233] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|---|
| Gruber et al., 1984, RCT +++ [346] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|----------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Voth et al., 1992, RCT +-+ [349] | 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 --+ [348] | Lumbale Bandscheiben-OP (mikroneuro-chir.), n=200 | NMH (Certoparin) 1500 aPTT-U alle 24h + MTPS | UFH 5000 IU alle 8h + MTPS | LE-Rateklin.+perf.szint. 0% vs. 2% k.A.z.Sign., Blutg.major 0% vs. 0% n.s. |
|------------------------------|---|--|----------------------------|--|

Evidenztabelle 46: Eingriffe an der Wirbelsäule: Sonstige Vergleiche

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|---|---|------------------|--|
| Rokito et al., 1996, dreiarmlige RCT --+ [347] | Mehrsegmentale posteriore oder anteriore WS-Stabilisierungen, n=110 | MTPS + IPK // MTPS + Kumin nach Prothrombinzeit (1,3-1,5) | MTPS | TVT-Ratesono+phleb. 0% vs. 0% vs. 0%, n.s., Blutg.major 0% vs. 0% vs. 5,7% |
| Wood et al., 1997, RCT --+ [612] | Mehrsegmentale posteriore oder anteriore WS-Stabilisierungen, n=136 | MTPS + IPK (Oberschenkel) | MTPS + IPK (Fuß) | TVT-Ratesono+phleb. 0% vs. 2,4% k.A.z.Sign., Blutg. k.A. |

4.1.7.2 Verletzungen an der Wirbelsäule

Evidenztabelle 47: Verletzungen der Wirbelsäule: Stellenwert physikalischer Maßnahmen

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|--|--|--|--|
| Merli et al., 1988, dreiarmlige RCT --+ [613] | Rückenmarkverletzungen (C2-Th11), n=48 | Elektrische Stimulation + UFH 5000 IU s.c. alle 8h | UFH 5000 IU s.c. alle 8h // Placebo s.c. alle 8h | TVT-RateRFUT 6,7% vs. 50% und 47% p<0,05, Blutg. k.A. |
| SCITI Studiengruppe, 2003, RCT ++ [350] | Rückenmarkverletzungen, n=107 | IPK + UFH 5000 IU s.c. alle 8h | NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h | VTE-Ratephleb. 63,3% vs. 65,5% n.s., Blutg.major 5,3% vs. 2,6% n.s. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|------------------------------|---------------------------|------------------|--|
| Frisbie und Sasahara, 1981, RCT --+ [614] | Rückenmarkverletzungen, n=32 | UFH 5000 IU s.c. alle 12h | Keine Prophylaxe | TVT-Rateplethys.+phleb. 6,6% vs. 5,8% k.A.z.Sign., Blutg. k.A. |

Evidenztabelle 49: Verletzungen der Wirbelsäule: NMH vs. UFH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|-------------------------------------|---|--|---------------------------|--|
| Green et al, 1990, RCT ++ [615] | Rückenmarkverletzungen, n=41 | NMH 3500 aXaU s.c. alle 24h | UFH 5000 IU s.c. alle 8h | TVT-Rateduplex. 0% vs. 23,8% p=0,02, Blutg.major 0% vs. 7,9% k.A.z.Sign. |
| Lohmann et al., 2001, RCT --+ [616] | WS-Verletzungen mit Querschnittsyndromen, n=166 | NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h | UFH 7500 IU s.c. alle 12h | TVT-Rateklin.+phleb. 7,5% vs. 14,0% n.s., Blutg.major 0% vs. 0% n.s. |

4.1.7.3 Polytrauma

Evidenztabelle 50: Polytrauma: Stellenwert physikalischer Maßnahmen

(Die Studie von Greenfield et al. [127] wurde aufgrund schwerer methodischer Schwächen nicht berücksichtigt.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Fuchs et al., 2005, RCT ++-[617] | Traumata untere Extremität, n=227 | Arthroflow device + UFH 5000 IU s.c. alle 8h + KG | UFH 5000 IU s.c. alle 8h + KG | TVT-Rateplethys/kompress/doppler. 3,6% vs. 25% p<0,001, Blutg. k.A. |
| Stannard et al. 2001, RCT ++-[363] | Becken-/Azetabulumfrakturen, n=107 | Thigh-calf low-pressure sequential compression device | Calf-foot high-pressure pulsatile compression pump | TVT-Rateduplex/MRT. 19% vs. 9%, n.s., Blutg. k.A. |
| Velmahos et al., 2005, RCT +---[618] | Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 20), n= 60 | Elektrische Muskelstimulation beider Beine (bis medik. VTE-Prophylaxe möglich) | Keine Therapie (bis medik. VTE-Prophylaxe möglich) | TVT-Ratephleb./duplex. 27% vs. 29% n.s., zu Blutg. k.A. |

Evidenztabelle 51: Poly-/Neurotrauma: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

(Die Studie von Dennis et al. [619] erwies sich als nicht-randomisiert, auch wenn die Autoren selbst eine Randomisation angeben.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|--|--|---|--|
| Knudson et al., 1992, RCT---[354] | Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 17), n= 113 | UFH (5000 IU s.c. alle 12h) nach Aufnahme | IPK und MTPS | TVT/LE-Rateduplex. 8% vs. 12% n.s., Blutg. 8% vs. 12% n.s. |
| Knudson et al., 1996, RCT---[620] | 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-Rateduplex. 1% vs. 2% n.s., Blutg. 1% vs. 0% n.s. |
| Kurtoglu et al., 2004, pRCT ---[241] | Kopftrauma (90% intrakranielles Hämatom, 10% WS, mittlerer ISS= 19), n=120 | IPK | NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h | VTE-Rateklin./duplex 6,6% vs. 5,0% n.s., Blutg. major 1,6% vs. 1,6% n.s. |

Evidenztabelle 52: Polytrauma: Heparine vs. keine Prophylaxe oder physikalische Maßnahmen

(Die Studie von Greenfield [127] wurde aufgrund schwerer methodischer Schwächen nicht berücksichtigt.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|------------------------------|---|------------------|---|
| Knudson et al., 1994, RCT---[353] ⁶ | Polytrauma-Patienten, n= 108 | UFH (5000 IU s.c. alle 12h) nach Aufnahme | Keine Prophylaxe | TVT/LE-Rateduplex. 2% vs. 3% n.s., Blutg. k.A. |
| Knudson et al., 1994, RCT---[353] ⁶ | Polytrauma-Patienten, n= 46 | UFH (5000 IU s.c. alle 12h) nach Aufnahme | Keine Prophylaxe | TVT/LE-Rateduplex. 5% vs. 7% n.s., Blutg. k.A. |
| Ginzburg et al., 2003, RCT +++[621] | Polytrauma-Patienten, n= 442 | NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h | IPK | TVT/LE-Rateduplex. 0,5% vs. 2,7% n.s., Blutg. % vs. 0% n.s. |

⁶ In dieser Publikation werden zwei Studien berichtet.

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|-------------------------------------|--|--|--|--|
| Geerts et al., 1996, RCT+++ [325] | 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+++ [355] | 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. |

4.1.7.4 Verbrennungen

Hierzu wurde keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien identifiziert.

4.2 Innere Medizin/Neurologie

4.2.1 Akute internistische Erkrankungen

Evidenztabelle 54: Akute internistische Erkrankungen: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

(Nicht eingeschlossen wurde die fraglich randomisierte Studie von Ibarra- Pérez et al. [622], die in einigen Meta-Analysen eingeschlossen ist.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|--------------------------------------|----------------------|------------------------------------|---|
| Kierkegaard und Norgren, 1993, RCT --+ [623] | 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. |

Evidenztabelle 55: Akute internistische Erkrankungen: Heparine vs. keine Prophylaxe

(Die Studien von Halkin et al. [624], Lederle et al. [625] und Mahé et al. [626] fanden keine Berücksichtigung, da dort nur Mortalität betrachtet wurde. Nicht eingeschlossen wurde auch die fraglich randomisierte Studie von Ibarra- Pérez et al. [622], die in einigen Meta-Analysen eingeschlossen ist.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|--|--|-----------------------|--|
| Belch et al., 1981, RCT --+[627] | Internist. Patienten (kardiolog, pulmonolog.), 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, dreiarmlige RCT +++ [628] | 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 --+ [629] | 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 --+ [388] | 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, dreiarmlige RCT +++ [378; 630] | 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 --+ [415] | 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 --+ [379; 631] | Internist. Patienten, n=3706 | NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h | Placebo s.c. alle 24h | TVT/LE-Rate _{kompress.} 2,77% vs. 4,96% p=0,0015, Blutg. _{major} 0,49% vs. 0,16% n.s. |

Evidenztabelle 56: Akute internistische Erkrankungen: NMH vs. UFH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|--|---|---------------------------|--|
| Poniewierski et al., 1988, RCT -++ [632] | 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 -++ [633] | 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 +++ [634] | 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 -++ [128; 635] | Internist. Patienten (bettlägerig), n=1968 | NMH (Nadroparin) 36mg s.c. alle 24h | UFH 5000 IU s.c. alle 8h | TVE-Rate _{kompres-phleb.} 0,5% vs. 0,7% n.s., Blutg.-major 0,6% vs. 0,5% n.s. |
| Lechler et al., 1996, RCT --+ [636] | 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 ++ [637] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------|--|
| Cohen et al. (AR-TEMIS), 2006, RCT +++ [377] | 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. |

Evidenztabelle 58: Akute internistische Erkrankungen: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

(Die EXCLAIM-Studie wurde hier noch nicht berücksichtigt, da bislang lediglich die Studienmethodik [638] publiziert wurde, die Ergebnisse jedoch nur in mündlicher Form präsentiert wurden [639].)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|----------------------------------|---|--|--|---|
| Luba et al., 2007, RCT --+ [640] | Internist. Patienten (bettlägerig), n=300 | NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert solange Pat. bettlägerig (5d), dann weitere 10d | NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert solange Pat. bettlägerig (5d) | TVT-Rate _{komp.} 3% vs. 8%, n.s., Blutg.-major 0% vs. 0%, n.s. |

4.2.2 Maligne Erkrankungen (nicht-operative Therapie)

Evidenztabelle 59: Maligne Erkrankungen: Medikamentöse vs. keine Prophylaxe

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|------------------------------------|---|--|-----------------------|--|
| Levine et al., 1994, RCT --+ [641] | 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. |

4.2.3 Schlaganfall

Evidenztabelle 60: Schlaganfall: Physikalische vs. keine Prophylaxe

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|------------------|--|
| Muir et al., 2000, RCT --+ [642] | Schlaganfall, n=98 | MTPS | Keine Prophylaxe | TVT-Rate _{duplex} 10,8% vs. 21,9% n.s., Blutg. k.A. |

Evidenztabelle 61: Schlaganfall: Physikalische vs. medikamentöse Prophylaxe

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|--|---------------------|--|---|
| Pambianco et al., 1995, vierarmige ⁷ RCT +- [643] | 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. |

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

Evidenztabelle 62: Schlaganfall: Heparine vs. keine Prophylaxe

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|------------------------------------|---|-----------------------|--|
| McCarthy et al., 1986, RCT --+ [644] | 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 --+ [645] | 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 ---[646] | 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 --+ [647] | 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. |

Evidenztabelle 63: Schlaganfall: NMH vs. UFH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|-----------------------------|---|---------------------------|--|
| Hillbom et al., 2002, RCT +++ [402] | 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 +++ [400] | 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 +++ [401] | 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. |

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

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|------------------------------------|----------------------------|--|----------------------------------|---|
| Turpie et al., 1987, RCT -++ [648] | 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 -++ [649] | 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 -++ [650] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------|---|
| Ginsberg et al., 2002, RCT +++ [651] | 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. |

4.3 Intensivmedizin

Evidenztabelle 66: Intensivmedizin: Medikamentöse Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

(Die Studie von Levi et al. [652] wurde nicht berücksichtigt, weil die Studie nicht primär dafür angelegt worden war, TVT-Raten zu vergleichen.)

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|------------------------------------|---|--------------------------|------------------|--|
| Gallus et al., 1973, RCT +++ [653] | Intensivpflichtige kardiolog. Patienten, n=78 | UFH 5000 IU s.c. alle 8h | Keine Prophylaxe | TVT-Rate _{RFUT} 3% vs. 23% p< 0,05, Blutg. 0% vs. 0% n.s. |

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---------------------------|--|---------------------------|-----------------------|---|
| Cade, 1982, RCT +++ [628] | 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. |

4.4 Geburtshilfe und Gynäkologie

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|------------------------------|---------------------|------------------|---|
| Clarke-Pearson et al., 1984, RCT --- [654] | 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 +-+ [655] | Große benigne gyn. OP, n=196 | MTPS | Keine Prophylaxe | TVT- Rate _{RFUT} 0% vs. 4,2% p=0,048, Blutg. k.A. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|------------------------|---------------------|--|--|
| [291]Clarke-Pearson et al., 1993, RCT +-+ [654] | 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 +-+ [292] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|---|--|---|--|
| Kajanoja und Forss, 1981 --- [656] | 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+-, [657] | 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 al., 1983, RCT +-+ [658] | Onkologische OP, n=185 | UFH 5000 IU s.c. alle 12h + Erhöhung des Bettendes um 20-30 Grad | Erhöhung des Bettendes um 20-30 Grad ohne weitere Maßnahmen | TVT- Rate _{RFUT} 14,8% vs. 12,4% n.s., Blutg. k.A. |

Evidenztabelle 70: Gynäkologische Eingriffe: NMH vs. UFH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Borstad et al., 1988, RCT --+ [659] | 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 --- [660] | 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 --- [661] | 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 --- [662] | 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 --+ [663] | 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 --+ [664] | 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 +- [665] | 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--+ [666] | 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--------------------------------------|-------------------------|---|--|--|
| Hill et al., 1988, RCT +++ [667] | 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 --+ [668] | Sectio caesarea, n= 207 | UFH (5000 IU, alle 8h über 7 Tage) | Hydroxyäthylstärke 6% 500ml i.v. präop., dann 2 x 500 ml po. | TVT-Rate _{plethysm.+phleb.} 7,8% vs. 5,9% n.s., Blutg. 4,9% vs. 1,9% n.s. |
| Burrows et al., 2001, RCT --+ [669] | 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+++ [670] | 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% |

4.5 Pädiatrie und Neonatologie

Hierzu wurden keine randomisiert kontrollierten Studien identifiziert.

4.6 Urologie

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|------------------------------|---------------------|---|---|
| Coe et al., 1978, dreiarmlige ⁹ RCT [671] | 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 --- [672] | Offene urologische OP, n=74 | IPK // MTPS | 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 +++ [673] | 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. |

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

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|--|---|---------------------------------------|--|
| Kutnowski et al., 1977, RCT +++ [674] | 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 --- [671] | 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 --- [675] | 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 Subgruppe |
| Vandendris et al., 1980, RCT +++ [676] | 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, Blutg. _{minor} 13% vs. 9% n.s. |
| Bejjani et al., 1983, RCT -++ [677] | Transurethrale Prostatektomie, 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. |

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

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|--|---|--|-----------------------|---|
| Sebeseri et al., 1975, RCT --+ [678] | 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 --+ [679][| 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 |

4.7 Evidenztabelle Addendum 2010 zu Dabigatranetexilat und Rivaroxaban bei elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz

Evidenztabelle 75: Hüft- oder Kniegelenkersatz: Dabigatranetexilat vs. NMH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|---|------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Eriksson et al., 2007, dreiarmige RCT+++ [24] | 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+++ [25] | 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+++ [28] | 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. |

Evidenztabelle 76: Hüft- oder Kniegelenkersatz: Rivaroxaban vs. NMH

| Autor, Jahr, Design | Patientenkollektiv | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | Ergebnisse |
|------------------------------------|------------------------------------|---|---|--|
| Eriksson et al., 2008, RCT+++ [23] | 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+++ [29] | 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+++ [30] | 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+++ [31] | 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. |

4.8 Evidenztabelle Aktualisierung 2015

Evidenztabelle 77: Kap. 3.1.2 Neurochirurgische Eingriffe

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|--|---|--|--|
| Sobieraj-Teague M, Hirsh J, Yip G, Gastaldo F, Stokes T, Sloane D, et al. Randomized controlled trial of a new portable calf compression device (Venowave) for prevention of venous thrombosis in high-risk neurosurgical patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(2):229-35. | <p>Inclusion criteria ≥ 18 Undergoing cranial or spinal neurosurgery Patients admitted with intracranial hemorrhage (subarachnoid, intracerebral, or subdural) who had motor deficits but were not undergoing surgery</p> <p>Exclusion criteria Contraindications to the use of mechanical compression devices (leg ulceration, symptomatic peripheral neuropathy, peripheral arterial disease) Allergy to contrast medium or pre-existing renal impairment</p> | <p>Venowave calf compression device, starting within 4 hours of surgery or within 24 hours of admission to hospital in non-operated patients, continued continuously until the development of symptomatic VTE, patient refusal, or venographic or ultrasound examination. + below-knee graduated compression s + early mobilization + could receive pharmacologic prophylaxis at the discretion of the neurosurgeon</p> <p>Analysed patients n = 75 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>Below-knee graduated compression s + early mobilization + could receive pharmacologic prophylaxis at the discretion of the neurosurgeon</p> <p>Analysed patients n = 75 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>DVT + symptomatic PE (9±2 days or discharge, venography or compression ultrasound) 4.0% / 18.7%; 0.008</p> <p><i>Symptomatic DVT (9±2 days or discharge)</i> 0 / 2; 0.50</p> <p><i>PE (9±2 days or discharge)</i> 0 / 0</p> <p><i>Skin abrasions</i> 2 / 0; NR</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> |

Evidenztabelle 78: Kap. 3.1.4.1 Allgemein- und Viszeralchirurgie („General Surgery“)

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|--|--|---|--|
| Murugesan A, Srivastava DN, Ballehaninna UK, Chumber S, Dhar A, Misra MC, et al. Detection and Prevention of Post-Operative Deep Vein | <p>Inclusion criteria > 40 years Major abdominal operations > 30 minutes</p> <p>Exclusion criteria Bleeding haemorrhoids</p> | <p>Nadroparin 0,3 ml, subcutaneously, started, 2 hours before surgery and continued once daily for 7–9 days</p> <p>Analysed patients n = 31</p> | <p>No DVT prophylaxis</p> <p>Analysed patients N = 31 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>DVT (day 7-10, bilateral lower limb venogram) 0 / 0</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|--|---------|---|---|
| Thrombosis [DVT] Using Nadroparin Among Patients Undergoing Major Abdominal Operations in India; a Randomised Controlled Trial. The Indian journal of surgery. 2010;72(4):312-7. | History of upper gastrointestinal bleed Stroke Intracranial haemorrhage Recent history of major trauma in preceding 2 weeks Renal failure Allergy to heparin Platelet count less than $1 \times 10^6 / \text{mm}^3$ and haemoglobin less than 10 gm / dl | Patients n = 34 (ITT) Drop-outs n = 0 | | | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|---|---|--|---|
| Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: Results from a multicenter, randomized, open-label study. Thrombosis Research. 2010;125(3):e65-e70. | Inclusion criteria ≥ 40 years Planned, curative laparotomy for cancer of > 45 minutes Exclusion criteria Received surgery under laparoscopy or other endoscopic conditions Hypersensitivity to heparin or thrombocytopenia due to heparin Clinical signs of DVT at screening or evidence of thromboembolic disease within 1 year before surgery Had received systemic chemotherapy within 3 weeks (or radiotherapy within 15 days) before study drug initiation Childbearing potential, pregnant or lactating | Enoxaparin 20 mg, subcutaneous injection, twice daily, start 24–36 hours after surgery for 7-14 days + at least one course of postsurgical intermittent pneumatic compression 0-24 hours after surgery, the duration of intermittent pneumatic compression left to the discretion of the investigator Analysed patients n = 83 (PP, at least one study treatment + appropriate VTE imaging) n = 109 (modified ITT, at least one study treatment) Drop-outs unclear | Intermittent pneumatic compression, duration not specified Analysed patients n = 31 (PP, at least one study treatment + appropriate VTE imaging) n = 38 (modified ITT, at least one study treatment) Drop-outs unclear | PP DVT + PE (during treatment + 1 day, systematic venography) 1.2% / 19.4%; < 0.05 DVT (during treatment + 1 day, systematic venography) 1.2% / 19.4%; < 0.05 PE (during treatment + 1 day) 0 / 0 Modified-ITT, at least one study treatment Bleeding (day 28±5) 9.2% / 7.9%; > 0.05 AE (day 28±5) 94.5% / 97.4%; NR Mortality (day 28±5) 0 / 0 | High risk of bias Blinding of participants and personnel Unclear risk of bias Random sequence generation Allocation concealment Incomplete outcome data Other sources of bias (statistical analyses method) |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|---|--|---|--|
| Shukla PJ, Siddhachari R, Ahire S, Arya S, Ramani | Inclusion criteria Colorectal cancer ≥ 30 | Dalteparin sodium 2500 IU (subcutaneously about 2 | No prophylaxis Analysed patients | DVT (day 6±1, duplex ultrasound) | High risk of bias Blinding of participants and personnel |

| | | | | | |
|--|---|---|---|--|---|
| <p>S, Barreto SG, et al. Postoperative deep vein thrombosis in patients with colorectal cancer. Indian Journal of Gastroenterology. 2008;27(2):71-3.</p> | <p>Undergoing colorectal surgeries under general anesthesia in the lithotomy position</p> <p>Exclusion criteria DVT prior to surgery Severe or accelerated hypertension Renal or hepatic failure Documented systemic bleeding diathesis Septic endocarditis Received prior anti-coagulants, NSAIDs or antiplatelet therapy Hypersensitivity to heparin, LMWH or contrast media Cerebral hemorrhage 3 months before surgery Eye, ear, CNS surgery less than a month before surgery < 40 kg Pregnant or lactating Systemic sepsis Acute infectious disease</p> | <p>hours before surgery) followed by 2500 IU (6±1 days, every morning, subcutaneously)</p> <p>Analysed patients n = 51 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>n = 48 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>0 / 0</p> <p><i>PE (day 6±1)</i> 0 / 0</p> <p><i>Bleeding (day 6±1)</i> 0 / 0</p> <p><i>Mortality (day 6±1)</i> 0 / 0</p> | <p>Unclear risk of bias Random sequence generation Blinding of outcome assessment Other sources of bias (only 99 of the 189 patients planned in sample size calculation were included)</p> |
|--|---|---|---|--|---|

