

Aktuelles für Chirurgen und Orthopäden: „Das Blaue Skalpell 2015“

Der Chirurg am Puls der Zeit – Updates zu Operationstechniken, Antikoagulation und Leitlinien

Die Veranstaltung „Das blaue Skalpell 2.0“ unter dem Vorsitz von Frau Prof. Dr. Sylvia Haas stand im Zeichen aktueller orthopädischer und chirurgischer Themen. Spezialisten unterschiedlicher Fachrichtungen diskutierten und referierten u. a. über die dynamische intraligamentäre Stabilisierung des vorderen Kreuzbandes – „Ligamys“ –, über das Impingement-Syndrom bei Koxarthrose sowie über Evidenzen und Erfahrungen mit etablierten und neuen Antikoagulanzen im Rahmen des perioperativen Managements. Wichtige Schwerpunkte waren dabei die in Kürze erscheinende, überarbeitete S3-Leitlinie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien sowie Aspekte der neueren, direkt wirkenden Blutgerinnungshemmer in der täglichen Praxis.

Kreuzbänderhalt – eine Revolution durch die Ligamys-Technik

In der Kreuzbandchirurgie wird das verletzte Kreuzband teils partiell exzidiert und durch eine körpereigene Sehne ersetzt. Laut Dr. Clemens Kösters, Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Münster, stellt sich die Frage des „Warum“? Weiß man doch seit Längerem, dass Nachteile mit dieser Technik verbunden sind. So werde gesundes Sehnenewebe aus einem intakten Körperareal entnommen, und jedes Transplantat habe bekanntermaßen eine höhere Rupturrate als originäres Gewebe. Aus der wissenschaftlichen Literatur sei laut Kösters bekannt, dass das vordere Kreuzband (VKB) Heilungspotenzial besitzt. Häufig stellt sich jedoch das Problem, dass die primäre Naht durch fehlende biomechanische Stabilität hohe Versagensraten aufweist. Eine Heilung des VKB kann jedoch durch eine neue Kreuzbandnahttechnik, der dynamischen intraligamentären Stabilisierung, unterstützt werden. Bei dieser sogenannten Ligamys-Technik handelt es sich um eine dynamische Stabilisierung, durch die zyklische Belastungen über eine Federtechnik kompensiert und in eine konstante Spannung umgewandelt werden.

Bislang wurden mehr als 1400 Ligamys implantiert. In Studien zeigte sich eine höhere Stabilität als im nativen VKB [1]. Im Vergleich zum konventionellen Vorgehen konnten die Patienten rascher mobilisiert werden (Abb. 1). Auch berichtete Dr. Kösters von Erfahrungen zur Thromboseprophylaxe bei stark adipösen Patienten, zu denen nicht selten auch die Kreuzbandpatienten gehören. Im Universitätsklinikum Münster würden Patienten mit einem Körpergewicht über 120 kg bereits für eine prophylaktische Gabe eines niedermolekularen Heparins eine körperrgewichtsadaptierte Dosierung erhalten, wobei Risikofaktoren und Organfunktionen bei der Dosisfindung mitberücksichtigt werden. So könne es sein, so der Referent, dass Patienten im Rahmen der Thromboseprophylaxe nicht, wie üblich, eine 1 x tägliche Dosis von 20 mg bzw.

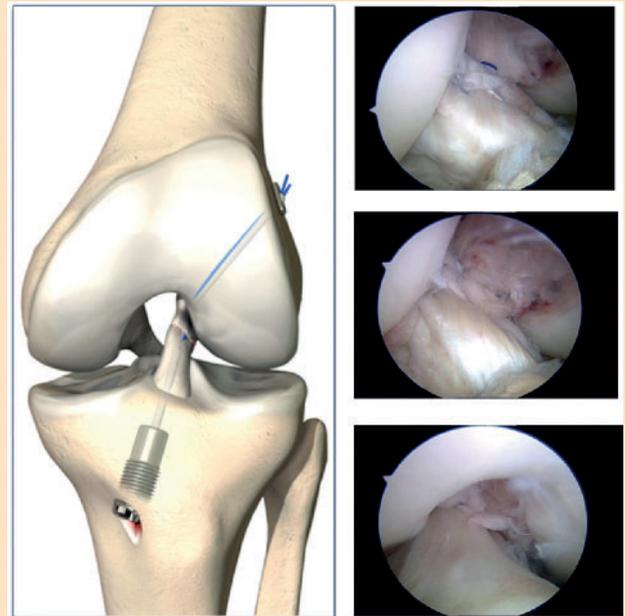


Abbildung 1 Dynamische intraligamentäre Stabilisierung nach „Ligamys“. a) Dynamische intraligamentäre Stabilisierung („Ligamys“); b) Einziehen der Ligamys-Kordel; c) Endergebnis in Flexion nach Vorspannen und Fixierung; d) Endergebnis in Extension nach Vorspannen und Fixierung. [Abb. aus dem Vortrag von Dr. Clemens Kösters, Universitätsklinikum Münster]

