Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Chirurgie
Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie
Kommissarischer Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Karl-Heinz Orend

„Perioperative Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin (Enoxaparin) in gewichtsadaptierter Dosis bei arteriellen Rekonstruktionen“

DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

vorgelegt von

Christine Eva-Maria Lipponer

geboren in Heidelberg

2012

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hubert Schelzig
2. Berichterstatter:	PD Dr. Eberhard Barth

Tag der Promotion: 20.04.2012

Diese Arbeit ist meinen Eltern

Dr. Christel Lipponer und Dr. Heinrich Lipponer

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Prinzipien und „Säulen“ der Antikoagulation 2

1.2 Komplikationen der arteriellen Gefäßrekonstruktion 3

1.3 Hämostase 4

1.4 Fragestellung 5

2 Materialien und Methoden 8

2.1 Materialien 8

2.2 Laborchemisches Monitoring 14

2.3 Methoden 17

3 Ergebnisse 27

3.1 Demographische Daten 27

3.2 Thrombogene Risikofaktoren der Studienpatienten 28

3.3 Einordung der Patienten in die Studiengruppen nach Operationen 29

3.4 Laborparameter 29

3.5 Heptest 33

3.6 Unerwünschte postoperative Ereignisse 35

3.7 Dauer des Krankenhausaufenthaltes 38

4 Diskussion 39

4.1 Heparin, niedermolekulare Heparine und Enoxaparin 39

4.2 Studien 41

4.3 Aktueller Stand der perioperativen Heparinisierung im Rahmen arterieller Rekonstruktionen 44

4.4 Vergleich der vorliegenden Studie mit der aktuellen Studienlage 47

4.5 Aspekte der Gerinnung bei arteriellen gefäßchirurgischen Eingriffen 48

4.6 Demographische Daten 50

4.7 Therapiegruppen 51

4.8 Gerinnungsmonitoring 52

4.9 Laborchemische Parameter 54

4.10 Komplikationen 59

4.11 Sicherheit 64

4.12 Krankenhausverweildauer und Kosten 65

5 Zusammenfassung 66

6 Literaturverzeichnis 68

7 Tabellenverzeichnis 74

8 Abbildungsverzeichnis 77

9 Danksagung 78

10 Curriculum vitae 79

Abkürzungsverzeichnis

A	Abweichung
AA	absolute Arrhythmie
ACT	Activated clotting time
ADP	Adenosindiposphat
aHT	arterielle Hypertonie
aPTT	partielle Thrombinzeit
AT	Antithrombin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EDRF	endothelium derived relaxing factor
F	Faktor
HD	high dose
HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
HRGP	hydroxyprolinreiches Glykoprotein
IE	Internationale Einheiten
k. A.	keine Angabe
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LAE	Lungenarterienembolie
LD	low dose
MD	middle dose
MRT	Magnetresonanztomographie
n. Chr.	nach Christus
NMH	niedermolekulare/-s Heparin/-e
PAF	platelet activating factor
PDGF	platelet derived growth factor
PF4	Plättchenfaktor 4
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
Quick	Thromboplastinzeit
s.c.	subkutan
TEA	Thrombendarteriektomie

tgl.	täglich
TVT	tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern
vWF	von-Willebrand-Faktor
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

Die Anfänge medizinischen Handelns betrafen schon in der schriftlosen Früh- und Vorgeschichte die Versorgung von Wunden und Verletzungen. Blutstillung und die Behandlung von Blutungskomplikationen waren entscheidend. Zur einfachen Wundversorgung wurden, neben einer lokalen Kompression der Wunde, Tücher eingebracht. Die Anfänge der chirurgischen Blutstillung durch eine Gefäßumstechung sind erstmals im 1. Jahrhundert n. Chr. dokumentiert [37, 72]. Geschützt vor großen Blutungen waren vor allem auch Menschen mit einer APC-Resistenz durch eine Hyperkoagulation. Hierbei handelt es sich um eine gestörte Inaktivierung des Gerinnungsfaktors Va durch aktiviertes Protein C [12]. Diese Mutation tritt auch heute noch sehr häufig auf. Grund hierfür könnte in der Vergangenheit ein Selektionsvorteil bei Verletzungen mit der Gefahr eines Verblutens gewesen sein. Denkbar als Ursache ist auch das Fehlen eines Selektionsnachteils, da die Mutation nicht mit erhöhter Mortalität verbunden war [12].

War diese Mutation vor Jahrhunderten noch ein Überlebensvorteil, so stellt sie heute ein Problem der Hyperkoagulabilität dar. Gegenwärtig sind sechs bis acht Prozent der Bevölkerung Träger der Mutation mit einer APC-Resistenz und weisen somit ein fünf- bis zehnfach beziehungsweise bei homozygoten Träger ein achtzig- bis hundertfach erhöhtes Thromboserisiko auf [12].

Mit einer sich ständig weiter entwickelnden interventionellen und operativen Medizin ist das Problem der „Hyperkoagubilität“ in offen rekonstruierten oder gestenteten Gefäßen immanent.

Mit dem demographischen Wandel unserer Gesellschaft und der damit einhergehenden steigenden Anzahl älterer Menschen nimmt die Inzidenz der Arteriosklerose als auch die damit verbundenen Folgeerkrankungen zu. Konsekutiv kommt es zu einer ständigen Zunahme gefäßkranker Menschen [23] und so zu einer steigenden Anzahl von Interventionen und Gefäßrekonstruktionen, die eine optimale therapeutische perioperative Antikoagulation erfordern.

1.1 Prinzipien und „Säulen“ der Antikoagulation

Für das arterielle Gefäßsystem sind Risikofaktoren der Thrombophilie weniger klar charakterisiert als die klassischen Risikofaktoren der Arteriosklerose oder die Risikofaktoren der Thrombophilie im venösen Gefäßsystem [90].

Allgemeine Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse in der arteriellen Gefäßchirurgie sind atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand, Verletzung oder Vernarbung der Gefäßinnenwand, mechanische Hindernisse des Blutstroms wie Prothesen oder Fremdkörper in der Blutstrohmbahn [43].

Hinzu kommen an Risikofaktoren Hypertonie, absolute Arrhythmie, Hyperlipidämie, Rauchen, Diabetes mellitus, COPD, Alter, Exsikkose, koronare Herzkrankheit und der Zustand nach Myokardinfarkt [90].

Bei Verletzungen und Veränderungen der Gefäßwand führen die primäre und sekundäre Hämostase zur Bildung eines Thrombus aus Thrombozyten und Fibrin. Normalerweise zirkulieren Thrombozyten einzeln im Blut, ohne dass eine Interaktion untereinander oder mit anderen Zelltypen stattfindet. Die Thrombozytenaggregation ist sowohl Teil der physiologischen Hämostase als auch Grundlage der pathologischen Entstehung eines Thrombus und damit Ursache eines Gefäßverschlusses.

Eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, die eine Säule der Antikoagulation darstellen, ist beispielsweise eine evidenzbasierte Methode in der Langzeittherapie des akuten Myokardinfarkts, der Nachsorge nach koronarchirurgischen Eingriffen und Stentimplantationen. Sie haben einen festen Stellenwert in den S3-Leitlinien der „chronischen KHK und der Herzinsuffizienz“ [5] sowie in den S2-Leitlinien zur „medikamentösen Therapie nach gefäßchirurgischen Operationen und endovaskulären Interventionen“ [8].

Thrombozytenaggregationshemmer sind jedoch zur medikamentösen Therapie venöser Thromboembolien unzureichend wirksam [24]. Sie können zudem das perioperative Blutungsrisiko erhöhen [24].

Die zweite Säule der Antikoagulation stellen die Therapieansätze im Bereich des intrinsischen und extrinsischen Systems der Gerinnungskaskade dar, wie zum Beispiel Heparine und Cumarine [59]. Heparine finden vor allem Verwendung in

der Antikoagulation während der perioperativen Phase, da hierbei die Blutungskomplikationen geringer sind als bei Thrombozytenaggregationshemmern. Cumarine sind Vitamin-K-Antagonisten, sie greifen in das extrinsische sowie in das intrinsische System der Gerinnungskaskade ein [52]. Anwendungsbeispiele sind die Akuttherapie des Myokardinfaktes sowie die Langzeittherapie von absoluter Arrhythmie, Vorhofflimmern, Zustand nach Implantation mechanischer Herzklappen und tiefen Beinvenenthrombosen als auch der Zustand nach Gefäßrekonstruktionen [52].

1.2 Komplikationen der arteriellen Gefäßrekonstruktion

Im Rahmen von Gefäßrekonstruktionen kann es zu Komplikationen kommen, wobei die häufigste eine Okklusion darstellt [40].

In der Gefäßchirurgie werden Sofortverschlüsse (innerhalb 24 Stunden), von Frühverschlüssen (bis 12 Monate nach der Operation) und Spätverschlüsse (ab einem Jahr nach der Operation) der arteriellen Gefäßrekonstruktion unterschieden [40].

Die medikamentöse Thromboseprophylaxe stellt dabei einen essenziellen Bestandteil im Management der arteriellen Gefäßchirurgie dar und trägt wesentlich zum Erfolg der Gefäßrekonstruktion bei [8-9, 24, 86].

Sofort- und Frühverschlüsse sind zu meist auf technische Fehler zurückzuführen. Dazu gehören zu enge Anastomosen, indikatorische Fehler, falsche Transplantatlänge, unsachgemäße Handhabung, Transplantattorsion beziehungsweise -abnickung und Intimadissektion [40, 43, 75]. Ferner ist die elastische Rückstellbewegung eines Arteriensegmentes zu nennen [54].

Bei der Pathogenese der Spätverschlüsse spielen vor allem die Intimahyperplasie und die Thrombogenität des Bypassmaterials eine Rolle [22].

Neben dem atherosklerotischen Prozess ist mit Verschlüssen durch Auftreten von neointimaler Hyperplasie in der Gefäßchirurgie zu rechnen. Bei der Intimahyperplasie handelt es sich um die Reaktion eines Gefäßes auf ein beliebiges Trauma: zum Beispiel auf ein iatrogenes Trauma im Falle einer Bypassimplantation. Nach einer Bypassimplantation (z. B. Y-Prothese) gelten die Flussphänomene („shear stress“) und der Dehnbarkeitsunterschied zwischen dem

Kunststoff und der Arterie („compliance mismatch“) als wesentliche Ursachen bei der Ausprägung der Intimahyperplasie [62].

Diese Prozesse ereignen sich zu meist im Anastomosenbereich der synthetischen Prothese. Sie können aber auch entlang des gesamten Gewebes eines autologen Gefäßimplantats auftreten [62].

Als Hauptgrund des nicht operativ-technisch bedingten Verschlusses ist die Thrombogenität von Prothesen, im Besonderen Kunststoffprothesen zu nennen, deren Oberfläche im Vergleich zu den mit Endothel ausgekleideten autologen Gefäßen thrombogen ist. Dadurch kann es zur Ausbildung von akuten Thrombosen und im weiteren Verlauf zu Stenosen an der Anastomosestelle kommen. Dies ist bei der Verwendung autologer Venen geringer ausgeprägt [2, 40].

In seltenen Fällen kann auch ein Infekt des Bypasses einen Verschluss begünstigen. Mit einer Inzidenz von 0,9 - 2,5 % sind tiefe Protheseninfekte eine eher seltene Komplikation, allerdings ist dabei mit einer hohen Letalitäts- (12 – 22 %) und Amputationsrate (17 – 79 %) zu rechnen [38, 63].

1.3 Hämostase

Die Hämostase ist ein komplexer und dynamischer Prozess, dessen evolutionsbiologischer Nutzen darin liegt, durch Bildung eines Thrombus einem Blutverlust in Folge einer Gefäßschädigung entgegen zu wirken. Diesem Prozess liegt ein Zusammenspiel der korpuskulären (Thrombozyten) und plasmatischen Gerinnung zugrunde, der im Wechselspiel mit dem entgegengesetzten Prozess der Fibrinolyse steht, um eine übersteigerte Blutgerinnung zu vermeiden [82]. Beide Systeme werden durch eine Vielzahl von Aktivatoren und Inhibitoren moduliert und beeinflusst. Im Zusammenhang mit der Entstehung arterieller Thrombosen führt eine Endothelschädigung dazu, dass die subendotheliale Matrix in Kontakt mit potentiell aktivierbaren Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren kommt. Am Ort der Endothelläsion wird somit eine erste Thrombozytenaggregation ausgelöst [82].

Der Nutzen der plasmatischen Hämostase liegt darin, Fibrinmonomere beziehungsweise Fibrinpolymere für die stabile Thrombozytenaggregation

bereitzustellen und den Plättchenthrombus zu festigen. Bei arteriellen Endothelläsionen kommt es einerseits durch Kollagenfasern zur Kontaktaktivierung des extrinsischen Systems durch den Faktor III und andererseits durch aktivierte Thrombozyten zur Kontaktaktivierung des intrinsischen Systems der Gerinnungskaskade auf der Stufe des Faktors XII. Beide Systeme aktivieren den Faktor X, der auch den wichtigsten Angriffspunkt der NMH darstellt [34]. Die antikogulatorische Wirkung der NMH geht hauptsächlich auf die Bindung mit AT III zurück. Die Interaktion wird über eine Pentasaccharidsequenz des Heparins mediiert. Sie bewirkt an AT III eine Konformationsänderung, die zu einer Verstärkung und Akzeleration der endogenen Inhibitoren von Koagulantionsenzymen wie Thrombin, Faktor Xa, Faktor XIa, Faktor XIIa sowie Kallikrein führt. Die wichtigsten davon sind Faktor Xa und Thrombin, wobei Thrombin zehnfach empfindlicher reagiert [45]. Durch die Inaktivierung dieser Faktoren aufgrund des Heparin / NMH - Antithrombin III - Komplexes wird die Gerinnungskasakade gestoppt und die Bildung eines Thrombus wird vermieden [68].

Den Anteil des Heprinmoleküls mit der Pentasaccharidsequenz nennt man das „High Affinity Material“, mit spezifischen Bindungsstellen zur Inhibierung von Faktor Xa und Thrombin. Für die Inhibierung von Thrombin muss dieser Anteil des Heprinmoleküls jedoch eine kritische Kettenlänge von mehr als 18 Monosacchariden besitzen (> 5400D, sog. „Above Critical Chain Lenght“) [45]. Nach der AT-abhängigen Inaktivierung der jeweiligen Serinprotease (FIIa oder FXa) dissoziiert Heparin von dem Komplex weg und ist in der Lage, weitere AT-Moleküle zu aktivieren [1].

Am Ende der physiologischen Gerinnungskaskade wird im Plasma vorkommendes Fibrinogen durch Thrombin gespalten und in unlösliches Fibrin umgewandelt [59, 65].

1.4 Fragestellung

Im perioperativen Management arterieller Gefäßrekonstruktionen bedarf es aufgrund der möglichen Komplikationen einer therapeutischen Modulation der Gerinnungsvorgänge zur Vermeidung von Frühverschlüssen und zur Minimierung der Komplikationsrate.

Aufgrund der schlechten Steuerbarkeit wird perioperativ eine Antikoagulation mit hochpotenten Thrombozytenaggregationshemmern wie zum Beispiel Abciximab (ReoPro®) oder Acetysalizylsäure (ASS®) und Clopidogrel (Plavix®) in Kombination vermieden. Gut steuerbare Antikoagulantien mit kürzerer Halbwertszeit und der Möglichkeit des Antagonisierens erhalten den Vorzug.

Über lange Zeit wurde im klinischen Alltag die intravenöse Verabreichung von unfraktioniertem Heparin als Standard eingesetzt. Diese Therapie hat einen hohen Bedarf an laborchemischen Gerinnungskontrollen. Außerdem zeigt sich ein breites Nebenwirkungsprofil. Aufgrund dessen wurde die Suche nach Heparinen mit besserer Biodynamik und günstigerem Nutzen-Risiko-Profil notwendig. Es zeigte sich, dass niedermolekulare Heparine diesen Anforderungen gerecht werden [30].

NMH sind heute im Rahmen der perioperativen Thromboseprophylaxe allgemein akzeptiert [4, 21].

Einige niedermolekulare Heparine haben eine Zulassung in der Therapie der tiefen Beinvenenthrombose, der Lungenarterienembolie und der instabilen Angina pectoris [52, 61]. Sie finden sowohl präoperativ als auch postoperativ in der Gefäßchirurgie vermehrt Verwendung, obwohl eine eigene Zulassung für diese Indikation nicht existiert. Aufgrund ihrer pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften stellt die Anwendung niedermolekularer Heparine eine sehr interessante Variante im Rahmen arterieller, gefäßchirurgischer Eingriffe dar [4, 7].

Die allgemeinen Dosierungsempfehlungen aus der Produktinformation zur Therapie entstammen Studien zur tiefen Beinvenenthrombose und sind daher nicht auf die perioperative therapeutische Antikoagulation der arteriellen Gefäßchirurgie übertragbar.
Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, erstmals für Enoxaparin-Natrium (Clexane) im Rahmen einer prospektiven Studie eine optimale Dosierung zu finden, die eine sichere klinische perioperative Anwendung bei arteriellen Rekonstruktionen vorweist.

Es soll hierfür im Einzelnen gezeigt werden, dass die Rekonstruktionen in der perioperativen Behandlung durchgängig bleiben und die Blutungsgefahr so gering ist, dass es nicht zu einer Revision kommt.

Des Weiteren soll die Wirksamkeit über eine laborchemische Überwachung von Enoxaparin durch den so genannten Heptest erfasst werden.

Unerwünschte, gegebenenfalls revisionsbedürftige Nebenwirkungen, basierend auf der Enoxaparintherapie, sollen durch klinische Beobachtungen und Untersuchungen ausgeschlossen werden.

2 Materialien und Methoden

2.1 Materialien

2.1.1 Heparin

Da das Studienmedikament – Enoxapoarin – ein Abkömmling des unfraktionierten Heparins ist und aus diesem hergestellt wird, soll im Folgenden das Grundpräparat vorgestellt werden.