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|--|--|--|
| <p>De A, Roy P, Garg VK, Pandey NK. Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients undergoing major surgery. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2010;21(1):57-61.</p> | <p>Inclusion criteria Critically ill patients > 40 years old Scheduled to undergo major elective surgery</p> <p>Exclusion criteria Congenital or acquired bleeding diathesis Had hepatic or renal failure Heparin-induced thrombocytopenia Hemorrhagic stroke Gastrointestinal hemorrhage in previous 3 months Pregnant or lactating</p> | <p>Low-dose unfractionated heparin, 5000 IU, subcutaneously, twice daily, begun 1-12h before surgery, at least 6 days</p> <p>Analysed patients n = 75 (unclear)</p> <p>Drop-outs unclear</p> | <p>Enoxaparin, 40 mg, subcutaneously, once daily + placebo injection, begun 1-12h before surgery, at least 6 days</p> <p>Analysed patients n = 81 (unclear)</p> <p>Drop-outs unclear</p> | <p>DVT (6 months after surgery, Doppler ultrasonography) 2.66% / 1.23%; 0.51</p> <p><i>Bleeding (6 months after surgery)</i> 24% / 9.87%; 0.01</p> <p><i>Mortality (6 months after surgery)</i> 8% / 11.11%; NR</p> | <p>Unclear risk of bias Random sequence generation Allocation concealment Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment Incomplete outcome data</p> |

Evidenztabelle 79: Kap. 3.1.6.1 Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|---|--|--|---|
| Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low- molecular-weight heparin for extend- ed venous throm- boembolism prophylaxis after total hip arthroplas- ty: A randomized trial. <i>Annals of Internal Medicine.</i> 2013;158(11):800- 6. | <p>Inclusion criteria All patients undergo- ing elective unilateral total hip arthroplasty Long-term aspirin daily dose < 100 mg (amendment during recruiting)</p> <p>Exclusion criteria Hip fracture in the previous 3 months Metastatic cancer Life expectancy less than 6 months Bleeding that preclud- ed use of anticoagu- lant prophylaxis Active peptic ulcer disease or gastritis that precluded aspirin use Aspirin allergy Heparin-induced thrombocytopenia or heparin allergy Creatinine clearance less than 30 mL / min per 1.73 m² Platelet count less than 100 x 10⁹ cells / L Need for long-term anticoagulation due to a pre-existing comor- bid condition or VTE developing after surgery but before randomization</p> | <p>Treatment first 10 days: 5000 U of the low-molecular- weight heparin (dalteparin) once daily by subcuta- neous injection + placebo aspirin tablets once daily for 28 more days</p> <p>Analysed pa- tients n = 400 (modi- fied—ITT, at least one dose of study drug) n = 398 (PP, excluding drop outs)</p> <p>Drop-outs n = 2</p> | <p>81 mg of aspirin orally + placebo dalteparin injec- tions, which con- tained Saline once daily for 28 more days</p> <p>Analysed patients n = 385 (modified— ITT, at least one dose of study drug) n = 380 (PP, ex- cluding drop outs) Drop-outs n = 6</p> | <p>PP Symptomatic VTE (90 days, compression ultrasonogra- phy) 1.3% / 0.3% 0.22</p> <p><i>Symptomatic proximal DVT (90 days, compres- sion ultrasonog- raphy)</i> 0.5% / 0.3%; NR</p> <p><i>PE (90 days)</i> 0.8% / 0; NR</p> <p><i>Overall thrombo- embolic events (90 days)</i> 1.3% / 0.3%; > 0,05</p> <p>Modified-ITT <i>Major bleeding (90 days)</i> 0.3% / 0; 1.00</p> <p><i>Minor bleeding (90 days)</i> 4.5% / 2.1%; 0.164</p> <p><i>Mortality (90 days)</i> 0.3% / 0; 1.00</p> <p><i>Wound infection (90 days)</i> 2.5% / 3.1%; 0.67</p> <p><i>Myocardial infarc- tion (90 days)</i> 0.3% / 0; 1.00</p> <p><i>Stroke or transi- ent ischemic attack (90 days)</i> 0 / 0; 1.00</p> | <p>Unclear risk of bias Other sources of bias (incon- sistent reporting of patient flow)</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|--|---|---|--|
| Bramlage P, Michaelis HC, Melzer N. Comparison of 3,000 and 5,000 IU aXa/day certoparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. Thrombosis Journal. 2012;10. | <p>Inclusion criteria ≥ 40 years Scheduled for elective primary hip replacement</p> <p>Exclusion criteria Severe renal impairment (serum creatinine > 200 µmol / l) or hepatic dysfunction (INR > 1.2) Severe hypertension (B> 200 / 105 mmHg) Known bleeding diathesis Allergy to heparin or its fragments Allergy to iodine containing radiopaque contrast media Hyperthyroidism Premenopausal women being pregnant or not actively preventing pregnancy Breast feeding Usage of drugs which might influence coagulation within seven days prior to surgery</p> | <p>3,000 IU aXa of certoparin subcutaneously, once a day, prophylactic treatment was continued for a minimum of 8 up to a maximum 16 days</p> <p>Analysed patients n = 193 (PP, evaluable outcome) n = 247 (modified-ITT, operated patients)</p> <p>Drop-outs n = 59</p> | <p>5,000 IU aXa of certoparin subcutaneously once a day, prophylactic treatment was continued for a minimum of 8 up to a maximum 16 days</p> <p>Analysed patients n = 205 (PP, evaluable outcome) n = 232 (modified-ITT, operated patients)</p> <p>Drop-outs n = 43</p> | <p>PP DVT (8-16 days after surgery, bilateral ascending venography) 11.1% / 14.1%; > 0.05</p> <p><i>PE (8-16 days after surgery)</i> 0.8% / 0; > 0.16</p> <p>Modified ITT <i>Intraoperative bleeding</i> 42.5% / 51.7%; > 0.05</p> <p><i>Postoperative bleeding (till day of discharge)</i> 68.9% / 72.0%; > 0.05</p> <p><i>Mortality (till day of discharge)</i> 0.8% / 0.9%; > 0.05</p> | <p>Unclear risk of bias Random sequence generation Allocation concealment Incomplete outcome data Other sources of bias (statistical test not reported; rate of PE inconsistently reported)</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|--|---|---|
| Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. New England Journal of Medicine. 2008;358(26):2765-75. | <p>Inclusion criteria ≥ 18 years Scheduled to undergo elective total hip arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria Scheduled to undergo staged, bilateral hip arthroplasty Pregnant or breast-feeding Active bleeding High risk of bleeding Contraindication for prophylaxis with enoxaparin or a condition that might require an adjusted dose of enoxaparin Conditions preventing</p> | <p>Rivaroxaban, 10 mg, oral, once daily, beginning after surgery, through day 35 (range 31 – 39) + a placebo injection</p> <p>Analysed patients n = 1595 (PP, undergone planned surgery, taken a study drug, adequate assessment for thromboembolism) n = 2209 (modified-ITT, taken a study drug)</p> | <p>Enoxaparin, 40 mg, subcutaneously, once daily, beginning the evening before surgery, through day 35 (range 31 – 39) after surgery + a placebo tablet</p> <p>Analysed patients n = 1558 (PP, undergone planned surgery, taken a study drug, adequate assessment for thromboembolism) n = 2224 (modified-ITT, taken a study drug) n = 2206 (modified</p> | <p>PP DVT (symptomatic or bilateral venography) + nonfatal PE + mortality (30 - 42 days) 1.1% / 3.7%; < 0.001</p> <p><i>DVT (during treatment, symptomatic or bilateral venography)</i> 0.8% / 3.4%; < 0.001</p> <p><i>Nonfatal PE (during treatment)</i> 0.3% / 0.1%; 0.37</p> <p><i>Mortality (during</i></p> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|--|--|---|--|---|
| | bilateral venography Substantial liver disease Severe renal impairment (creatinine clearance, < 30 ml per minute) Concomitant use of protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection Planned intermittent pneumatic compression Requirement for anticoagulant therapy that could not be stopped | n = 2193 (modified ITT, take study drug, underwent surgery) Drop-outs n = 671 | ITT, take study drug, underwent surgery) Drop-outs n = 717 | <i>treatment</i> 0.3% / 0.3%; 1.00 <i>Mortality (during follow-up)</i> 0.1% / 0.0%; 1.00 <u>Modified-ITT, take study drug</u> <u>Major bleeding (during treatment)</u> 0.3% / 0.1%; 0.18 <i>Bleeding (two days after last study drug)</i> 6.0% / 5.9%; 0.94 <i>AE (during treatment)</i> 64.0% / 64.7%; NR <i>SAE (during treatment)</i> 6.6% / 8.1%;NR <u>Modified-ITT, take study drug and underwent surgery</u> <i>Symptomatic VTE (during treatment)</i> 0.3% / 0.5%; 0.22 <i>Symptomatic VTE (during follow-up)</i> < 0.1% / 0.2%; 0.37 | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|--|--|---|---|
| Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II): A randomised, double-blind, non-inferiority trial. | <i>Inclusion criteria</i> ≥ 18 years Scheduled for primary, unilateral, elective total hip arthroplasty <i>Exclusion criteria</i> Bleeding-related contraindications Contraindications to enoxaparin or | Dabigatran 220 mg (2 x 110 mg capsules), once-daily, starting 1-4 hours after surgery (half doses) + subcutaneous placebo, start evening before surgery; both for 28-35 days | Enoxaparin 40 mg subcutaneous injection, start evening before surgery + oral placebo, 1-4 hours after surgery; both for 28-35 days <i>Analysed patients</i> n = 785 (PP, treated with study drug, | <u>PP received study drug, underwent surgery and had venography</u> <u>DVT (symptomatic or compression ultrasound or venography) + PE + mortality (during treatment)</u> | <i>Unclear risk of bias</i> Incomplete outcome data |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|--|---|---|---|
| <p>Thrombosis and Haemostasis. 2011;105(4):721-9.</p> | <p>dabigatran treatment Elevated liver enzymes (alanine aminotransferase level greater than three times the upper limit of the normal range) Severe renal insufficiency [creatinine clearance < 30 ml / minute] Known inherited or acquired clinically significant bleeding disorder Major surgery Trauma Uncontrolled hypertension Myocardial infarction within the last 3 months History of acute intracranial disease Hemorrhagic stroke Gastrointestinal, urogenital bleeding or ulcer disease within the last 6 months Severe liver disease Aspartate or alanine aminotransferase levels higher than 2x the upper limit of the normal range within the last month Severe renal insufficiency (creatinine clearance < 30 mL / min) Need for concomitant longacting nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy Treatment with an anticoagulant during study drug treatment Active malignant disease Platelet count less than $100 \times 10^9 / L$, pregnant, nursing Premenopausal women of child-bearing potential who were not practicing effective birth control</p> | <p>Analysed patients n = 792 (PP, treated with study drug, underwent surgery and had venography data) n = 1010 (modified-ITT, received at least one dose of study drug) n = 1001 (Modified-ITT, treated with study drug, underwent surgery) n = 942 (PP, completed follow-up) Drop-outs n = 244</p> | <p>underwent surgery and had venography data n = 1003 (modified-ITT, received at least one dose of study drug) n = 992 (Modified-ITT, treated with study drug, underwent surgery) n = 951 (PP, completed follow-up) Drop-outs n = 234</p> | <p>7.7% / 8.8%; < 0.0001 (non-inferiority); 0.43 (superiority) <i>DVT (during treatment, compression ultrasound or venography)</i> 7.6% / 8.6%; 0.48 (superiority) <u>Modified-ITT, received at least one dose of study drug</u> <u>Major bleeding (during treatment)</u> 1.4% / 0.9%; 0.40 (superiority) <i>Bleeding (during treatment)</i> 9.7% / 8.3%; 0.26 (superiority) <i>AE (during treatment)</i> 67.7% / 69.4%; NR <i>SAE (during treatment)</i> 5.6% / 5.9%; NR <u>Modified-ITT, received at least one dose of study drug and underwent surgery</u> <i>Mortality (during treatment)</i> 0.0% / 0.1%; 0.50 (superiority) <i>Symptomatic DVT (during treatment)</i> 0.0% / 0.4%; 0.06 (superiority) <i>Symptomatic VTE (during treatment)</i> 0.1% / 0.6%; 0.40 (superiority)</p> | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|----------------|---------|--|---|
| | | | | <p><i>Symptomatic non-fatal PE (during treatment)</i> 0.1% / 0.2%; 0.62 (superiority)</p> <p>PP, completed follow-up DVT (symptomatic or compression ultrasound or venography) + PE + mortality (during follow-up [3 month±7 days]) 0.2% / 0.4%; 0.69 (superiority)</p> <p><i>Mortality (during follow-3 month±7 days)</i> 0.0% / 0.1%; NR</p> <p><i>Symptomatic VTE (during follow-up [3 month±7 days])</i> 0.2% / 0.2%; NR</p> | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|--|--|---|---|
| Hardwick ME, Pulido PA, Colwell CW, Jr. A mobile compression device compared with low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty. Orthopaedic nursing / National Association of Orthopaedic Nurses. 2011;30(5):312-6. | <p>Inclusion criteria > 18 years Unilateral total hip arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria History of thrombosis Mental deficiency Known coagulation disorder Solid malignant tumor Peptic ulcer disease</p> | <p>Mobile compression device, provided in operating room, continued use for 10 days</p> <p>Analysed patients n = 198 (safety analysis, inclusion not specified) n = 196 (ITT, according authors)</p> <p>Drop-outs NR</p> | <p>Enoxaparin 30 mg every 12 hours starting the morning after surgery. 40 mg once daily after hospital discharge for 10 more days</p> <p>Analysed patients n = 194 (safety analysis, inclusion not specified) n = 190 (ITT, according authors)</p> <p>Drop-outs NR</p> | <p>ITT (according authors) <i>DVT (day 10-12, bilateral duplex ultrasound)</i> 4.1% / 4.2%; > 0.05</p> <p><i>PE (day 10-12)</i> 1% / 1%; > 0.05</p> <p>Safety analysis Major Bleeding (during treatment) 0% / 6%; 0.0004</p> <p><i>Minor bleeding (during treatment)</i> 0.37% / 0.40%; NR</p> | <p>High risk of bias Allocation concealment Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Blinding of outcome assessment Incomplete outcome data</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|---|--|---|---|
| Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2008;372(9632):31-9. | <p>Inclusion criteria ≥ 18 years</p> <p>Elective total hip arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria Staged bilateral hip arthroplasty Active bleeding High risk of bleeding Any condition contraindicating the use of enoxaparin Severe renal impairment Significant liver disease Pregnancy or breastfeeding Concomitant use of HIV protease inhibitors Fibrinolytic therapy Planned intermittent pneumatic compression during study period Conditions preventing bilateral venography Requirement for an anticoagulant that could not be discontinued</p> | <p>Oral rivaroxaban 10 mg tablets once daily, 6–8 hours after wound closure for 31–39 days + placebo injections starting 12 hours before surgery for 10–14 days</p> <p>Analysed patients n = 1228 (modified-ITT, at least one study medication) n = 864 (PP, at least one dose of study medication, had undergone planned surgery, and had adequate assessment of thromboembolism)</p> <p>Drop-outs n = 440</p> | <p>Subcutaneous injections of enoxaparin sodium 40 mg once daily, 12 hours before surgery and restarted 6–8 hours after wound closure for 10–14 days + placebo tablets starting 6–8 hours after wound closure for 31–39 days</p> <p>Analysed patients n = 1229 (modified-ITT, at least one study medication) n = 869 (PP, at least one dose of study medication, had undergone planned surgery, and had adequate assessment of thromboembolism)</p> <p>Drop-outs n = 454</p> | <p>PP DVT (bilateral venography) + non-fatal PE + all-cause mortality (during treatment) 2.0% / 9.3%; < 0.0001</p> <p><i>DVT (during treatment, bilateral venography)</i> 1.6% / 8.2%; < 0.0001</p> <p><i>Mortality (62-75 days)</i> 8 / 2; NR</p> <p><i>Non-fatal PE (during treatment)</i> 0.1% / 0.5%; 0.37</p> <p>Modified-ITT Major bleeding events (during treatment) 1 / 1; NR</p> <p><i>Minor bleeding (during treatment)</i> 6.5% / 5.5%; > 0.05</p> <p><i>SAE + AE (during treatment)</i> 60.4% / 61.7%; > 0.05</p> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|---|--|--|---|
| Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. New England Journal of Medicine. 2010;363(26):2487-98. | <p>Inclusion criteria Elective total hip replacement Revision of a previously inserted hip prosthesis</p> <p>Exclusion criteria Active bleeding or at high risk for bleeding Contraindication to anticoagulant prophylaxis</p> | <p>Apixaban 2.5 mg, orally twice daily + placebo injections once daily; Apixaban start 12 to 24 hours after wound closure + injection placebo start 12 hours±3 hours before surgery continued after surgery according to the investigator's</p> | <p>Enoxaparin 40 mg subcutaneously, once daily + placebo tablets twice daily; enoxaparin start 12 hours±3 hours before surgery, continued after surgery according to the investigator's standard of care + placebo tablets start 12 to</p> | <p>Modified-ITT, at least one study medication Bleeding (during treatment) 0.8% / 0.7%; 0.54</p> <p><i>AE (during treatment)</i> 65.5% / 68.1%; NR</p> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|---|--|---|---|
| | laxis Need for ongoing anticoagulant or antiplatelet treatment | tor's standard of care for 32 to 38 days Analysed patients n = 2673 (modified-ITT, received at least one study medication) n = 2598 (PP, completed follow up) n = 1949 (PP, primary outcome that could be evaluated) Drop-outs n = 75 | 24 hours after wound closure for 32 to 38 days Analysed patients n = 2659 (modified-ITT, received at least one study medication) n = 2577 (PP, completed follow up) n = 1917 (PP, primary outcome that could be evaluated) Drop-outs n = 122 | PP, completed follow up <i>Symptomatic DVT (day 90-100, bilateral venography)</i> 1 / 8; NR <i>Non-fatal PE (day 90-100)</i> 2 / 9; NR <i>Mortality (day 90-100)</i> 5 / 2; NR PP, primary outcome that could be evaluated DVT (bilateral venography) + nonfatal PE + death (during treatment) 1.4% / 3.9%; < 0.001 <i>DVT (during treatment, bilateral venography)</i> 1.1% / 3.6%; NR <i>Proximal DVT + PE (during treatment, bilateral venography)</i> 0.5% / 1.1%; 0.01 | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) | |
|--|---|--|---|---|--|---|
| Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, Hagio S, Ishii K, Takata C. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population? Journal of Bone and Joint Surgery - Series B. 2011;93 B(2):251-6. | Inclusion criteria ≥ 20 years Elective primary unilateral total hip replacement Exclusion criteria Bilateral and revision total hip replacement Long-term anticoagulation treatment | Fondaparinux 2.5mg subcutaneous (once daily), starting postoperatively for 10 days + thigh-high elastic compression, pneumatic intermittent compression device (removed on | Enoxaparin v40 mg (20 mg twice daily) starting postoperatively for 10 days+ thigh-high elastic compression, pneumatic intermittent compression device (removed on | Placebo (0.5 ml of isotonic saline) starting postoperatively for 10 days+ thigh-high elastic compression bandage + pneumatic intermittent compression device (re- | VTE (day 11, bilateral duplex ultrasonography) 7.1% / 6.0% / 7.2%; 0.95 <i>DVT (day 11, duplex ultrasonography)</i> 7.1% / 6.0% / 7.2%; 0.95 <i>Symptomatic</i> | Unclear risk of bias Random sequence generation Allocation concealment |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|---|---|--|--|---|
| | Coagulation disorder including antiphospholipid syndrome Solid malignant tumour or a peptic ulcer Major surgery in the preceding three months Caucasian patients | second post-operative day) + mobilisation exercises Analysed patients n = 84 (PP, received at least one dose of drug, undergone the appropriate surgery and had an adequate assessment for VTE) Drop-outs n = 1 | second post-operative day) + mobilisation exercises Analysed patients n = 83 (PP, received at least one dose of drug, undergone the appropriate surgery and had an adequate assessment for VTE) Drop-outs n = 3 | moved on second post-operative day) + mobilisation exercises Analysed patients n = 83 (PP, received at least one dose of drug, undergone the appropriate surgery and had an adequate assessment for VTE) Drop-outs n = 2 | DVT (day 11) 1 / 0 / 0; 0.37 PE (day 11) 0 / 0 / 0 Bleeding (day 11) 7 / 6 / 2; 0.22 VTE (day 84, bilateral duplex ultrasonography) 7.1% / 6.0% / 7.2%; 0.95 | |