40 mg Enoxaparin erhalten, sondern außerhalb der Zulassung 2 x täglich bis zu 60 mg. Regelmäßig würde man bei diesen Patienten 3–4 h nach der subkutanen Applikation den Antifaktor-Xa-Wert messen und die Dosierung des Antithrombotikums diesen Werten anpassen. Blutungskomplikationen seien in dieser Off-Label-Dosierung bislang nicht aufgetreten, was die große therapeutische Breite von Enoxaparin widerspiegeln würde.

Impingement bei Koxarthrose und Strategien zum perioperativen Management

Das Impingement-Syndrom und die Thromboembolieprophylaxe bei endoprothetischen Eingriffen bei Koxarthrose war das Thema von PD Dr. Bilal Farouk El-Zayat, Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum in Marburg. Er riet den Kollegen, die Extremität postoperativ ausreichend zu entlasten und den Patienten eine Anleitung zu aktiver Bewegung mitzugeben. Auch dürfe eine ausreichende Thromboembolieprophylaxe in Hochrisikodosierung nicht vergessen werden, wie z. B. 1 x täglich 40 mg Enoxaparin.

Prof. Dr. Knut Kröger, Klinik für Gefäßmedizin, Helios-Klinikum Krefeld, vertiefte den Aspekt der Thromboseprophylaxe und

gab praktikable Ratschläge. So wies er auf die Risikoklassifikation und das perioperative Management im Positionspapier der DGK hin. Danach sollten Patienten mit geringem oder mittelgradigem Thromboembolierisiko je nach klinischer Einschätzung mit einer therapeutischen oder halbtherapeutischen Dosis gebridgt werden. Wichtig sei es, Patienten mit hohem Thromboembolierisiko zu erkennen. Dies sei von besonderer Bedeutung, so Prof. Kröger, denn diese Patienten müssten im Falle des Bridgings zwingend mit einer therapeutischen Dosis eines Antikoagulans überbrückt werden (Abb. 2). Am Beispiel von Enoxaparin hieße das, 1 mg/kg Körpergewicht 2 x täglich subkutan zu applizieren. Halbtherapeutisch bedeutet demnach, eine körperlsgewichtsadaptierte Gabe von Enoxaparin 1 x täglich. Abzuraten sei davon, gänzlich auf einen medikamentösen Thromboseschutz zu verzichten. Man könne im Vorfeld, so Prof. Kröger, schwer abschätzen, wie lange die reguläre Antikoagulation unterbrochen werden müsse, und das Blutungsrisiko durch die Gabe einer überbrückend eingesetzten Substanz sei sehr gering. Auch solle vermieden werden, das thromboembolische Risiko von Patienten mit künstlichen Herzklappen selbst einzuschätzen. Hier wäre ein kardiologisches Konsil oft die sicherere Alternative. Im Zweifelsfall, so der Referent, seien solche Patienten immer Hochrisikopatienten. Das thromboembolische Risiko von Vorhofflimmerpatienten solle nach dem CHADS₂-Score eingeschätzt werden, wobei die entscheidende Frage sei, ob ein Patient bereits eine thromboembolische Komplikation erlitten habe. Ist dies der Fall, so sei auch hier von einem Hochrisikopatienten auszugehen.

Ist die Risikoeinschätzung abgeschlossen, so lassen sich Patienten anhand bekannter Schemata unproblematisch bridgen. Das orale Antikoagulans, in der Regel Marcumar, wird etwa 7 Tage vor dem elektiven Eingriff abgesetzt. Nach Absinken des INR auf < 2 erhält der Patient eine gut steuerbare Substanz, z. B. ein NMH, welches den Zeitraum bis zum Eingriff überbrückt. Je nach Blutungs- und Thromboserisiko wird voll- oder halbtherapeutisch, also entweder 1 x oder 2 x täglich, körperlsgewichtsadaptiert dosiert. Entsprechend wird postoperativ verfahren. In Abhängigkeit vom Blutungsrisiko erhält der Patient ab dem 1. oder 2. postoperativen Tag z. B. Enoxaparin und häufig bereits wieder sein orales Antikoagulans. Ab einem INR > 2 wird auf die Applikation der parenteralen Substanz verzichtet.