Das körpereigene Polysaccharid Heparin ist in Verbindung mit Histamin in den Mastzellen vorzufinden [30, 44]. Das zur medikamentösen Anwendung hergestellte Heparin wird aus Schweinedarmmukosa oder Rinderlunge gewonnen und auch als unfraktioniertes Heparin bezeichnet. Heparin hat ein Molekulargewicht von 3000 bis 30000 Dalton und besteht aus jeweils abwechselnden Folgen von D-Glucosamin und einer Uronsäure (D-Glucuronsäure oder L-Iduronsäure) [30, 44]. Mit einer Monosaccharid-Kettenlänge von 5 (3 D-Glucosamine und 2 Uronsäuren) sind Heparine bereits gerinnungshemmend. Die antithrombotische Eigenschaft von Heparin wurde 1961 von McLean entdeckt [45]. Brinkhous und seine Partner zeigten, dass Heparin ein indirektes Antikoagulans ist und den Plasmakofaktor Antithrombin III benötigt. Der genaue Wirkmechanismus wurde in den 1970er Jahren von Rosenthal und Kollegen sowie Lindahl et al. beschrieben [44, 46, 78]. Der antithrombotische Effekt in therapeutischer Dosierung wird durch die Bestimmung der aPTT kontrolliert, bei höherer Dosierung durch ACT. Nur ganz bestimmte Polysaccharidketten des Heparinmoleküls sind in der Lage, eine Bindung mit Antithrombin III einzugehen, sie machen etwa ein Drittel des unfraktionierten Heparins aus. Dieser Teil wird als „High-Affinity-Heparin“ bezeichnet. Der Rest des Moleküls („Low-Affinity-Heparin“) hat nur sehr wenig Einfluss auf die Blutgerinnung und ist für unspezifische Reaktionen verantwortlich, wobei ihm ein nicht unerheblicher Teil des Blutungsrisikos zugeschrieben wird [30].

2.1.2 Niedermolekulare Heparine

Aufgrund der Erkenntnis, dass nur die high-affinity Pentasaccharide für die Inaktivierung von Faktor Xa notwendig sind, wurde den NMH Anfang der 1980er Jahre mehr und mehr Aufmerksamkeit gewidmet. Auch andere Unterschiede der NMH gegenüber UFH, wie zum Beispiel die Bioverfügbarkeit und die einfachere Handhabung machen die NMH interessant [30].

Heparine mit Kettenlängen von 5 bis 17 werden als niedermolekulare Heparine, Heparine einer Kettenlänge ab 18 als unfraktionierte Heparine bezeichnet [44, 46]. Für die Herstellung von niedermolekularem Heparin aus unfraktioniertem Heparin werden verschiedene Extraktions- und Aufbereitungsmethoden angewandt (siehe Tabelle 1). Aus diesem Grund stellen sie keine einheitliche Substanzklasse dar und können somit nicht willkürlich gegeneinander ausgetauscht werden (Tabelle 2) [28, 45, 61].

Tabelle 1: Verschiedene niedermolekulare Heparine und deren Herstellungsmethoden aus unfraktioniertem Heparin

Wirkstoffe (Präparate)	**Herstellungsmethode**
Enoxaparin (Clexane®, Levonnox®)	Benzylierung, alkalische Depolymerisation
Certoparin (Mono-Embolex®, Sandoparin®)	Amylnitrit-Depolymerisation
Dalteparin (Fragmin®)	Nitrit-Depolymerisation
Nadroparin (Fraxiparin®)	Fraktionierung, Ethanolpräzipitation
Reviparin (Clivarin®)	Nitrit-Depolymerisation
Tinzaparin (Innohep®)	Heparinase-Depolymerisation

[45]

Tabelle 2: Pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften von verschiedenen niedermolekularen Heparinen

Präparat	Mittleres Molekulargewicht in Dalton	FXa-/F-IIa-Aktivität	Maximale Fxa Wirkung in h nach s.c. Gabe	Bioverfügbarkeit in %
Enoxaparin	4500	3 - 4/1	3 - 5	92
Certoparin	4200 - 6200	2,2/1	3 - 4	90
Dalteparin	6000	2 - 4/1	3 - 4	87
Nadroparin	4500	2 - 3/1	3	98
Reviparin	3150 - 5150	4 - 6/1	3	90
Tinzaparin	5600 - 7500	2/1	4	95

[53]

Die verschiedenen, derzeit auf dem Markt zugelassenen NMH haben aktuell in Deutschland unterschiedliche Zulassungen. Jedes davon hat eine Zulassung in der chirurgischen Thromboseprophylaxe und viele auch in der Therapie der tiefen Beinvenenthrombose sowie im Rahmen der Hämodialyse. Enoxaparin hat zudem eine Zulassung in der Thromboseprophylaxe internistischer Patienten und im Zuge der Therapie des Herzinfarktes (Tabelle 3) [52, 61, 68, 71].

Tabelle 3: Derzeit auf dem Markt zugelassene niedermolekulare Heparine

Präparat	**Thrombose-prophylaxe**		**Therapie tiefer Beinvenen-thrombose**	**Lungen-embolie**	**Herz-infarkt non-Q-Wellen**	**Hämo-dialyse**
	chir.	intern.				
Enoxaparin	+	+	+	-	+	+
Certoparin	+	-	+	-	-	-
Dalteparin	+	-	+	-	-	+
Nadroparin	+	-	+	-	-	+
Reviparin	+	-	-	-	-	-
Tinzaparin	+	-	-	+	-	+

[52, 61, 68, 71]

Die pharmakokinetischen Parameter nach NMH- und UFH-Applikation unterscheiden sich durch eine deutlich längere Eliminationshalbwertszeit der NMH (100 - 180 min versus 60 min nach 5000 IE), eine höhere Bioverfügbarkeit der NMH (bis 95 % versus 10 – 30 %) sowie eine vorwiegend renale Elimination. Der Höhepunkt der Anti-Xa-Aktivität tritt nach drei bis fünf Stunden nach subkutaner Gabe ein. Die Interaktion mit Antithrombin III wird durch eine einzige Pentasaccharidfolge vermittelt [31, 46, 61, 87]. NMH haben ein Molekulargewicht von 2000 - 9000 Dalton. Die Notwendigkeit einer Mindestkettenlänge von 18 Monosacchariden für die Hemmung von Faktor IIa erklärt bei NMH die geringere Anti-II-Aktivität gegenüber der Anti-Xa-Aktivität. Dies äußert sich in der Anti - Xa/Anti - II - Ratio, die für UFH bei 1,0 und für NMH im Bereich von 2,0 - 6,0 liegt [4, 46].

Die Dosis der NMH wird nicht in Gramm (Stoffmasse) angegeben, sondern als Aktivität in Internationalen Einheiten (IE). Das bedeutet: 1000 IE vermögen 1 l Schafs- oder Rinderblut bei 37 C eine Stunde lang ungerinnbar zu machen [45, 47].

2.1.3 Das Studienmedikament

In der hier beschriebenen Studie wird Clexane® multidose 100 mg/ml von Aventis Pharma Deutschland GmbH verwendet. Clexane® multidose 100 mg/ml enthält den Wirkstoff Enoxaparin-Natrium, wobei 100 mg Enoxaparin-Natrium 10000 IE Anti-Xa entsprechen. Es kann sowohl subkutan, intravenös als auch in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufes appliziert werden [10].

Die chemische Formel von Enoxaparin lautet $(C_{26}H_{40}N_2O_{36}S_5)n$ (Abbildung 1).

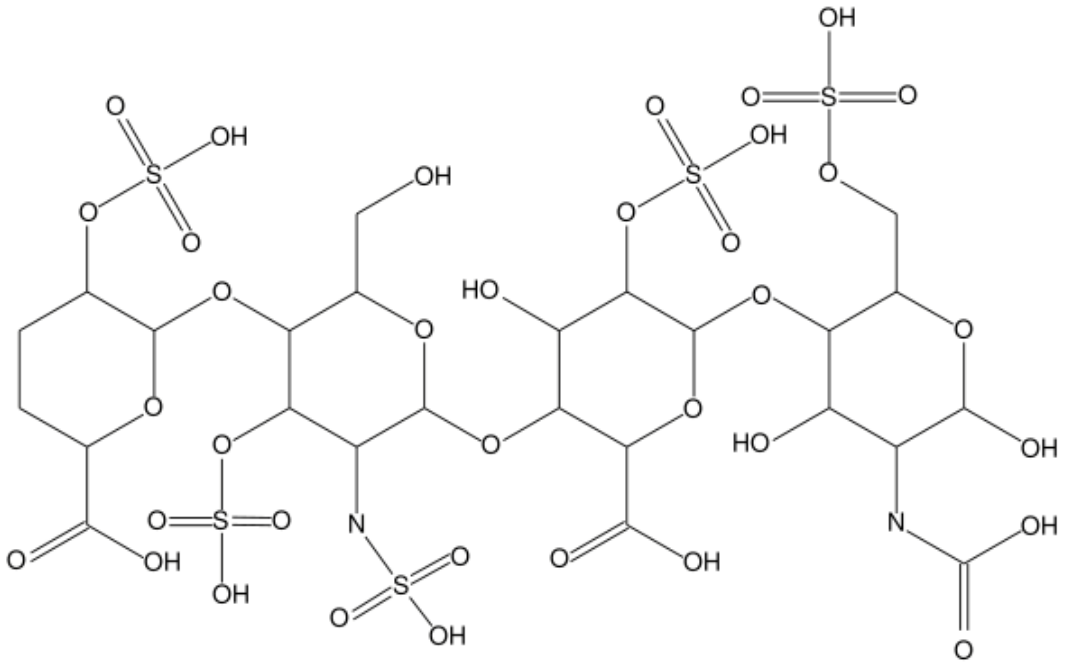

Abbildung 1: Chemische Formel von Enoxaparin

2.1.3.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Enoxaparin

Enoxaparin hat ein mittleres Molekulargewicht von 4500 Dalton. Es wird durch alkalische Depolymerisation aus Heparin-Benzylester gewonnen, das aus intestinaler Mukosa vom Schwein stammt. Enoxaparin unterscheidet sich vom natürlichen Heparin durch ein deutlich höheres Verhältnis von Anti-Xa- zu Anti-IIa-Aktivität, welches im Mittel 4,3 beträgt. Certoparin, Dalteparin, Nadroparin und Tinzaparin liegen mit einem Verhältnis von 2 - 4 deutlich darunter, Reviparin hingegen liegt mit 4 - 6 darüber [10, 28, 87].

Enoxaparin verändert weder die Thrombozytenaggregation noch die Bindung von Fibrinogen an die Blutplättchen. Neben den nachgewiesenen deutlichen antithrombotischen Eigenschaften besitzt Enoxaparin auch thrombolytische Eigenschaften, indem es die körpereigene thrombolytische Aktivität unterstützt [10].

Die maximale mittlere Anti-Xa-Aktivität wird drei bis fünf Stunden nach subkutaner Applikation von Enoxaparin erreicht. Nach wiederholter subkutaner Applikation von 40 mg beziehungsweise 1,5 mg/kg KG pro Tag wird bei Probanden ein Steady State am zweiten Tag erreicht, und nach wiederholter subkutaner Gabe von 1 mg/kg KG zweimal täglich wird ein Steady State zwischen dem dritten und

vierten Tag erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach subkutaner Injektion beträgt zirka 92 % [10, 16].

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach einmaliger subkutaner Verabreichung 4,4 Stunden und nach wiederholter Verabreichung etwa sieben Stunden, wobei die Elimination monophasisch verläuft. Die Metabolisierung von Enoxaparin-Natrium findet hauptsächlich in der Leber unter Desulfatierung und Depolymerisation statt. 40 % des Produktes werden über die Nieren, in unveränderter oder gering veränderter Form, ausgeschieden [10].

2.1.3.2 Nebenwirkungen von Enoxaparin

Beim Bestehen bestimmter Risikofaktoren, wie Verletzungen mit Blutungsgefahr, invasiven Verfahren oder der parallelen Gabe von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, können Blutungen auftreten [10].

Häufig ist ein Anstieg der Leberenzymwerte zu beobachten. Gelegentlich werden auch Anstiege der Serum-Kalium-Konzentration vernommen [10].

Des Weiteren kann gelegentlich bei Beginn der Behandlung mit Heparin durch eine vorübergehende Thrombozytenaktivierung eine leichte, vorübergehende Thrombozytopenie (HIT-Typ I) auftreten. Schwere Thrombozytopenien sowie asymptomatische Thrombozytopenien und Leukopenien sind hingegen selten. Selten werden Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (HIT-Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100.000 µl oder einem schnellen Abfall unter 50 % des Ausgangswertes beobachtet [10].

Gelegentlich werden an der Injektionsstelle Ekchymosen sowie Reizungen oder Schmerzen beobachtet. Selten entstehen auch nodulär-entzündliche Veränderungen an der Injektionsstelle [10].

Selten können bei den behandelten Patienten allergische Reaktionen in Erscheinung treten [10].

Selten treten auch spinale und epidurale Hämatome bei der Verwendung von Enoxaparin im Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie oder postoperativen Verweilkathetern auf [10].

Haarausfall, Kopfschmerz, Azidose, Osteoporose, Hautnekrosen, Priapismus, Hypotonie, Bradykardie und Hypoaldosteronismus sind in Einzelfällen möglich [10].

2.2 Laborchemisches Monitoring

Der Quick (Thromboplastinzeit) und die aPTT (activated partial thromboplastin time) wurden als Standardgerinnungskontrollen miterfasst, da sie bei einer hohen Dosierung und eventueller Akkumulation von Enoxaparin aufgrund der Anti-II-Aktivität beeinflusst werden können. Zur speziellen Gerinnungskontrolle der NMH-Therapie wurde zusätzlich der Heptest durchgeführt.

Mitbestimmt wurden Kreatininwerte, als Marker der Nierenfunktion, sowie Hämoglobinwerte und Hämatokritwerte als Hinweise auf eventuelle Blutungen. Beobachtet wurde ebenfalls die Thrombozytenzahl, um eine HIT (heparininduzierte Thrombozytopenie) rechtzeitig zu erkennen [64]. Die Messung der aufgeführten Gerinnungstests erfolgte durch eine venös gewonnene, mit Citrat versetzte Blutprobe, um eine sofortige Gerinnung zu vermeiden.

2.2.1 Quicktest (Thromboplastinzeit)

Der Quicktest gehört zu den Standardgerinnungstests zur Diagnose von Störungen der ersten Phase der Blutgerinnung durch Messung der Umwandlungsgeschwindigkeit von Prothrombin zu Thrombin. Er erfasst die Faktoren des exogenen Gerinnungssystems und ist somit ein globaler Test der Gerinnung zur allgemeinen Beurteilung des Hämostasepotentials.

Erstmals wurde der Quicktest 1935 von Armand James Quick, einem Arzt und Biochemiker aus Milwaukee (USA), beschrieben [69].

Der Test dient als Suchtest für Mängel an den Faktoren II, V, VII und X, bei Vitamin-K-Mangel und bei Vitamin-K-Verwertungsstörungen sowie zur Beurteilung der Leberfunktion. Eine weitere Hauptindikation ist die Überwachung einer Antikoagulanzientherapie [83].

In erster Linie werden drei der vier Faktoren des Prothrombinkomplexes (Faktor II, VII, und X) erfasst. Für die Aktivitäten der Faktoren V und I (Fribrinogen) ist die Methode weniger empfindlich [70].

Dem aus venös gewonnenen Blut durch Zentrifugation erhaltenem plättchenarmen Plasma wird bei 37 °C Calcium-Thromboplastin zugegeben und die Zeit bis zum Auftreten von Fibrinfäden bestimmt (beim Gesunden 11 - 16 Sekunden). Es handelte sich hierbei um eine klassische koagulomotorische Methode. Gemessen an einem im Labor verfügbaren Normalplasma ergeben sich beim unbehandelten Gesunden Quick-Werte von 70 - 125 % [27, 83].

Die Messung des Quickwertes erfolgte mit dem Messgerät BCS der Firma Dabe-Behring. Als Reagenz wurde Thromborel® S von der Firma Dabe Behring Marburg GmbH verwendet (Emil-von-Behring-Str. 76, D- 35041 Marburg, Best-Nr.: OUHP 13).

Heute wird der Quicktest zunehmend von der International Normalized Ratio (INR) abgelöst. Die INR ist die Folgenormung zum „Quick“ und die empfohlene Ermittlungsmethode des exogenen Gerinnungssystems nach weltweitem Standard. Diese Standardisierung wurde erforderlich, da der Quickwert teilweise bei identischer, korrekter Messung, in Abhängigkeit der verwendeten Testsubstanzen, unterschiedliche Ergebnisse liefert [83]. Trotz allem ist es heute noch gang und gäbe im Klinikalltag, den Quickwert zu verwenden und die INR lediglich zur besseren Vergleichbarkeit der Quickwerte heranzuziehen, die vor allem für reisende Patienten wichtig ist. Daher wurden die INR-Werte in der vorliegenden Studie mitbestimmt, aber nicht ausgewertet [57].

2.2.1.1 aPTT (activated partial thromboplastin time)

Die aPTT ist, wie der Quick-Test, ein „globaler Test", der die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI, XII, Präkallikrein und High molecular Weight Kininogen (HMWK) im sogenannten Intrinsic-System erfasst und damit das Extrinsic-System des Quick-Tests ergänzt. Für die Faktoren II (Prothrombin), V und X sowie Fibrinogen überlappen sich beide Testsysteme [84].

Die aPTT ist ein Suchtest, um angeborene oder erworbene Hämostasestörungen zu erfassen oder auszuschließen. Hierzu zählen insbesondere die Hämophilie A und B, der von Willebrand-Faktor sowie pathologische Inhibitoren, wie z. B. Lupusantikoagulantien oder Inhibitoren gegen einzelne Gerinnungsfaktoren (insbesondere gegen Faktor VIII) [83].

Primär wird die aPTT in der Klinik eingesetzt, um die Therapie mit unfraktioniertem Heparin oder anderen direkten Antikoagulantien zu überwachen. Die Überwachung einer Therapie mit niedermolekularem Heparin beziehungsweise Hirudin ist nicht möglich, obwohl die aPTT von diesen Substanzen, wenn auch nur unwesentlich, beeinflusst werden kann [36, 84].