Evidenztabelle 80: Kap. 3.1.6.2 Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|--|--|--|---|
| Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: A randomized comparison. <i>Thrombosis Research</i> . 2010;126(4):e298-e304. | <p>Inclusion criteria ≥ 45 years First total unilateral knee arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria History of confirmed symptomatic venous thromboembolism at any time Stroke or myocardial infarction within the previous month Current active bleeding Gastrointestinal bleeding or hemorrhagic stroke within the previous six months Brain, spinal, ophthalmological or other major surgery within the previous month Active cancer Renal impairment (defined as creatinine clearance according to the Cockcroft formula of 30 mL / min or less) Hepatic impairment (prothrombin time < 60%) A contraindication to anticoagulant therapy (e.g. hemophilia) Hypersensitivity to heparin Required therapeutic anticoagulation</p> | <p>35±5 days after surgery: Unfractionated heparin (5000 U, two to three times per day), or 4000 IU enoxaparin, or 5000 IU dalteparin, or 4500 IU tinzaparin, or body-weight adjusted nadroparin, or 2.5 mg fondaparinux</p> <p>Analysed patients n = 422 (PP, excluding drop outs)</p> <p>Drop-outs n = 8</p> | <p>10±2 days after surgery: Unfractionated heparin (5000 U, two to three times per day), or 4000 IU enoxaparin, or 5000 IU dalteparin, or 4500 IU tinzaparin, or body-weight adjusted nadroparin, or 2.5 mg fondaparinux</p> <p>Analysed patients n = 420 (PP, excluding drop outs)</p> <p>Drop-outs n = 7</p> | <p>Proximal DVT (ultrasonography)+ any symptomatic DVT (extra duplex ultrasonography), nonfatal symptomatic PE + major bleeding + heparin-induced thrombocytopenia + all-cause death (day 35±5 after surgery) 2.4% / 4.0%; > 0.05 (non-inferiority)</p> <p>Proximal DVT (3 month, ultrasonography) 4 / 6; NR</p> <p>Symptomatic DVT (3 month, ultrasonography) 2 / 7; NR</p> <p>Non-fatal symptomatic PE (3 month after surgery) 1 / 2; NR</p> <p>Major bleeding (3 month after surgery) 3 / 3; NR</p> <p>Mortality (day 35±5 after surgery) 0 / 0</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Selective reporting</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | | Control | | Results IGn / CG; p (primary out- come marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|---|---|---|---|--|---|
| <p>Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong). 2009;17(1):1-5.</p> | <p>Inclusion criteria</p> <p>Elective total knee arthroplasty</p> <p>Low-risk patients</p> <p>Did not have any predisposition to thromboembolism</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>Use of anticoagulants or aspirin</p> <p>History of PE or DVT in the previous year</p> <p>Obesity (body mass index of > 30 kg / m2)</p> <p>Preoperative prolonged immobilisation or being wheelchair bound</p> <p>Bleeding tendency or a history of gastro-intestinal bleeding</p> <p>Surgery in the previous 6 months</p> <p>Cerebrovascular accident in the previous 3 months</p> <p>Uncontrolled hypertension</p> <p>Congestive cardiac failure</p> <p>Renal or liver impairment</p> <p>Allergy to heparin or heparin-induced thrombocytopenia</p> <p>Varicose veins or chronic venous insufficiency</p> <p>Peripheral vascular disease</p> <p>Skin ulcers</p> <p>Dermatitis or wounds</p> <p>Malignancy</p> | <p>Graduated compression stockings (GCS), applied directly to both legs continued until day 5 to 7</p> <p>Analysed patients n = 110 (unclear)</p> <p>Drop-outs NR</p> | <p>Intermittent pneumatic compression (IPC), with each inflation-deflation cycle lasting one minute continued until day 5 to 7</p> <p>Analysed patients n = 110 (unclear)</p> <p>Drop-outs NR</p> | <p>Injections of enoxaparin, subcutaneous, sodium 40 mg once daily, continued until day 5 to 7</p> <p>Analysed patients n = 110 (unclear)</p> <p>Drop-outs NR</p> | <p>No prophylaxis (CG)</p> <p>Analysed patients n = 110 (unclear)</p> <p>Drop-outs NR</p> | <p>DVT (measurement time point NR, bilateral duplex ultrasonography)</p> <p>13% / 8% / 6% / 22%; 0.001 (overall); 0.119 (GCS vs. CG); 0.032 (IPC vs. CG); 0.001 (enoxaparin vs. CG)</p> <p>DVT (one month, bilateral duplex ultrasonography)</p> <p>0 / 0 / 0 / 0</p> <p>Symptomatic PE (measurement time point NR)</p> <p>1% / 0 / 0 / 1%; 0.571</p> <p>Bleeding (5-7 days)</p> <p>2.7% / 3.6% / 8.2% / 2.7%; 0.304</p> | <p>High risk of bias</p> <p>Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias</p> <p>Random sequence generation</p> <p>Allocation concealment</p> <p>Incomplete outcome data</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|---|--|---|---|
| Kulshrestha V, Kumar S. DVT Prophylaxis After TKA: Routine Anticoagulation Vs Risk Screening Approach - A Randomized Study. Journal of Arthroplasty. 2013 | <p>Inclusion criteria Primary and staged bilateral total knee arthroplasty surgery</p> <p>Exclusion criteria Already on anticoagulation Contraindications to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs</p> | <p>Risk stratification* <u>Risk score 0-2</u>: Aspirin (325 mg) 12 hourly starting on the first postoperative day, for 4 weeks + sham anticoagulant injection <u>Risk score > 2</u>: Enoxaparin 40 mg subcutaneous, followed by 2 weeks of oral Aspirin (325 mg twice a day) + placebo Aspirin tablets</p> <p>Analysed patients risk score 0-2: n = 194 (ITT); risk score > 2: n = 256 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>CG: 20mg subcutaneous Enoxaparin, 8 hours after surgery, switch to 40 mg on the first postoperative day for two weeks</p> <p>Analysed patients n = 450 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>Symptomatic DVT (1year, whole-leg compression ultrasonography) 2.4% / 1.8%; 0.487</p> <p><i>PE (1year)</i> 0.44% / 0.67%; NR</p> <p><i>Wound Complications (1year)</i> 4.4% / 8.4%; 0.014</p> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|---|--|---|---|
| Kulshrestha V, Kumar S. DVT Prophylaxis After TKA: Routine Anticoagulation Vs Risk Screening Approach - A Randomized Study. Journal of Arthroplasty. 2013 | <p>Inclusion criteria Primary and staged bilateral total knee arthroplasty surgery</p> <p>Exclusion criteria Already on anticoagulation Contraindications to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs</p> | <p>Risk stratification* <u>Risk score 0-2</u>: Aspirin (325 mg) 12 hourly starting on the first postoperative day, for 4 weeks + sham anticoagulant injection <u>Risk score > 2</u>: Enoxaparin 40 mg subcutaneous, followed by 2 weeks of oral Aspirin (325 mg twice a day) + placebo Aspirin tablets</p> <p>Analysed patients risk score 0-2: n = 194 (ITT); risk score > 2: n = 256 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>CG: 20mg subcutaneous Enoxaparin, 8 hours after surgery, switch to 40 mg on the first postoperative day for two weeks</p> <p>Analysed patients n = 450 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>Symptomatic DVT (1year, whole-leg compression ultrasonography) 2.4% / 1.8%; 0.487</p> <p><i>PE (1year)</i> 0.44% / 0.67%; NR</p> <p><i>Wound Complications (1year)</i> 4.4% / 8.4%; 0.014</p> | - |

*** RISK STRATIFICATION FOR DVT PROPHYLAXIS**

Complete this form to stratify the patient for risk of DVT & Bleeding and follow the chart given to institute DVT Prophylaxis

1. Check all statements that apply.

2. Add up the number of points shown for each of the checked statements to get the DVT risk factor score.

Add 3 points for each of the following statement if true

- a) Age > 75 b) HOURS / O DVT or PE (PE) c) Family HOURS / O Thrombosis days) Family HOURS / O Blood-clotting disorders

Add 2 points for each of the following if true

- a) Age 60- 74 yr b) Cancer (current or previous)
- c) Recent (06 wks) major surgery lasting > 45 minutes
- b) Recent (06 wks) confinement to bed for more than 72 hours
- c) Plaster immobilization lower limb in the past 6 wk days) Central venous access

Add 1 point for each of the following if true

- a) Age 41–60 years
- b) Varicose veins
- c) Major surgery within the past month
- d) History of Inflammatory Bowel Disease (IBD)
- e) Legs are currently swollen
- f) Overweight or obese
- g) HOURS / O Recent MI
- h) Congestive heart failure
- j) Serious infection (for example, pneumonia)
- k) COPD
- l) IDDM
- m) Currently on bed rest or restricted mobility
- n) HRT
- o) Pregnant / had a baby within the past month
- p) Smoker

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|--|---|--|---|
| Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. New England Journal of Medicine. 2008;358(26):2776-86. | <p>Inclusion criteria ≥ 18 years Total knee arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria Active bleeding or a high risk of bleeding Conditions preventing bilateral venography Liver disease Concomitant use of protease inhibitors of the human immunodeficiency virus or fibrinolytic agents Requirement of ongoing anticoagulant Pregnancy or breast-feeding</p> | <p>Rivaroxaban, oral 10 mg tablet, once-daily, initiated 6 to 8 hours after wound closure, then every 24h for 10-14 days, dummy NR</p> <p>Analysed patients n = 1220 (modified-ITT, at least one study medication) n = 1201 (modified-ITT, at least one study medication and underwent surgery)</p> | <p>Enoxaparin sodium injection 40 mg, once-daily, initiated 12 hours before surgery + again 6 to 8 hours after wound closure, then every 24h for 10-14 days, dummy NR</p> <p>Analysed patients n = 1239 (modified-ITT, at least one study medication) n = 1217 (modified-ITT, at least one study medi-</p> | <p>PP DVT (bilateral venography)+ nonfatal PE + death (day 13 – 17 after surgery) 9.6% / 18.9%; < 0.001</p> <p><i>DVT (day 11 – 15 after surgery, bilateral venography)</i> 9.6% / 18.2%; < 0.001</p> <p><i>PE (day 13 – 17 after surgery)</i> 0 / 4; 0.06</p> <p>Modified-ITT (underwent surgery) <i>Mortality (day 30 – 35 after surgery)</i> 0 / 4; 0.05</p> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|--|---|--|---|
| | | n = 824 (PP, eligible for assessment) Drop-outs n = 430 | cation and underwent surgery) n = 878 (PP, eligible for assessment) Drop-outs n = 429 | <i>Symptomatic DVT + PE (day 30 – 35 after surgery)</i> 5 / 3; 0.44 Modified-ITT (at least one study medication) <i>Bleeding (2 days after last dose)</i> 4.9% / 4.8%; 0.93 Major bleeding (2 days after last dose) 0.6% / 0.5%; 0.77 <i>AE (2 days after last dose)</i> 63.6% / 68.1%; NR | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|--|--|--|---|
| Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2009;361(6):594-604. | Inclusion criteria Total knee replacement surgery for one or both knees Revision of a previously inserted artificial joint Exclusion criteria Active bleeding Contraindication to anticoagulant prophylaxis Uncontrolled hypertension Hepatobiliary disease clinically significant impairment of renal function Thrombocytopenia Anemia Allergy to heparin Allergy to radiographic contrast dye Contraindication to bilateral venography | Apixaban orally, 2.5 mg, twice daily + injection of placebo, start 12 to 24 hours after surgery, 10 to 14 days treatment Analysed patients n = 1596 (modified-ITT, at least one study drug) n = 1562 (PP, at least one study drug + completed follow up) n = 1157 (PP, efficacy outcome that could be evaluated) Drop-outs n = 442 | Enoxaparin, subcutaneously, 30 mg every 12 hours + placebo tablets, start 12 to 24 hours after surgery, 10 to 14m days treatment Analysed patients n = 1588 (modified-ITT, at least one study drug) n = 1554 (PP, at least one study drug + completed follow up) n = 1130 (PP, efficacy outcome that could be evaluated) Drop-outs n = 466 | Modified-ITT, at least one study drug Bleeding (during treatment) 5.3% / 6.8%; 0.08 <i>SAE (60 days after last study medication)</i> 8.5% / 8.6%; NR <i>Mortality (60 days after last study medication)</i> 3 / 6; NR PP, at least one study drug + completed follow up <i>PE (60 days after last study medication)</i> 17 / 12; NR <i>Symptomatic DVT (60 days after last study medication, bilateral venography)</i> 6 / 9; NR PP DVT (bilateral venography) + nonfatal PE + death (during treatment) 9.0% / 8.8%; 0.06 (non-inferiority) <i>DVT (during treatment, bilateral venography)</i> 7.8% / 8.2%; NR <i>Symptomatic DVT</i> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|----------------|---------|---|---|
| | | | | (during treatment, bilateral venography) 0.2% / 0.4%; NR | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|---|--|--|---|
| Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. <i>The Lancet</i> . 2010;375(9717):807-15. | <p>Inclusion criteria Unilateral elective total knee replacement or revision Same-day bilateral knee replacement or revision</p> <p>Exclusion criteria Active bleeding Contraindication to anticoagulant prophylaxis Needed continuing anticoagulant or antiplatelet treatment Uncontrolled hypertension Active hepatobiliary disease Impaired renal function Thrombocytopenia Anaemia Heparin allergy Allergy to radiographic contrast dye Other disorders preventing bilateral venography</p> | <p>Apixaban 2.5 mg twice daily oral; started 12–24 hours, continued for 10–14 days + matching subcutaneous placebo</p> <p>Analysed patients n = 1501 (modified-ITT, at least one study drug) n = 1458 (PP, completed follow up) n = 976 (PP, assessable primary efficacy outcome)</p> <p>Drop-outs n = 70</p> | <p>Enoxaparin 40 mg per day subcutaneous; started 12 hours before operation, injections were resumed after surgery according to investigators' standard of care; continued for 10–14 days + matching oral placebo</p> <p>Analysed patients n = 1508 (modified-ITT, at least one study drug) n = 1469 (PP, completed follow up) n = 997 (PP, assessable efficacy outcome)</p> <p>Drop-outs n = 60</p> | <p>Modified-ITT Bleeding (during treatment) 6.9% / 8.4; 0.141</p> <p><i>AE (during treatment)</i> 52% / 55%; NR</p> <p>PP, completed follow-up <i>Symptomatic DVT (day 60 after last dose of study drug, venography or ultrasonography)</i> 5 / 8; NR</p> <p><i>PE (day 60 after last dose of study drug)</i> 7 / 1; NR</p> <p>Mortality 3 / 1; NR</p> <p>PP, assessable efficacy outcome DVT+ non-fatal PE + all-cause death (12 days or during treatment + 2 days) 15.06% / 24.37%; < 0.0001 (superiority)</p> <p><i>DVT (12 days or during treatment + 2 days, venography or ultrasonography)</i> 14.6% / 24.4%; NR</p> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) | |
|--|--|--|--|--|--|---|
| RE-MOBILIZE: Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexililate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembo- | <p>Inclusion criteria ≥ 18 years > 40 kg weight Elective unilateral total knee arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria Known inherited or acquired clinically</p> | Dabigatran etexilate 220mg, once daily, 2 capsules in the morning for 12-15 days after surgery + Placebo | Dabigatran etexilate 150mg, once daily, 2 capsules in the morning for 12-15 days after surgery + | Enoxaparin 30mg, twice daily, Subcutan injection for 12-15 days after surgery + Placebo oral | <p>PP DVT(symptomatic or compression ultrasound or venography) + symptomatic PE + death (during treatment) 31.1% / 33.7% / 25.3 %; > 0.05 (enoxaparin vs. dabigatran 220mg,</p> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|--|---|--|---|
| <p>lism After Knee Arthroplasty Surgery. Journal of Arthroplasty. 2009;24(1):1-9.</p> | <p>significant bleeding disorder Major surgery Trauma Uncontrolled hypertension Myocardial infarction within the last 3 months History of acute intracranial disease Hemorrhagic stroke Gastrointestinal Urogenital bleeding or ulcer disease within the last 6 months Severe liver disease Aspartate or alanine aminotransferase levels higher than 2x the upper limit of the normal range within the last month Severe renal insufficiency (creatinine clearance < 30 mL / min) Need for concomitant longacting nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy Treatment with an anticoagulant during study drug treatment Active malignant disease Platelet count less than $100 \times 10^9 / L$, pregnant, nursing Premenopausal women of child-bearing potential who were not practicing effective birth control</p> | <p>subcutan injection</p> <p>Analysed patients n = 857(modified-ITT, treated at least once) n = 604 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs n = 256</p> | <p>Placebo (subcutan injection)</p> <p>Analysed patients n = 871 (modified-ITT, treated at least once) n = 649 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs n = 228</p> | <p>Analysed patients n = 868 (modified-ITT, treated at least once) n = 643 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs n = 233</p> <p>non-inferiority); > 0.05 (enoxaparin vs. dabigatran 150mg, non-inferiority)</p> <p><i>Distal DVT (during treatment, compression ultrasound or venography)</i> 27.6% / 30.5% / 23.0%; NR</p> <p><i>Proximal DVT (during treatment, compression ultrasound or venography)</i> 2.3% / 3.1% / 1.6%; NR</p> <p><i>Nonfatal PE (during treatment)</i> 1.0% / 0.0% / 0.8%; NR</p> <p>Modified-ITT <i>Major bleeding (during treatment)</i> 0.6% / 0.6% / 1.4%, NR</p> <p><i>Clinically relevant nonmajor bleeding (during treatment)</i> 2.7% / 2.5% / 2.4%</p> <p><i>Mortality (during treatment)</i> 0.2% / 0.2% / 0.0%; NR</p> <p><i>SAE (measurement time point NR)</i> 6.9% / 6.5% / 5.2%; NR</p> | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|--|--|---|---|
| <p>Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis</p> | <p>Inclusion criteria ≥ 18 Undergoing total knee arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria Active bleeding / high</p> | <p>Rivaroxaban 10 mg, once daily orally, beginning 6–8 hours after wound closure), + placebo injections, Treatment</p> | <p>Enoxaparin 30 mg, every 12h - 14 hours subcutaneous, beginning 12–24 hours after wound closure)</p> | <p>PP, no major protocol violations <i>DVT + non-fatal PE + death(17 days after surgery, ultrasound and bilateral venography)</i> 6.7% / 9.3%; 0.036</p> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|--|---|--|--|
| <p>after total knee arthroplasty (REC-ORD4): a randomised trial. The Lancet. 2009;373(9676):1673-80.</p> | <p>risk of bleeding Any disorder contra-indicating the use of enoxaparin / bilateral or venography Clinically significant liver disease Renal impairment Concomitant use of drugs that strongly inhibit cytochrome P450 Pregnancy or breast-feeding Planned intermittent pneumatic compression Requirement for ongoing anticoagulant therapy</p> | <p>for 11-15 days</p> <p>Analysed patients n = 965 (PP, underwent surgery and adequate assessment) n = 864 (PP, underwent surgery and adequate assessment and no major protocol deviations) n = 1526 (modified ITT, received at least one study drug)</p> <p>Drop-outs n = 720</p> | <p>+ placebo tablets, Treatment for 11-15 days</p> <p>Analysed patients n = 959 (PP, underwent surgery and adequate assessment) n = 878 (PP, underwent surgery and adequate assessment and no major protocol deviations) n = 1508 (modified ITT, received at least one study drug)</p> <p>Drop-outs n = 776</p> | <p>(non-inferiority)</p> <p>PP, adequate assessment DVT + non-fatal PE + death (day 17 after surgery, ultrasound and bilateral venography) 6.9% / 10.1%; 0.012 (superiority)</p> <p><i>Asymptomatic DVT (day 17 ultrasound and bilateral venography)</i> 55 / 76; NR</p> <p><i>Symptomatic DVT</i> 6 / 10; NR</p> <p><i>Non-fatal PE</i> 4 / 8; NR</p> <p>Modified-ITT <i>Symptomatic VTE (during follow-up [day 30-35 after surgery])</i> 3 / 3; 0.998</p> <p><i>Mortality (during follow-up [day 30-35 after surgery])</i> 4 / 3; 0.804</p> <p>Major Bleeding (2 days after last dose) 10 / 4; 0.11</p> <p><i>Mortality (2 days after last dose)</i> 2 / 3; NR</p> <p><i>SAE (during study period)</i> 7.5% / 8.9%; NR</p> <p><i>AE (2 days after last dose)</i> 80.1% / 80.6%; NR</p> | |

Evidenztabelle 81: Kap. 3.1.6.4 Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|--|--|--|---|
| Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: A randomized trial. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2008;149(2):73-82. | <p>Inclusion criteria Arthroscopy or arthroscopy-assisted knee surgery for partial meniscectomy, cartilage shaving, cruciate ligament reconstruction, synovial resection, or combined surgical procedures</p> <p>Exclusion criteria < 18 Pregnant Previous VTE Active cancer Thrombophilia Receiving mandatory anticoagulation Hypersensitive to LMWH Recent major bleeding event Severe renal or hepatic failure Anticipated poor adherence Geographic inaccessibility Tourniquet thigh time greater than 1 hour</p> | <p>Full-length graduated compression stockings for 7 days (30 to 40 mm Hg at the ankle)</p> <p>Analysed patients n = 660 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 31</p> | <p>Daily nadro-parin injection for 7 days (3800 anti-Xa IU)</p> <p>Analysed patients n = 657 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 12</p> | <p>Asymptomatic proximal DVT (3 month, ultrasonography) 1.1% / 0.3%; NR</p> <p>Symptomatic proximal DVT (3 month, ultrasonography) 0.2% / 0; NR</p> <p>Symptomatic distal DVT (3 month, ultrasonography) 1.7% / 0.3%; < 0.05</p> <p>Asymptomatic distal DVT (3 month, ultrasonography) 1.5% / 0.9%; NR</p> <p>Symptomatic nonfatal PE (3 month) 0.3% / 0.3%; NR</p> <p>Asymptomatic proximal DVT (ultrasonography) + symptomatic PE + all-cause mortality 3.2% / 0.9%; 0.005</p> <p>Major bleeding (7 days) 0.2% / 0.3%; NR</p> <p>Minor bleeding (7 days) 3.0% / 3.5%; NR</p> <p>Clinically relevant bleeding events 0.2% / 0.6%; NR</p> <p>Mortality (7 days) 0 / 0</p> <p>Overall bleeding events (7 days) 3.3% / 4.4%; NR</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> |

Evidenztabelle 82: Kap. 3.1.7.2 Wirbelsäulenverletzungen

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|---|---|---|--|
| Agarwal NK, Mathur N. Deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. Spinal Cord. 2009;47(10):769- 72. | Inclusion criteria Acute spinal cord injury Exclusion criteria - | 5000 IU of unfractionated low-dose heparin, subcutaneously 12 hourly, from the day of admission until 3 months after injury Analysed patients n = 166 (unclear) Drop-outs unclear | Not given heparin Analysed patients n = 131 (unclear) Drop-outs unclear | DVT (3 months, color Doppler) 1.8% / 3.0%; > 0.05 | High risk of bias Random sequence generation Unclear risk of bias Allocation concealment Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment Incomplete outcome data Other sources of bias (statistical significance inconsistently reported) |