Anschließend widmete sich der Krefelder Gerinnungsspezialist dem Thema der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) und damit der Frage, ob rund um diese Medikamentengruppe ein

Bridging notwendig und möglich sei. Ganz allgemein gelte, so der Experte, dass DOAK 48 h vor einem geplanten Eingriff abgesetzt werden sollten. Ein Problem könne die postoperative Überbrückung bis zum Wiedereinsetzen der regulären Antikoagulation sein. Grund ist die fehlende Möglichkeit der Dosisanpassung der DOAK im Hinblick auf die fixe Dosierung. Um diesen Zeitraum zu überbrücken, könnte man ebenfalls auf ein NMH in niedriger, prophylaktischer Dosis zurückgreifen und dies so lange applizieren, bis im Hinblick auf die Blutungsgefahr ein Wiederbeginn mit der oralen Antikoagulation in ursprünglicher Dosierung möglich ist.

Letztlich sprach Prof. Kröger die Thrombozytenfunktionshemmung im Rahmen des perioperativen Managements an. Auf Grundlage der verfügbaren Studien sollte Aspirin präoperativ nicht mehr abgesetzt werden. Studiendaten unterstützen die ununterbrochene Gabe von Acetylsalicylsäure auch während einer Operation bei Patienten, die ASS zur Sekundärprävention erhalten [2–4]. Das Absetzen von Aspirin 7–10 Tage vor der Operation ist nicht nur unberechtigt und erhöht mit großer Wahrscheinlichkeit das thromboembolische Risiko deutlich, so Prof. Kröger.

Bei Patienten nach koronarer Stentimplantation empfiehlt sich bei Gabe von Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel immer die Rücksprache mit dem Kardiologen. Ganz entscheidend sei hier, ob dem Patienten ein Bare-Metal-Stent oder ein Drug-Eluting-Stent eingesetzt wurde. Bei Letzterem sollte die suffiziente Plättchenhemmung möglichst über 12 Monate oder länger durchgeführt werden. Die perioperative Heparin-gabe bietet hier keinen ausreichenden Schutz.

Sind Leitlinien in der täglichen Praxis hilfreich?

In Kürze wird die neue S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie publiziert. Wie hilfreich Leitlinien im Kli-



Abbildung 2 Prof. Dr. Knut Kröger, Klinik für Gefäßmedizin, Helios-Klinikum Krefeld:
 „... Für den klinischen Alltag beim Bridging ist es wichtig, Hochrisikopatienten zu erkennen, denn diese sollten eine therapeutische Dosis eines Antikoagulans erhalten ...“

	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min	Nicht indiziert	Nicht indiziert	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	Keine offiziellen Empfehlungen für den Einsatz bzw. kontraindiziert					

Tabelle 1 Letzte Einnahme vor elektiven Eingriffen (mod. nach [5])

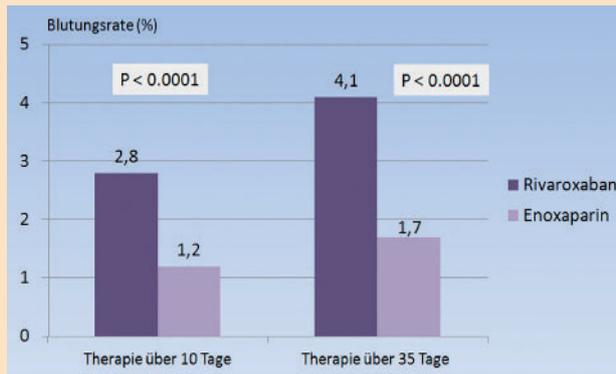


Abbildung 3 MAGELLAN-Studie: Blutungsraten von Rivaroxaban im Vergleich mit NMH bei akuter internistischer Erkrankung [aus dem Vortrag von PD Dr. Sucker]