Dem, nach Zentrifugation einer venösen Blutprobe, erhaltenen plättchenarmen Citratplasma werden zunächst bei 37 °C Kontaktaktivatoren zugegeben und über eine definierte Zeit inkubiert. Anschließend werden eine Calcium-Chloridlösung und Phospholipide hinzugegeben und die Zeit bis zur sichtbaren Fibrinbildung gemessen. Die Angabe der aPTT erfolgt in Sekunden. Der Referenzwert liegt bei 38 Sekunden. Eine 1,5 - 2,0-fache Verlängerung der aPTT entspricht dem therapeutisch angestrebten Bereich [26, 83].

Die Messung fand mit Hilfe des Gerätes BCS der Firma Dade-Behring und dem Reagenz Pathrombin**SL (Dade Behring Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, D- 35041 Marburg, Bestell-Nr.: OQGS 29) statt.

2.2.1.2 Heptest

Die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität kann mittels chromogenen Substrats oder durch den global durchgeführten koagulometrischen Heptest erfolgen.

Der Heptest wurde von Yin und Wessler 1973 eingeführt und misst sowohl die Anti-Xa-Aktivität als auch die Anti-IIa-Aktivität [10, 17, 39, 44, 46, 87]. Er ist ein empfindlicher, einfacher, schneller, quantitativer In-vitro-Test auf Heparin und heparinähnliche Verbindungen im Plasma und einer der Goldstandards für die Überwachung von NMH [17].

Während die chromogenen Assays eine Heparinkonzentration ermitteln, wird mit dem Heptest die Hemmung der Gerinnung bestimmt [84].

In verschiedenen Publikationen wurde gezeigt, dass der Heptest gut mit dem spezifischen chromogenen Anti-Xa-Test korreliert, jedoch sollte der Heptest nicht als ein spezifischer Anti-Xa-Test angesehen werden, da er mit jeder Substanz reagiert, die Anti-Xa- oder Anti-IIa-Aktivität aufweisen [39].

Das Testprinzip beruht darauf, dass durch Antithrombin III neutralisierte Mengen an Faktor Xa, während einer definierten Reaktionsdauer, direkt proportional zur

Heparinkonzentration der Probe sind [77]. Es wird eine unverdünnte, durch Zentrifugation substrahierte Plasmaprobe mit einem gleichen Volumen Faktor Xa für 120 Sekunden bei 37 °C inkubiert. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Recalmix® recalcifiziert. Dieses Reagenz enthält optimale Konzentrationen an Calciumchlorid und Gehirn-Kephalin in einer Rinderplasma-Fraktion. Die Zeit, die das Plasma bis zur Gerinnselbildung benötigt (in Sekunden), wird in Heparineinheiten pro ml Plasma umgerechnet. Hierbei wird eine zuvor angefertigte Standardkurve verwendet. Die Einheit des Heptest wird in Prozent (eines „Normalplasmas“) angegeben [70].

Der Heptest wurde mit dem Gerät AMAX der Firma Amelung gemessen. Des Weiteren wurden Reagenzien wie Faktor Xa (BFXA), Recalmix® (RM), normales Humanplasma (NHP-6), normales Kontrollplasma (NCP-1), abnormales Kontrollplasma (ACP-1) sowie eine Heparinlösung zur Herstellung einer Standardkurve angewandt (Heptest Laboratories, INC., 1431 South Hanley Ct., St. Louis, Missouri 63144 USA).

2.3 Methoden

2.3.1 Studiendesign

Die Studie ist als klinische, prospektive Kohortenstudie an der Universität Ulm in der Chirurgischen Abteilung II für Thorax- und Gefäßchirurgie angelegt. Durch die Wahl dieses Studientyps kann eine hohe Standardisierung des Versuchsablaufes der klinischen Studie im Rahmen des Klinikalltags erreicht werden. Kohortenstudien werden bevorzugt, um die Häufigkeit des Auftretens einer Veränderung unter bestimmten Bedingungen zu untersuchen. Durch die vorherige Planung ist es möglich, einen präzisen Studienablauf zu erstellen und eventuelle Störfaktoren weitestgehend auszuschließen.

Es handelt sich hierbei um ein Projekt unter Verantwortung des Abteilungsleiters, sodass die allgemeinen Haftgrundsätze gelten.

NMH werden bereits seit geraumer Zeit an der Universitätsklinik Ulm und bundesweit im Off-Label-Use im periopertiven Management arterieller Gefäßrekonstruktionen verwendet. Diese Studie soll zur Bestimmung einer optimalen Dosierungsempfehlung dienen, die bisher noch nicht existiert.

2.3.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, welche einen elektiven operativen Eingriff des peripheren arteriellen Gefäßsystems erhielten und perioperativ eine Antikoagulation benötigten. Die Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und willigten schriftlich ein. 66 Patienten wurden drei verschiedenen Therapiegruppen mit unterschiedlich hoher Antikoagulation zugeteilt. Die Einteilung erfolgte aufgrund der Risikoeinschätzung der behandelnden Ärzte. Faktoren, die in die Risikoeinschätzung mit eingingen, waren: die Art des operativen Eingriffs, der Verlauf der Operation, die Thrombogenität der verwendeten Materialen sowie die individuellen Risikofaktoren des Patienten. Des Weiteren erfolgte die Einschätzung in Bezug auf die Parallelität zu einer UFH-Gabe. Patienten, die UFH mit einer Ziel-aPTT von ungefähr 50 Sekunden erhalten hätten, wurden der MD-Therapiegruppe zugeteilt. Entsprechend wurden Patienten, die eine Behandlung von UFH mit einer Ziel-aPTT von ungefähr 80 Sekunden erhalten hätten, der HD-Therapiegruppe zugeteilt.

2.3.3 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien ergaben sich zum einen aus Erfahrungen von Vorstudien und zum anderen aus der Zusammenarbeit von Gerinnungsspezialisten der Medizinischen Klinik der Universität Ulm und den Produktverantwortlichen.
Die Ausschlusskriterien wurden festgelegt, um das erhöhte Risiko von in Erscheinung tretenden unerwünschten Nebenwirkungen entgegenzuwirken sowie den Patienten vor diesen, zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen, zu schützen.

Die Ausschlusskriterien wurden anamnestisch oder gegebenenfalls durch Laboruntersuchungen erhoben.

2.3.3.1 Allgemeine Ausschlusskriterien

Die allgemeinen Ausschlusskriterien entsprechen der Fachinformation von Enoxaparin:

Bei Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparin-Abkömmlinge darf Enoxaparin nicht verabreicht werden [10].

Wenn innerhalb der letzten sechs Wochen Verletzungen, Operationen am Zentralnervensystem, am Auge oder Ohr beziehungsweise innerhalb der letzten 30 Tage klinisch relevante Blutungen stattgefunden haben, ist eine Therapie mit Enoxaparin kontraindiziert [10].

Bei weniger als sechs Monate zurückliegendem Verdacht auf einen oder stattgefundenen hämorrhagischen Schlaganfall sowie anderen intrakraniellen Blutungen (akute oder anamnestisch bekannte intrakranielle Erkrankung) ist Enoxaparin nicht anwendbar [10].

Bei klinisch relevanten Gerinnungsstörungen, Magen- oder Darmulzera und schweren Leber- oder Pankreaserkrankungen ist eine Medikamentation mit Enoxaparin kontraindiziert [10].

Besteht eine unkontrollierbare schwere Hypertonie oder eine Endokarditis ist eine Therapie mit Enoxaparin zu unterlassen [10].
Enoxaparin darf nicht angewendet werden bei Verdacht auf vaskuläre Retinopathie, Glaskörperblutungen oder anderen intraokularen Blutungen.
Auch der Abortus imminens ist eine Kontraindikation für eine Therapie mit Enoxaparin [10].

2.3.3.2 Studienbezogene Ausschlusskriterien

Gefäßchirurgische Notfälle wurden aufgrund von unvorhersehbaren Nebenerkrankungen und Nebenwirkungen sowie aufgrund des dringlichen Behandlungsbedarfs nicht in die Studie eingeschlossen.

Eine präoperative Phenprocoumontherapie (Marcumar®) war aufgrund von Wechselwirkungen der Medikamente unerwünscht. Unter- (< 50 kg) oder übergewichtige (> 100 kg) Patienten wurden aufgrund eventuell veränderter Pharmakokinetik von Enoxaparin von der Studie ausgeschlossen. Aufgrund der Kummulationsgefahr bei Niereninsuffizienz wurden nur Patienten mit Kreatininwerten bis 200 µmol/l mit in die Studie einbezogen.

Patienten mit anamnestisch bekannten Blutungskomplikationen oder Gerinnungsstörungen sowie mit heparininduzierter Thrombozytopenie wurden aufgrund des zu hohen Risikos unerwünschter Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschlossen.

Patienten unter achtzehn Jahren und schwangere Frauen durften aufgrund von eventueller Toxizität nicht an der Studie teilnehmen.

2.3.4 Studienablauf

Im Zeitraum von Januar 2004 bis Mai 2006 wurden auf den gefäßchirurgischen Stationen der Universität Ulm wöchentlich Patienten selektiert, die die genannten Kriterien des Patientenkollektivs erfüllten.

2.3.4.1 Studieneinschluss

Nach Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte durch den behandelnden Arzt und den leitenden Arzt dieser Studie, basierend auf dem individuellen Risikoprofil des Patienten, eine Zuordnung in eine Therapiegruppe. Die definitive Therapiegruppenzuteilung blieb jedoch dem Operateur in Abhängigkeit vom intraoperativen Verlauf vorbehalten.

Eine Operations- und Studienaufklärung erfolgte mindestens 24 Stunden vor der Operation. Die Studienaufklärung erfolgte gemäß den Richtlinien des Arzneimittelgesetzes, der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen und der Deklaration von Helsinki (Deklaration des Weltärztebundes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen), indem die Patienten ausführlich informiert wurden und eine schriftliche Einverständniserklärung der teilnehmenden Patienten eingeholt wurde.

2.3.4.2 Dosierungsempfehlungen

Anhand eines gewichtadaptierten Dosierungsschemas (Tabelle 4) für Enoxaparin wurde eine Dosierungsempfehlung für eine hohe, mittlere oder niedrige NMH-Dosierung für den Operateur in der Patientenakte beigefügt. Der Operateur entschied jedoch schlussendlich, welche Dosierung der Patient erhalten sollte. Der Dosierungsplan diente der Standardisierung und wurde beigefügt, um eine einheitliche, gewichtsadaptierte Enoxaparindosierung bei verschiedenen Operateure zu erhalten.

Der Dosierungsplan stammt aus Erfahrungen einzelner Fallstudien zur perioperativer Antikoagulation mit NMH und der Bridging-Therapie mit NMH an der

Universitätsklinik Ulm und anderen Kliniken, die jedoch, zumindest bisher, nicht veröffentlicht wurden. Des Weiteren fand vor Studienbeginn ein gemeinsames Gespräch mit den Produktverantwortlichen und den Gerinnungsspezialisten der Inneren Medizin der Universitätsklinik Ulm (unter Leitung von Prof. Dr. M. Grießhammer) statt. Dabei wurde nach dem bestmöglichen Studiendesign und einer Therapiedosierung von Enoxaparin für diese Studie gesucht.

2.3.4.3 Am Tag vor dem Eingriff

Am Vorabend des Operationstages erhielten alle Patienten 0,4 ml Enoxaparin subkutan. Gegebenenfalls erfolgte eine Umstellung von anderen Antikoagulantien auf Enoxaparin mindestens am dritten Tag vor der Operation.

2.3.4.4 Am Tag des Eingriffs

Am Tag der Operation erhielten die Patienten morgens kein Enoxaparin. Intraoperativ erhielten die Patienten vor dem Abklemmen der Arterie UFH intravenös. Bei Operationen im Bereich der Carotiden erhielten sie 10000 IE UFH und bei peripheren Operationen 5000 IE UFH. Im Anschluss an Operation wurde den Patienten der MD- und der HD-Therapiegruppe im Aufwachraum bei einer aPTT kleiner 50 Sekunden die erste gewichtsadaptierte Enoxaparindosis subkutan appliziert.

Am Abend des Operationstages erhielten sämtliche Patienten aller Therapiegruppen entsprechend ihres Therapieplanes Enoxaparin subkutan.

2.3.4.5 Postoperativ

An den darauf folgenden Tagen erhielten die Patienten je nach Therapiegruppenzugehörigkeit die für sie vorgesehene Enoxaparintherapie.

2.3.5 Therapiegruppen

Die Studienpatienten wurden den drei folgenden Therapiegruppen zugeordnet.

2.3.5.1 Low-dose-Therapiegruppe

In diese Gruppe wurden 24 Patienten mit niedrigem Thromboserisiko aufgenommen. Vom ersten postoperativen Tag bis zur Entlassung

beziehungsweise bis zur Umstellung auf andere Antikoagulantien erhielten diese Patienten einmal täglich morgens 0,4 ml Enoxaparin subkutan.

2.3.5.2 Middle-dose-Therapiegruppe

In diese Gruppe wurden 22 Patienten mit mittlerem Thromboserisiko aufgenommen. Diese Patienten erhielten gewichtsadaptiert zweimal täglich, alle 12 Stunden, Enoxaparin durch eine Pflegefachkraft subkutan injiziert. Die Dosierung wurde wie folgt berechnet: Pro 1 Kilogramm Körpergewicht wurden 0,005 ml Enoxaparin appliziert, wobei sich die Genauigkeit der Berechnung auf eine Nachkommastelle bezieht.

Folglich erhielten Patienten zwischen 50 und 70 kg 0,3 ml Enoxaparin zweimal täglich, Patienten mit 71 bis 89 kg erhielten 0,4 ml Enoxaparin zweimal täglich und Patienten mit 90 kg und mehr 0,5 ml Enoxaparin zweimal täglich (Tabelle 4).

2.3.5.3 High-dose-Therapiegruppe

In diese Gruppe wurden 20 Patienten mit hohem Thromboserisiko eingeschlossen.

Diesen Patienten wurde gewichtsadaptiert zweimal täglich, alle 12 Stunden, Enoxaparin subkutan injiziert.

Die Dosierung wurde folgendermaßen ermittelt: Pro 1 Kilogramm Körpergewicht wurde 0,008 ml Enoxaparin appliziert, wobei sich die Genauigkeit der Berechnung auf eine Nachkommastelle bezieht.

Somit erhielten Patienten mit 50 bis 56 kg 0,4 ml Enoxaparin zweimal täglich, mit 57 bis 69 kg 0,5 ml Enoxaparin zweimal täglich, mit 70 bis 80 kg 0,6 ml Enoxaparin zweimal täglich, mit 81 bis 94 kg Körpergewicht 0,7 ml Enoxaparin zweimal täglich und Patienten mit einem Körpergewicht mit 95 bis 100 kg erhielten 0,8 ml Enoxaparin zweimal täglich (Tabelle 4).

Tabelle 4: Dosierungsschema von Enoxaparin für die Studienpatienten der Middle- (n=22) und High-Dose-Gruppe (n=20), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

Dosierung für die Middle-Dose-Therapiegruppe in Abhängigkeit vom Körpergewicht		Dosierung für die High-Dose-Therapiegruppe in Abhängigkeit vom Körpergewicht	
100 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin	100 kg	2 x 0,8 ml Enoxaparin
98 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin	98 kg	2 x 0,8 ml Enoxaparin
96 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin	96 kg	2 x 0,8 ml Enoxaparin
94 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin	94 kg	2 x 0,7 ml Enoxaparin
92 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin	92 kg	2 x 0,7 ml Enoxaparin
90 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin	90 kg	2 x 0,7 ml Enoxaparin
88 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin	88 kg	2 x 0,7 ml Enoxaparin
86 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin	86 kg	2 x 0,7 ml Enoxaparin
84 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin	84 kg	2 x 0,7 ml Enoxaparin
82 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin	82 kg	2 x 0,7 ml Enoxaparin
80 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin	80 kg	2 x 0,6 ml Enoxaparin
78 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin	78 kg	2 x 0,6 ml Enoxaparin
76 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin	76 kg	2 x 0,6 ml Enoxaparin
74 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin	74 kg	2 x 0,6 ml Enoxaparin
72 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin	72 kg	2 x 0,6 ml Enoxaparin
70 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	70 kg	2 x 0,6 ml Enoxaparin
68 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	68 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin
66 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	66 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin
64 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	64 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin
62 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	62 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin
60 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	60 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin
58 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	58 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin
56 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	56 kg	2 x 0,5 ml Enoxaparin
54 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	54 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin
52 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	52 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin
50 kg	2 x 0,3 ml Enoxaparin	50 kg	2 x 0,4 ml Enoxaparin

2.3.5.4 Laborchemische Untersuchungen während der Studie

Es wurde bei allen Patienten das „kleine Blutbild“ (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, Thrombozyten, Lymphozyten, neutrophile

Granulozyten, basophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, MCH, MCHC), der Kreatininwert und die Gerinnungsparameter (Quick, aPTT) routinemäßig aus venös gewonnenem Blut kontrolliert.

Im Verlauf wurde in der LD-Gruppe am ersten postoperativen Tag der Heptest bestimmt. Bei den Patienten der MD- und HD-Gruppe wurde der Heptest am ersten, am dritten und am fünften postoperativen Tag bestimmt. Die Blutprobe für den Heptest wurde zwischen fünf und sechs Stunden nach der Gabe von Enoxaparin entnommen (Abbildung 2).

Die Citrat-Monovette, EDTA-Monovette und Lithium-Heparin-Monovette wurden innerhalb einer Stunde in der Abteilung für klinische Chemie der Universität Ulm (Bereichslabor Safranberg) bearbeitet.