Evidenztabelle 83: Kap. 3.2.1 Akute internistische Erkrankungen

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|--|--|--|--|
| Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. New England Journal of Medicine. 2013;368(6):513-23. | Inclusion criteria ≥ 40 years Hospitalized for a specified acute medical illness for less than 72 hours Reduced mobility Exclusion criteria Contraindications for the use of enoxaparin Bleeding risk- related criteria (e.g. known coagulopathy) Concomitant conditions or diseases (e.g. severe renal insufficiency) Required drugs or procedures (e.g. > 2 days of prophylactic use of anti- | Subcutaneous placebo, once daily, for 10±4 days + oral Rivaroxaban (10 mg) once daily, for 35±4 days Analysed patients n = 2967 (modified-ITT, at least one dose of study medication, adequate assessment of venous thromboembolism) n = 3997 (modified-ITT, least one dose of study medication) Drop-outs n = 1083 | Subcutaneous Enoxaparin (40 mg) once daily, for 10±4 days + oral placebo, once daily, for 35±4 days Analysed patients n = 3057 (modified-ITT, at least one dose of study medication, and had an adequate assessment of venous thromboembolism) n = 4001 (modified-ITT, least one dose of study medication) Drop-outs | Modified-ITT, adequate assessment Asymptomatic proximal DVT (ultrasonography or other vascular imagine techniques) + symptomatic proximal or distal DVT + symptomatic nonfatal PE + death related to VT (35 days) 4.4% / 5.7%; 0.02 (superiority) Asymptomatic proximal DVT (35 days, ultrasonography or other vascular imagine techniques) 3.5% / 4.4%; NR Symptomatic prox- | Unclear risk of bias Incomplete outcome data Other sources of bias (multiple testing without adjustments) |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary out- come marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|--|----------------|---------|--|---|
| | coagulants) | | n = 994 | <p><i>imal or distal DVT (35 days, ultrasonography or other vascular imagine techniques)</i></p> <p>0.4% / 0.5%; NR</p> <p><i>Symptomatic non-fatal PE (35 days)</i></p> <p>0.3% / 0.5%; NR</p> <p><i>Mortality (35 days)</i></p> <p>5.1% / 4.8; NR</p> <p><u>Modified-ITT, at least on dose of study medication</u></p> <p><i>Bleeding (35 days)</i></p> <p>4.1% / 1.7%; < 0.001</p> <p><i>Major bleeding (35 days)</i></p> <p>1.1% / 0.4%; < 0.001</p> <p><i>Adverse event (during treatment, excluding bleeding)</i></p> <p>65.4% / 65.2%; NR</p> <p><i>Serious adverse event (during treatment, excluding bleeding)</i></p> <p>15.4% / 14.2%; NR</p> | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary out- come marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|--|--|--|---|
| Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban | <i>Inclusion criteria</i> - Patients with hospitalized for congestive heart failure, acute res- | Apixaban, orally 2.5 mg twice daily for 30 days + enoxaparin placebo, injections daily, min. 6 | Enoxaparin, subcutaneously 40 mg once daily during their stay in the hospital, | <u>PP</u> <i>Fatal or nonfatal PE + symptomatic DVT + asymptomatic proximal-leg</i> | <i>High risk of bias</i> Selective reporting |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary out- come marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|--|---|---|---|
| <p>versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2011;365(23):2167-77.</p> | <p>piratory failure</p> <p>≥ 40 years</p> <p>Moderately or severely restricted in their mobility</p> <p>- Patients with infection (without septic shock), acute rheumatic disorder, inflammatory bowel disease with one of the following risk factors:</p> <p>≥ 75 years</p> <p>Previous documented venous thromboembolism</p> <p>History of venous thromboembolism for which they received anticoagulation for at least 6 weeks</p> <p>Cancer</p> <p>Body-mass index ≥ 30</p> <p>Receipt of estrogenic hormone therapy</p> <p>Chronic heart failure or respiratory failure</p> <p>Moderately or severely restricted in their mobility</p> <p>Expected hospital stay of at least 3 days</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>Confirmed venous thromboembolism</p> <p>Disease requiring ongoing treatment with a parenteral or oral anticoagulant agent</p> <p>Liver disease</p> <p>Anemia</p> <p>Thrombocytopenia</p> <p>Severe renal disease (creatinine clearance of < 30 ml per minute as</p> | <p>days</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 3255 (ITT)</p> <p>n = 3184 (modified ITT, received at least one dose)</p> <p>n = 2211 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 1044</p> | <p>min. 6 days+ tablets containing an apixaban placebo, 30 days</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 3273 (ITT)</p> <p>n = 3217 (modified-ITT, received at least one dose)</p> <p>n = 2284 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 989</p> | <p>DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography)</p> <p>2.71% / 3.06%; 0.44 (superiority)</p> <p><i>Asymptomatic proximal DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography)</i></p> <p>2.36% / 2.12%; NR</p> <p><i>Fatal or nonfatal PE (30 days during treatment)</i></p> <p>0.22% / 0.24%; NR</p> <p><i>Nonfatal PE (30 days during treatment)</i></p> <p>0.22% / 0.24%; NR</p> <p>ITT</p> <p><i>Symptomatic DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography)</i></p> <p>0.15% / 0.49%; NR</p> <p><i>Symptomatic proximal DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography)</i></p> <p>0.15% / 0.37%; NR</p> <p><i>Symptomatic distal DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography)</i></p> <p>0% / 0.15%; NR</p> <p>Modified-ITT</p> <p><i>Major bleeding (90 days treatment)</i></p> <p>0.38% / 0.44%; ></p> | <p>Unclear risk of bias</p> <p>Incomplete outcome data</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary out- come marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|----------------|---------|--|---|
| | <p>Estimated by the method of Cockcroft and Gault)</p> <p>Known or suspected allergy to enoxaparin</p> <p>Prior heparin-induced thrombocytopenia</p> <p>Taking two or more antiplatelet agents or aspirin at a dose higher than 165 mg per day</p> <p>Surgical procedure in the previous 30 days that might be associated with a risk of bleeding</p> <p>Received anticoagulant prophylaxis for venous thromboembolism in the previous 14 days</p> <p>Actively bleeding</p> <p>High risk for bleeding</p> <p>Invasive procedures planned or scheduled during treatment</p> <p>Abnormal laboratory findings: hemoglobin level of less than 9 g per decilitre, platelet count of less than 100,000 per cubic millimeter, alanine or aspartate aminotransferase level more than twice the upper limit of the normal range, direct or total bilirubin levels more than 1.5 times the upper limit of the normal range</p> <p>Women who might become pregnant, were pregnant, were breast-feeding, or were unwilling or unable to use an acceptable method of contraception</p> | | | <p>0.05</p> <p><i>Bleeding (90 days treatment)</i></p> <p>3.26% / 3.26%; > 0.05</p> <p><i>Mortality (90 days treatment)</i></p> <p>4.1% / 4.19%; > 0.05</p> <p><i>AE (90 days treatment)</i></p> <p>NR / NR; > 0.05</p> | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|---|---|--|---|
| Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: A randomized trial. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2010;153(1):8-18. | <p>Inclusion criteria</p> <p>Acute medical illness</p> <p>≥ 40 years</p> <p>Life expectancy ≥ 6 months</p> <p>Reduced mobility for up to 3 days and for at least 3 days after enrolment</p> <p>After surgery received subcutaneous enoxaparin, 40 mg / days, for 10±4 days</p> <p>Amendment of study protocol (at n = 4044): patients with level 2 immobility (total bed rest or being sedentary with bathroom privileges) + ≥ 75 years, previous VTE, or active or previous cancer</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>-</p> | <p>Subcutaneous enoxaparin, 40 mg / days for 28±4 days</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 2975 modified-ITT, patient at least treated once)</p> <p>n = 2485 (PP, completed study and adequate ultrasonography)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 549</p> | <p>Placebo subcutaneous, 40 mg / days for 28±4 days</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 2988 (modified-ITT, patient at least treated once)</p> <p>n = 2510 (PP, completed study and adequate ultrasonography)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 541</p> | <p>PP</p> <p>Composite proximal DVT (bilateral compression ultrasonography or venography) + symptomatic PE or fatal PE (day 28±4)</p> <p>2.5% / 4.0%; < 0.042</p> <p><i>Proximal symptomatic DVT (day 90, bilateral compression ultrasonography or venography)</i></p> <p>0.2% / 0.9%; < 0.042</p> <p><i>Proximal asymptomatic DVT (day 90, bilateral compression ultrasonography or venography)</i></p> <p>2.2% / 3.0%; > 0.042</p> <p><i>PE (day 90)</i></p> <p>0.2% / 0.3; > 0.05</p> <p><i>All-cause mortality (day 180±10)</i></p> <p>8.2% / 7.7%; > 0.05</p> <p>Modified-ITT</p> <p>Major bleeding (48 hours up to treatment)</p> <p>0.8% / 0.3%; < 0.05</p> <p><i>Bleeding (30 day)</i></p> <p>6.3% / 3.9%; < 0.05</p> <p><i>SAE (30 day)</i></p> <p>7.3% / 7.3% > 0.05</p> | <p>Unclear risk of bias</p> <p>Other sources of bias (Final interims analysis found no significant difference of total VTE rates between study groups and statistical significant higher bleeding)</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|--|---|--|---|
| Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2011;365(26):2463-72. | <p>Inclusion criteria</p> <p>≥ 40 years</p> <p>American Society of Anesthesiologists health status score of ≤ 3</p> <p>Acute decompensation of heart failure</p> <p>Active cancer (Eastern Cooperative Oncology Group performance status score of ≤ 2)</p> <p>Severe systemic infection with one of the following conditions: chronic pulmonary disease, Obesity (BMI ≥ 30), Personal history of venous thromboembolism, ≥ 60 years</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>Major surgery or major trauma within the previous 6 weeks</p> <p>Ventilator support with intubation</p> <p>Symptomatic VTE at enrolment</p> <p>Multiple organ failure</p> <p>Evidence of an active bleeding disorder</p> <p>Contraindication to anticoagulation</p> <p>Cerebrovascular accident</p> <p>Prosthetic heart valves</p> <p>Confirmed cerebral metastases</p> <p>Known hypersensitivity to unfractionated heparin or LMWH or pork-derived products</p> <p>History of documented heparin-induced thrombocytopenia</p> <p>Persistent severe renal failure</p> <p>Spinal or epidural analgesia</p> | <p>Enoxaparin, 40 mg, subcutaneous Injection, once every 24±4 hours during hospitalization, 10±4 days</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 4072 (PP, unclear)</p> <p>n = 4171 (PP, receive study drug and any follow-up data)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 3</p> | <p>Placebo (0.9% saline) subcutaneous Injection, once every 24±4 hours during hospitalization, 10±4 days</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 4044 (PP, unclear)</p> <p>n = 4136 (PP, receive study drug and any follow-up data)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 9</p> | <p>PP, unclear</p> <p>VTE (day 90, objective testing [not specified])</p> <p>0.2% / 0.1%; NR</p> <p>PP, any follow-up data</p> <p>Death from any cause (day 30)</p> <p>4.8% / 4.9%; 0.83</p> <p>Death from any cause (day 90)</p> <p>8.4% / 8.6%; 0.71</p> <p>AE (day 90)</p> <p>37.8% / 36.9%; NR</p> <p>Major bleeding (during treatment)</p> <p>0.4% / 0.3%; 0.35</p> <p>Bleeding (during treatment)</p> <p>2.2% / 1.5%; 0.01</p> | <p>Unclear risk of bias</p> <p>Incomplete outcome data</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|--|---|---|
| Riess H, Haas S, Tebbe U, Gerlach HE, Abletshauser C, Sieder C, et al. A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(6):1209-15. | <p>Inclusion criteria</p> <p>≥ 70 years</p> <p>Acute medical illness with a significant decrease in mobility</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>Immobilization for more than 3 days</p> <p>Immobilization due to cast or fracture</p> <p>Severe sepsis or a need for ventilatory support</p> <p>LMWH / heparin for longer than 48 hours in the 5 days prior to randomization</p> <p>Indications for anticoagulation or thrombolysis</p> <p>Life-expectancy of less than 6 months, or illness with very high acute mortality rate (> 30%)</p> <p>Acute symptomatic DVT / PE</p> <p>Acute heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT-II) or a history</p> <p>Acute non-hemorrhagic stroke or a history of this (< 3 months)</p> <p>Hemorrhagic stroke or intracranial bleeding (< 12 months)</p> <p>Acute or ongoing intracranial disease</p> <p>High risk of gastrointestinal bleeding</p> <p>Spinal or epidural anesthesia</p> <p>Lumbar puncture, within the last 12 hours</p> <p>Uncontrolled hypertension</p> <p>Severe liver or renal disease</p> <p>Acute endocarditis</p> <p>Known active retinopathy</p> <p>Intravitreal or other intraocular bleeding</p> | <p>Certoparin, 3000 IU, subcutaneously once daily + two additional placebo injections during the day, treatment period of at least 8 days to max. 20 days</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 1624 (modified-ITT, received at least one dose of study drug)</p> <p>n = 1483 (PP, evaluable endpoint, follow-up period)</p> <p>n = 1372 (PP, evaluable primary efficacy endpoint, treatment period)</p> <p>n = 1228 (PP, evaluable endpoint for DVT, treatment period)</p> <p>n = 1549 (PP, evaluable endpoint for symptomatic DVT, treatment period)</p> <p>n = 1555 (PP, evaluable endpoint for PE, treatment period)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 206</p> | <p>UFH, 5000 IU subcutaneously three times daily, treatment period of at least 8 days to max. 20 days</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 1615 (modified-ITT, received at least one dose of study drug)</p> <p>n = 1454 (PP, evaluable endpoint, follow-up period)</p> <p>n = 1371 (PP, evaluable primary efficacy endpoint, treatment period)</p> <p>n = 1259 (PP, evaluable endpoint for DVT, treatment period)</p> <p>n = 1518 (PP, evaluable endpoint for symptomatic DVT, treatment period)</p> <p>n = 1529 (PP, evaluable endpoint for PE, treatment period)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 231</p> | <p>Modified-ITT</p> <p><i>Mortality (90 day)</i></p> <p>86 / 93; NR</p> <p><i>Bleeding (during treatment + 1 day)</i></p> <p>3.2% / 4.58%; 0.0422</p> <p><i>AE (90 day)</i></p> <p>1104 / 1127; NR</p> <p>PP</p> <p>Proximal DVT (compression ultrasonography) + symptomatic non-fatal PE + VTE-related death (during treatment + 1 day)</p> <p>3.94% / 4.52; < 0.0001 (non-inferiority)</p> <p>3.94% / 4.52; 0.45 (superiority)</p> <p><i>DVT (during treatment + 1 day)</i></p> <p>8.88% / 10.33%; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic DVT (during treatment + 1 day)</i></p> <p>4 / 5; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic DVT (during follow-up)</i></p> <p>3 / 3; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic non-fatal PE (during treatment + 1 day)</i></p> <p>7 / 3; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic non-fatal PE (during follow-up)</i></p> <p>3 / 2; > 0.05</p> | - |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|---|--|--|
| Schellong SM, Haas S, Greinacher A, Schwanebeck U, Sieder C, Abletshauser C, et al. An open-label comparison of the efficacy and safety of certoparin versus unfractionated heparin for the prevention of thromboembolic complications in acutely ill medical patients: CERTAIN. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2010;11(18):295-361. | <p>Inclusion criteria</p> <p>≥ 40</p> <p>Hospitalization due to an acute non-surgical disease</p> <p>Significant recent decrease in mobility</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>Indication for anticoagulant or thrombolytic therapy</p> <p>Women of childbearing age unless they were postmenopausal or using a highly effective method of birth control</p> <p>Major surgical or invasive procedure within 4 weeks prior to randomization</p> <p>Immobilization due to cast or fracture</p> <p>Acute ischemic stroke, hemorrhagic stroke or other intracranial bleeding</p> <p>Uncontrolled hypertension</p> <p>Life expectancy < 1 year</p> <p>Active peptic ulcer</p> <p>Endocarditis</p> <p>History of or current HIT type II</p> <p>Retinopathy</p> <p>Platelet count < 100,000 / µl, severe renal disease (creatinine > 180 µmol / l), hepatic disease (ALAT > 3-fold ULN)</p> <p>Renal or ureteral calculus</p> <p>Recent history of addictive disorder</p> <p>Use of other investigational drugs</p> | <p>3000 IU anti-Xa Certoparin (daily, 10±2 days)</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 163 (modified-ITT, received at least one dose)</p> <p>n = 100 (PP, assessable outcome, during treatment + 1 day)</p> <p>n = 150 (PP assessable outcome, 3 month)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 26</p> | <p>7500 IU unfractionated heparin (twice daily, 10±2 days)</p> <p>Analysed patients</p> <p>n = 172 (modified-ITT, received at least one dose)</p> <p>n = 103 (PP, assessable outcome, during treatment + 1 day)</p> <p>n = 100 (PP, assessable outcome, 90 days±7)</p> <p>Drop-outs</p> <p>n = 50</p> | <p>PP</p> <p>DVT (compression ultrasound) + symptomatic PE + death related to VTE (during treatment + 1 day)</p> <p>10.7% / 18%; 0.135</p> <p><i>Proximal DVT (during treatment + 1 day, compression ultrasound)</i></p> <p>4 / 9; 0.137</p> <p><i>Distal DVT (during treatment + 1 day, compression ultrasound)</i></p> <p>6 / 14; 0.052</p> <p><i>Symptomatic DVT (during treatment + 1 day)</i></p> <p>0 / 0</p> <p><i>VTE-related Death (during treatment + 1 day)</i></p> <p>0 / 0</p> <p><i>PE (during treatment + 1 day)</i></p> <p>1 / 2; 0.545 (during treatment + 1 day)</p> <p><i>DVT (compression ultrasound) + symptomatic PE + death related to VTE (during follow-up [90 days±7])</i></p> <p>3 / 4; 0.7150</p> <p><i>PE (during follow-up [90 days±7])</i></p> <p>1 / 0; 0.3157</p> | <p>High risk of bias</p> <p>Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias</p> <p>Other sources of bias (stopped because of low recruitment rate. Of the 1200 planned in sample size only 342 were randomized)</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|----------------|---------|--|---|
| | | | | <p>VTE-related death (during follow-up [90 days±7]) 1 / 3; 0.3182</p> <p>Modified-ITT</p> <p>Major bleeding (whole study period) 1 / 3; NR</p> <p>Minor bleeding (whole study period) 3 / 1; NR</p> <p>SAE (whole study period) 5.5% / 8.1%; NR</p> | |

Evidenztabelle 84: Kap. 3.2.2 Maligne Erkrankungen (nicht-operative Behandlung)