nikalltag sein können, erläuterte Prof. Sylvia Haas, ehem. Technische Universität München. Wichtiger Inhalt der Leitlinie sei die Einteilung des Thromboserisikos in 3 Risikogruppen (niedrig, mittel, hoch). Patienten, die sich großen orthopädischen- oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte oder dem Kniegelenk unterziehen, erhalten danach neben Basismaßnahmen zur Thromboseprophylaxe, wie z. B. dem Tragen von medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen, auch eine medikamentöse Prophylaxe. Bei elektiven Hüftgelenkersatzoperationen wird die Applikation eines niedermolekularen Heparins, Fondaparinux oder eines DOAK empfohlen. Die Antikoagulation sollte über einen Zeitraum von 28–35 Tagen erfolgen. Auch bei Patienten mit operativ versorgten Verletzungen der Knochen und/oder immobilisierenden Hartverbänden, bzw. gleich wirkenden Orthesen an der unteren Extremität, sollte neben Basismaßnahmen eine Thromboseprophylaxe mit einem NMH bis zur Entfernung des fixierenden Verbandes bzw. bis zum Erreichen einer Teilbelastung von 20 kg und einer Beweglichkeit von 20° im oberen Sprunggelenk erfolgen. Bei umfangreicher arthroskopisch assistierter Gelenkchirurgie an Knie-, Hüft- oder Sprunggelenk sollte die Thromboseprophylaxe bis zum Erreichen der normalen Beweglichkeit mit einer Belastung von mindestens 20 kg, mindestens aber für einen Zeitraum von 7 Tagen erfolgen. Auch hier empfiehlt die Leitlinie die Gabe von NMH oder Fondaparinux.

Die Münchner Gerinnungsexpertin führte auch den Einsatz der DOAK bei geplanten operativen Eingriffen aus und sprach die Zeiträume der letzten Einnahme vor elektiven Eingriffen an. Diese

variieren zwischen 24 und 48 h. Dies sei abhängig vom Blutungsrisiko des Eingriffs und der Nierenfunktion des Patienten (Tab. 1).

Anders als bei Marcumar und Falithrom müsse der präoperative Zeitraum zwischen dem Absetzen des DOAK und dem Eingriff häufig nicht überbrückt werden. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit bestehe nach der letzten Gabe meist nur eine kurze Pause bis zum Eingriff. Jederzeit möglich, so die erfahrene Hämostaseologin, sei jedoch ein Wechsel („Switch“) von einem DOAK auf ein NMH, wenn es die Umstände erfordern oder wenn dies dem behandelnden Arzt sinnvoll erscheine. So könne – in Analogie zum Vorgehen bei Marcumar – z. B. 7 Tage vor der OP von DOAK auf NMH gewechselt werden, indem statt der vorgesehenen DOAK-Gabe einfach risikoadaptiert eine therapeutische oder halbtherapeutische Dosierung von NMH verabreicht werde. Man sollte beachten, dass die Patienten keinesfalls NMH und DOAK gleichzeitig erhalten. Dies würde zu einer Überantikoagulation und einer gesteigerten Blutungsneigung führen. Zudem sei auf die Nierenfunktion und deren Auswirkung auf die DOAK-Elimination zu achten. Nach der Operation könne ab dem Einsetzen einer gesicherten Hämostase und z. B. dem Ausschluss einer eventuell notwendigen Re-Operation von NMH auf DOAK „geswitched“ werden – wiederum nicht überlappend, sondern durch Ersatz der NMH-Gabe am jeweiligen Folgetag durch DOAK. Diesbezüglich müsse auch das Pflegepersonal instruiert werden.

Weiterhin wies Prof. Haas darauf hin, dass die aktuelle Leitlinie auch den für Anästhesisten wichtigen Bereich der neuroaxialen Verfahren abdecke [6]. So werden die Zeiträume abgebildet, die vor und nach der Gabe eines Antikoagulans und bis zur Punktion oder Katheterentfernung eingehalten werden sollen. Die Zeiträume schwanken zwischen wenigen Stunden bei UFH und bis zu 75 h bei Apixaban. Letztlich resümierte Prof. Haas, dass sich der Leitlinie viele hilfreiche Fakten und Handlungsempfehlungen entnehmen lassen, nach wie vor jedoch auch Fragen des klinischen Alltags unbeantwortet bleiben. Dies sei unvermeidbar, denn für eine Reihe von Fragen gäbe es derzeit noch keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz.