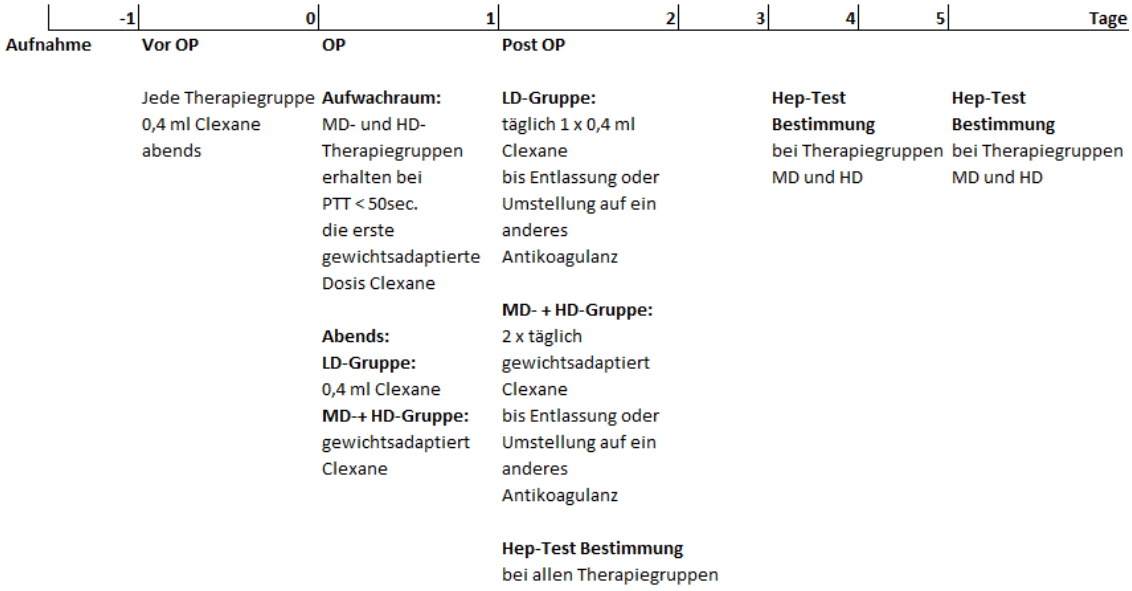

Abbildung 2: Studienablauf der vorliegenden Studie: Übersicht der Enoxaparingabe und der Heptest-Abnahme

2.3.5.5 Datenbank und Statistik

Die Laborwerte Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Kreatinin, Quick, aPTT, und Heptest wurden in einer mit dem Programm Excel von Microsoft entworfenen Datenbank gespeichert. Ebenfalls wurde die Art des operativen Eingriffs, das Gewicht und Alter des Patienten, seine Nebendiagnosen und die Tage des Krankenhausaufenthaltes in dieser Datenbank erfasst. Außerdem wurden

unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen während den ersten 30 Tagen nach der Operation festgehalten. Die Tage des stationären Aufenthaltes wurden vom Tag der Operation bis zur Entlassung, beziehungsweise bis zu einem Folgeeingriff, berechnet.

Inwieweit sich signifikante Veränderungen der Mittelwerte der laborchemischen Parameter unter der perioperativen NMH-Therapie, vom präoperativen Zeitpunkt hin zur Entlassung ergaben, wurde mittels dem Programm SigmaStat 3.5 mit dem zweiseitigen, gepaarten T-Test eruiert. Der T-Test ist eine Entscheidungsgrundlage auf mathematischer Basis, mit deren Hilfe unter anderem eine Differenz zwischen Mittelwerten zweier Gruppen näher analysiert werden kann. Er liefert eine Entscheidungshilfe dafür, ob der Unterschied zwischen erhobenen Mittelwerten rein zufällig entstanden ist, oder ob bedeutsame Varianzen zwischen den Mittelwerten vorliegen. Ergebnis dieses Tests ist der p-Wert, welcher in enger Beziehung zum Signifikanzniveau steht [89]. In der vorliegenden Studie wurde p kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Die Hypothese, die mithilfe des statistischen Test belegt oder widerlegt werden soll lautet in der vorliegenden Studie: „Es gibt keine Veränderung zwischen den präoperativen Mittelwerten der laborchemischen Parameter zu den postoperativen Mittelwerten unter perioperativer NMH-Therapie“. Die Alternativhypothese lautet: „Es gibt einen Unterschied zwischen den präoperativen Mittelwerten der laborchemischen Parameter zu postoperativen Mittelwerten unter perioperativer NMH-Therapie“.

2.3.6 Zielparameter, Komplikationen und Risikofaktoren

Die Patienten wurden während ihres Behandlungszeitraumes mit Enoxaparin bezüglich der Zielparameter und Komplikationen beobachtet, die entsprechenden Daten wurden festgehalten.

Die Beurteilung der Durchgängigkeit der Gefäßrekonstruktionen wurde postoperativ mittels Ultraschall-Doppler-Untersuchung und durch klinische Überprüfung des Durchblutungsstatus sichergestellt.

Blutungen, thrombotische Ereignisse wurden entweder klinisch, laborchemisch oder mittels Bildgebung diagnostiziert und beurteilt.

Das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie wurde laborchemisch diagnostiziert. Die HIT wurde, wie es in der Literatur angegeben wird, als Abfall der Thrombozytenzahlen auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes definiert.

Unter die schwerwiegenden Komplikationen (Majorkomplikationen) fielen der Tod, Nachblutungen mit nachfolgender Revision, Infekte mit nachfolgender Revision, Verschluss der Rekonstruktion und die Heparin-induzierte Thrombozytopenie.
Unter die weniger schwerwiegenden Komplikationen (Minorkomplikationen) fielen kleinere Blutungen, Wundhämatome, Infektionen und Wundheilungsstörungen, die nicht revisionsbedürftig waren.

An thrombogenen Risikofaktoren wurden unter anderem Diabetes mellitus, Nikotoninabusus, Hyperlipidämie, COPD, arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern sowie koronare Herzkrankheit berücksichtigt. Des Weiteren wurden die Zustände nach Apoplex, Myokardinfarkt, Thrombose und Lungenembolie dokumentiert. Auch das Lebensalter über 60 Jahre wurde als wichtiges Thromboserisiko erfasst.

3 Ergebnisse

Alle Datensätze der 66 Studienpatienten waren auswertbar. Die Studienpatienten befanden sich innerhalb des Zeitraumes von Januar 2004 bis Mai 2006 in stationärer Behandlung der Universitätsklinik Ulm, in der Abteilung für Gefäßchirurgie. Es handelte sich um Patienten, welche elektive operative Eingriffe an der Aorta, den supraaortischen Gefäßen sowie an Becken- und Beingefäßen erhielten.

Die laborchemischen Werte wurden mittels SigmaStat 3.5 mit dem gepaarten, zweiseitigen T-Test auf signifikante Veränderungen von der Aufnahme bis zur Entlassung geprüft. Werte von p kleiner 0,05 wurden als signifikant angesehen.

3.1 Demographische Daten

Erfasst wurden Geschlecht, Lebensalter und Körpergewicht der Studiengruppe. Es konnten Datensätze von 9 Frauen (13,6 %) und 57 Männern (86,4 %) erhoben werden, wobei in allen Gruppen beide Geschlechter vertreten waren.

Das Durchschnittsalter der Patientengruppen variierte von 66,14 bis 69,45 Jahren, aufsteigend von der LD- zur HD-Gruppe, wobei sich ein Nominalalter von 49 bis 86 Jahren zeigte. Mehr als 75 % der Patienten der untersuchten Gruppe wiesen ein Lebensalter von mehr als 60 Jahren auf.

Das Körpergewicht der Studienpatienten reichte von 54 bis 100 Kilogramm, wobei das mittlere Gewicht der Studiengruppen von 75,3 bis 80,1 Kilogramm betrug. Die entsprechenden Abweichungen können der Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Demographische Daten der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Low-Dose-Gruppe	Middle-Dose-Gruppe	Hight-Dose-Gruppe
Alter in Jahren (Arithm. Mittel + A)	66,1 ± 9	68 ± 8,58	69,5 ± 9,7
Körpergewicht in Kg (Arithm. Mittel + A)	77,8 ± 9,2	80,1 ± 10,3	75,3 ± 10,7

3.2 Thrombogene Risikofaktoren der Studienpatienten

Berücksichtigung fanden die häufigsten thrombogenen Risikofaktoren wie Alter, arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Wichtige medizinische Vorgeschichten der Patienten, wie bekannte koronare Herzerkrankung, frühere thromboembolische Ereignisse, Zustand nach Apoplex, absolute Arrhythmie, gefäßchirurgische Voroperationen und die anderen in der Tabelle 6 gelisteten Risikofaktoren wurden dokumentiert.

Die häufigsten in der Studie erfassten Risikofaktoren waren: Alter über 60 mit 75,8 %, arterielle Hypertonie mit 59,1 %, Hyperlipoproteinämie mit 47 % und Nikotinabusus/Ex-Niktotinabusus mit 42,4 %. Bei nur 6 % der Patienten gab es eine bekannte Thrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte (Tabelle 6).

Tabelle 6: Risikofaktoren der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Low-Dose-Gruppe	Middel-Dose-Gruppe	High-Dose-Gruppe	Abs.	in %
> 60 Jahre	21	14	15	50	75,8 %
Arterielle Hypertonie	15	13	11	39	59,1 %
Hyperlipoproteinämie	10	13	8	31	47 %
(Ex-) Nikotinabusus	8	14	6	28	42,4 %
COPD	8	7	7	22	33,3 %
Koronare Herzerkrankung	6	4	5	15	22,7 %
pAVK	5	5	4	14	21,2 %
AA bei Vorhofflimmern	1	4	4	9	13,6 %
Z. n. Myokardinfarkt	1	3	3	7	10,1 %
Z. n. Apoplex	1	2	1	4	6,1 %
Z. n. Thrombose	2	1	0	3	4,6 %
Z. n. Lungenarterienembolie	0	1	0	1	1,5 %

3.3 Einordung der Patienten in die Studiengruppen nach Operationen

Zehn Patienten, die eine Operation an der Arteria carotis erhielten wurden der LD-Gruppe zugeteilt und einer der MD-Gruppe. Es wurde ein Patient in die Studie eingeschlossen, der eine Intervention an der Aorta erhielt und der HD-Gruppe zugeordnet wurde. 13 der Patienten mit einem operativen Eingriff in der Becken-Bein-Strombahn bekamen Enoxaparin niedrig dosiert, 14 erhielten eine mittlere Enoxaparindosierung und sechs eine hohe. Ein Patient mit einem PI / PII Bypass wurde der LD-Gruppe zugeteilt, fünf der MD-Gruppe und vier der HD-Gruppe. Es gab elf Patienten, die einen PIII - Bypass bekamen, wobei zwei der MD-Gruppe und neun der HD-Gruppe zugeordnet wurden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Operationsregimes der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

Operative Eingriffe	Low-Dose-Gruppe	Middle-Dose-Gruppe	High-Dose-Gruppe
Carotis	10	1	-
Aorta	-	-	1
Becken/Bein	13	14	6
PI/PII Bypass	1	5	4
PIII Bypass	-	2	9

3.4 Laborparameter

Die erfassten Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Kreatinin, Quick und aPTT wurden mit den Referenzwerten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) abgeglichen. Der Referenzwert beschreibt den Bereich eines Laborwertes, in dem 95 % aller Gesunden zu erwarten sind [83].

3.4.1 Hämoglobinwerte

Der Referenzbereich für Hämoglobin liegt für Männer zwischen 14,0 und 17,4 g/dl und für Frauen zwischen 12,3 und 15,3 g/dl [83].

Zieht man den Referenzbereich für Frauen heran, lagen alle präoperativen Hämoglobinwerte im Normbereich. Bezieht man sich hingegen auf den

Referenzbereich für Männer, lagen die präoperativen Hämoglobinwerte der LD-Gruppe und der HD-Gruppe unterhalb des Normbereiches. Vor der stationären Entlassung lagen die Mittelwerte jedoch alle auch unterhalb des Referenzwertes für Frauen.

Die Hämoglobinwerte der einzelnen Gruppen sind im Verlauf signifikant gefallen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Hämoglobinwerte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Präoperativ	Vor Entlassung
Hämoglobin (g/dl) der Low-Dose-Gruppe	13,3 ± 1,7	11,33 ± 1,5*
Hämoglobin (g/dl) der Middle-Dose-Gruppe	14,5 ± 1,7	12,22 ± 1,7*
Hämoglobin (g/dl) der High-Dose-Gruppe	13,2 ± 2,2	11,59 ± 1,3*

*p < 0,05 versus präoperativ

3.4.2 Hämatokritwerte

Der Referenzbereich für Hämatokrit liegt für Männer zwischen 36 % und 48 % und für Frauen zwischen 35 % und 45 %.

Die Mittelwerte des Hämatokrits lagen präoperativ alle innerhalb der Referenzwerte zwischen 38,8 % und 41,9 % und postoperativ alle außerhalb der Referenzwerte zwischen 34,7 % und 33,3 % [83].

Die Hämatokritwerte sind im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes signifikant gefallen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Hämatokritwerte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Präoperativ	Vor Entlassung
Hämatokrit (%) der Low-Dose-Gruppe	38,8 ± 4	33,3 ± 4,3*
Hämatokrit (%) der Middle-Dose-Gruppe	41, 9 ± 4,9	34,7 ± 4,6*
Hämatokrit (%) der High-Dose-Gruppe	39,4 ± 7,1	34,4 ± 3,7*

*p < 0,05 versus präoperativ

3.4.3 Thrombozytenzahlen

Die Mittelwerte der Therapiegruppen lagen präoperativ und bei Entlassung alle im vorgesehenen Referenzbereich zwischen 150 und 450 Giga/l [83]. Im Gegensatz zu den zwei anderen Therapiegruppen sind die Thrombozytenzahlen der Patienten der HD-Gruppe im Verlauf signifikant gestiegen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Thrombozytenzahlen der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Präoperativ	Vor Entlassung
Thrombozyten in Giga/l der Low-Dose-Gruppe	275,3 ± 78,9	304,4 ± 111,5
Thrombozyten in Giga/l der Middle-Dose-Gruppe	305,2 ± 68,1	309,1 ± 77,6
Thrombozyten in Giga/l der High-Dose-Gruppe	321 ± 66,9	388 ± 52,8*

*p < 0,05 versus präoperativ

3.4.4 Kreatininwerte

Die Kreatininmittelwerte lagen vor der Operation und bei Entlassung allesamt im Referenzbereich zwischen 72 und 127 µmol/l. Die Kreatininwerte waren im Laufe des stationären Aufenthaltes gerinfügig gestiegen [83].

Der Anstieg war stets kleiner als 25 µmol/l und somit nicht signifikant gestiegen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Kreatininwerte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Präoperativ	Vor Entlassung
Kreatinin (µmol/l) der Low-Dose-Gruppe	98,8 ± 24,8	96,2 ± 25,8
Kreatinin (µmol/l) der Middle-Dose-Gruppe	99,1 ± 31,7	95,3 ± 23,4
Kreatinin (µmol/l) der High-Dose-Gruppe	104,1 ± 35,2	109,3 ± 34,5

*p < 0,05 versus präoperativ

3.4.5 Quickwerte

Die Mittelwerte der einzelnen Therapiegruppen befinden sich prä- und postoperativ alle im Referenzbereich zwischen 70 % und 100 % [83]. Während des stationären Krankenhausaufenthaltes hatten sich die Quickwerte trotz Antikoagulation nicht signifikant verändert (Tabelle 12).

Tabelle 12: Quickwerte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Präoperativ	Vor Entlassung
Quick (%) der Low-Dose-Gruppe	97,3 ± 14,1	99,5 ± 8,4
Quick (%) der Middle-Dose-Gruppe	92,8 ± 17,3	96,2 ± 16,6
Quick (%) der High-Dose-Gruppe	90,6 ± 14,5	91,3 ± 18

*p < 0,05 versus präoperativ

3.4.6 aPTT-Werte

Die Mittelwerte der LD- und der MD-Therapiegruppe lagen prä- und postoperativ in dem für die aPTT vorgesehenen Referenzbereich zwischen 26 und 36 Sekunden [83]. Die Mittelwerte der HD-Therapiegruppe lagen sowohl prä- als auch postopeativ darüber. Die aPTT-Werte hatten sich im Verlauf bei allen drei Therapiegruppen nicht signifikant verändert (Tabelle 13).

Tabelle 13: aPTT-Werte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Präoperativ	Vor Entlassung
aPTT (sek.) der Low-Dose-Gruppe	31,3 ± 3,5	32 ± 3,4
aPTT (sek.) der Middle-Dose-Gruppe	33,5 ± 6,7	33,2 ± 4,9
aPTT (sek.) der High-Dose-Gruppe	36,7 ± 7,2	37,5 ± 6,4

*p < 0,05 versus präoperativ

3.5 Heptest

Die Heptestwerte der Studiengruppe mit LD-Applikation (Abbildung 3) bewegten sich bei Mehrfachmessung pro Patient innerhalb der Gruppe zwischen 95 % und 287 %. Intraindividuell zeigten sich zwei maximale Schwankungen, einmal um 133 % und bei einem anderen Patienten um 157 %. Der Mittelwert der Heptestwerte der Patienten der LD-Gruppe betrug 181,9 %. Die relative Schwankungsbreite der Heptestwerte innerhalb der Gruppe ergab 52,1 %.