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|---|---|---|---|
| Agnelli G, Gussioni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. The Lancet Oncology. 2009;10(10):943-9. | <p>Inclusion criteria Ambulatory patients > 18 years Receiving chemotherapy for metastatic or locally advanced lung, astrointestinal (stomach, colon, or rectum), pancreatic, breast, ovarian, or head and neck cancer</p> <p>Exclusion criteria Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy Objectively confirmed venous or arterial thromboembolism in the past 3 months Antithrombotic treatment for any indication Life expectancy of less than 3 months Eastern Cooperative Oncology Group score greater than 2 Active bleeding or bleeding requiring hospitalisation or transfusion or surgical intervention in the past 4 weeks Intracranial bleeding in the</p> | <p>Nadroparin for the duration of chemotherapy or up to a maximum of 120 days±10 days (3800 IU anti-Xa once a day, subcutaneous injection)</p> <p>Analysed patients n = 769 (as treated) n = 779 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 283</p> | <p>Placebo</p> <p>Analysed patients n = 381 (as treated) n = 381 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 117</p> | <p>As treated DVT (during the study treatment plus 10 days; measurement NR) 1.0% / 2.1%; NR</p> <p>PE (during the study treatment plus 10 days) 0.4% / 0.8%; NR</p> <p>ITT Overall thromboembolic events (during the study treatment plus 10 days) 2.0% / 3.9%; 0.02</p> <p>Major bleeding (48 hours after the last injection of the study drug) 0.7% / 0; 0.18</p> <p>Minor bleeding (48 hours after the last injection</p> | <p>High risk of bias Incomplete outcome data</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|----------------|---------|--|---|
| | <p>past 6 months</p> <p>High risk of bleeding (international normalised ratio or activated partial thromboplastin time ratio above 1.3, or platelet count lower than $50 \times 10^9 / L$)</p> <p>Active gastric or duodenal ulcer</p> <p>Cerebral metastasis</p> <p>Severe and uncontrolled hypertension</p> <p>Renal impairment (creatinine concentration $> 0.025 \text{ mg / mL}$)</p> <p>Substantial liver insufficiency</p> <p>Known hypersensitivity to heparin and derivatives</p> | | | <p><i>of the study drug</i>) 7.4% / 7.9%; NR</p> <p><i>Mortality (end of study treatment)</i> 4.3% / 4.2%; NR</p> <p><i>Overall SAE (end of study treatment)</i> 15.7% / 17.6%; NR</p> | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|---|---|---|
| Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, Tempelhoff GFV, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2012;18(2):159-65. | <p>Inclusion criteria</p> <p>≥ 18 years</p> <p>Disseminated metastatic breast carcinoma receiving first- or second-line chemotherapy</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>Inflammatory breast cancer</p> <p>Receiving anthracycline monotherapy or gemcitabine (monotherapy or in combination)</p> <p>Bedridden</p> <p>Previous VTE diagnosis</p> <p>Current heparin or oral anticoagulant therapy</p> <p>Long-term aspirin or other current antiplatelet drugs</p> <p>Active gastrointestinal bleeding</p> <p>Hemorrhagic stroke</p> <p>Hereditary bleeding disorder</p> <p>Thrombocytopenia (platelets $< 75\,000 / \text{mL}$)</p> <p>Partial thromboplastin time > 2 times upper limit of normal (ULN)</p> <p>Known hypersensitivity to heparin</p> <p>Severe diabetic retinopathy</p> <p>Creatinine > 2 times ULN</p> <p>Osteoporotic fracture</p> <p>Myocardial infarction in the preceding 6 months</p> <p>Participation in a clinical trial with an experimental drug in the preceding 4 weeks</p> | <p>Certoparin sodium pre-filled 3-mL multidose pen, injection volume of 0.3 mL containing 3000 IU certoparin, once daily for 6 months</p> <p>Analysed patients n = 174 (PP, post baseline thrombosis screening) n = 174 (modified-ITT, started treatment)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>Placebo pre-filled 3-mL multidose pen, injection volume of 0.3 mL containing isotonic saline, once daily for 6 months</p> <p>Analysed patients n = 178 (PP, post baseline thrombosis screening) n = 177 (modified-ITT, started treatment)</p> <p>Drop-outs n = 2</p> | <p>PP</p> <p>Overall DVT (during the 6-month treatment, measurement venography and / or ultrasonography) 4.0% / 4.0%; 1.00</p> <p><i>Symptomatic DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography)</i> 1.2% / 2.3%; NR</p> <p><i>Asymptomatic DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography)</i> 1.2% / 0.6%; NR</p> <p><i>PE (during treatment)</i> 0.6% / 0.6%; NR</p> <p><i>Mortality (during treatment)</i> 8.6% / 6.7%; NR</p> <p>Modified-ITT</p> <p><i>Bleeding events (during treatment)</i> 5.2% / 1.7%; 0.084</p> | <p>Unclear risk of bias</p> <p>Other sources of bias (statistical test not reported)</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|--|--|---|--|
| Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, Tempelhoff GFV, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2012;18(2):159-65. | <p>Inclusion criteria ≥ 18 years Disseminated primary non-small cell lung carcinoma of stage III or IV receiving standard first- or second-line chemotherapy</p> <p>Exclusion criteria Small-cell lung carcinoma Brain metastases Hemoptysis of ≥ grade 2 Karnofsky index < 70 Bedridden Previous VTE diagnosis Current heparin or oral anticoagulant therapy Long-term aspirin or other current antiplatelet drugs Active gastrointestinal bleeding Hemorrhagic stroke Hereditary bleeding disorder Thrombocytopenia (platelets < 75 000 / mL) Partial thromboplastin time > 2 times upper limit of normal (ULN) Known hypersensitivity to heparin Severe diabetic retinopathy Creatinine > 2 times ULN Osteoporotic fracture Myocardial infarction in the preceding 6 months Participation in a clinical trial with an experimental drug in the preceding 4 weeks</p> | <p>Certoparin sodium pre-filled 3-mL multidose pen, injection volume of 0.3 mL containing 3000 IU certoparin, once daily for 6 months</p> <p>Analysed patients n = 268 (PP, post baseline thrombosis screening) n = 273 (modified-ITT, started treatment)</p> <p>Drop-outs n = 5</p> | <p>Placebo pre-filled 3-mL multidose pen, injection volume of 0.3 mL containing isotonic saline, once daily for 6 months</p> <p>Analysed patients n = 264 (PP, post baseline thrombosis screening) n = 273 (modified-ITT, started treatment)</p> <p>Drop-outs n = 10</p> | <p>PP Overall DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography) 4.5% / 8.3%; 0.078</p> <p><i>Symptomatic DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography)</i> 1.5% / 3.4%; NR</p> <p><i>Asymptomatic DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography)</i> 1.5% / 2.7%; NR</p> <p><i>PE (during treatment)</i> 0.8% / 1.5%; NR</p> <p><i>Mortality (during treatment)</i> 20.2% / 21.6%; NR</p> <p>Modified-ITT Bleeding events (during treatment) 13.6% / 7.3%; 0.024</p> | <p>Unclear risk of bias Other sources of bias (statistical test not reported)</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|--|---|---|
| Larocca A, Cavallo F, Bringham S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood. 2012;119(4):933-9. | <p>Inclusion criteria ≥ 18 years ≤ 65 years Newly diagnosed multiple myeloma Treated with melphalan-prednisone-lenalidomide or high-dose melphalan 200 mg / m² (sub study)</p> <p>Exclusion criteria History of DVT within the past 12 month History of arterial thrombotic events Clear indication or contraindication for antiplatelet or anticoagulant therapy</p> | <p>Enoxaparin 40 mg / days subcutaneously, 280 days (radiotherapy phase + melphalan-prednisone-lenalidomide treatment phase)</p> <p>Analysed patients n = 166 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>Aspirin 100 mg / days orally, 280 days (radiotherapy phase melphalan-prednisone-lenalidomide treatment phase)</p> <p>Analysed patients n = 176 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> | <p>Symptomatic DVT + PE + arterial thrombosis + acute cardiovascular event + death presumed to be related to PE, acute myocardial infarction, or stroke (6 months, measurement NR) 1.20% / 2.27%; 0.452</p> <p><i>DVT (6 months, measurement NR)</i></p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment Selective reporting</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|----------------|---------|--|---|
| | Active bleeding | | | 1.2% / 1.14%; 0.953 <i>PE (6 months)</i> 0 / 1.70%; 0.091 <i>Major Bleeding (6 months)</i> 0 / 0 <i>Minor Bleeding (6 months)</i> 0.60% / 0; 0.302 <i>Mortality (6 months)</i> 0 / 0 <i>AE (6 months)</i> 1 / 3; NR | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|--|--|---|--|--|
| Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. <i>European Journal of Cancer</i> . 2012;48(9):1283-92. | <p>Inclusion criteria Non-resectable, recurrent or metastatic pancreatic adenocarcinoma Karnofsky performance status of 60–100 ≥ 18 years</p> <p>Exclusion criteria Previous gemcitabine-containing treatment Comorbidities which in the opinion of the investigator would compromise informed consent or compliance History of other advanced malignancy Ongoing anticoagulation treatment Treatment with antiplatelet agents for vascular disease (e.g. aspirin at dose > 75 mg, clopidogrel etc.) Central venous access devices and inferior vena cava filters Obvious thromboembolism On anticoagulation Thromboembolic event in the previous 6 months Evaluable disease in baseline CT of thorax / abdomen / pelvis Incidental imaging evidence of VTE at entry Obvious contraindication to anticoagulation and adequate liver function Adequate haematological</p> | <p>Gemcitabine, 12 weeks</p> <p>Analysed patients n = 62 (modified ITT, received treatment)</p> <p>Drop-outs n = 1</p> | <p>Gemcitabine + weight adjusted dalteparin 200 IU / kg once daily subcutaneously for 4 weeks followed by a step-down to 150 IU / kg for a further 8 weeks, extension of prophylaxis left to the discretion of the investigator</p> <p>Analysed patients n = 59 (modified ITT, received treatment)</p> <p>Drop-outs n = 1</p> | <p><i>DVT (measurement NR) + PE + all arterial events + all visceral thromboembolic events (during treatment)</i> 23% / 3%; 0.002</p> <p><i>VTE (100-365 days, measurement NR)</i> 28% / 12%; 0.039</p> <p><i>Severe Bleeding (during treatment)</i> 2 / 2; NR</p> <p><i>Non-severe bleeding (during treatment)</i> 2 / 5; NR</p> <p><i>SAE (during treatment)</i> 39% / 29%; NR</p> <p><i>Mortality (during treatment)</i> 11% / 7%; 0.388</p> | <p>Unclear risk of bias Allocation concealment Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|--|--|---|---|---|
| <p>Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2011;29(8):986-93.</p> | <p>Inclusion criteria Previous untreated patients with myeloma ≤ 65 years - Treated with bortezomib, thalidomide, dexamethasone or thalidomide and dexamethasone (3 cycles á 21 days) ≥ 65 years - Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide followed (9 cycles á 21 days) by continuous therapy with bortezomib and thalidomide (9 cycles á 21 days) or without further continuous treatment Treated with thalidomide based regimes</p> <p>Exclusion criteria Allergy or intolerance to study drugs Clear indication or contraindication for a specific antiplatelet or anticoagulant therapy Active bleeding or high risk of bleeding</p> | <p>IG1: ASA100 mg / days orally, (duration of anticoagulation therapy: patients ≤ 65 years for the duration of chemotherapy, patients ≥ 65 years for the first 6 cycles of chemotherapy)</p> <p>Analysed patients n = 220 (modified ITT, receiving study drug)</p> <p>Drop-outs n = 4</p> | <p>IG2: fixed low-dose warfarin, 1.25 mg / days orally, (duration of anticoagulation therapy: patients ≤ 65 years for the duration of chemotherapy, patients ≥ 65 years for the first 6 cycles of chemotherapy)</p> <p>Analysed patients n = 220 (modified-ITT, receiving study drug)</p> <p>Drop-outs n = 2</p> | <p>CG: Enoxaparin, 40 mg / days subcutaneously, (duration of anticoagulation therapy: patients ≤ 65 years for the duration of chemotherapy, patients ≥ 65 years for the first 6 cycles of chemotherapy)</p> <p>Analysed patients n = 219 (modified-ITT, receiving study drug)</p> <p>Drop-outs n = 2</p> | <p>Symptomatic DVT + PE + arterial thrombosis, acute cardiovascular event + otherwise unexplained death (6 months) 6.4% / 8.2% / 5.0%; 0.544 (IG1 / CG); 0.183 (IG2 / CG)</p> <p><i>DVT (median 24.9 month [18.4 – 32 months])</i> 5.5% / 7.7% / 4.6%; NR</p> <p><i>Symptomatic PE (6 months)</i> 1.8% / 1.8% / 0; NR</p> <p><i>Major Bleeding (6 months)</i> 1.4% / 0 / 0; 0.083 (IG1 / CG); 1.000 (IG2 / CG)</p> <p><i>Minor bleeding (6 months)</i> 2.7% / 0.5% / 1.4%; 0.316 (IG1 / CG); 0.313 (IG2 / CG)</p> <p><i>Unexplained mortality (median 24.9 month [18.4 – 32 months])</i> 1 / 2 / 1; NR</p> <p><i>AE (median 24.9 month [18.4 – 32 months])</i> NR / NR / NR; > 0.05</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|---|---|--|
| Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: A randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(9):1959-65. | <p>Inclusion criteria ≥ 18 years Newly diagnosed WHO Grade 3 or Grade 4 glioma</p> <p>Exclusion criteria Acute or chronic DVT Evidence of serious hemorrhage within 4 weeks of study entry Coagulopathy Symptomatic intracranial or intratumoral bleeding Acute peptic ulcer disease Familial bleeding diathesis Requirement for long-term anticoagulants Uncontrolled hypertension Significant renal failure Prior history of documented VTE Allergy to anticoagulants An expected lifespan of < 6 months and body weight < 40 kg Pregnant, of childbearing</p> | <p>Dalteparin sodium 5000 IU, subcutaneously once daily for 6 (+ additional 6 months, if desired), median duration of treatment 183 days (30-360 days)</p> <p>Analysed patients n = 99 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 29</p> | <p>Saline placebo, subcutaneously once daily, for 6 months (+ additional 6 months, if desired), median duration of treatment 157 days (30-360 days)</p> <p>Analysed patients n = 87 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 35</p> | <p>Symptomatic DVT (venography or compression ultrasound) + PE) (6 month) 9 / 13; 0.29</p> <p><i>DVT (6 month, venography or compression ultrasound)</i> 8 / 10; NR</p> <p><i>PE (6 month)</i> 2 / 4; NR</p> <p><i>Major Bleeding (12 month)</i> 5 / 1; < 0.05</p> <p><i>Mortality (12 month)</i> 45 / 32; 0.56</p> | <p>Unclear risk of bias Other sources of bias (of the 512 patients that were planned to include only 186 were finally included)</p> |

Evidenztabelle 85: Kap. 3.2.3 Schlaganfall

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|---|---|---|--|---|
| CLOTS I: Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2009;373(9679):1958-65. | <p>Inclusion criteria Admitted to hospital within 1 week of an acute stroke Immobile</p> <p>Exclusion criteria Peripheral vascular disease Diabetic or sensory neuropathy Graduated compression stockings might cause skin damage Stroke due to subarachnoid haemorrhage</p> | <p>Thigh-length graduated compression stockings, both legs day and night until either the patient was independently mobile around the ward; they were discharged from the recruiting centre; the patient refused to wear them; or the staff became concerned about the patient's skin.</p> <p>Analysed patients n = 1256 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 556</p> | <p>Avoid graduated compression stockings</p> <p>Analysed patients n = 1262 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 506</p> | <p>Proximal DVT (30 days, compression duplex ultrasound) 10.0% / 10.5%; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic proximal DVT (30 days, compression duplex ultrasound)</i> 2.9% / 3.4%; > 0.05</p> <p><i>Asymptomatic proximal DVT (30 days, compression duplex ultrasound)</i> 7.2% / 7.1%; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic DVT (30 days, compression duplex ultrasound)</i> 4.4% / 4.8%; > 0.05</p> <p><i>DVT (30 days, compression duplex ultrasound)</i> 16.3% / 17.7%; > 0.05</p> <p><i>PE (30 days)</i> 1.0% / 1.6%; > 0.05</p> <p><i>Mortality (30 days)</i> 9.7% / 8.7%; > 0.05</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Incomplete outcome data</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|-------|---|----------------|---------|---|---|
| | | | | <p><i>Skin breaks / ulcers / blisters / skin necrosis</i> 5.1% / 1.3%; < 0.05</p> <p><i>Lower limb ischaemia / amputation</i> 0.6% / 0.2%; > 0.05</p> | |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|---|---|---|--|
| CLOTS III: Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2013. | <p>Inclusion criteria Admitted to hospital within 3 days of acute stroke Immobile</p> <p>Exclusion criteria < 16years Subarachnoid haemorrhage Contraindications to intermittent pneumatic compression</p> | <p>Intermittent pneumatic compression thigh-length sleeves for a minimum of 30 days from randomisation, or until a second screening compression duplex ultrasound had been done (apply continuously day and night)</p> <p>Analysed patients n = 1438 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 483</p> | <p>No intermittent pneumatic compression</p> <p>Analysed patients n = 1438 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 503</p> | <p>Proximal DVT (30 days; compression duplex ultrasound) 8.5% / 12.1%; 0.001</p> <p><i>DVT (30 days; compression duplex ultrasound)</i> 16.2% / 21.1%; 0.001</p> <p><i>Symptomatic proximal DVT (30 days; compression duplex ultrasound)</i> 2.7% / 3.4%; 0.269</p> <p><i>Asymptomatic proximal DVT (30 days; compression duplex ultrasound)</i> 5.8% / 8.7%; 0.003</p> <p><i>DVT (6 month, compression duplex ultrasound)</i> 16.7% / 21.7%; 0.001</p> <p><i>Symptomatic DVT (6 month, compression duplex ultrasound)</i> 5.4% / 7.0%; 0.061</p> <p><i>PE (30 days)</i> 2.0% / 2.4%; 0.453</p> <p><i>PE (6 month)</i> 2.9% / 3.4%; 0.463</p> <p><i>Mortality (30 days)</i> 10.8% / 13.1%; 0.057</p> <p><i>Mortality (6 month)</i> 22.3% / 25.1%; 0.059</p> <p><i>Skin breaks (30 days)</i> 3.1% / 1.4%; 0.002</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> |

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|---|--|--|--|---|--|
| Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. High-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: A randomized trial. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2010;153(9):553-62. (CLOTS II) | <p>Inclusion criteria Hospitalized within 1 week of an acute stroke (ischemic or hemorrhagic) Immobile (could not walk independently to the toilet)</p> <p>Exclusion criteria Subarachnoid hemorrhage Severe peripheral vascular disease Diabetic or sensory neuropathy</p> | Thigh-length graduated compression stockings, both legs day and night until either the patient was independently mobile, they were discharged from hospital; the patient refused to wear them; or the staff became concerned about the patient's skin. | Below-knee graduated compression stockings, both legs day and night until either the patient was independently mobile, they were discharged from hospital; the patient refused to wear them; or the staff became concerned about the patient's skin. | <p>Proximal DVT (25-30 days, compression duplex ultrasound) 6.3% / 8.8%; 0.008</p> <p><i>Symptomatic proximal DVT (25-30 days)</i> 3.2% / 4.0%; 0.19</p> <p><i>Asymptomatic proximal DVT (25-30 days, compression duplex ultrasound)</i> 3.2% / 4.8%; 0.02</p> <p><i>Symptomatic DVT (25-30 days)</i> 5.5% / 5.6%; 0.87</p> <p><i>DVT (25-30 days, compression duplex ultrasound)</i> 11.4% / 13.5%; 0.08</p> <p><i>PE (25-30 days or discharge)</i> 1.5% / 1.2%; 0.51</p> <p><i>Mortality(25-30 days or discharge)</i> 11.7% / 11.1%; 0.67</p> <p><i>Skin problems (until hospital discharge)</i> 9.0% / 6.9%; 0.03</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Blinding of outcome assessment</p> |

Evidenztabelle 86: Kap. 3.3 Intensivmedizin

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|--|---|---|
| Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2011;364(14):1305-14. | <p>Inclusion criteria ≥ 18 years Weight ≥ 45 kg Expected to ICU for at least 3 days</p> <p>Exclusion criteria Major trauma Neurosurgery or orthopedic surgery Need for therapeutic anticoagulation Heparin administration in the intensive care unit for at least 3 days Contraindication to heparin or blood products Pregnancy Life-support limitation</p> | Dalteparin 5000 IU, subcutaneous, once daily + placebo injection once daily for the duration of ICU stay | Unfractionated heparin 5000 IU, subcutaneous, twice daily for the duration of ICU stay | <p>ITT Proximal leg DVT (100 days or discharge, ultrasonography) 5.1% / 5.8%; 0.57</p> <p><i>DVT (100 days or discharge, ultrasonography)</i> 7.4% / 8.6%; 0.54</p> <p><i>PE (100 days or discharge)</i> 1.3% / 2.3%; 0.01</p> <p>AT Major bleeding (100 days or discharge) 5.5% / 5.7%; 0.88</p> | - |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | <p><i>Bleeding (100 days or discharge)</i> 12.9% / 13.5%; 0.83</p> <p><i>Mortality (100 days or discharge)</i> 21.7% / 24.3%; 0.15</p> <p><i>SAE (100 days or discharge)</i> 0.4% / 0.3%; 0.76</p> | |
|--|--|--|--|--|--|

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|--|--|--|
| Vignon P, Dequin PF, Renault A, Mathonnet A, Paleiron N, Imbert A, et al. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. Intensive Care Medicine. 2013; 39:872-880 | <p>Inclusion criteria ≥ 18 years High risk of bleeding on ICU admission (symptomatic bleeding, organic lesions likely to bleed, hemophilic diseases, hemostatic abnormalities, severe anemia due to bleeding or unexplained)</p> <p>Exclusion criteria VTE at screening or a recent DVT ICU stay of more than 36 hours or likely to be < 72 hours Life-support limitation Contraindication for mechanical prophylaxis Mechanical prosthetic heart valve</p> | <p>Intermittent pneumatic compression with adapted tubing sets and thigh sleeves + thigh-length compression stockings. Treatment for 6 days</p> <p>Analysed patients n = 204 (exclusion not specified) n = 179 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs n = 72</p> | <p>Thigh-length compression stockings Treatment for 6 days</p> <p>Analysed patients n = 202 (randomized) n = 184 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs n = 69</p> | <p>PP Symptomatic DVT + asymptomatic DVT (compression ultrasonography) + symptomatic, nonfatal PE + death related to PE (day 6) 5.6% / 9.2%; 0.191</p> <p>VTE (day 90, compression ultrasonography) 7.8% / 9.2%; 0.63</p> <p><i>Asymptomatic distal DVT (day 6, compression ultrasonography)</i> 3.4% / 6.6%; 0.17</p> <p><i>Asymptomatic proximal DVT (day 6, compression ultrasonography)</i> 2.2% / 2.2%; 0.975</p> <p>Exclusion not specified / randomized <i>PE (day 6)</i> 0 / 1; NR</p> <p><i>Symptomatic DVT (day 6)</i> 0 / 0</p> <p><i>Symptomatic VTE (90 days, compression ultrasonography)</i> 4 / 1; 0.4</p> <p><i>Bleeding (90 days)</i> 4.9% / 5.9%; 0.65</p> <p><i>Mortality (90 days)</i> 34% / 34%; 0.97</p> <p><i>AE (90 days)</i> 0 / 8; NR</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> |

Evidenztabelle 87: Kap. 3.4.2 Gynäkologische Eingriffe

| Study | Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold) | Intervention/s | Control | Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold) | Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items) |
|--|---|--|---|---|---|
| Gao J, Zhang ZY, Li Z, Liu CD, Zhan YX, Qiao BL, et al. Two mechanical methods for thromboembolism prophylaxis after gynaecological pelvic surgery: A prospective, randomised study. Chinese Medical Journal. 2012;125(23):425-9-63. | <p>Inclusion criteria Gynaecological pelvic surgery High-risk factors for DVT, such as: history of DVT / PE, hypercoagulopathy, > 60 years, heart disease, varicose veins</p> <p>Exclusion criteria Thrombophlebitis Acute DVT Platelet count < 100x10⁹ / L or coagulopathy Spontaneous bleeding within the past six months, including intracranial haemorrhage or gastrointestinal bleeding Congestive heart failure Pulmonary oedema Leg oedema Hematologic disorders Leg abnormalities (such as dermatitis, gangrene, or a recent skin transplant) Severe atherosclerosis of lower extremity vessels Ischemic vascular diseases Severe leg deformities</p> | <p>Graduated compression stockings, pre-operatively + intermittent pneumatic compression stockings, intra- and post-operatively, until the patient was ambulated</p> <p>Analysed patients n = 52 (unclear)</p> <p>Drop-outs NR</p> | <p>Graduated compression stockings, pre-operatively</p> <p>Analysed patients n = 56 (unclear)</p> <p>Drop-outs NR</p> | <p>DVT (measurement time point NR, color Doppler flow imaging) 4.8% / 12.5%; 0.046</p> <p>PE (measurement time point NR) 1 / 1; 0.958</p> | <p>High risk of bias Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment</p> <p>Unclear risk of bias Allocation concealment Incomplete outcome data</p> |

5 Anhang

Erklärungen der Autoren über Verbindungen zu Industrieunternehmen (Darlegung potenzieller Interessenkonflikte)

Folgende Autoren erklären, dass keine Verbindungen bzw. finanziellen Interessenskonflikte mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten vorliegen:

Prof. Dr. H.-H. Abholz, Prof. Dr. F. Bootz, Dr. S. Eggeling, Prof. Dr. A. Encke, E. Jacobs, Prof. Dr. I. Kopp, Prof. Dr. P. Kujath, Dipl. Ges.Ök. T. Mathes, Prof. Dr. U. Nowak-Göttl, Prof. Dr. U. Rolle, Prof. Dr. L. Swoboda, Dr. T. von Hausen, PD Dr. M. Weigl

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 (Firmen, die Antikoagulazien herstellen), Prof. Dr. H. Diener (Astra-Zeneca, GSK, Pfizer, Lilly, Böhringer, Bayer Vital, Jannssen-Cilag, 3M Medica, Novartis, Allergan, Almirall, Schaper & Brümmer, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Weber & Weber, BMS, Grünenthal, Pharmacia, La Roche), Dr. M. Eikermann (Grünenthal – nur EbM Kurs), Dr. H. Gerlach (Boehringer Ingelheim, Bayer Vital, LEO, Sanofi, Bayer Vital und GSK), Prof. Dr. A. Greinacher (Aspen, Bayer Pharma, Bayer-Stiftung, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chromatec, Daiichi Sankyo, Diagnostica Stago, Gore Inc, Instrumentation Laboratory, Macopharma, Mitsubishi Pharma, MSD Sharp/Essex, Prosenal/The Biomarin, Sourin Group Deutschland), Prof. Dr. W. Gogarten (Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, LEO GmbH), Prof. Dr. S. Haas (Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Pfizer, Sanofi), Prof. Dr. V. Hach-Wunderle (Bayer GmbH, Boehringer GmbH, TULIPA-Register, GSK, LEO GmbH, Daiichi Sankyo, Medi, Jobst, Sanofi, Pfizer, Hartmann, UCB, BMS), Prof. Dr. U. Kneser (Mediwound GmbH), Prof. Dr. R. Krauspe (Bayer), Dr. C. M. Krüger (PWG-Seminare, Fresenius Biotech, W.O.M. – World of Medicine AG, Bayer/Schering, Kamerapatent, Patentantrag Co2-Kardiologisches Messinstrument), Prof. Dr. J. Kussmann (Ethicon), Prof. Dr. E. Muhl (KCI, Braun), Dr. R. Pauschert (Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer), PD Dr. Ch. Protzel (Pfizer, GSK, Berlin Chemie, Novartis), Prof. Dr. E. Rabe (Sigvaris, Eurocom, Medi, Servier Bayer Vital), Prof. Dr. F.-C. Rieß (Medtronic, Aesculap), Prof. Dr. H. Riess (Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithKline, LEO Pharma, Novartis Pharma, Pfizer, Sanofi-Aventis), Prof. Dr. S. Schellong (Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Bayer Healthcare, Sanofi Aventis, Glaxo Smith Kline), Prof. Dr. K. Schwerdtfeger (Nycomed-Pharma), Prof. Dr. M. Spannagl (Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, BMS, Sanofi, Novartis, LEO-Pharma, Abbott, Mitsubishi Pharma, Baxter, CSL Behring), Prof. Dr. E. Solomayer (Roche, Novartis, Genomic Health, Amgen, Pfizer, Celgene), Prof. Dr. T. Schmitz-Rixen (TVA-Dialyseshunt-Produkt, GORE-Heparin beschichtete Gefäßprothesen, Commasoft-Wissensmanagement), Prof. Dr. K. M. Stürmer (Vers. Kammer Bayern), RA Prof. Dr. Dr. K. Ulsenheimer (u.a. UCB, Sanofi – nur jurist. Themen), Prof. Dr. C. Waydhas (Bayer Vital GmbH, Med GmbH)

Die Erklärungen erfolgten anhand des Formblatts der AWMF (Stand 08.02.2010). Die unterschriebenen Formblätter liegen dem Leitliniensekretariat vor. Die Interessenkonflikte sind unter Verwendung der AWMF-Mustertabelle im Detail im Leitlinienreport dargelegt (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>).