Innovation ist nicht immer Fortschritt – ein kritischer Blick auf die DOAK

Auf kritische Aspekte der DOAK ging PD Dr. Christoph Sucker aus dem Gerinnungszentrum Berlin in seinem Vortrag ein. Er hinterfragte zunächst die Zielsetzung, die zur Entwicklung der DOAK geführt habe. Dies waren eine verbesserte Wirksamkeit, eine größere Sicherheit, vor allem mit Sicht auf Blutungskomplikationen, so-

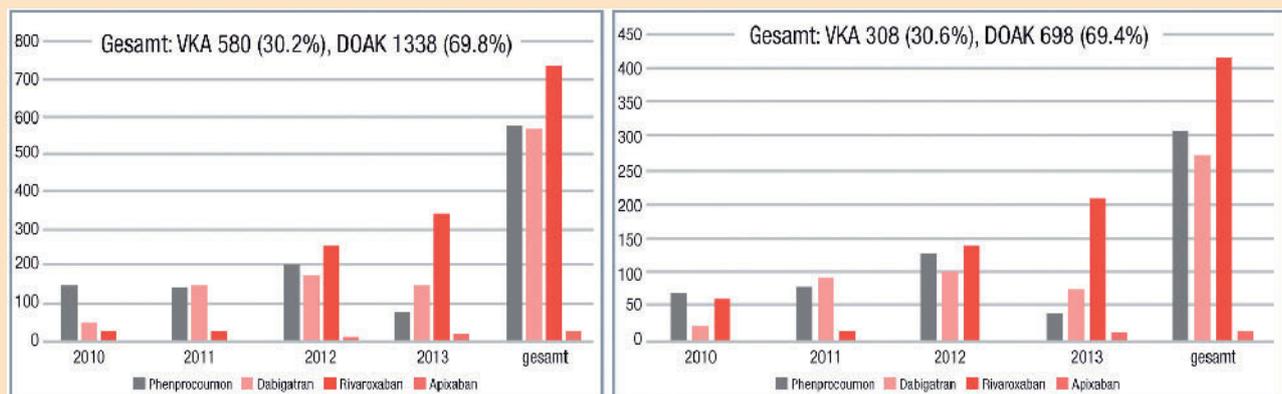


Abbildung 4 Nebenwirkungen (links) und Blutungsereignisse (rechts) unter Phenprocoumon und DOAK (2010–2013)

wie eine bessere Praktikabilität. In welchem Umfang diese Ziele verwirklicht wurden und welche Probleme im klinischen Alltag mit den Substanzen auftreten, erläuterte PD Sucker indem er die pharmakologischen Daten der DOAK darstellte. Dabigatran weist eine orale Bioverfügbarkeit von nur 6,5 % auf, d. h. ca. 93,5 % der Substanz würden nicht zur Wirkung kommen, müssten jedoch verstoffwechselt werden. Die renale Elimination liegt bei 80 %. Hier betonte der Referent die mögliche Problematik einer Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion. Die vom Hersteller beworbene Einmalgabe von Rivaroxaban sei vor dem Hintergrund einer Halbwertszeit von 5–9 h kritisch zu betrachten. Was geschehe wohl, so der Berliner Gerinnungsmediziner, wenn der Patient das Medikament einmal vergessen würde? Seien dann nicht erhebliche Einbußen in der Wirksamkeit unausweichlich? Wichtig sei hier auch zu wissen, dass viele Patienten von Vitamin-K-Antagonisten mit dem Argument auf DOAK umgestellt werden, ihre Compliance sei problematisch und die Patienten seien schlecht zu führen. Aber ist es realistisch anzunehmen, so der Referent, dass genau diese Patienten nach der Therapieumstellung eine der neuen Substanzen regelmäßig einnehmen würden? Bei Dabigatran sei sogar eine zweimal tägliche Einnahme erforderlich.

Weitere Bedenken bestehen hinsichtlich der Blutungsraten, z. B. bei nicht-chirurgischen Patienten. Rivaroxaban zeigte in den Zulassungsstudien im Vergleich mit Enoxaparin zwar eine etwas höhere Wirksamkeit im Hinblick auf die Vermeidung thromboembolischer Ereignisse, allerdings gehe dies mit einer deutlichen Steigerung des Blutungsrisikos einher. Dr. Sucker wies an dieser Stelle auf die MAGELLAN-Studie von Rivaroxaban und die ADOPT-Studie von Apixaban hin [7, 8]. Hier habe sich die Blutungsgefahr bestätigt und entsprechend eng sei derzeit das Zulassungsspektrum der DOAK (Abb. 3).