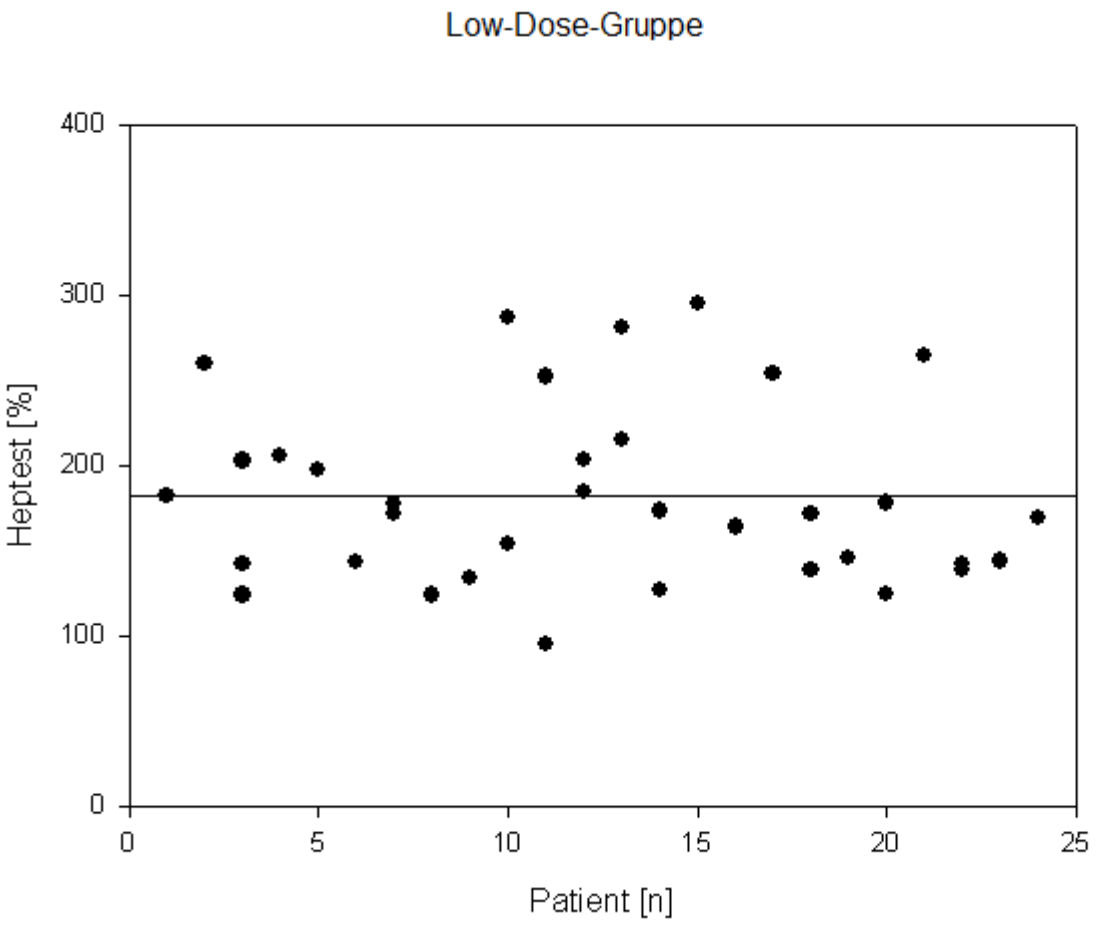

Abbildung 3: Heptestwerte der Studienpatienten der Low-Dose-Gruppe (n=24), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

Die Heptestwerte in der MD-Applikation (Abbildung 4) bewegten sich bei Mehrfachmessung pro Patient zwischen 218 % und 470 %. Die maximale intraindividuelle Differenz der Heptestwerte betrug 148 %. Die relative Schwankungsbreite unter den Heptestwerten innerhalb der Gruppe lag bei 66,7 %.

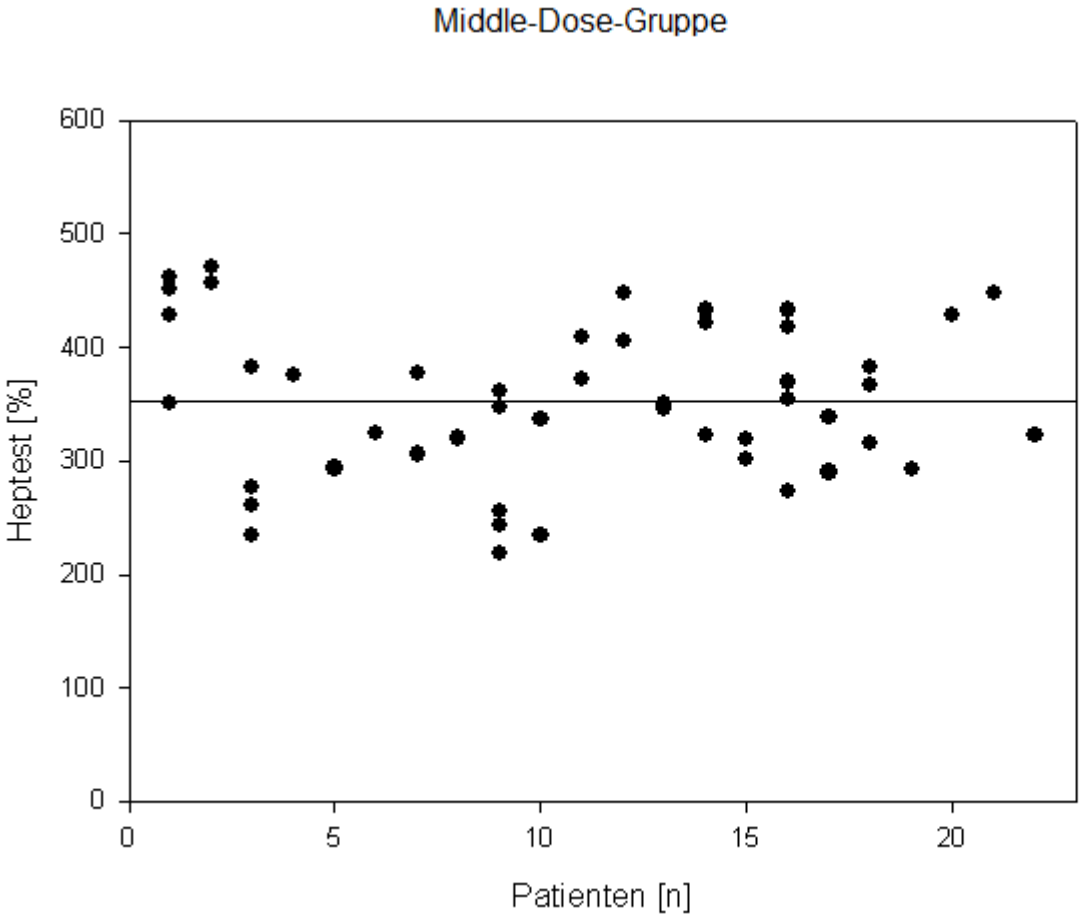

Abbildung 4: Heptestwerte der Studienpatienten der Middle-Dose-Gruppe (n=22), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

Die Heptestwerte in der HD-Applikation (Abbildung 5) bewegten sich bei Mehrfachmessung pro Patient zwischen 292 % und 602 %. Es kam zu einer maximalen Schwankungsbreite interpersonell von 300 %. Die relative Schwankungsbreite unter den Heptestwerten innerhalb der Gruppe ergab 71,5 %.

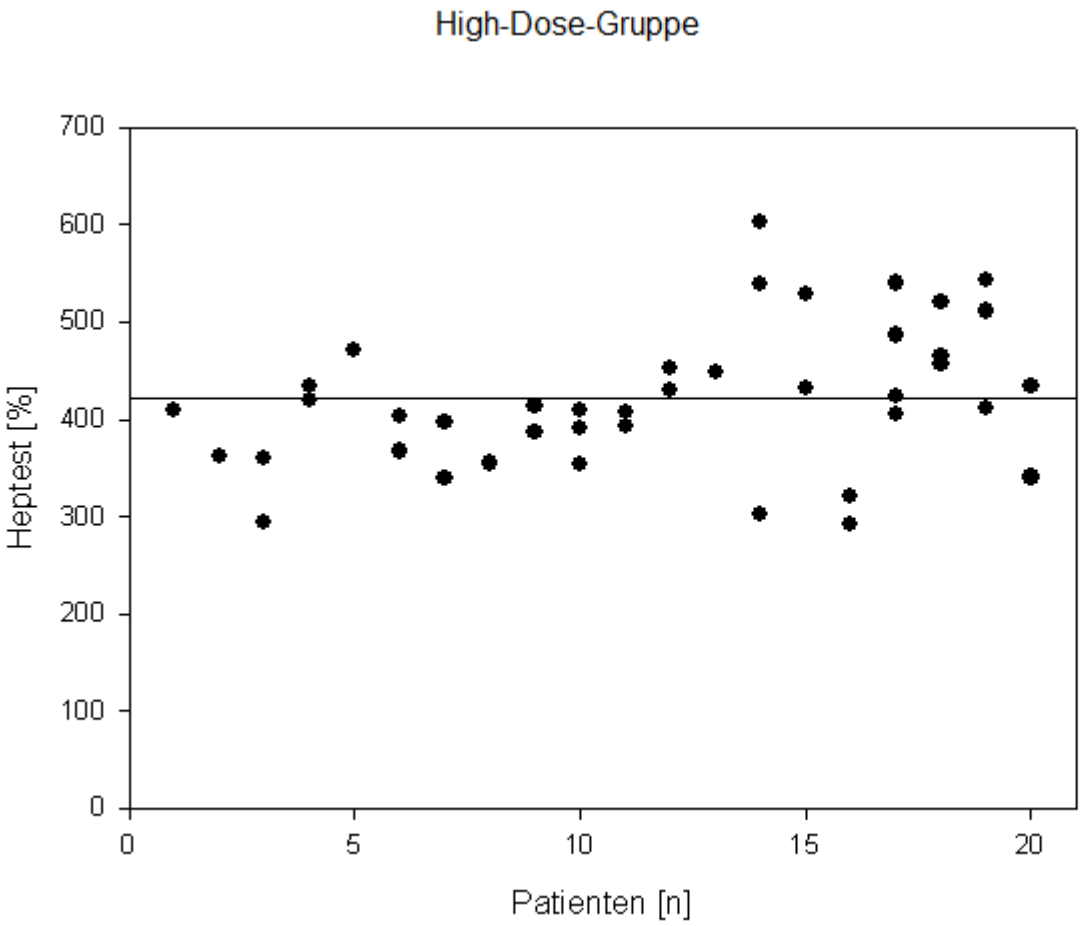

Abbildung 5: Heptestwerte der Studienpatienten der High-Dose-Gruppe (n=24), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

3.6 Unerwünschte postoperative Ereignisse

Die postoperativen Major- und Minorkomplikationen wurden bis zum dreißigsten postoperativen Tag festgehalten.

3.6.1 Majorkomplikationen

In der LD-Gruppe und der HD-Gruppe ist jeweils ein Gefäßverschluss zu verzeichnen (Tabelle 14).

Bei einer Patientin nach Carotis-TEA und Patchplastik in der LD-Gruppe entwickelte sich ein Thrombus im Bereich der distalen Carotis-TEA-Region rechts. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Erhebung 71 Jahre alt und wog 67 Kilogramm. An Nebendiagnosen in diesem Fall wurden Z. n. Apoplex, Z. n. Carotisstentanlage, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Hypothyreose notiert. Am ersten postoperativen Tag erfolgte eine Revision mit Thrombektomie der Arteria carotis interna. Anschließend wurde die Behandlung mit Enoxaparin fortgesetzt und die Patientin konnte sechs Tage später ohne weitere Komplikationen nach Hause entlassen werden.

Bei einem Patienten der HD-Gruppe bildete sich ein Thrombus im Bereich eines Schenkels nach einer Y-Stent-Graft-Implantation (Cook Zenith 32-20). Der Patient war zu diesem Zeitpunkt 76 Jahre alt und wog 92 Kilogramm. Bekannte Nebendiagnosen dieses Patienten sind: Arterielle Hypertonie, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, kompensierte Herzinsuffizienz, leichte Mitralklappeninsuffizienz und mittelschwere Trikuspidalklappeninsuffizienz. Es erfolgten sechs Tage nach der ersten Operation eine Thrombektomie und eine Stent-in-Stent Implantation (Omnilink-Stent 10-38). Auch hier erfolgte die weitere Behandlung mit Enoxaparin. Zudem wurde eine Übernähung und Fibrinklebung bei einer Lymphfistel zwölf Tage nach der ersten Operation durchgeführt. Drei Tage später konnte der Patient nach Hause entlassen werden.

Tabelle 14: Majorkomplikationen der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Low-Dose-Gruppe	Middle-Dose-Gruppe	High-Dose-Gruppe	Abs.
Schwere kardiale/pulmonale Ereignisse	-	-	-	0 %
Revisionsbedürftige Blutung	-	-	-	0 %
Gefäßverschluss	1	-	1	3 %

3.6.2 Minorkomplikationen

Peri- und postoperativ wurde eine nicht revisionsbedürftige Blutung bei einem 49-jährigen Patienten der LD-Gruppe mit einem Körpergewicht von 100 Kilogramm

festgestellt. Es folgte eine längere Liegezeit der Redondrainage. Der Hämoglobinwert des Patienten fiel nicht unter 10,1g/dl.

Ferner ist von zwei Wundhämatomen bei Patienten der MD-Gruppe und einer Wundheilungsstörungen bei einem Probanden der LD-Gruppe zu berichten.

Der Patient, bei dem sich ein Wundhämatom nach einer Profundapatchplastik gebildet hat, war zum Zeitpunkt der Studie 72 Jahre alt und 76 Kilogramm schwer. Hierbei sind als thrombogene Risikofaktoren Dyslipoproteinämie und Nikotinabusus sowie als Nebendiagnosen eine Stenose der Arteria carotis interna beidseits und Zustand nach Dissektion der Arterie vertebralis zu nennen.

Ein zweites Wundhämatom entwickelte sich bei einem weiteren Fall, einem 56 – jährigen, 94 Kilogramm schweren Patienten im Rahmen einer Bypassoperation (PII). Auch hier wurden einige Nebendiagnosen und Risikofaktoren, wie Zustand nach stentgestützter Aneurysmasusschaltung infrarenal, Zustand nach Aneurysmaauschaltung der Arteria iliaca communis rechts und Femoralisgabel-Aneurysma rechts, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und eine arterielle Hypertonie festgehalten.

Bei einem 83-jährigen, 76 Kilogramm schweren Patienten kam es zu einer Wundheilungsstörung in der linken Leiste nach Stentverlängerung. COPD, kompensierte Niereninsuffizienz und Zustand nach zweimaliger Ausschaltung eines Bauchaortenaneurysmas waren bekannte Nebendiagnosen und Risikofaktoren in diesem Fall.

Tabelle 15: Minorkomplikationen der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Low-Dose-Gruppe	Middle-Dose-Gruppe	High-Dose-Gruppe	Abs.
Nicht revisionsbedürftige Blutung	1	-	-	1,5 %
Infektion	-	-	-	0 %
Wundhämatom	-	2	-	3 %
Wundheilungsstörung	1	-	-	1,5 %

3.7 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Patienten mit einer niedrigen Dosierung von Enoxaparin hatten einen durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von 10 Tagen, die der MD-Gruppe zugehörigen Patienten eine durchschnittliche Verweildauer von 12 Tagen. Die längste Liegezeit mit durchschnittlich 17 Tagen wiesen die Patienten der HD-Gruppe auf (Tabelle 16).

Tabelle 16: Mittelwert und Standardabweichung der Krankenhausaufenthaltstage der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006)

	Low-Dose-Gruppe	Middle-Dose-Gruppe	High-Dose-Gruppe
Tage	10,3 ± 5,5	11,8 ± 4	16,8 ± 5,6

4 Diskussion

4.1 Heparin, niedermolekulare Heparine und Enoxaparin

Tiefe Beinvenenthrombosen wurden vor ca. 20 Jahren mit UFH therapiert - heute werden sie mit niedermolekularem Herparin behandelt. Welches Medikament oder Medikamentenkombination bei arteriellen Eingriffen perioperativ einen Frühverschluss vermeiden soll, scheint ungeklärter denn je.

Bei der Therapie mit UFH, dem letztlich einzigen Medikament mit einer Zulassung nach arteriellen Rekonstruktionen, sind multiple Kontrollen der aPTT erforderlich. Im Rahmen der Behandlung von TVT mit UFH wurden Applikationsschemata mit Bolusapplikationen angewandt. In mehreren Studien zeigte sich hierbei trotz regelmäßiger Kontrollen und Korrektur der Herparingabe eine nicht therapeutische aPTT über längere Zeiträume erreicht werden konnte [48]. Die therapeutische aPTT bei einer TVT sollte ca. das 1,5- bis 2,5-fache des Normalwertes betragen. Um den gewünschten aPTT-Wert zu erreichen, kann die dazu benötigte Heparindosis um den Faktor fünf variieren. Dies liegt daran, dass die Bioverfügbarkeit von UFH in vivo aufgrund seiner unterschiedlichen Bindungen zum Endothel, zu Monozyten und zu Plasmaproteinen nicht präzise vorhergesagt werden kann. Auch nach intravenöser Gabe wird das UFH nicht konstant resorbiert [32, 45, 51]. Entsprechende Interaktionen sind für das arterielle Stromgebiet ebenfalls vorhanden, bei ausreichender Kontrolle der aPTT nach UFH Gabe nach Gefäßoperationen ist der identische Effekt mit langen Phasen einer unzureichenden Antikoagulation von Gefäßrekonstruktionen auch zu beobachten.

NMH haben aufgrund ihrer simplen und sicheren Anwendbarkeit in der Behandlung von tiefen Beinvenenthrombosen über verschiedene klinische Studien letztlich UFH abgelöst [33, 49, 80, 85].

Auch im Rahmen der Anwendung im arteriellen Stromgebiet bleibt die Problematik der komplizierten therapeutischen Steuerbarkeit von UFH. Verschiedenste pharmakologische und auch praktische Vorteile führten zum flächendeckenden Off-Label-Use [21]:

NMH sind einfach zu applizieren, es werden weder ein intravenöser Zugang noch ein Perfusor benötigt. Diese Aspekte bringen sekundär eine unkompliziertere und frühere Möglichkeit der Mobilisation des Patienten, eine Möglichkeit der Selbstapplikation, eine kürzere Hospitalisierung und damit eine Kostensenkung im Krankenhausbereich mit sich.

Durch die subkutane Applikation erreichen die NMH eine bessere Bioverfügbarkeit und haben aufgrund ihrer Herstellungsmethode eine geringere Bindungsaffinität an Zellen und Proteine (HRGP, Fibronektin und PF4) [30, 44]. Der Zielbereich der Antikoagulation wird somit durch NMH schneller erreicht und stabiler aufrechterhalten [13, 30].

Auch das Risiko für die Entwicklung einer heparininduzierten Thrombozytopenie ist deutlich geringer [44, 87], wie auch in dieser Studie anhand von Thrombozytenwerten gezeigt werden konnte.

Angesichts der renalen Elimination und der geringeren Affinität zu Endothelzellen und Makrophagen profitiert der Anwender von einer längeren Plasmahalbwertszeit [17, 44, 87].

Ferner ist die Inzidenz von Osteoporose unter der Behandlung mit NMH niedriger als unter UFH [14, 44, 79, 87].

Neben diesen evidenten Vorteilen, stellt der Einsatz von NMH bei arteriellen Rekonstruktionen eine kostengünstigere und weniger pflegeintensive, interessante Alternative zu UFH dar [4, 21, 41, 67, 81].