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: 10.11.2015

6 Literatur

1. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371(9610):387-94
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242412>.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. 2012 [cited: 2015 Jun 20]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-72/2011-06-15-D-009_Apixaban_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf
3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>.
4. Bhandari M, Whang W, Kuo JC, et al. The risk of false-positive results in orthopaedic surgical trials. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(413):63-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12897597>.
5. Sonaglia F, Rossi R, Agnelli G. End points in studies on the prevention of deep vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(1):41-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11288947>.
6. 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.
7. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA). Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. 2002;2009(March 16th) <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/065-002.htm>, DOI: AWMF-Leitlinie Nr. 065/002.
8. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline (SIGN Pub. No. 62). Edinburgh: SIGN; 2002.
10. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(2):95-116 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16438749>.
11. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574271>.
12. 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.

13. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, et al. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation: 2. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2007;48:S109-S124.
14. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5490-505
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968019>.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 1):429-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666620>.
16. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. V. Deep vein thrombosis prophylaxis. *J Neurotrauma* 2007;24 Suppl 1:S32-S36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511543>.
17. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2007;21(6):1007-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17410400>.
18. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. 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(2):230-68
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259184>.
19. 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.
20. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2006;4(1):121-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409461>.
21. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. 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(5):685-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17292948>.
22. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006;114(22):2374-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116766>.
23. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2765-75.
24. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. 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(11):2178-85.
25. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised,

- double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370(9591):949-56.
26. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(5):636-44
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407299>.
 27. Fisher WD, Eriksson BI, Bauer KA, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: pooled analysis of two studies. *Thromb Haemost* 2007;97(6):931-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17549294>.
 28. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24(1):1-9.
 29. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. 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(9632):31-9.
 30. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2776-86.
 31. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;Epub <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19411100>.
 32. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, et al. 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(1):77-85
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132192>.
 33. 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. 2008 [cited: 2015 Jun 20]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta157/resources/guidance-dabigatran-etexilate-for-the-prevention-of-venous-thromboembolism-after-hip-or-knee-replacement-surgery-in-adults-pdf>
 34. 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. 2009 [cited: 2015 Jun 20]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta170/resources/guidance-rivaroxaban-for-the-prevention-of-venous-thromboembolism-after-total-hip-or-total-knee-replacement-in-adults-pdf>
 35. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE clinical guideline 92. 2010 [cited: 2015 Jun 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg92/resources/guidance-venous-thromboembolism-reducing-the-risk-pdf>
 36. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):7S-47S
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315257>, DOI: 10.1378/chest.1412S3.
37. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31(17):2189-204
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669224>, DOI: 10.1200/jco.2013.49.1118.
 38. Waurick K, Riess H, Van Aken H, et al. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. 3. Überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Anaesth Intensivmed 2014;55:464-92.
 39. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. 2015 [cited: 2015 Jul 22]. Available from: <http://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a>
 40. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults. NICE technology appraisal guidance 245. 2012 [cited: 2015 Jun 20]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta245/resources/guidance-apixaban-for-the-prevention-of-venous-thromboembolism-after-total-hip-or-knee-replacement-in-adults-pdf>
 41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Apixaban - Nutzenbewertung nach §35a SGBV. IQWiG-Berichte Nr. 121. Auftrag A11-30. 2012 [cited: 2015 Jun 20]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-72/2011-06-15-D-009_Apixaban_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf
 42. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Table 8.5.a: The Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool. 2011 [cited: 2015 Jul 09]. Available from: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_a_the_cochrane_collaborations_tool_for_assessing.htm
 43. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Methoden-Report Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien (3. Auflage). Berlin: ÄZQ; 2007.
 44. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12964585>.
 45. Black N, Murphy M, Lamping D, et al. Consensus development methods: a review of best practice in creating clinical guidelines. J Health Serv Res Policy 1999;4(4):236-48
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623041>.
 46. Kerr EA, Asch SM, Hamilton EG, et al. Quality of care for cardiopulmonary conditions: a review of the literature and quality indicators (MR-1282-AHRQ). Santa Monica (CA): AHRQ; 2000.
 47. McLoughlin V, Millar J, Mattke S, et al. Selecting indicators for patient safety at the health system level in OECD countries. Int J Qual Health Care 2006;18 Suppl 1:14-20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954511>.

48. Reiter A, Fischer B, Kötting J, et al. QUALIFY: Ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2007;101(10):683-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309894>.
49. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, et al. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147(8):525-33 PM:17938390.
50. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5(4):692-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367492>.
51. White RH, Zhou H, Murin S, et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost* 2005;93(2):298-305.
52. Oger E, EPI-GETBP Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83(5):657-60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823257>.
53. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158(6):585-93.
54. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232(2):155-60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1506812>.
55. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. 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(5):933-8.
56. 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(12):1525-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950590>.
57. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164(9):963-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136304>.
58. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, et al. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;93(1):76-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630494>.
59. Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(8):1299-304
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271117>.
60. Eisele R, Maier E, Kinzl L, et al. Stationäre Thromboseprophylaxe in der Unfallchirurgie: Relevanz von postoperativer Mobilität und vorbestehenden Risikofaktoren. *Unfallchirurg* 2004;107(4):294-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999370>.
61. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin

- Multicentre Study Group. Eur J Surg 1996;162(10):783-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934107>.
62. Leizorovicz A, Turpie AG, Cohen AT, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. J Thromb Haemost 2005;3(1):28-34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15634263>.
63. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, et al. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. Respiration 1997;64(5):326-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9311047>.
64. 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(8):1724-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911584>.
65. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293(6):715-22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701913>.
66. Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. Crit Care Med 2005;33(7):1565-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16003063>.
67. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. Contraception 2002;65(3):187-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929640>.
68. Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, et al. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee--a prospective study. Thromb Haemost 1999;81(1):18-21
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348713>.
69. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, et al. 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(6):879-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10404761>.
70. Wahlander K, Larson G, Lindahl TL, et al. 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(4):580-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12008938>.
71. Aznar J, Vaya A, Estelles A, et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. Haematologica 2000;85(12):1271-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114134>.
72. Espana F, Vaya A, Mira Y, et al. Low level of circulating activated protein C is a risk factor for venous thromboembolism. Thromb Haemost 2001;86(6):1368-73
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11776301>.
73. Irani-Hakime N, Tamim H, Elias G, et al. Factor V R506Q mutation-Leiden: an independent risk factor for venous thrombosis but not coronary artery disease. J Thromb Thrombolysis 2001;11(2):111-6

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406725>.
74. Leroyer C, Mercier B, Oger E, et al. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thromb Haemost* 1998;80(1):49-51
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684784>.
75. 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(8):999-1004
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10051291>.
76. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81(2):198-202
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10063991>.
77. Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. 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(1):17-25
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113779>.
78. 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;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321518>.
79. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132(9):689-96.
80. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):761-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737275>.
81. Pottier P, Planchon B, Pistorius MA, et al. [Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients in internal medicine: case-control study of 150 patients]. *Rev Med Interne* 2002;23(11):910-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12481391>.
82. 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(12):2156-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613021>.
83. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, et al. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost* 2005;94(4):867-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270644>.
84. Kikura M, Takada T, Sato S. Preexisting morbidity as an independent risk factor for perioperative acute thromboembolism syndrome. *Arch Surg* 2005;140(12):1210-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365244>.
85. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994;154(2):164-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8285811>.
86. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86(1):452-63

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487036>.
87. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331(24):1601-6.
 88. Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, et al. Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg* 1990;159(4):365-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2316799>.
 89. White RH, Gettner S, Newman JM, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000;343(24):1758-64.
 90. White RH, Zhou H, Gage BF. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1327-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304038>.
 91. Wille-Jorgensen P, Ott P. Predicting failure of low-dose prophylactic heparin in general surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171(2):126-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2382189>.
 92. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-80
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919306>.
 93. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *BMJ* 2001;322(7293):1024-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325765>.
 94. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992;340(8812):152-6.
 95. Spannagl M, Heinemann LA, Dominh T, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029515>.
 96. van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, et al. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006;4(10):2182-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16999851>.
 97. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007;45(2):335-42
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264013>.
 98. 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(8):810-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11470390>.
 99. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160(22):3415-20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112234>.
 100. 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(3):493-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12624633>.
101. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118(9):978-80
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164883>.
102. Carmody BJ, Sugerman HJ, Kellum JM, et al. Pulmonary embolism complicating bariatric surgery: detailed analysis of a single institution's 24-year experience. *J Am Coll Surg* 2006;203(6):831-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116551>.
103. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, et al. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2003;99(3):552-60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12960538>.
104. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, et al. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16(12):1645-55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17217642>.
105. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(6):580-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848722>.
106. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277(8):642-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039882>.
107. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, et al. 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(16):1886-90
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493318>.
108. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348(9033):981-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8855853>.
109. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, et al. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004;70(1):3-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15208046>.
110. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost* 2005;3(5):943-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15869589>.
111. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573-80
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467059>.
112. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348(9033):983-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8855854>.
113. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. 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(6):961-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11154141>.
114. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143(10):697-706
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287790>.
115. Daneschvar HL, Seddighzadeh A, Piazza G, et al. Deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease. *Thromb Haemost* 2008;99(6):1035-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521505>.
116. Kayali F, Najjar R, Aswad F, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med* 2008;121(3):226-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328307>.
117. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. 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(2):224-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158362>.
118. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, et al. 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(2):104-10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174488>.
119. Schipping G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, et al. Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand* 1998;69(2):144-6.
120. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ, et al. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986;i(8491):1173-6.
121. Bergqvist D. Update on in hospital venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(3):343-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236793>.
122. Langlois NJ, Wells PS. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost* 2003;90(1):17-26
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12876621>.
123. De Stefano V, Rossi E, Za T, et al. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(8):767-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171589>.
124. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. 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(11):1-110 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595080>.
125. Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, et al. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine* 1999;24(14):1471-6.
126. Faunø P, Suomalainen O, Rehnberg V, et al. 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(12):1814-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7989386>.
127. Greenfield LJ, Proctor MC, Rodriguez JL, et al. Posttrauma thromboembolism prophylaxis. *J Trauma* 1997;42(1):100-3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9003265>.
128. Harenberg J, Roebruck P, Stehle G, et al. Heparin Study in Internal Medicine (HESIM): design and preliminary results. *Thromb Res* 1992;68(1):33-43
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333105>.
129. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, et al. 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(6950):299-304.
130. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999;94(4):595-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10511366>.
131. Tincani E, Piccoli M, Turrini F, et al. Video laparoscopic surgery: is out-of-hospital thromboprophylaxis necessary? *J Thromb Haemost* 2005;3(2):216-20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670021>.
132. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. 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(16):1833-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196081>.
133. Selby R, Geerts WH. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21(6):493-501
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088758>.
134. Romero A, Alonso C, Rincon M, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(1):8-17
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950363>.
135. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001;108(1):56-60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213005>.
136. Cushman M, Folsom AR, Wang L, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003;101(4):1243-8.
137. Bounameaux H, Miron MJ, Blanchard J, et al. 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(8):749-52.
138. Cofrancesco E, Cortellaro M, Corradi A, et al. Coagulation activation markers in the prediction of venous thrombosis after elective hip surgery. *Thromb Haemost* 1997;77(2):267-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9157579>.
139. Rocha E, Alfaro MJ, Paramo JA, et al. Preoperative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis despite prophylaxis in total hip replacement. *Thromb*

- Haemost 1988;59(1):93-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3363536>.
140. Rowbotham BJ, Whitaker AN, Harrison J, et al. Measurement of crosslinked fibrin derivatives in patients undergoing abdominal surgery: use in the diagnosis of postoperative venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992;3(1):25-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1623117>.
141. Shorr AF, Trotta RF, Alkins SA, et al. D-dimer assay predicts mortality in critically ill patients without disseminated intravascular coagulation or venous thromboembolic disease. *Intensive Care Med* 1999;25(2):207-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193549>.
142. Wahl WL, Brandt MM, Ahrns K, et al. The utility of D-dimer levels in screening for thromboembolic complications in burn patients. *J Burn Care Rehabil* 2002;23(6):439-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12432321>.
143. Falanga A, Ofosu FA, Cortelazzo S, et al. Preliminary study to identify cancer patients at high risk of venous thrombosis following major surgery. *Br J Haematol* 1993;85(4):745-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7918039>.
144. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Panju A, et al. 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(2):602-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8584991>.
145. Hoek JA, Nurmohamed MT, ten Cate JW, et al. Thrombin-antithrombin III complexes in the prediction of deep vein thrombosis following total hip replacement. *Thromb Haemost* 1989;62(4):1050-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2559485>.
146. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352(10):969-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758007>.
147. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001;38(2 Suppl 5):12-9.
148. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992;152(8):1660-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1497399>.
149. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(7):1459-66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978103>.
150. Cafferata HT, Morrison S, Duer C, et al. Venous thromboembolism in trauma patients: standardized risk factors. *J Vasc Surg* 1998;28(2):250-9.
151. 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(6):481-4.
152. Gearhart MM, Luchette FA, Proctor MC, et al. The risk assessment profile score identifies trauma patients at risk for deep vein thrombosis. *Surgery* 2000;128(4):631-

- 40.
153. Zacharoulis D, Kakkar AK. Venous thromboembolism in laparoscopic surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(5):356-61.
154. Rogers SO, Jr., Kilaru RK, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007;204(6):1211-21
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544079>.
155. Delis KT, Hunt N, Strachan RK, et al. Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. *Thromb Haemost* 2001;86(3):817-21.
156. Ilahi OA, Reddy J, Ahmad I. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Arthroscopy* 2005;21(6):727-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15944631>.
157. 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.
158. Sperling JW, Cofield RH. Pulmonary embolism following shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(11):1939-41
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429752>.
159. van Rij AM, Chai J, Hill GB, et al. Incidence of deep vein thrombosis after varicose vein surgery. *Br J Surg* 2004;91(12):1582-5.
160. Antiplatelet TC. 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(6923):235-46
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8054013>.
161. Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomised clinical trials. *Lancet* 1986;II(8499):143-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2873407>.
162. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. 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(18):1162-73
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3283548>.
163. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. 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(1):14-9.
164. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003679
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583989>.
165. Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. 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(49):1-94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336844>.
166. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, et al. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82(6):795-800.
167. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001217.
168. Eppsteiner RW, Shin JJ, Johnson J, et al. Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and posttrauma patients: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgery* 2010;34(1):10-9 <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-009-0284-z>.
169. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD001484 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517473>, DOI: 10.1002/14651858.CD001484.pub3.
170. Sajid MS, Desai M, Morris RW, et al. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;CD007162(5), DOI: 10.1002/14651858.CD007162.pub2.
171. Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2010;153(9):553-62 361154459.
172. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2009;373(9679):1958-65 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60941-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60941-7).
173. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2013;128(9):1003-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852609>.
174. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2013; 52609531 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61050-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61050-8).
175. Anders JO, Fuhrmann R, Roth A, et al. Ist die Zahl thrombembolischer Ereignisse in der Hüftendoprothetik weiter verringert? *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004;142(3):328-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250006>.
176. Brender E. Use of emboli-blocking filters increases, but rigorous data are lacking. *JAMA* 2006;295(9):989-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507791>.
177. Girard TD, Philbrick JT, Fritz Angle J, et al. Prophylactic vena cava filters for trauma patients: a systematic review of the literature. *Thromb Res* 2003;112(5-6):261-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041267>.
178. Young T, Tang H, Aukes J, et al. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006212

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943896>.

179. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. 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(7):409-15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459643>.
180. 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(3):416-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009794>.
181. Schlitt A, Jambor C, Spannagl M, et al. The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(31-32):525-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24069073>.
182. Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993;80(6):689-704.
183. Koch A, Bouges S, Ziegler S, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997;84(6):750-9.
184. Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, et al. 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(2):65-74.
185. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001;102(4):295-309.
186. Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, et al. 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;(4):CD000305 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519540>.
187. Haas S, Wolf H, Kakkar AK, et al. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2005;94(4):814-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270636>.
188. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369(9570):1347-55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448820>.
189. Riess H, Haas S, Tebbe U, et al. A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8(6):1209-15 359160589 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03848.x>.
190. Schellong SM, Haas S, Greinacher A, et al. An open-label comparison of the efficacy and safety of certoparin versus unfractionated heparin for the prevention of thromboembolic complications in acutely ill medical patients: CERTAIN. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2010;11(18):2953-61 360014530

<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2010.521498>.

191. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;356(25):2653-4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582083>.
192. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):340S-80S
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574270>.
193. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the advance-2 and advance-3 trials. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 2012;94 B(2):257-64
<http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.94B2.27850>.
194. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: A pooled analysis of three trials. *Thrombosis Research* 2010;126(3):175-82
<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2010.03.021>.
195. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, Jr., et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-A(7):929-38.
196. Feller JA, Parkin JD, Phillips GW, et al. Prophylaxis against venous thrombosis after total hip arthroplasty. *Aust N Z J Surg* 1992;62(8):606-10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1642580>.
197. Poller L, McKernan A, Thomson JM, et al. Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6609):1309-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3120989>.
198. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88(7):913-30.
199. Muntz J, Scott DA, Lloyd A, et al. Major bleeding rates after prophylaxis against venous thromboembolism: systematic review, meta-analysis, and cost implications. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20(4):405-14
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609788>.
200. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144(9):673-84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670137>.
201. 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(8):2710-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15985543>.
202. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006;108(9):2937-41
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16857993>.

203. Falvo N, Bonithon-Kopp C, Rivron GK, et al. Heparin-associated thrombocytopenia in 24,401 patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2011;9(9):1761-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676169>.
204. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, et al. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007557 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972111>.
205. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315261>.
206. Colwell CW, Jr., Kwong LM, Turpie AG, et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006;21(1):36-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446183>.
207. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, et al. 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(13):1465-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090882>.
208. White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158(14):1525-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9679793>.
209. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7275):1493 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118174>.
210. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014;259(6):1056-67 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096762>.
211. Christie IW, McCabe S. Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia* 2007;62(4):335-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17381568>.
212. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101(4):950-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448529>.
213. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(6 Suppl 2):183-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9845392>.
214. Volk T, Wolf A, Van AH, et al. Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29(4):170-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22374389>.
215. Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J, et al. The risk and outcomes of epidural hematomas after perioperative and obstetric epidural catheterization: a report from

- the Multicenter Perioperative Outcomes Group Research Consortium. *Anesth Analg* 2013;116(6):1380-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504213>.
216. Gogarten W. The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(5):545-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960489>.
217. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79(6):1165-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7978443>.
218. Lee LA, Posner KL, Domino KB, et al. Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2004;101(1):143-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220784>.
219. Ruppen W, Derry S, McQuay H, et al. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006;105(2):394-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871074>.
220. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34(27):2094-106 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625209>.
221. Kanzaki S, Kunihiro T, Imanishi T, et al. Two cases of pulmonary embolism after head and neck surgery. *Auris Nasus Larynx* 2004;31(3):313-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364371>.
222. 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(3):212-5.
223. Moreano EH, Hutchison JL, McCulloch TM, et al. Incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(6):777-84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9627236>.
224. Reinisch JF, Bresnick SD, Walker JW, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolus after face lift: a study of incidence and prophylaxis. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(6):1570-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11335838>.
225. Spires JR, Byers RM, Sanchez ED. Pulmonary thromboembolism after head and neck surgery. *South Med J* 1989;82(9):1111-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2772680>.
226. Franchini M. Hemostatic changes in thyroid diseases: haemostasis and thrombosis. *Hematology* 2006;11(3):203-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325963>.
227. Marongiu F, Cauli C, Mariotti S. Thyroid, hemostasis and thrombosis. *J Endocrinol Invest* 2004;27(11):1065-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15754740>.
228. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery* 1994;34(2):280-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8177390>.
229. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous

- thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998;339(2):80-5.
230. Sawaya R, Glas-Greenwalt P. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part II. Hemostatic profile. *J Neurooncol* 1992;14(2):127-34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331349>.
231. Sawaya R, Highsmith RF. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part III. Biochemical profile. *J Neurooncol* 1992;14(2):113-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331347>.
232. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, et al. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neurooncol* 1992;14(2):119-25
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331348>.
233. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978;83(3):354-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/628896>.
234. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 1977;27(5):435-8.
235. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al. 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(3):679-81
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2645846>.
236. Sobieraj-Teague M, Hirsh J, Yip G, et al. Randomized controlled trial of a new portable calf compression device (Venowave) for prevention of venous thrombosis in high-risk neurosurgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012;10(2):229-35 364189584 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04598.x>.
237. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: A metaanalysis. *Chest* 2008;134(2):237-49
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0023>.
238. Salmaggi A, Simonetti G, Trevisan E, et al. Perioperative thromboprophylaxis in patients with craniotomy for brain tumours: A systematic review. 2013;113:293-303
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52517397> <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-013-1115-5>.
239. Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1978;49(3):378-81
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/681999>.
240. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CMA, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996;75(2):233-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815566>.
241. Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World J Surg* 2004;28(8):807-11

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15457363>.
242. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, et al. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* 2002;122(6):1933-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475829>.
243. Macdonald RL, Amidei C, Baron J, et al. 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(5):363-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765806>.
244. Gerlach R, Scheuer T, Beck J, et al. Risk of postoperative hemorrhage after intracranial surgery after early nadroparin administration: results of a prospective study. *Neurosurgery* 2003;53(5):1028-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14580268>.
245. Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145(12):1085-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663565>.
246. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, et al. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1998;43(5):1074-81.
247. Raabe A, Gerlach R, Zimmermann M, et al. Praxis der Thromboseprophylaxe in der Neurochirurgie: Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland. *Zentralbl Neurochir* 2000;61(2):103-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986759>.
248. Josa M, Siouffi SY, Silverman AB, et al. Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(4):990-6.
249. Parenti C. Pulmonary embolism after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Nurs Q* 1994;17(3):48-50.
250. Rao G, Zikria EA, Miller WH, et al. Incidence and prevention of pulmonary embolism after coronary artery surgery. *Vasc Surg* 1975;9(1):37-45.
251. Shammass NW. Pulmonary embolus after coronary artery bypass surgery: a review of the literature. *Clin Cardiol* 2000;23(9):637-44.
252. Cartier R, Robitaille D. Thrombotic complications in beating heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(5):920-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11326235>.
253. Lo B, Fijnheer R, Castiglione D, et al. Activation of hemostasis after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2004;99(3):634-40, table <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333385>.
254. Bidstrup BP, Scarrott H, Luque M. Platelet function after off pump coronary surgery. *Heart Surg Forum* 2003;6(5):286-7.
255. Englberger L, Immer FF, Eckstein FS, et al. Off-pump coronary artery bypass operation does not increase procoagulant and fibrinolytic activity: preliminary results.