Aufgrund dieser Ergebnisse besteht derzeit keine Zulassung der DOAK für die Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten. Das Thema der Blutungskomplikationen ist allerdings nicht auf diese Patienten beschränkt. PD Sucker verwies auf eine Statistik des Bundesamtes für Arzneimittelsicherheit aus der hervorgeht, dass deutlich häufiger Nebenwirkungen bedingt durch DOAK gemeldet werden als solche, die durch Phenprocoumon verursacht werden [9]. So gehen zwei Drittel der im Zeitraum von 2010–2013 gemeldeten Nebenwirkungen zulasten der DOAK. Dies gilt auch für die gemeldeten Blutungskomplikationen (Abb. 4). Im Jahr 2013 entfielen bei einem Marktanteil von nur 27 % insgesamt knapp 87 % aller Nebenwirkungen und vergleichbar viele Blutungsereignisse auf diese Medikamente.

Auch in den zugelassenen Indikationen sind DOAK für viele Patienten nicht ausreichend evaluiert, so z. B. für die Behandlung tumorassoziierter, paraneoplastischer Thrombosen und für Patienten mit komplexen Gerinnungsstörungen, wie z. B. dem Antiphospholipidsyndrom. Für Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern sowie für Patienten mit mechanischen Herzklappen bestehen keine Zulassungen für DOAK.

In den Zulassungsstudien von Dabigatran und Apixaban hatten über 30 % der eingeschlossenen Patienten einen CHADS₂-Score von 0–1. Im klinischen Alltag würden solche Patienten aus ethischen Gründen jedoch keine Thromboseprophylaxe erhalten. Dies sei nicht zu rechtfertigen, so der Referent, da man Patienten immer auch einem gewissen Blutungsrisiko aussetze.

PD Sucker führte aus, dass bei einer Reihe von Begleiterkrankungen die Anwendung der DOAK Probleme bereiten könne. Ins-

besondere bei Dabigatran besteht bereits bei einer mittelgradigen Einschränkung der Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von 30–50ml/min die Gefahr einer Kumulation des Wirkstoffes. Bei Rivaroxaban und Apixaban besteht diese Gefahr bei stärkerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Auch bei Einschränkungen der Leberfunktion sind die DOAK ab einem gewissen Grad kontraindiziert. Letztlich war die Rate gastrointestinaler Blutungen in den genannten Studien teils stark erhöht [10].

Auch kann das Thema der fehlenden spezifischen Antagonisierung wichtig werden. Cumarinderivate weisen durch die Gabe von Vitamin-K eine etablierte spezifische Antagonisierbarkeit und durch die Gabe von PPSB eine effektive Reversibilität auf. Ein solches Antidot existiere für die DOAK jedoch nicht und Rivaroxaban und Apixaban seien auch nicht dialysabel. Erschwerend kommt hinzu, dass ein Labormonitoring der Serumspiegel für diese Substanzen nicht vorgesehen ist.

PD Dr. Sucker schloss mit der Bemerkung „Innovation ist nicht immer Fortschritt“.

Literatur

1. Kohl S et al. *Injury* 2015; 46(4): 724–728
2. Rodriguez LA et al. *BMJ* 2011; 19: 343
3. Burger W et al. *J intern Med* 2005; 257: 399–414
4. Gerstein NS et al. *Ann Surg* 2012; 255: 811–819
5. Heidbuchel H et al. *European Heart Journal* 2013; 34: 2094–2106
6. Waurick Ket al. *Anästh Intensivmed* 2014; 55: 464–492
7. Cohen AT et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 513–523
8. Goldhaber SZ et al. *N Engl J Med* 2011; 365(23): 2167–2177
9. Website: <http://nebenwirkung.bfarm.de/apex/f?p=100:1:0>
10. Holster IL et al. *Gastroenterology* 2013; 145(1): 105–112

Impressum

Quelle: Sanofi Veranstaltung „Das blaue Skalpell No. 02 – Fokus Chirurgie & Orthopädie: Medizin, Pharmakotherapie, Ökonomie und Rechtsfragen aus und für die tägliche Praxis, 8.–9. Mai 2015, Nürnberg

Berichterstattung: PD Dr. med. Michael Guschmann
Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main. Die Rubrik „Bericht der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren. Einzelne Beiträge sind ganz oder teilweise von einem Unternehmen gesponsert und separat gekennzeichnet. Diese Rubrik erscheint außerhalb der Verantwortung der Schriftleitung der OUP.