Im Gegensatz zu anderen Medikamenten, wie zum Beispiel Thrombozytenaggregationshemmer, ACE-Hemmer, Steroide, Lipidsenker oder Wachstumsfaktorenantagonisten, konnte für Heparin als pharmakologischen Wirkstoff eine deutliche Hemmung der Intimahyperplasie demonstriert werden [56].

Das Studienmedikament Enoxaparin wurde gewählt, da es eines der breitesten Indikationsspektren der niedermolekularen Heparine hat und in den S2+ Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie entsprechend verankert ist [3].

Neben Reviparin weist Enoxaparin die höchste FXa-/FIIa-Aktivität auf und hat mit durchschnittlich 4,4 Stunden mit die höchste Halbwertzeit unter den NMH. Unter den NMH haben Nadroparin, Tinzaparin und Enoxaparin die höchsten Bioverfügbarkeiten, Nadroprin und Tinzaparin weisen jedoch wiederum eine ungünstigere FXa- / FIIa-Aktivität auf [53].

Auch die Antagonisierbarkeit von Enoxaparin kann in bestimmten Situationen von Vorteil sein [19].

Eine interessante, kostengünstigere Variante zu den Fertigspritzen stellt Enoxaparin multidose, nach dem Prinzip „one fits all“, dar und fand aus diesem Grund auch in der vorliegenden Studie Verwendung.

4.2 Studien

Im allgemeinen Off-Label-Use, der bundesweit und auch an der Universitätsklinik Ulm seit geraumer Zeit durchgeführt wurde und wird, herrscht große Unsicherheit bezüglich der richtigen Dosierung der NMH im Rahmen einer therapeutischen Anwendung und des Bridgings von Macumar bei operativen Eingriffen [21].

Enoxaparin wurde im klinischen Alltag der Universitätsklinik Ulm bereits seit mehreren Jahren im Off-Label-Use angewandt. Für die durchgeführte Studie sollte davon ausgegangen werden, dass die Anwendung von Enoxaparin im Rahmen der Studie sicherer ist als ohne, da die bisherige Praxis der Dosierung eher nach einer Pi mal Daumen Berechnung erfolgte als nach rationellen Gesichtspunkten.

Diese Studie sollte als Pilotstudie eine zunehmende Sicherheit für Patienten schaffen sowie den Anstoß geben, weitere große randomisierte Studien durchzuführen, um eine definitive Zulassung bei arteriellen Operationen zu erhalten und die Empfehlungen für die therapeutische Anwendung von Enoxaparin im perioperativen Management arterieller Rekonstruktion voranzutreiben.

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie unterscheiden bereits bestehende Studien zur Anwendung von Enoxaparin in der perioperativen Phase bei arteriellen, gefäßchirurgischen Eingriffen nicht verschiedene Therapiegruppen mit Dosisanpassung von Enoxaparin je nach Eingriffsart und Risikofaktoren bei zusätzlicher Gewichtsadaption der Dosis.

Es erschien sinnvoll, nach einer gewichtsadaptierten und situationsbezogenen Enoxaparindosierung zu streben, um den verschiedenen Operationen im arteriellen Gefäßsystem, dem intraoperativen Verlauf und den allgemeinen individuellen Risiken des einzelnen Patienten gerecht zu werden. Folglich wurden drei gewichtsadaptierte, therapeutische Dosierungen festgelegt. Mit diesem Prinzip soll eine größtmögliche Risikosenkung perioperativer Blutungskompliaktionen und eine langfristige Sicherstellung der Durchgängigkeit von arteriellen Rekonstruktionen erzielt werden.

Im Gegensatz zu bisherigen Studien wie z.B. der von Paromo et al. und Samama et al. (Tabelle 17) wurde in der vorliegenden Studie keine Beschränkung auf eine spezielle Operation beziehungsweise auf ein spezielles Operationsgebiet vorgenommen. Eine dem Klinikalltag entsprechende, repräsentative Population wurde gewählt. Patienten, die einen operativen Eingriff im arteriellen Gefäßsystem erhalten sollten und als möglicher Studienpatient in Frage kamen, wurden der Reihenfolge nach, in der sie in der Klinik vorstellig wurden, in die Studie eingeschlossen. Damit wurden weit gefächerte Operationsindikationen eingeschlossen und es kam weder zu einer Konzentration auf spezielle Interventionen noch zu einer Selektion besonderer Fälle.

Eine Vergleichspopulation ohne Heparin oder mit UFH wurde nicht für nötig erachtet, da das Ziel der Untersuchung das Finden einer optimalen Dosierung von Enoxaparin im Hinblick auf die Blutungskomplikationen und Durchgängigkeit der Gefäßrekonstruktionen war. Zudem wurde bereits in mehreren Studien die Unzufriedenheit der Therapie mit UFH, vor allem die unzureichende Antikoagulation nach gefäßchirurgischen Operationen, bewiesen [42, 66, 73]. Eine Vergleichspopulation ohne Antikoagulation wäre medizinisch und ethisch nicht vertretbar gewesen.

Die Studienlage zur Anwendung von NMH bei arteriellen Gefäßeingriffen ist trotz der hohen kinischen Relevanz mehr als dürtig [21].

Bei verschiedenen Studien zur klinischen Anwendung von Enoxaparin im perioperativen Management arterieller, gefäßchirurgischer Eingriffe wurde eine Therapie mit Enoxaparin in Kombination mit Warfarin angewandt [42, 66]. Aufgrund der zusätzlichen Warfarintherapie ist ein zusätzlicher

antikoagulatorischer Effekt zu erwarten, der folglich die Ergebnisse im Vergleich zu einer alleinigen Enoxaparintherapie verändern kann. Diese Studien sind daher nur sehr eingeschränkt mit der vorliegenden Arbeit zu vergleichen.

Tabelle 17: Studien: Therapie mit Enoxaparin versus Therapie mit unfraktioniertem Heparin bei gefäßchirurgischen Eingriffen

Studie	Pat., n	Therapie	Operation	Ergebnisse
Vorliegende Arbeit	66	·Am Abend vor der Operation alle 0,4 ml Enoxaparin s.c. ·Intraoperativ Heparin i.v. ·Postoperativ: a) LD-Gruppe: 1 x tgl. 0,4 ml Enoxaparin s.c. b) MD-Gruppe: 2 x tgl. 0,005 ml Enoxaparin pro 1 kg KG s.c. c) HD-Gruppe: 2 x tgl. 0,008 ml Enoxaparin pro 1 kg KG s.c.	Carotis, Becken/Bein, PI/PII/PIII Bypass	Keine lebensbedrohlichen Komplikationen und gute Offenheitsrate
Hingorani et al. 2002 [42]	330	·Initial 24 h alle UFH ·Intraoperativ UFH ·Postoperativ: a) UFH i.v. und Warfarin b) Enoxaparin 1 mg/kg alle 12 h s.c. und Warfarin	Gefäßchirurgische Eingriffe	Signifikant weniger Bypassverschlüsse und Debridements unter Enoxaparin
Paramo et al. 2002 [66]	70	·Intraoperativ UFH ·Postopertiv: a) UFH, 10 U/kg/h, Beginn 6 h postop b) Enoxaparin 1mg/kg s.c., Beginn 6 h postop alle 12 h ·Alle Warfarin ab 2. postop d	Revaskularisierung der unteren Extremität	Enoxaparin ist genauso sicher und effektiv wie UFH
Samama et al. 1995 [73]	201	·Intraoperativ Enoxaparin (75 anit-Xa-Einheiten als Bolus i.v.)oder UFH (50 IE/kg Bolus) ·Postoperativ: a) UFH: 8 h post i.v.-Applikation, 150 IE/kg s.c. alle 12 h b) Enoxaparin: 8 h post i.v.-Applikation, 75 Anti-Xa-Einheiten/kg alle 12 h s.c.	Rekonstruktiver femorodistaler Eingriff	Enoxaparin ist gleich sicher wie UFH, aber wirksamer

4.3 Aktueller Stand der perioperativen Heparinisierung im Rahmen arterieller Rekonstruktionen

Neben der Thrombozytenaggregationshemmung und der Antikoagulation mit Marcumar haben NMH ohne den klaren Nachweis einer Evidenz im Management der Thromboseprophylaxe nach arteriellen Rekonstruktionen einen festen Stellenwert in deutschen gefäßchirurgischen Einrichtungen [21].

Hat man sich für die Therapie mit einem niedermolekularen Heparin entschieden, müssen die Fragen nach der optimalen Applikationszeit, der Dosierung und der Applikationsdauer geklärt werden. Es existiert für die perioperative Antikoagulation mit NMH nach arteriellen Rekonstruktionen bisher nicht eine einzige Empfehlung [21].

Die Indikation für eine medikamentöse Antikoagulation muss bei jedem Patienten individuell erfolgen [4]. Die Vielzahl an Risikofaktoren, ihre unterschiedlichen Bedeutungen und deren Auftreten in unterschiedlichen Kombinationen erschwert es, einen Leitfaden für die perioperative Prophylaxebehandlung zu erstellen. Somit bleibt leider nur eine grobe Gliederung in eine Hoch-, Mittel- und Niedrigrisikogruppe [6]. Auch zur Dauer der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe geben die vorliegenden Ergebnisse der klinischen Studien noch keine generell verbindliche Empfehlung. Ungeachtet dessen bleibt festzuhalten, dass die Dosierung und die Therapiedauer von dispositionellen Risikofaktoren, dem operativen Trauma und dem Grad der Immobilität abhängig sind [60].

Debus et al. verdeutlichten im Jahr 2006 durch die Auswertung von 116 Fragebögen im Rahmen einer Umfrage an 210 gefäßchirurgischen Einrichtungen in Deutschland, dass der perioperative Einsatz von Heparinen in der rekonstruktiven Gefäßchirurgie keinen Standards folgte. Das Management der perioperativen Antikoagulation des Patienten unterschied sich in der prä-, intra- und postoperativen Phase erheblich und ließ keine einheitlichen Präferenzen erkennen [21].

Zum Beispiel applizierten in der präoperativen Phase 53 % der Zentren am Vortag die letzte Heparindosis, wobei ausschließlich NMH, vor allem Clexane 40 (Enoxaparin), Verwendung fand. 47 % der befragten Zentren applizierten die letzte

Heparindosis dahingegen am Morgen vor der Operation, wobei 18 % NMH (vor allem Fraxiparin 0,4 ml) und 29 % UFH (19 % gaben 7.500 IE) gaben (Tabelle 18).

Tabelle 18: Debus et al.: Angaben von gefäßchirurgischen Einrichtungen in Deutschland zur präoperativen Antikoagulation am Morgen vor der Operation (2006)

Heparingabe am Morgen der Operation	**n**	**%**
NMH	21	18
Fraxiparin 0,4	13	11
Clexane 40	5	4
Fragmin 0,5	3	3
UFH	34	29
Körpergewichtsadaptiert	12	10
Generell 7500 IE	22	19
Gesamt	55	47

47 % (n = 55) gaben Heparin am Morgen der Operation

[21]

Beinahe einheitlich (94 %) gaben die befragten Zentren an, in der intraoperativen Phase eine intravenöse Heparingabe unmittelbar vor dem Clamping zu geben, wobei die meisten Zentren (87 %) 5000IE UFH applizierten.

Darüber hinaus wies die Befragung in der postoperativen Phase erhebliche Diskrepanzen auf (Tabelle 19, Tabelle 20). 82 % führten eine Antikoagulation erstmals am Abend des Operationstages durch, davon gaben 52 % UFH, wohingegen 48 % der Institutionen NMH applizierten, wobei bei beiden Gruppen zum Teil eine feste Dosis gegeben wurde und zum Teil die Dosis an die Eingriffsart und/oder an die Begleiterkrankungen adjustiert wurde. Lediglich 17 der 28 Zentren, die postoperativ eine adjustierte NMH-Dosierung wählten, gaben das NMH körpergewichtsadaptiert.

Hiervon lässt sich ableiten, dass aufgrund des „Off-Label-Use“ der NMH in dieser Konstellation die Anwender vorsichtig sind, es jedoch trotzdem bei nahezu 50 % der von Debus et al. befragten Zentren verabreicht wurde und eine eindeutige Therapieempfehlung angestrebt werden muss.

Tabelle 19: Debus et al.: Angaben von gefäßchirurgischen Einrichtungen in Deutschland zu Beginn der postoperativen Heparinisierung (2006)

Beginn der postoperativen Heparinisierung (NMH oder UFH)	n	%
Unmittelbar postoperativ	7	6
Am Abend des Operationstages	95	82
Am ersten postoperativen Tag	13	11
Keine Heparinisierung	1	1
Gesamt	116	100

[21]

Tabelle 20: Debus et al.: Angaben von gefäßchirurgischen Einrichtungen in Deutschland zur Dosierung der postoperativen Heparinisierung (2006)

Postoperative Heparindosierung (NMH oder UFH)	n	%
Generell gleiche Dosis	50	43
Dosis abhängig von Eingriffsart	8	7
Dosis abhängig von Begleiterkrankungen	5	4
Dosis abhängig von Eingriffsart und Begleiterkrankungen	53	46
Gesamt	116	100

[21]

Annähernd dasselbe Ergebnis ergab eine weitere Umfrage von Assadian et al. Sie führten im März 2004 ein Umfrage zur antithrombotischen Therapie während und nach gefäßchirurgischen Operationen an 16 australischen Institutionen durch. Auch anhand dieser Untersuchung wird deutlich, dass es keinen Standard für die perioperative Thromboseprophylaxe für gefäßchirurgische Eingriffe gibt [9].

Drei bereits genannte Studien (Tabelle 17) bestärken, dass keine sicheren, einheitlichen Empfehlungen zur perioperativen Antikoagulation in der rekonstruktiven Gefäßchirurgie existieren und sich ein buntes Bild bezüglich Medikamentenwahl, Dosierung und Applikationszeitpunkte ergibt. Mit der vorliegenden Studie sollte ein sicheres Applikationsschema vorgestellt werden in der Hoffnung, dass dieses den Anreiz gibt in naher Zukunft über größere Studien sichere Dosisempfehlungen zu entwickeln.

4.4 Vergleich der vorliegenden Studie mit der aktuellen Studienlage

In der vorliegenden Studie wurde Enoxaparin gewichtsadaptiert appliziert. Zusätzlich fanden der jeweilige operative Eingriff, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren des einzelnen Patienten Berücksichtigung, um so dem Risiko des Individuums gerecht zu werden. Die Vorteile von Enoxaparin gegenüber den anderen NMH wurden fanden bereits Erwähnung.

Viele Gefäßchirurgische Zentren scheinen auch für Enoxaparin Vorteile zu sehen. Laut der Umfrage von Debus et al. zeigt sich an 56 der 116 eingeschlossenen Zentren, die zur postoperativen antikoagulatorischen Therapie ein NMH wählen, eine Bevorzugung von Clexane (Enoxaparin) und Mono Embolex (Certoparin). Das Studienmedikament, hat jedoch, wie bereits erwähnt, gegenüber Certoparin eine günstigere Ratio der Anti Xa-/Anti IIa-Aktivität.

An der Universitätsklinik Ulm wurde am Abend vor der Operation die letzte NMH-Dosis wie auch bei 53 % der befragten Zentren der Debus-Studie gegeben. Der Patient wurde intaroperativ durch die Gabe von 5000 IE UFH (beziehungsweise 10000 IE) unmittelbar vor dem Abklemmen des Gefäßes antikoagulatorisch abgedeckt. Dies ist bundesweit an vielen Gefäßzentren üblich [21].

Für die vorliegende Studie stand außer Diskussion die erste Gabe NMH am Operationstag zu geben. Die erste Dosis generell erst am Abend des Operationstages oder sogar erst am ersten postoperativen Tag zu geben, wie die Mehrzahl der befragten Zentren laut der Studie von Debus es praktiziert, kam nicht in Frage. Es wurde aufgrund der Gefahr einer unzureichenden postoperativen Antikoagulation und dem damit verbundenem Thromboserisiko für angemessen erachtet, bei einer aPTT kleiner als 50 Sekunden im Aufwachraum oder auf der Wachstation bereits die erste postoperative Enoxaparindosis zu applizieren.

Die in der vorliegenden Arbeit angewandte, gewichtsadaptierte Dosierung entstammt Erfahrungen einzelner Fallstudien mit perioperativer Antikoagulation mittels NMH und der Bridging-Therapie mittels NMH an der Universitätsklinik Ulm und anderen Kliniken, die jedoch nicht veröffentlicht wurden. Ergänzend fand vor Studienbeginn ein Gespräch mit den Produktverantwortlichen und den Gerinnungsspezialisten der Inneren Medizin der Universitätsklinik Ulm statt.

Es wurde für sehr wichtig erachtet, dem individuellen Risiko, sprich dem operativen Risiko, in Zusammenschau mit den Begleitkrankheiten beziehungsweise den Risikofaktoren des einzelnen Patienten mit einer unterschiedlichen therapeutischen Dosierung Rechnung zu tragen. Wie bereits erläutert, hat zum Beispiel ein autologes Veneninterponat mit hohen Flussgeschwindigkeiten ein geringeres Risiko zur Ausbildung einer Thrombose im Vergleich zu einem künstlichen Interponat mit schlechter Flussgeschwindigkeit [62]. Ältere Patienten, exsikkierte oder Patienten mit schlechtem Gefäßstatus weisen wiederum ein höheres Risiko zur Ausbildungen eines Gefäßverschlusses im Vergleich zu jüngeren und gesünderen Patienten auf [22].

Im Vergleich zu den von S. Debus befragten Gefäßzentren, die zu 43 % postoperativ eine fixe Dosierung des Heparins (NMH oder UFH) und nur zu 46 % eine Dosierung in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs, den Begleiterkrankungen und/oder des Körpergewichtes geben, war bei der vorliegenden Untersuchung sehr wichtig, alle drei Parameter in die Dosierung einfließen zu lassen. Mit der Adaptation der Dosierung an das Körpergewicht der Patienten wurde versucht, die Verteilung von Enoxaparin pro Kilogramm interpersonell anzugleichen. Laut Debus et al. praktizieren nur ca. 60 % der Zentren, die überhaupt eine adjustierte NMH Dosierung wählen, die Therapieanpassung an das Körpergewicht. Nur 18 % adjustieren die NMH Gabe an das Körpergewicht, die Eingriffsart und zusätzlich an die Risikofaktoren des Patienten [21].