- Ann Thorac Surg 2004;77(5):1560-6.
256. Mariani MA, Gu YJ, Boonstra PW, et al. Procoagulant activity after off-pump coronary operation: is the current anticoagulation adequate? *Ann Thorac Surg* 1999;67(5):1370-5.
257. 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(3):149-53.
258. Paparella D, Galeone A, Venneri MT, et al. Activation of the coagulation system during coronary artery bypass grafting: comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(2):290-7.
259. Lee DH, Warkentin TE. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 107-49.
260. Riess FC. Anticoagulation management and cardiac surgery in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005;17(1):85-96
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104366>.
261. Piriou V, Rossignol B, Laroche JP, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire en chirurgie cardiaque, vasculaire et thoracique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24(8):938-46
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009530>.
262. Beghi C, Fragnito C, Antonelli A, et al. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol* 1993;12(4):383-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8207317>.
263. Goldhaber SZ, Hirsch DR, MacDougall RC, et al. Prevention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery (a randomized trial comparing two mechanical prophylaxis strategies). *Am J Cardiol* 1995;76(14):993-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7484878>.
264. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, et al. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996;109(1):82-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8549224>.
265. Jackaman FR, Perry BJ, Siddons H. Deep vein thrombosis after thoracotomy. *Thorax* 1978;33(6):761-3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/746501>.
266. Nagahiro I, Andou A, Aoe M, et al. Intermittent pneumatic compression is effective in preventing symptomatic pulmonary embolism after thoracic surgery. *Surg Today* 2004;34(1):6-10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14714221>.
267. Saarinen J, Kallio T, Sisto T, et al. Incidence of deep venous thrombosis after thoracotomy. *Vasa* 2001;30(4):259-61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11771209>.
268. Ziomek S, Read RC, Tobler HG, et al. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993;56(2):223-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8347002>.
269. Fletcher JP, Batiste P. Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery. *Int Angiol* 1997;16(1):65-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9165361>.

270. Passman MA, Farber MA, Marston WA, et al. Prospective screening for postoperative deep venous thrombosis in patients undergoing infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg* 2000;32(4):669-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013029>.
271. Nüllen H, Noppeney T. Thromboseprophylaxe in der Varizenchirurgie. *Gefäßchirurgie* 2006;11(2):117-20.
272. 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(7):818-20.
273. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208(2):227-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456748>.
274. 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(2):929-36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103259>.
275. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, et al. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost* 2005;94(6):1181-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411391>.
276. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;154(1):67-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8267491>.
277. Rasmussen A, Hansen PT, Lindholt J, et al. Venous thrombosis after abdominal surgery. A comparison between subcutaneous heparin and antithrombotic stockings, or both. *J Med* 1988;19(3-4):193-201 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2972790>.
278. Wille-Jorgensen P, Hauch O, Dimo B, et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis after acute abdominal operation. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172(1):44-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1702235>.
279. Akl EA, Terrenato I, Barba M, et al. 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(12):1261-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574082>.
280. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, 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(4):496-501 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613894>.
281. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92(10):1212-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16175516>.
282. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, et al. 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(9):1854-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17723125>.

283. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: What does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99(6):1104-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521515>.
284. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2173-6.
285. Ageno W, Manfredi E, Dentali F, et al. The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):503-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092300>.
286. Blake AM, Toker SI, Dunn E. Deep venous thrombosis prophylaxis is not indicated for laparoscopic cholecystectomy. *JSL* 2001;5(3):215-9.
287. Catheline JM, Turner R, Gaillard JL, et al. Thromboembolism in laparoscopic surgery: risk factors and preventive measures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999;9(2):135-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757541>.
288. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(1 Suppl):132S-75S.
289. Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):813-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449089>.
290. Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I, et al. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):157-63.
291. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al. 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(4):1146-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8475960>.
292. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001;98(6):989-95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755543>.
293. Beckmann MW. Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie. *Frauenarzt* 2003;44(9):1013-9.
294. Lyman S, Sherman S, Carter TI, et al. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;448:152-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826110>.
295. Jameson SS, James P, Howcroft DW, et al. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. *J Shoulder Elbow Surg* 2011;20(5):764-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420324>.
296. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J* 2013;95-B(1):70-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307676>.
297. Saleh HE, Pennings AL, ElMaraghy AW. Venous thromboembolism after shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;22(10):1440-8

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973166>.
298. Navarro RA, Inacio MC, Burke MF, et al. Risk of thromboembolism in shoulder arthroplasty: effect of implant type and traumatic indication. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(5):1576-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392993>.
299. Duncan SF, Sperling JW, Morrey BF. Prevalence of pulmonary embolism after total elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(7):1452-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606783>.
300. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, et al. 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(8):873-8.
301. Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, et al. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population? *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 2011;93 B(2):251-6 <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.93B2.25795>.
302. 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(3):87-94.
303. Samama CM, Vray M, Barre J, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2191-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390061>.
304. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004;126(2):501-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302737>.
305. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *New England Journal of Medicine* 2010;363(26):2487-98 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1006885>.
306. Huisman MV, Quinlan DJ, Dahl OE, et al. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):652-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923996>.
307. Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, et al. [French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(12):947-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104443>.
308. Strebel N, Prins M, Agnelli G, et al. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002;162(13):1451-6.
309. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). Leitlinie Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation. 2003;2009(March 16th) <http://www.uni->

duesseldorf.de/AWMF/II/001-005.htm, DOI: AWMF-Leitlinie 001-005.

310. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. 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(10):858-69.
311. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II): A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thrombosis and haemostasis* 2011;105(4):721-9 361671211 <http://dx.doi.org/10.1160/TH10-10-0679>.
312. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2013;158(11):800-6 369071117 <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00004>.
313. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345(18):1305-10.
314. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet* 2010;375(9717):807-15 358397834 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62125-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62125-5).
315. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *New England Journal of Medicine* 2009;361(6):594-604 355061899 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810773>.
316. Abelseth G, Buckley RE, Pineo GE, et al. Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma* 1996;10(4):230-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8723400>.
317. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, et al. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma* 2002;53(1):142-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131409>.
318. Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res* 2002;105(6):477-80.
319. 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(10):726-30.
320. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W, et al. Thromboseprophylaxe bei ambulanten Patienten mit Verletzungen der unteren Extremität. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117(1):6-10.
321. Hjelmstedt A, Bergvall U. Incidence of thrombosis in patients with tibial fractures. *Acta Chir Scand* 1968;134(3):209-18 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5730892>.
322. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg.

- Lancet 1995;346(8973):459-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637478>.
323. 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.
324. Wille-Jorgensen P. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with a combination of heparin and graduated compression stockings. *Int Angiol* 1996;15 Suppl:15-20.
325. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. 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(10):701-7.
326. Hull RD, Brant RF, Pineo GF, et al. Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 1999;159(2):137-41.
327. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. 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(14):2199-207
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904464>.
328. Eisele R, Greger W, Weikert E, et al. Ambulante Thromboseprophylaxe in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 2001;104(3):240-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11284355>.
329. Eisele R, Weickert E, Eren A, et al. The effect of partial and full weight-bearing on venous return in the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(7):1037-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11603519>.
330. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, et al. 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(3):336-45.
331. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery--results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997;77(1):26-31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9031444>.
332. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, 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(6):281-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9669750>.
333. Mizel MS, Temple HT, Michelson JD, et al. Thromboembolism after foot and ankle surgery. A multicenter study. *Clin Orthop* 1998;(348):180-5.
334. Eisele R. Konzepte der Vor- und Nachbehandlung nach Fußoperationen. Thromboseprophylaxe in der Fußchirurgie: Wann notwendig, wann zu entbehren? *Fuß Sprungg* 2005;3:99-106.
335. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, et al. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998;158(1):47-50.

336. Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, et al. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005259 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443578>.
337. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2008;149(2):73-82.
338. Desbordes JM, Mesz M, Maissin F, et al. [Retrospective multicenter study of prevention of thromboembolic complications after lumbar disk surgery]. *Neurochirurgie* 1993;39(3):178-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8295650>.
339. Oda T, Fuji T, Kato Y, et al. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine* 2000;25(22):2962-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074685>.
340. Andreshak TG, An HS, Hall J, et al. Lumbar spine surgery in the obese patient. *J Spinal Disord* 1997;10(5):376-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9355052>.
341. Lee HM, Suk KS, Moon SH, et al. Deep vein thrombosis after major spinal surgery: incidence in an East Asian population. *Spine* 2000;25(14):1827-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888952>.
342. Ferree BA, Stern PJ, Jolson RS, et al. Deep venous thrombosis after spinal surgery. *Spine* 1993;18(3):315-9.
343. Smith MD, Bressler EL, Lonstein JE, et al. 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(7):980-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8027126>.
344. Ferree BA. Deep venous thrombosis following lumbar laminotomy and laminectomy. *Orthopedics* 1994;17(1):35-8.
345. Ferree BA, Wright AM. Deep venous thrombosis following posterior lumbar spinal surgery. *Spine* 1993;18(8):1079-82.
346. Gruber UF, Rem J, Meisner C, et al. Prevention of thromboembolic complications with miniheparin-dihydroergotamine in patients undergoing lumbar disc operations. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1984;234(3):157-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6386481>.
347. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. *Spine* 1996;21(7):853-9.
348. Prestar FJ. Zur Prophylaxe thrombo-embolischer Komplikationen mit niedermolekularem Heparin bei mikroneurochirurgischen lumbalen Bandscheibenoperationen. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1992;35(1):1-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1314965>.
349. Voth D, Schwarz M, Hahn K, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a prospective double-blind comparison of two prophylactic regimens. *Neurosurg Rev* 1992;15(4):289-94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1336131>.
350. 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(6):1116-26
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813332>.
351. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, et al. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004;240(3):490-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319720>.
352. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. 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(1):132-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10912869>.
353. Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1994;37(3):480-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083913>.
354. Knudson MM, Collins JA, Goodman SB, et al. Thromboembolism following multiple trauma. *J Trauma* 1992;32(1):2-11.
355. Stannard JP, Lopez-Ben RR, Volgas DA, et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(2):261-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16452735>.
356. Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, et al. 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):1-7.
357. Velmahos GC. Posttraumatic thromboprophylaxis revisited: an argument against the current methods of DVT and PE prophylaxis after injury. *World J Surg* 2006;30(4):483-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16568226>.
358. Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA, et al. Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1995;180(6):641-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7773475>.
359. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007;62(1):17-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215729>.
360. Montgomery KD, Geerts WH, Potter HG, et al. Practical management of venous thromboembolism following pelvic fractures. *Orthop Clin North Am* 1997;28(3):397-404 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9208832>.
361. 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(11):1639-49
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7593073>.
362. Fishmann AJ, Greeno RA, Brooks LR, et al. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in acetabular and pelvic fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res*

- 1994;(305):133-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8050222>.
363. Stannard JP, Riley RS, McClenney MD, et al. Mechanical prophylaxis against deep-vein thrombosis after pelvic and acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(7):1047-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451974>.
364. Stannard JP, Singhanian AK, Lopez-Ben RR, et al. Deep-vein thrombosis in high-energy skeletal trauma despite thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(7):965-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972912>.
365. Borer DS, Starr AJ, Reinert CM, et 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(2):92-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677924>.
366. Martyn J. Clinical pharmacology and drug therapy in the burned patient. *Anesthesiology* 1986;65(1):67-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2873763>.
367. Dries DJ. Activation of the clotting system and complement after trauma. *New Horiz* 1996;4(2):276-88 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774802>.
368. Nimah M, Brill R. Coagulation dysfunction in sepsis and multiple organ system failure. *Crit Care Clin* 2003;19(3):441-58 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848314>.
369. Kowal-Vern A, Gamelli RL, Walenga JM, et al. The effect of burn wound size on hemostasis: a correlation of the hemostatic changes to the clinical state. *J Trauma* 1992;33(1):50-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1635106>.
370. Fecher AM, O'Mara MS, Goldfarb IW, et al. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. *Burns* 2004;30(6):591-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302428>.
371. Harrington DT, Mozingo DW, Cancio L, et al. Thermally injured patients are at significant risk for thromboembolic complications. *J Trauma* 2001;50(3):495-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11265029>.
372. Purdue GF, Hunt JL. Pulmonary emboli in burned patients. *J Trauma* 1988;28(2):218-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3346921>.
373. Rue LW, III, Cioffi WG, Jr., Rush R, et al. Thromboembolic complications in thermally injured patients. *World J Surg* 1992;16(6):1151-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1455888>.
374. Sheridan RL, Rue LW, III, McManus WF, et al. Burns in morbidly obese patients. *J Trauma* 1992;33(6):818-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1474621>.
375. Wibbenmeyer LA, Hoballah JJ, Amelon MJ, et al. The prevalence of venous thromboembolism of the lower extremity among thermally injured patients determined by duplex sonography. *J Trauma* 2003;55(6):1162-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676666>.
376. Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol* 2005;78(3):167-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726600>.
377. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the

- prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332(7537):325-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439370>.
378. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. 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(11):793-800.
379. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110(7):874-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289368>.
380. Wein L, Wein S, Haas SJ, et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1476-86
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646601>.
381. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146(4):278-88
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17310052>.
382. Pechevis M, Detournay B, Pribil C, et al. Economic evaluation of enoxaparin vs. placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Value Health* 2000;3(6):389-96
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464198>.
383. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2010;153(1):8-18
359667745.
384. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2011;365(23):2167-77
363065569.
385. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine* 2013;368(6):513-23
368292573
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1111096>.
386. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I17-I21
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814981>.
387. Otten HM, Prins MH, Smorenburg SM, et al. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical patients: cancer as a risk factor. *Haemostasis* 2000;30 Suppl 2:72-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251345>.
388. 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(9012):1357-61.
389. Haas S, Schellong SM, Tebbe U, et al. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer - a subgroup analysis of CERTIFY. *BMC Cancer* 2011;11:316
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791091>.

390. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The Lancet Oncology* 2009;10(10):943-9 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70232-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70232-3).
391. Larocca A, Cavallo F, Bringham S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119(4):933-9 <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-344333>.
392. Palumbo A, Cavo M, Bringham S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(8):986-93 <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6844>.
393. Haas SK, Freund M, Heigener D, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012;18(2):159-65 <http://dx.doi.org/10.1177/1076029611433769>.
394. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *European Journal of Cancer* 2012;48(9):1283-92 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.017>.
395. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: A randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *British Journal of Haematology* 2013;160(4):530-7 <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12163>.
396. Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73(5-S):S379-S391 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1301012>.
397. Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001;32(1):262-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136946>.
398. Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001;20(1):1-37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342993>.
399. 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(9065):1569-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9174558>.
400. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. 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(1):139-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306456>.
401. Easton JD, Byer JA, Sherman DG. Anticoagulant in cerebrovascular disease. *Clin Neurosurg* 1981;28:71-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7318300>.

402. Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002;106(2):84-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100367>.
403. Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000119 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687069>.
404. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38(2):423-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204681>.
405. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003242 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519590>.
406. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000024 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796283>.
407. Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001922 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495020>.
408. 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;(2):CD000119 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846600>.
409. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000029 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804384>.
410. Cook D, Attia J, Weaver B, et al. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2000;15(4):127-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11138871>.
411. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001;161(10):1268-79.
412. Limpus A, Chaboyer W, McDonald E, et al. Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Crit Care* 2006;15(4):402-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823018>.
413. Lentine KL, Flavin KE, Gould MK. Variability in the use of thromboprophylaxis and outcomes in critically ill medical patients. *Am J Med* 2005;118(12):1373-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378781>.
414. Cade JF, Andrews JT, Stubbs AE. Comparison of sodium and calcium heparin in prevention of venous thromboembolism. *Aust N Z J Med* 1982;12(5):501-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6758747>.
415. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1109-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764298>.

416. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, et al. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41(9):2088-98
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782973>.
417. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2011;364(14):1305-14
361571384 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014475>.
418. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>, DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af [doi];00003246-201302000-00024 [pii].
419. Vignon P, Dequin PF, Renault A, et al. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. *Intensive Care Med* 2013;39(5):872-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370827>, DOI: 10.1007/s00134-013-2814-2 [doi].
420. Priglinger U, le Karth G, Geppert A, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 2003;31(5):1405-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771610>.
421. Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002;359(9309):849-50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11897286>.
422. Jochberger S, Mayr V, Luckner G, et al. Antifactor Xa activity in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis with standard dosages of certoparin: a prospective, clinical study. *Crit Care* 2005;9(5):R541-R548
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277716>.
423. Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care* 2005;20(4):357-63
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310608>.
424. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(1):216-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16021082>.
425. 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(4):265-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10198931>.
426. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, et al. 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(2):170-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512321>.
427. Berg CJ, Atrash HK, Koonin LM, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol* 1996;88(2):161-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8692494>.
428. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW, et al. Obstetrical pulmonary embolism mortality,

- United States, 1970-85. *Am J Public Health* 1990;80(6):720-2
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2343959>.
429. Heilmann L, Rath W, Tempelhoff GF, et al. Die Anwendung von niedermolekularen Heparinen in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilk* 2001;61:355-63.
430. Lockwood CJ. Overview of prevention of venous thrombosis in pregnant and postpartum women. In: Rose BD, editor. Waltham, MA: UpToDate; 2007.
431. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001689 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076417>.
432. Pettilä V, Kaaja R, Leinonen P, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res* 1999;96(4):275-82
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10593430>.
433. 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(2):401-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811953>.
434. Barbour LA, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(6):1869-73
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610778>.
435. 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;(2):CD004734 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846729>.
436. Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002859 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846641>.
437. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1311-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647915>.
438. Gao J, Zhang ZY, Li Z, et al. Two mechanical methods for thromboembolism prophylaxis after gynaecological pelvic surgery: A prospective, randomised study. *Chinese Medical Journal* 2012;125(23):4259-63 366222796
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.23.018>.
439. Akl EA, Karmath G, Yosuido V, et al. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD006468 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636845>.
440. Cameron IC, Azmy IA. Thromboprophylaxis in patients undergoing surgery for breast cancer. *Breast* 2001;10(6):535-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965635>.
441. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, et al. 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(6):1266-71
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201388>.

442. Andtbacka RHI, Babiera G, Singletary SE, et al. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg* 2006;243(1):96-101
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371742>.
443. Beckmann MW, Braendle W, Brucker C, et al. Konsensus-Empfehlung zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause. *Frauenarzt* 2003;44(2):138-41.
444. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348(9033):977-80
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8855852>.
445. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(2):201-10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834517>.
446. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988;75(2):128-31.
447. Azu MC, McCormack JE, Scriven RJ, et al. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary? *J Trauma* 2005;59:1345-9.
448. Radecki RT, Gaebler-Spira D. Deep vein thrombosis in the disabled pediatric population. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(3):248-50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8129573>.
449. Rask O, Berntorp E, Ljung R. Risk factors for venous thrombosis in Swedish children and adolescents. *Acta Paediatr* 2005;94(6):717-22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16188774>.
450. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S PM:22315277, DOI: 141/2_suppl/e737S [pii];10.1378/chest.11-2308 [doi].
451. 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(4):563-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15480387>.
452. Truitt AK, Sorrells DL, Halvorson E, et al. Pulmonary embolism: which pediatric trauma patients are at risk? *J Pediatr Surg* 2005;40(1):124-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868571>.
453. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2007;6(7):595-603
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560171>.
454. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97(4):858-62
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11159508>.