4.5 Aspekte der Gerinnung bei arteriellen gefäßchirurgischen Eingriffen

Risikofaktoren für arterielle Thrombosen sind bisher noch nicht so klar definiert wie die einer venösen Thrombose. Die Risikofaktoren der venösen Faktoren spielen bei der arteriellen Thrombose eine untergeordnete Rolle, dennoch müssen sie in Hinsicht auf Komplikationen berücksichtigt werden. Es muss damit gerechnet werden, dass bei Patienten mit prädisponierten Faktoren für Thrombosen das Risiko, einen Gefäßverschluss zu erwerben, höher ist [90].

Aus diesem Grund wurden eine Venenthrombose beeinflussende Faktoren, wie zum Beispiel Lebensalter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und andere Nebendiagnosen festgehalten. Der Zusammenhang von Nebendiagnosen und Ausbildung einer perioperativen arteriellen Thrombose und

folglich dessen Auswirkung auf die Wahl der Dosierung kann nur durch weitere Studien, die dies berücksichtigen, geklärt werden.

In der rekonstruktiven Gefäßchirurgie spielen laut Makin et al. 2002 zudem die verwendeten Materialien der Rekonstruktion und die Länge der Rekonstruktion eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung arterieller Thrombosen im Operationsgebiet. Bei langen Gefäßrekonstruktionen und schlechter Flussdynamik besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer arteriellen Thrombose. Im Vergleich zur autologen Vene ist eine künstliche Prothese mit einem höheren Risiko zur Thrombosebildung behaftet. Prothetische aortoiliakale und aortofemorale Bypässe haben zum Beispiel nur ein niedriges Risiko zur Ausbildung einer Thrombose im Operationsgebiet im Gegensatz zu axillofemoralen Bypässen, die ein mittleres Risiko besitzen. Bei den femoropolitealen Bypässen oberhalb des Knies besteht wiederum ein niedriges Risiko, wohingegen bei femoropoplitealen Bypässen unterhalb des Knies, je nach Flusssgeschwindigkeit und Material, ein mittleres bis hohes Risiko besteht (Tabelle 21) [62].

Tabelle 21: Thromboserisiken bei verschiedenen arteriellen Gefäßrekonstruktionen

Seite der proximalen Anastomose	**Seite der distalen Anastomose**	**Material des Transplantates**	**Andere Faktoren**	**Risiko einer Thrombose**
Aorta	Iliaca oder Femoralis	Prothetisch		Niedrig
Axilla	Femoralis	Prothetisch		Mittel
Femoralis	Poplitea (oberhalb des Kniegelenkes)	Vene		Niedrig
		Prothetisch		Niedrig
	Poplitae (unterhalb des Kniegelenkes)	Vene	Guter Fluss (> 100 ml/min) und gute distale Arterien	Mittel
			Schlechter Fluss (< 50 ml/min) und schlechte distale Arterien	Hoch
		Prothetisch		Hoch

[62]

4.6 Demographische Daten

Vergleichbar mit anderen gefäßchirurgischen Zentren waren 75,8 % der Patienten älter als 60 Jahre und der Männeranteil höher als der Frauenanteil (m: 86,4 %, w: 13,6 %) [42, 66, 73]. In die Studien von Samama et al. und Paromo et al. wurden jeweils nahezu doppelt so viele Männer wie Frauen eingeschlossen. Aufgrund des demografischen Wandels dürfte diese Tendenz das zukünftige gefäßchirurgische Klientel widerspiegeln. Gründe für den geringeren Frauenanteil in der vorliegenden Studie, im Gegensatz zu den anderen Studien, können zum Beispiel durch länderbezogene Unterschiede der Bevölkerung bedingt sein. Außerdem konsultieren Männer wesentlich seltener einen Arzt, um Risikofaktoren frühzeitig zu bekämpfen [29]. In Zukunft muss jedoch mit zunehmend mehr weiblichen gefäßchirurgischen Patienten gerechnet werden. Die demographische Entwicklung zeigt eine Zunahme von Frauen über 55 Jahren. Die Notwendigkeit von gefäßchirurgischen Interventionen scheint vor allem durch die Zunahme von Risikofaktoren, wie zum Beispiel das Rauchen, zu steigen – insbesondere bei jungen Frauen ist hier in den letzten Jahren ein enormer Zuwachs belegt [18, 50].
In der Literatur gibt es dennoch keinen Nachweis geschlechtsunterschiedlicher Wirkungen im Rahmen einer Therapie mit Enoxaparin. Auch in der Fachinformation von Enoxaparin wird nicht auf Unterschiede bezüglich der Wirkung bei Frauen und Männern hingewiesen [10]. Sollte es durch die ungleichmäßige Verteilung der Geschlechter zu Gewichtsunterschieden gekommen sein, dürften diese keine Auswirkung auf die Studie haben, da Enoxaprin gewichtsadaptiert appliziert wurde. Ob jedoch aufgrund von verschiedenen Unterhautfettgewebsverteilungen der Geschlechter die Pharmakokinetik beeinflusst wird, bleibt zu klären.

Sicher ist jedoch, dass mit der Zunahme älterer Menschen die Risikopatienten im chirurgischen Bereich zunehmen, die jetzt bereits 30 % bis 40 % ausmachen. Diese Patienten verlangen vor Operationen eine zahlreiche und differenzierte Prävention [6]. Darum muss speziell bei ihnen eine optimale perioperative Prophylaxe durchgeführt werden.

Gefäßerkrankungen stellen eines der vordringlichsten Probleme des Gesundheitswesens der westlichen Welt dar. Da das Durchschnittsalter und die Lebenserwartung der Bevölkerung ständig ansteigen, kommt es immer häufiger

zum Auftreten von degenerativen Erkrankungen. Bis zum Jahr 2040 wird mit einer Verdoppelung des Anteils der über 60-Jährigen (heute ca. 20 % der Bevölkerung = 3,42 Mill. EW) gerechnet. Eindeutig und unbestritten ist die erhebliche Zunahme von Gefäßerkrankungen mit zunehmendem Alter. Unter den Todesursachen stehen in Deutschland Herz- und Gefäßerkrankungen an erster Stelle. Jedes Jahr sterben mehr als 300.000 Menschen an Herzinfarkt und Schlaganfall. Jeder Zehnte im Alter zwischen 55 und 65 Jahren leidet an einer arteriellen Verschlusskrankheit der Becken-Bein-Arterien. 35.000 Personen werden wegen einer Schaufensterkrankheit und diabetischer Gangrän amputiert. Ca. 300.000 haben eine lebensgefährliche Aussackung der Aorta. Über 20.000 Menschen sterben jährlich an einer Lungenembolie [25].

Aus den Erhebungen der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie in den alten Bundesländern geht ein Anstieg gefäßwiederherstellender Operationen um 67 % hervor [6], der aufgrund des demographischen Wandels, bei weltweiter Zunahme der Inzidenz von PAVK und Diabetes in Zukunft noch höher sein dürfte. Es handelt sich häufig um multimorbide Patienten, die ein hohes Risikopotenzial bergen [22]. In Anbetracht der zunehmenden gefäßchrirugischen Operationen und dem zunehmendem Risikopotential der Patienten erscheint es wichtiger denn je eine Minimierung der perioperativen Komplikationen vorzunehmen. Von großer Bedeutung ist daher die Optimierung der perioperativen Antikoagulation, wozu die vorliegende Studie beitragen soll.

4.7 Therapiegruppen

Es wurde eine optimale therapeutische Dosierungsangabe von Enoxaparin zur Verschlussprophylaxe bei arteriellen gefäßchirurgischen Eingriffen unter Berücksichtigung der Sicherheit und Effektivität gesucht. Um die verschiedenen Operationsarten / -techniken und deren erwartete Risiken zur Ausbildung einer Thrombose zu berücksichtigen sowie andererseits nicht im Überfluss zu antikoagulieren, erfolgte die Einteilung der Studienpatienten in drei Therapiegruppen.

Die Dosierung der Patienten wurde entsprechend der Formel (LD-Gruppe: 1 x tgl. 0,4 ml Enoxaparin s.c., MD-Gruppe: 2 x tgl. 0,005 ml Enoxaparin pro 1 kg KG s.c., HD-Gruppe: 2 x tgl. 0,008 ml Enoxaparin pro 1kg KG s.c.) unter Kenntnis des

Körpergewichtes errechnet. Aufgrund des erhaltenen Stufenschemas gab es einzelne Studienpatienten, die sich an der Grenze zur nächst höheren Dosierung befanden. Bei diesen konnten jedoch keine relevanten Veränderungen in Bezug auf die Zielparameter festgestellt werden. Die Dosierung musste so gewählt werden, dass sie in der Praxis umgesetzt werden kann. Ein stufenloses Schema ist nicht praktikabel, da die Abmessung manuell erfolgt und nur bis zu einer Nachkommastelle praktizierbar ist. Die Praxis zeigt auch, dass es selbst bei einer Nachkommastelle zu geringfügigen Schwankungen bezüglich der Dosierung kommt. Auch deswegen erscheinen weitere Zwischenstufen nicht sinnvoll.

Die Risikofaktoren zur Ausbildung einer Thrombose wurden bei der Gruppeneinteilung zwar berücksichtigt, eine feste Zuteilung aufgrund der Risikofaktoren unterblieb jedoch. Von größerer Bedeutung waren die Operationsart und der intraoperative Verlauf, weshalb letztlich der Operateur die endgültige Dosierung festlegte.

4.8 Gerinnungsmonitoring

Zu Beginn der klinischen Anwendung von NMH, vor beinahe 20 Jahren, wurde das Monitoring der NMH empfohlen, da sie UFH ersetzten sollten und dafür in jedem Fall eine laborchemische Überwachung vorgesehen war [15]. Durch die geringe Bindung der NMH an Plasmaproteine und die geringe Neutralisierung von NMH durch Heparin neutralisierende Proteine ist eine geringe Streubreite der NMH nach subkutaner Applikation belegt und ein Monitoring daher nur in definierten klinischen Situationen erforderlich [32]. Laut Bounameaux et al. ist die Kontrolle der Thrombozytenzahl unter einer NMH-Therapie die einzig indizierte laborchemische Überwachung, um frühzeitig eine HIT zu verhindern [15]. Bei schwangeren Frauen, unter- und übergewichtigen Patienten, Kleinkindern und Patienten mit reduzierter Nierenfunktion ist klinisch jedoch ein Monitoring indiziert, und solange noch keine offizielle Zulassung der NMH im perioperativen Management der arteriellen Gefäßchirurgie besteht, ist klinisch die Notwendigkeit einer laborchemischen Überwachung gesichert [15].

Es gibt zu wenige Daten über die routinemäßige Überwachung bei der Applikation von NMH, welche einen Benefit für Patienten aufzeigen. Bis jedoch eine optimierte Dosierungsangabe in den verschiedenen chirurgischen Teilgebieten standardisiert

ist, erscheint eine laborchemische Gerinnungskontrolle der NMH in Studien durchaus sinnvoll. So können die Empfehlungen vorangetrieben werden, um eine höhere Sicherheit und die bestmögliche Effektivität zu erreichen [15].

Da die aPTT weitestgehend von einer NMH-Therapie unbeeinflusst bleibt, erfolgt die laborchemische Überwachung durch die Anti-Faktor-Xa-Aktivität entweder unter Verwendung des chromogenen Substrattests oder dem koagulometrischen Heptest. Der Heptest wird jedoch, im Gegensatz zum chromogenen Substrattest, bei höheren Dosierungen zusätzlich der Anti-IIa-Aktivität gerecht [15]. Da dies aus klinischer Sicht vernünftig erscheint und demzufolge die Gerinnungsaktivität von Enoxaprin entsprechend besser repräsentiert, erfolgte während der Studie eine laborchemische Überwachung mittels des Heptestes [11, 15].

Die oben genannten Argumente begründen die Entscheidung, dass in der Phase der Dosierungsfindung eine Gerinnungskontrolle durchgeführt wurde. Die Gerinnungswerte aPTT und Quick wurden routinemäßig mitbestimmt. Aus Kostengründen wurde der Heptest nicht täglich durchgeführt.

Inwieweit der Anti-Xa-Plasmaspiegel Hinweise auf die Wirksamkeit oder auf die Komplikationen gibt, ist fraglich [15]. Einige Studien zeigten jedoch, dass weder eine Korrelation der anti-Xa-Plasmaspiegel mit der antithrombotischen Wirksamkeit noch mit dem Blutungsrisiko besteht [68]. Zum Beispiel zeigte sich in einer Untersuchung von J. Harenberg bei Patienten mit totalem Hüftersatz für Enoxaparin zwei und zwölf Stunden nach subkutaner Applikation von 40 mg ein höherer Anti-Xa-Plasmaspiegel als bei Tinzaparin. Bei den klinischen Effekten ließen sich jedoch keine Unterschiede finden [32].

Bei unsachgemäßer laborchemischer Überwachung können die Ergebnisse missgedeutet werden. Unterschiedliche Anti-IIa/Anti-Xa Aktivitätsquotienten der verschiedenen NMH und die schlechte Vergleichbarkeit zwischen den verfügbaren kommerziellen chromogenen Anti-Xa-Proben bei der Überwachung der NMH können irreführend sein [15].

Von enormer Wichtigkeit beim Monitoring der NMH ist die Beziehung von Applikationszeitpunkt und Blutentnahmezeitpunkt aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften. Um die Effektivität abgleichen zu können,

sollte die Blutabnahme bei zweimaliger Gabe pro Tag nach drei bis vier Stunden erfolgen und vier bis sechs Stunden nach einmaliger Gabe [15, 35].

In der vorliegenden Studie wurde in allen drei Gruppen fünf bis sechs Stunden nach der Enoxaparingabe venöses Blut zur Messung des Heptestes gewonnen. Das Zeitintervall wurde so gewählt, um im Klinikalltag sicherzugehen, dass die Blutprobe während der Plateauphase der antikoagulatorischen Aktivität von Enoxaparin abgenommen wurde. Es wurde davon ausgegangen, dass die Applikation nicht vor acht Uhr morgens stattfand und die Blutabnahme erst nach dreizehn Uhr. Es wurde auf ein bestmögliches Zeitmanagement seitens des ärztlichen und pflegerischen Personals im Rahmen des Klinikalltags geachtet.

Standardisierte Anti-Xa-Aktivitäten weisen bereits Schwankungen zwischen drei und fünf Stunden auf [51]. Mit einer Blutprobenabnahme von ungefähr sechs Stunden nach Applikation sollte sicher gegangen werden, dass diese Schwankungen berücksichtigt wurden.

4.9 Laborchemische Parameter

4.9.1 Heptestwerte

Aufgrund der unterschiedlichen Dosierung ist zu erwarten, dass die Heptestwerte der einzelnen Therapiegruppen unterschiedliche Mittelwerte erbringen. Entsprechend ergibt sich bei den der HD-Gruppe angehörenden Patienten den höchsten (420,7 %) und in der LD-Gruppe den niedrigsten Mittelwert (181,9 %). Die Patienten der LD-Gruppe bekamen eine niedrigere Enoxaparindosierung aufgrund ihres geringeren arteriellen Verschlussrisikos und um dem Blutungsrisiko gerecht zu werden. Die geringere Dosierung mit kleinerer Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität spiegelt sich demzufolge in weniger hohen Heptestwerten der LD-Gruppe gegenüber der MD- und HD-Gruppe wider.

In der LD-Gruppe ergab sich eine relative Schwankungsbreite von 52,1 %, in der MD-Gruppe von 66,7 % und in der HD-Gruppe von 71,5 %. Gerade in der MD- und HD-Gruppe sollten solche Schwankungen nach 2 - 3 Tagen nicht mehr auftreten, da ein Steady-State erreicht sein müsste [15, 35].

Die relativ hohen intra- und interindividuellen Schwankungsbreiten in den einzelnen Gruppen der vorliegenden Studie können nicht auf individuelle

Gegebenheiten zurückführt werden, da die Schwankungen bei mehreren Patienten auftraten. Somit müssen andere Faktoren diskutiert werden:

Die Anti-Xa-Aktivität erreicht ungefähr vier bis sechs Stunden nach der Applikation ihren Tagespeak, sodass zu diesem Zeitpunkt die höchsten Heptestwerte festgestellt werden können. Fällt die Blutabnahme nicht in den Zeitraum des Tagespeaks, werden folglich auch geringere Werte bestimmt. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Tagesschwankungen des Faktors X bestehen und dieser eventuell auch noch von weiteren Faktoren, wie zum Beispiel vom Rauchen, abhängig sein könnte [82, 88].

Die Applikationszeitpunkte und Abnahmezeitpunkte im Rahmen der Studie entsprechen nicht einem experimentellen Laborsetting, sondern waren im Ablauf des klinischen Alltags nicht sekundengenau und entsprachen somit nicht dem bestmöglichen Standard, wodurch Schwankungen auftreten können. Die genauen Abnahmezeitpunkte sind nachträglich nicht mehr präzise zu überprüfen, sondern nur der Eingang der Blutprobe im Labor. Auch die Applikationszeitpunkte von Enoxaparin lassen sich ex post nicht auf die Sekunde genau überprüfen und es muss davon ausgegangen werden, dass der vorgegebene Applikationszeitpunkt und der Entnahmezeitpunkt der Probe vom Personal bestmöglich eingehalten wurden.

Auch ein ungenaues Handling beim Aufarbeiten der Blutprobe im Labor kann auf die Heptestwerte Einfluss genommen haben. Der Heptest war und ist am Labor der Universitätsklinik Ulm kein Standardtest und wurde parallel zum Alltag ausgeführt. Er wurde als seltener Einzeltest von allen Assistenten durchgeführt. Somit muss leider davon ausgegangen werden, dass individuell anders und zum Teil ungenauer als durch Maschinen gearbeitet wurde und es folglich zu differierenden Heptestwerten kam. Laut Hersteller und Vertrieb ist dies eine bekannte und nicht seltene Messwerttoleranz [51]. Da der Heptest ausschließlich für die Studie angewandt wurde, gab es zudem noch keine bisherigen Erfahrungen mit diesem Test im Labor der Uniklinik Ulm.