455. Dillon PW, Jones GR, Bagnall-Reeb HA, et al. Prophylactic urokinase in the management of long-term venous access devices in children: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2718-23
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226339>.
456. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004318
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160234>, DOI: 10.1002/14651858.CD004318.pub2 [doi].
457. Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, et al. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS Study. *Eur Urol* 2007;51(1):130-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16942832>.
458. Osman Y, Kamal M, Soliman S, et al. Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007;69(4):647-51
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445644>.
459. Eisenmenger W. Thromboseprophylaxe in der Unfallchirurgie: Stand der Rechtsprechung. *Unfallchirurg* 1997;100(9):754-8.
460. Ulsenheimer K. Rechtliche Aspekte bei der Prophylaxe und Therapie der venösen Thrombose. *Chirurg BDC* 2001;40:104-10.
461. Ulsenheimer K. *Arztstrafrecht in der Praxis* (3. Auflage). Heidelberg: C. F. Müller Verlag; 2003.
462. Hinz P, Lubenow N, Ekkernkamp A, et al. Aufklärung über die Heparin-induzierte Thrombozytopenie im Rahmen der Thromboseprophylaxe mit Heparin. Pilot-Studie bei 460 unfallchirurgischen Patienten. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128(42):2184-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562216>.
463. Lubenow N, Hinz P, Ekkernkamp A, et al. 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(3):187-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17655709>.
464. Andreas M, Dehong B. Thromboseprophylaxe bei Gehgips: Aufklärung über Risiken und Behandlungsalternativen. Urteil des Bundesgerichtshofs vom 21.11.1995 - VI ZR 329/94. *Chirurg BDC* 1997;36(2):53-4.
465. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). *Guide to inpatient quality indicators* (AHRQ publication number 02-Ro204). Rockville (MD): AHRQ; 2004.
466. American College of Surgeons, Physician Consortium for Performance Improvement, National Committee for Quality Assurance. *Perioperative care physician performance measurement set*. 2006;2008(07. July) <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov>.
467. Australian Council on Healthcare Standards (ACHS). *ACHS clinical indicator users' manual*. 2007;2008(07. July) <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov>.
468. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Venous thromboembolism prophylaxis*. 2007;2008(07. July) <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov>.

469. Berenholtz SM, Dorman T, Ngo K, et al. Qualitative review of intensive care unit quality indicators. *J Crit Care* 2002;17(1):1-12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040543>.
470. Holloway RG, Vickrey BG, Benesch C, et al. Development of performance measures for acute ischemic stroke. *Stroke* 2001;32(9):2058-74
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11546898>.
471. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Ngo K, et al. Developing and pilot testing quality indicators in the intensive care unit. *J Crit Care* 2003;18(3):145-55
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14595567>.
472. Barlag H, Döbler K, Fischer B, et al. QUALIFY: ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. Düsseldorf: Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung; 2007.
473. Melon E, Keravel Y, Gaston A, et al. Deep venous thrombosis prophylaxis by low molecular weight heparin in neurosurgical patients [abstract]. *Anesthesiology* 1987;75:A214.
474. Belch JJ, Lowe GD, Pollock JG, et al. Low dose heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery. *Thromb Haemost* 1980;42(5):1429-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7368149>.
475. Spebar MJ, Collins GJ, Jr., Rich NM, et al. Perioperative heparin prophylaxis of deep venous thrombosis in patients with peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1981;142(6):649-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7316026>.
476. Killewich LA, Aswad MA, Sandager GP, et al. A randomized, prospective trial of deep venous thrombosis prophylaxis in aortic surgery. *Arch Surg* 1997;132(5):499-504
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9161392>.
477. Speziale F, Verardi S, Taurino M, et al. Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica* 1988;5(4):261-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3174726>.
478. Farkas JC, Chapuis C, Combe S, et al. 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(5):554-60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405501>.
479. 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(11):979-89.
480. Cade JF, Clegg EA, Westlake GW. Prophylaxis of venous thrombosis after major thoracic surgery. *Aust N Z J Surg* 1983;53:301-4.
481. 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(723):615-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5507464>.
482. Roberts VC, Cotton LT. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease. *Br Med J* 1974;1(5904):358-60.
483. Holford CP. Graded compression for preventing deep venous thrombosis. *Br Med J*

- 1976;2(6042):969-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/788855>.
484. Scurr JH, Ibrahim SZ, Faber RG, et al. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1977;64(5):371-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/861482>.
485. Butson AR. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery. *Am J Surg* 1981;142(4):525-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7025675>.
486. Allan A, Williams JT, Bolton JP, et al. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983;70(3):172-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6338992>.
487. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Regimen for improved effectiveness of intermittent pneumatic compression in deep venous thrombosis prophylaxis. *Surgery* 1987;102(5):816-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3672322>.
488. 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(1-2):145-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7440192>.
489. Torngren S. Low dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1980;67(7):482-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6998538>.
490. Nicolaidis AN, Miles C, Hoare M, et al. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983;94(1):21-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6857507>.
491. Wille-Jorgensen P, Thorup J, Fischer A, et al. 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(7):579-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4016545>.
492. 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.
493. Kosir MA, Kozol RA, Perales A, et al. Is DVT prophylaxis overemphasized? A randomized prospective study. *J Surg Res* 1996;60(2):289-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598656>.
494. Kosir MA, Schmittinger L, Barno-Winarski L, et al. Prospective double-arm study of fibrinolysis in surgical patients. *J Surg Res* 1998;74(1):96-101 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9536981>.
495. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, et al. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975;II(7924):45-51.

496. 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(6176):1447-50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/380742>.
497. Negus D, Friedgood A, Cox SJ, et al. Ultra-low dose intravenous heparin in the prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1980;1(8174):891-4.
498. The Multicenter Trial Committee. Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. A multicenter trial. *JAMA* 1984;251(22):2960-6.
499. 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(2):80-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2851413>.
500. 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(4):1046-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2559484>.
501. Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini P, et al. 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(4):205-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2560470>.
502. Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini PG, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1964662>.
503. Marassi A, Balzano G, Mari G, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *Int Surg* 1993;78(2):166-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8394842>.
504. Bergqvist D, Flordal PA, Friberg B, et al. Thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial. *Vasa* 1996;25(2):156-60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659218>.
505. Ho YH, Seow-Choen F, Leong A, et al. 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(2):196-203.
506. Vergnaud JP, Zerrate A, Lopera C, et al. Farmacologic thromboprophylaxis in laparoscopic cholecystectomy: randomized trial in moderated and high risk patients [abstract]. *Surg Endosc* 2003;17(Suppl):S293.
507. Baca I, Schneider B, Köhler T, et al. Thromboembolieprophylaxe bei minimal-invasiven Eingriffen und kurzstationärer Behandlung: Ergebnisse einer multicentrischen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie mit einem niedermolekularen Heparin. *Chirurg* 1997;68(12):1275-80
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9483355>.

508. Gallus A, Cade J, Ockelford P, et al. 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(4):562-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509509>.
509. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998;164(9):657-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728784>.
510. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, et al. 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(11):2384-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881934>.
511. Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990;263(17):2313-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2182917>.
512. Fordyce MJ, Ling RS. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74(1):45-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732264>.
513. Stranks GJ, MacKenzie NA, Grover ML, et al. The A-V Impulse System reduces deep-vein thrombosis and swelling after hemiarthroplasty for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74(5):775-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1527133>.
514. 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(1):57-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8436990>.
515. Asano H, Matsubara M, Suzuki K, et al. Prevention of pulmonary embolism by a foot sole pump. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(8):1130-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11764425>.
516. Ivanic GM, Moser I, Homann NC, et al. [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(9):786-92.
517. Cohen AT, Skinner JA, Warwick D, et al. 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(7):887-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673580>.
518. Paiement G, Wessinger SJ, Waltman AC, et al. Low-dose warfarin versus external pneumatic compression for prophylaxis against venous thromboembolism following total hip replacement. *J Arthroplasty* 1987;2(1):23-6.
519. Bailey JP, Kruger MP, Solano FX, et al. 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-S35.
520. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Marder VJ, et al. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992;267(21):2911-5

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583760>.

521. Santori FS, Vitullo A, Stopponi M, et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and foot impulse pump. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76(4):579-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8027144>.
522. Kalodiki EP, Hoppensteadt DA, Nicolaidis AN, et al. 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(2):162-8.
523. Stannard JP, Harris RM, Bucknell AL, et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty by using intermittent compression of the plantar venous plexus. *Am J Orthop* 1996;25(2):127-34.
524. Stone MH, Limb D, Campbell P, et al. A comparison of intermittent calf compression and enoxaparin for thromboprophylaxis in total hip replacement. A pilot study. *Int Orthop* 1996;20(6):367-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9049766>.
525. Warwick D, Harrison J, Glew D, et al. 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(8):1158-66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730125>.
526. Pietsch M, Kühle J, Hamer H, et al. Mechanische versus medikamentöse Thromboseprophylaxe nach Totalhüftendoprothesenimplantation. Eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie. *Biomed Tech (Berl)* 2003;48(7-8):207-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910861>.
527. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, et al. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86(5):639-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15274256>.
528. Zufferey P, Laporte S, Quenet S, et al. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost* 2003;90(4):654-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14515186>.
529. Barre J, Pfister G, Potron G, et al. [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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2834500>.
530. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, 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(7):686-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2843255>.
531. Planes A, Vochelle N, Mazas F, et al. [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(3):327-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2841742>.
532. Dechavanne M, Ville D, Berruyer M, 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(1):5-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537787>.
533. Monreal M, Lafoz E, Navarro A, et al. 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(6):873-5.
534. Pini M, Tagliaferri A, Manotti C, et al. Low molecular weight heparin (Alfa LHWH) compared with unfractionated heparin in prevention of deep-vein thrombosis after hip fractures. *Int Angiol* 1989;8(3):134-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2556484>.
535. Eriksson BI, Kalebo P, Anthymyr BA, et al. 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(4):484-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2013587>.
536. 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(1):133-43.
537. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. 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(7):545-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1848054>.
538. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991;303(6802):543-8.
539. Weber U, Koppenhagen K, Mälzer H, et al. Unterschiedliche Wirksamkeit von zwei Präparaten mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz. *Langenbecks Arch Chir* 1991;376(3):147-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651434>.
540. 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(2):110-20.
541. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395714>.
542. Colwell CW, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, et al. 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(1):3-14.
543. Avikainen V, von Bonsdorff H, Partio E, et al. 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(1):85-90.
544. Colwell CW, Jr., Spiro TE. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1995;(319):215-22

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7554633>.

545. Hoffmann R, Kohler A, Platz A, et al. Wirksamkeit des niedermolekularen Heparins Certoparin in der Hüftchirurgie. In: Spannagel U, Wolf H, editors. Stuttgart: Thieme; 1996. p. 12-7.
546. Platz A, Hoffmann R, Kohler A, et al. Thromboembolieprophylaxe bei Hüftfraktur: Unfraktioniertes Heparin versus niedermolekulares Heparin (eine prospektive, randomisierte Untersuchung). Z Unfallchir Versicherungsmed 1993;86(3):184-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8130009>.
547. Senaran H, Acaroglu E, Özdemir HM, et al. Enoxaparin and heparin comparison of deep vein thrombosis prophylaxis in total hip replacement patients. Arch Orthop Trauma Surg 2006;126(1):1-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333632>.
548. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, et al. 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(8):1552-62.
549. 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(7991):869-72.
550. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Totterman S, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. J Bone Joint Surg Am 1997;79(9):1365-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9314399>.
551. Colwell CW, Jr., Collis DK, Paulson R, et al. 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(7):932-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428124>.
552. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. Lancet 2002;359(9319):1715-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049858>.
553. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. N Engl J Med 2001;345(18):1298-304 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794148>.
554. Gerhart TN, Yett HS, Robertson LK, et al. 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(4):494-502 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707413>.
555. Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. Thromb Haemost 1992;67(1):28-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1615479>.
556. Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS, et al. Low-molecular-weight heparinoid oragan is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. Circulation 1996;93(1):80-4.

557. The TIFDED Study Group. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. *Haemostasis* 1999;29(6):310-7.
558. Planes A, Vochelle N, Fagola M, et al. 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(3):418-22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1670442>.
559. 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(9):584-93
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1316259>.
560. Jorgensen PS, Strandberg C, Wille-Jorgensen P, et al. Early preoperative thromboprophylaxis with KlexaneR in hip fracture surgery: a placebo-controlled study. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4(2):140-2.
561. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335(10):696-700.
562. Nilsson PE, Bergqvist D, Benoni G, et al. The post-discharge prophylactic management of the orthopedic patient with low-molecular-weight heparin: enoxaparin. *Orthopedics* 1997;20 Suppl:22-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048404>.
563. Planes A, Vochelle N. The post-hospital discharge venous thrombosis risk of the orthopedic patient. *Orthopedics* 1997;20 Suppl:18-21
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048403>.
564. 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(2 Suppl Evidence):125S-9S
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9726707>.
565. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, et al. 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(9022):224-8.
566. Manganelli D, Pazzagli M, Mazzantini D, et al. Prolonged prophylaxis with unfractionated heparin is effective to reduce delayed deep vein thrombosis in total hip replacement. *Respiration* 1998;65(5):369-74
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9782219>.
567. 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.
568. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. 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(14):2208-15
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904465>.
569. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study.

- Arch Intern Med 2002;162(17):1966-71.
570. Kolb G, Bodamer I, Galster H, et al. 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(6):1100-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14652643>.
571. 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(11):1337-42.
572. Hull R, Delmore TJ, Hirsh J, et al. 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(1-2):37-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/505427>.
573. McKenna R, Galante J, Bachmann F, et al. Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *Br Med J* 1980;280(6213):514-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6989432>.
574. Lynch AF, Bourne RB, Rorabeck CH, et al. Deep-vein thrombosis and continuous passive motion after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70(1):11-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3335558>.
575. Wilson NV, Das SK, Kakkar VV, et al. Thrombo-embolic prophylaxis in total knee replacement. Evaluation of the A-V Impulse System. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74(1):50-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732265>.
576. 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(6):826-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8666599>.
577. 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(8):1137-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15568526>.
578. Norgren L, Toksvig-Larsen S, Magyar G, et al. 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(2):93-6.
579. Rader CP, Kramer C, Hendrich C, et al. Erfahrungen mit einer Sprunggelenksbewegungsschiene in der Thromboseprophylaxe bei Patienten nach totalendoprothetischem Knielenkersatz. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1998;136(5):467-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823645>.
580. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, et al. 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(4):654-9.
581. Warwick D, Harrison J, Whitehouse S, et al. 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(3):344-50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002490>.
582. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. 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(4):417-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1321509>.
583. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. 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(8):851-6.
584. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, et al. 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(1):136-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711956>.
585. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124(7):619-26.
586. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, et al. 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(1):32-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9031445>.
587. Fitzgerald RH, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, et al. 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(6):900-6.
588. Silbersack Y, Taute BM, Hein W, et al. 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(6):809-12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330019>.
589. Hui ACW, Heras-Palou C, Dunn I, et al. Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78(4):550-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8682818>.
590. 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;(269):89-97
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1864061>.
591. Agarwala S, Bhagwat AS, Modhe J. Deep vein thrombosis in Indian patients undergoing major lower limb surgery. *Indian J Surg* 2003;65(2):159-62.
592. Ringeisen M, Matzen KA. Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin in der orthopädischen Chirurgie. *Orthop Praxis* 1995;31(5):341-4.
593. Rader CP, Kramer C, König A, et al. 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(1):52-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199074>.
594. Rader CP, Kramer C, König A, et al. Low-molecular-weight heparin and partial thromboplastin time-adjusted unfractionated heparin in thromboprophylaxis after total knee and total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1998;13(2):180-5.
595. Hull R, Raskob G, Pineo G, 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(19):1370-6.
596. 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(8):1174-85 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8056798>.
597. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, et al. 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(6):1428-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772214>.
598. Francis CW, Marder VJ, Evarts CM, et al. Two-step warfarin therapy. Prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 1983;249(3):374-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6184493>.
599. Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, et al. 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(11):853-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836911>.
600. Michot M, Conen D, Holtz D, et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low--molecular weight heparin. *Arthroscopy* 2002;18(3):257-63.
601. Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2001;17(4):393-9.
602. Roth P. Thromboembolieprophylaxe bei ambulant durchgeführten arthroskopischen Meniskusoperationen. *Orthop Praxis* 1995;(5):345-8.
603. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, et al. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy* 2007;23(7):696-702 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17637403>.
604. Habscheid W, Spannagel U, Kujath P, et al. [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.
605. 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.
606. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, et al. [Ambulatory prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in plaster immobilization of the lower extremity].

- Vasa Suppl 1992;35:105-6.
607. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, et al. [Ambulatory prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in plaster immobilization of the lower extremity]. *Chirurg* 1993;64(6):483-91.
608. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, et al. [Implementing ambulatory prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in plaster immobilization of the lower extremity]. *Unfallchirurgie* 1994;20(6):319-28.
609. Gehling H, Giannadakis K, Lefering R, et al. Prospektiv-randomisierte Pilotstudie zur ambulanten Thromboembolieprophylaxe: 2 mal 500 mg Aspirin (ASS) vs. Clivarin 1750 (NMH). *Unfallchirurg* 1998;101(1):42-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9522671>.
610. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma* 2007;21(1):52-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211270>.
611. Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta Orthop* 2007;78(4):528-35
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17966008>.
612. Wood KB, Kos PB, Abnet JK, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord* 1997;10(3):209-14
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9213276>.
613. Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, et al. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69(9):661-4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3262334>.
614. Frisbie JH, Sasahara AA. Low dose heparin prophylaxis for deep venous thrombosis in acute spinal cord injury patients: a controlled study. *Paraplegia* 1981;19(6):343-6.
615. Green D, Lee MY, Lim AC, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 1990;113(8):571-4.
616. Lohmann U, Glaser E, Braun BE, et al. [Prevention of thromboembolism in spinal fractures with spinal cord injuries. Standard heparin versus low-molecular-weight heparin in acute paraplegia]. *Zentralbl Chir* 2001;126(5):385-90.
617. Fuchs S, Heyse T, Rudofsky G, et al. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomised comparison in trauma patients. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(8):1117-22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16049250>.
618. Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. *Surgery* 2005;137(5):493-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855919>.
619. Dennis JW, Menawat S, Von Thron J, et al. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in trauma patients and identification of high-risk groups. *J Trauma* 1993;35(1):132-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8331703>.

620. Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, et al. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996;41(3):446-59.
621. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, et al. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg* 2003;90(11):1338-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598411>.
622. Ibarra-Pérez C, Lau-Cortés E, Colmenero-Zubiarte S, et al. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 1988;39(6):505-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3377270>.
623. 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(10):1365-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8262083>.
624. Halkin H, Goldberg J, Modan M, et al. Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982;96(5):561-5.
625. Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *Am J Med* 2006;119(1):54-9.
626. Mahé I, Bergmann JF, d'Azémar P, et al. 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(5-6):347-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15981008>.
627. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981;26(2):115-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7291971>.
628. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10(7):448-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7044682>.
629. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986;16(2):159-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3710294>.
630. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14(4):341-6.
631. 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(4):269-73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12710842>.
632. Poniewierski M, Barthels M, Kuhn M, et al. Über die Wirksamkeit niedermolekularen Heparins (FragminR) in der Thromboembolieprophylaxe bei internistischen Patienten: eine randomisierte Doppelblindstudie. [Effectiveness of low molecular weight heparin (Fragmin) in the prevention of thromboembolism in internal medicine patients A randomized double-blind study] 1988;83(7):241-5, 278 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2837625>.

633. Harenberg J, Kallenbach B, Martin U, et al. Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients. *Thromb Res* 1990;59(3):639-50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2173168>.
634. 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(4):529-34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8902991>.
635. 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(3):127-39 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738587>.
636. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8707167>.
637. Kleber FX, Witt C, Vogel G, et al. 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(4):614-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12679756>.
638. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22(1):31-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16786230>.
639. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: The EXCLAIM study. Geneva, Switzerland: 2007.
640. Luba M, Firek A, Kochanowski Z. Two models of thromboprophylaxis in acutely ill medical inpatients. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117(4):31-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17722473>.
641. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343(8902):886-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908358>.
642. Muir KW, Watt A, Baxter G, et al. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000;93(6):359-64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873185>.
643. Pambianco G, Orchard T, Landau P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(4):324-30.
644. 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(2):84-8.
645. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a

- low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989;19(5):245-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2550335>.
646. Elias A, Milandre L, Lagrange G, et al. [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(1):95-8.
647. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1962901>.
648. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987;1(8532):523-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2434815>.
649. Turpie AG, Gent M, Cote R, 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(5):353-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1503326>.
650. Dumas R, Woitinas F, Kutnowski M, 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(6):512-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9231947>.
651. Ginsberg JS, Bates SM, Oczkowski W, et al. Low-dose warfarin in rehabilitating stroke survivors. *Thromb Res* 2002;107(6):287-90.
652. Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(5):483-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556722>.
653. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973;288(11):545-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4568221>.
654. Clarke-Pearson DL, Creasman WT, Coleman RE, et al. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 1984;18(2):226-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6376294>.
655. 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(6):588-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6733063>.
656. Kajanoja P, Forss M. Prevention of venous thrombosis by dipyridamole-naproxen and low-dose heparin in patients undergoing hysterectomy. *Ann Clin Res* 1981;13(6):392-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6753706>.
657. 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(11):925-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7034116>.

658. Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145(5):606-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6338722>.
659. Borstad E, Urdal K, Handeland G, et al. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67(2):99-103 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2845707>.
660. Briel RC, Doller P, Hermann CP. Thromboembolie-Prophylaxe bei Hysterektomien mit dem niedermolekularen Heparin Fragmin. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988;48(3):160-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2836259>.
661. Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, et al. 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(6):561-7.
662. Steiner RA, Keller K, Luscher T, et al. 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(3):141-50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2544152>.
663. 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(9):803-7.
664. Borstad E, Urdal K, Handeland G, et al. 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(6):471-5.
665. 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(1):91-2.
666. Baykal C, Al A, Demirtas E, et al. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22(2):127-30.
667. Hill NC, Hill JG, Sargent JM, et al. Effect of low dose heparin on blood loss at caesarean section. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6635):1505-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3134089>.
668. Heilmann L, Heitz R, Koch FU, et al. 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.
669. Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, et al. 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(8):835-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11510709>.
670. Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, et al. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. *Am J*

- Obstet Gynecol 2004;191(4):1296-303
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15507957>.
671. Coe NP, Collins RE, Klein LA, et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978;83(2):230-4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/622696>.
672. Hansberry KL, Thompson IM, Jr., Bauman J, et al. 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(6):1205-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2033693>.
673. 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(4):1056-9.
674. Kutnowski M, Vandendris M, Steinberger R, et al. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in urological surgery. A double-blind, randomised study. *Urol Res* 1977;5(3):123-5.
675. 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(2):239-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6157256>.
676. Vandendris M, Kutnowski M, Futeral B, et al. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in open prostatectomy. *Urol Res* 1980;8(4):219-21
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7013228>.
677. Bejjani BB, Chen DC, Nolan NG, et al. Minidose heparin in transurethral prostatectomy. *Urology* 1983;22(3):251-4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6623770>.
678. Sebeseri O, Kummer H, Zingg E. Controlled prevention of post-operative thrombosis in urological diseases with depot heparin. *Eur Urol* 1975;1(5):229-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1233188>.
679. Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. A prospective trial. *Urology* 1992;39(4):309-13.