Durch die Verwendung verschiedener Enoxaparinchargen, für die zuvor keine neue Standardkurve erstellt wurde, können zudem unterschiedliche Heptestwerte zustande kommen. Dies beruht auf Aktivitätsschwankungen bei der Herstellung

von Heparinen von plus/minus fünfzehn Prozent, insbesondere bedingt durch die Herstellung der Heparine aus Naturmaterialien [51]. Diesen Schwankungen kann Rechnung getragen werden, indem eine Ratio des Heptestes angegeben wird. Die Ratio erhält man, indem man den gefundenen Patientenwert durch einen Normalkurvenwert teilt [51]. Dies erfolgte auch in der vorliegenden Studie.

Die Food and Drug Administration in den USA wie auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland haben 2008, aufgrund von aufgetretenen Zweifeln an der Sicherheit von Heparinen durch Kontamination mit übersulfatiertem Heparin aus chinesischen Produktionsstätten, Rückrufe von Heparinen erwirkt. Diese Verunreinigungen waren bislang mit üblichen Testverfahren nicht detektiert worden. So sind die Hersteller seit dem 01.05.2008 dazu verpflichtet, eine spezifische Testung mittels magnetresonanzspektroskopischer Verfahren durchzuführen, welche Verunreinigungen sicher erkennen sollen [76]. Folglich ist zu überlegen, ob es durch eventuelle Verunreinigungen der Heparine zu Schwankungen des Heptestes kam.

Die oben genannten Faktoren könnten die Schwankungen der Heptestwerte dieser Studie erklären, wobei es perspektivisch wünschenswert ist, diese Störfaktoren zu reduzieren.

Sollten genügend detaillierte Dosierungsempfehlungen für bestimmte Indikationen zur Verfügung stehen und gesicherte evidenzbasierte Daten durch klinische Verlaufsuntersuchungen geschaffen sein, muss darüber nachgedacht werden, ob eine laborchemische Gerinnungskontrolle notwendig bleibt.

4.9.2 Hämoglobinwerte und Hämatokritwerte

Die Hämoglobinwerte fielen postoperativ signifikant. Sie sollten Hinweise auf eventuelle Blutungskomplikationen geben und dienten dazu, diese zu verifizieren [82].

Das Fallen der Hämoglobinwerte ist zu erklären durch den intraoperativen Blutverlust, den postoperativen Blutverlust über Drainagen und durch die zum Teil hochdosierte intravenöse Flüssigkeitsgabe, welche zur Blutverdünnung führt. Es ergaben sich im Verlauf der Studie keine erhöhten Hämoglobinwerte. Dies wäre möglich gewesen bei Patienten mit einer Lipidämie, Leukozytenwerten über

20.000/µl und Thrombozytenwerten über 700.000/µl [82]. Diese Störungen wären bei der präoperativen Messung erkannt worden und wurden somit ausgeschlossen.

Aufgrund des geringen Frauenanteils der vorliegenden Studie erfolgte keine Differenzierung der Blutwerte nach Geschlechtern und Referenzwerte für Frauen können vernachlässigt werden. Damit lagen alle Hämoglobinwerte präoperativ im Referenzbereich.

Im Vergleich der präoperativen Werte zu den Werten vor Entlassung zeigten die Hämatokritmittelwerte der einzelnen Studiengruppen einen signifikanten Abfall.

Gründe hierfür können intraoperative Blutverluste sowie intraoperative und postoperative Infusionsgaben sein. Des Weiteren normalisiert sich zwölf bis sechsunddreißig Stunden nach einem Blutverlust die Blutmenge wieder, da Flüssigkeit aus dem interstitiellen und intrazellulären Raum mobilisiert wird. Als Folge sinkt der Hämatokritwert und parallel mit ihm der Hämoglobinwert, wie oben beschrieben [82].

Es kann davon ausgegangen werden, dass der Hämoglobin- sowie Hämatokritabfall unabhängig von der Enoxaparintherapie sind.

4.9.3 Thrombozytenzahlen

Es wurde in allen Gruppen im Verlauf ein Anstieg der Thrombozytenzahl beobachtet. In der HD-Gruppe war dieser signifikant. Diese Zunahme der Thrombozytenmittelwerte ist durch die vermehrte Freisetzung der Thrombozyten aus dem Milzpool bei körperlicher Anstrengung und Stress, in diesem Fall durch den Operationsprozess, zu begründen [82]. Da dieser für die Studienpatienten der HD-Gruppe aufgrund von komplizierteren Operationen und schlechterem Gefäßzustand größer war, erklärt sich auch der in diesem Fall signifikante Anstieg. Ferner wird die Thrombozytopoese im Knochenmark durch peripheren Thrombozytenverlust, zum Beispiel durch Blutverlust oder durch ein septisches Geschehen, angeregt [82]. Nach großen Eingriffen ist eine, gewöhnlich in der zweiten postoperativen Woche auftretende, reaktive Thrombozytose zu berücksichtigen. Ein Nichtanstieg kann HIT II verdächtig sein [82]. Folglich ist die ansteigende Tendenz der Thrombozytenzahlen in der vorliegenden Studie als

normal zu betrachten. Ein Abfall der Thrombozytenzahl unter 50 % des Ausgangswertes, der auf eine HIT hinweisen würde, war bei keinem der Studienpatienten zu verzeichnen. Letztlich war das Studienkollektiv jedoch zu klein, um eine Aussage bezüglich der HIT äußern zu können, da eine HIT bei 1 - 10/1000 Patienten, die eine Therapie mit Enoxaparin erhalten, auftritt [10].

4.9.4 Kreatininwerte

Die Kreatininmittelwerte der drei Studiengruppen, welche sich im Verlauf nicht signifikant veränderten, lagen sämtlich im Referenzbereich zwischen 72 und 127 µmol/l. Einzig die Mittelwerte der HD-Gruppe zeigten einen leichten Anstieg von präoperativ 104,05 µmol/l auf 109,30 µmol/l vor Entlassung.

Da sich die HD-Gruppe aus eher multimorbiden Patienten zusammensetzt, ist hier in Einzelfällen eine schlechtere Nierenfunktion zu erwarten. Dies könnte mit einem schlechteren Gefäßstatus sowie dem durchschnittlich höheren Lebensalter dieser Patienten zusammenhängen. Andere Motive hierfür können zum Beispiel Exsikose, Nebenwirkungen der Narkose, andere Medikamente und genereller postoperativer Stress für den Körper gewesen sein [82].

Untersuchungen ergaben, dass bei fortschreitender Niereninsuffizienz ein kumulatives Verhalten von Enoxaparin entsteht und eine Dosisreduktion empfohlen ist. Bei leichter (Kreatininclearance 50 - 80 ml/min) bis mittlerer (Kreatininclearance 30 - 50 ml/min) Niereninsuffizienz wurde kein signifikanter Anstieg der pharmakokinetischen Parameter der Anti-Xa-Aktivität trotz erhöhter Anti-Xa-Eliminationshalbwertszeit verzeichnet [10, 20, 74]. Aufgrund der Gefahr der Akkumulation von Enoxaparin wurde bei den Patienten dieser Studie der Kreatininwert regelmäßig kontrolliert und Patienten mit einem Kreatininwert größer 200 µmol/l von vornhinein aus der Studie ausgeschlossen.

Eine Akkumulation von Enoxaparin aufgrund erhöhter Nierenwerte im Rahmen der Enoxaparingabe wurde nicht beobachtet. Dies hätte sich auch in sehr hohen HEP-Testwerten widerspiegeln müssen.

4.9.5 Quickwerte

Wie zu erwarten, haben sich die Quickwerte nicht signifikant verändert und lagen im Normalbereich zwischen 70 % und 130 %. Die Quickwerte der LD-Gruppe

lagen mit 97,3 % präoperativ und 99,6 % vor Entlassung höher als diejenigen der HD-Gruppe mit 90,6 % präoperativ und 91,3 % vor Entlassung. Begründbar ist dies durch die vermehrte Interaktion von Enoxaparin mit dem Faktor X, wobei die Interaktion bei höheren Dosen folglich stärker ausgeprägt ist als bei niedrigen [30].

Die geringe Veränderung der Quickwerte unter der Enoxaparingabe zeigen, dass die Messung des Quickwertes kein geeigneter laborchemischer Test für die Therapie mit Enoxaparin darstellt. Bei Akkumulation von Enoxaparin können geringe Veränderungen des Quickwertes über der Norm jedoch auftreten [30], was in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden konnte. Gleiches gilt für Gerinnungsentgleisung mit erniedrigten Quickwerten.

4.9.6 aPTT-Werte

Eine signifikante Veränderung der aPTT-Werte während der Studie konnte nicht festgestellt werden.

Die aPTT-Werte der LD-Gruppe mit 31,3 s präoperativ und 31,5 s vor Entlassung lagen niedriger als diejenigen der HD-Gruppe mit 36,65 s präoperativ und 37,5 s vor Entlassung. Bis auf kleinere Abweichungen lagen alle Mittelwerte im Referenzbereich zwischen 26 und 36 Sekunden. Diese Abweichungen sind durch eine geringe Beeinflussung von Enoxaparin auf die aPTT, vor allem bei hoher Dosierung, zu begründen. Dies kommt durch die relativ hohe Faktor II-Wirkung zustande, jedoch nicht in dem Maße, wie UFH auf die aPTT Einfluss nehmen würde.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass die aPTT relativ unspezifisch gegenüber NMH reagiert und somit nicht zur Überwachung von NMH geeignet ist [30, 35].

4.10 Komplikationen

4.10.1 Majorkomplikationen

Ein Verschluss der arteriellen Rekonstruktion wurde den Majorkomplikationen zugeordnet. Der postoperative Bypassverschluss gehört zu den häufigsten Komplikationen in der Gefäßchirurgie. Sofort- und Frühverschlüsse sind häufig Ursache operativ-technischer Fehler [43], wohingegen bei den Spätverschlüssen

die Intimahyperplasie und die Thrombogenität von Bedeutung sind [22]. Die in der Literatur beschriebenen Verschlussraten unterliegen großen Schwankungen und sind abhängig von der Lokalisation. Im aortoilikalen und femoralen Stromgebiet liegen die Frühverschlussraten zwischen 0,6 % und 11 %, während sie im kruralen Stromgebiet bei 20 % liegen [21].

Sowohl in der HD- als auch in der LD-Gruppe kam es jeweils zu einem Fall mit Majorkomplikation, die nachfolgend beurteilt werden.

Bei einer 71 Jahre alten, 67 kg schweren Probandin der LD-Gruppe bildete sich ein Thrombus im Bereich der distalen Carotis-TEA-Region nach Carotis-TEA und Patchplastik. Als intraoperative Besonderheit bot sich eine sehr hohe Carotisgabel und eine relativ schmächtige Arteria carotis interna, die jedoch einen guten Rückfluss zeigte. Im Laufe der ersten postoperativen Nacht fiel bei der Patientin neurologisch eine Mundastschwäche auf, die mutmaßlich durch das intraoperative Hakenhalten bedingt war. Es erfolgte eine MRT-Untersuchung, in welcher der Verdacht auf einen Thrombus im Operationsgebiet gestellt wurde. Auch duplexsonographisch war der Fluss verlangsamt, jedoch kein Verschluss feststellbar. Daraufhin wurde die Indikation zur Operation gestellt und eine Thrombektomie durchgeführt. Anschließend erfolgte die Therapie mit Enoxaparin in mittlerer Dosierung weiter. An Nebendiagnosen in diesem Fall war der Zustand nach Apoplex, Zustand nach Carotisstenteinlage, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Hypothyreose aufzulisten. In diesem Fall muss von einer Komplikation aufgrund des Risikoprofils der Patientin, der zusätzlichen Operation und der anatomischen Gegebenheit (zarte Arterie carotis interna) ausgegangen werden. Als sekundäre Prophylaxe bei einer Carotisoperation spielt laut den aktuellen S3-Leitlinien der Neurologie eine Acetylsalicylsäure-Gabe, bei symptomatischen Carotisstenosen, eine größere Rolle in der Carotischirurgie als NMH. Acetylsalicylsäure sollte vor, während und nach der Operation weitergegeben werden. Unter einer Heparintherapie kommt es bei Operationen am Hals sehr häufig zu größeren Blutungen [8].

Es handelte sich hierbei letztlich um eine operationsbedingte Komplikation.

In der HD-Gruppe zeigte sich aufgrund postoperativer Doppler-Verschlussdruckmessung ein Verschluss des linken Beckenstentanteils mit

Kollaterisierung über die A. iliaca interna-Äste bei einem 76-jährigen, 92 kg schweren Studienpatienten nach stentgestützter Aneurysmaausschaltung mittels Y-Stenteinlage, worauf eine Thrombektomie erfolgte. Intraoperativ, unter Durchleuchtung, fand sich als Ursache für den Verschluss des linken Stentschenkels ein Abknicken desselben. Es erfolgte eine Thrombektomie mit PTA und Stenteinlage. Anschließend fand eine Weiterbehandlung mit Enoxaparin statt. Die Dopplerverschlussdrücke waren danach systemisch. An Nebendiagnosen waren bei diesem Patienten eine arterielle Hypertonie, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, kompensierte Herzinsuffizienz, leichte Mitralklappeninsuffizienz und eine mittelschwere Trikuspidalklappeninsuffizienz zu nennen. Letztendlich war der Verschluss mechanisch bedingt und nicht die Ursache einer unzureichenden Antikoagulation. Des Weiteren müssen auch die Herzerkrankungen in Betracht gezogen werden, wodurch es zu Strömungs- und Druckveränderungen in den arteriellen Gefäßen kommen kann und bei einer Engstelle beziehungsweise einem Knick des Stents eine arterielle Thrombose leichter entstehen kann.

Bei diesem Patienten handelte es sich um einen Gefäßverschluss aufgrund technischer Probleme und ist nicht mit der Enoxaparintherapie assoziiert.

4.10.2 Minorkomplikationen

Nicht revisionsbedürftige Blutungen wurden als Minorkomplikationen gewertet. Das individuelle Blutungsrisiko eines Patienten hängt sowohl von patientenspezifischen Faktoren ab, zum Beispiel von angeborenen oder erworbenen Hämostasestörungen, früheren perioperativen Blutungen, der Einnahme von Aspirin oder nichtsteroidalen Antirheumatika als auch von der Art des Eingriffs, zum Beispiel der Komplexität des Operationssitus, der Möglichkeiten der Blutstillung, der Dringlichkeit des Eingriffs und der Erfahrung des Operateurs [13]. Weiter können Blutungen durch Thrombozytopenie, Faktorenmangel, Hepatopathie, Erkrankungen der Niere, erhöhte Blutungsneigung, Hypertonus oder Mangelernährung verursacht sein[55].

Die Nachblutung im Rahmen gefäßchirurgischer Eingriffe gehört zu den akuten postoperativen Komplikationen und variiert zwischen 0,5 - 2,7 %. Die höchste Blutungshäufigkeit ist nach Eingriffen an den Carotiden beschrieben [75]. Die hier

vorliegenden Ergebnisse sind mit den in der Literatur veröffentlichen Daten vergleichbar, denn bei über 50 % der Nachblutungen handelt es sich in der Gefäßchirurgie um technisch bedingte Fehler [40].

Sowohl in der HD- als auch in der LD-Gruppe kam es jeweils zu einer Nachblutung, die nachfolgend bewertet werden.

Postoperativ kam es zu einer Nachblutung im Bereich der Venenentnahmenstelle nach einer Femoralisgabel-TEA, Profunda und A. femorlis communis-/A. femoralis superficialis-Patchplastik mit reserved V. saphena magna vom rechten Bein und einer PTA der proximalen A. femoralis superficialis-Stenose in der LD Gruppe. Der Patient war 49 Jahre alt und wog 100 kg. Es folgte eine längere Liegezeit der Redondrainage. Der Hämoglobinwert des Patienten fiel nicht unter 10,1 g/dl. Die Thrombozyten fielen bei einem Ausgangswert von 176 Giga/l auf 127 Giga/l bei einem Referenzbereich von 150 - 450 Giga/l. Dieser Abfall ist zu gering, um als Ursache der Blutung angesehen zu werden. Weitere Laborwerte waren unauffällig. Aufgrund des Blutverlustes wurde dem Patienten intravenös mehr Volumen gegeben, was zu einer Blutverdünnung führte und ursächlich für das geringe Abfallen des Hämoglobinwertes und der Thrombozytenzahl gewesen sein mag.

Da der Patient niederdosiert Enoxaparin erhielt, kann eine Überdosierung ausgeschlossen werden. Eine noch niedrigere Enoxaparindosierung wäre, aufgrund der Effektivität hinsichtlich des individuellen Thromboserisikos, nicht empfehlenswert gewesen.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die Nachblutung im Bereich der Venenentnahmestelle und nicht im Bereich des arteriellen Operationsgebiets vorgefallen ist. Die Blutung ist am ehesten durch ein unzureichende Blutstillung zu erklären.

Die Nachblutung bei diesem Patienten stand nicht im Zusammenhang mit der Enoxaparintherapie, sondern war am ehesten Ursache eines technischen Problems.

Auch Wundheilungsstörungen wurde als Minokomplikation angesehen. Zu den Störfaktoren der Wundheilung zählen unter anderem der Ernährungszustand, Stoffwechselstörungen, Lebensalter, Hormonstatus, Pharmaka,

Durchblutungsstörungen, morphologische Wundlokalisation, Schnittführung und Operationstechnik [58]. In bis zu 20 % ist nach gefäßchirurgischen Eingriffen in der Leiste mit postoperativen Wundheilungsstörungen zu rechnen, die eine Gefahr der Protheseninfektion birgt. Insbesondere die inguinalen Zugangswege mit deren Nähe zur kontaminierten Analregion und den netzartig verlaufenden subkutanen Lymphgefäße beeinträchtigen die Wundheilung [22].

Bei einem 83-jährigen, 76 kg schweren Studienpatienten kam es postopertiv, nach einer Stentverlängerung in Leistenhöhe, zu einer Wundheilungsstörung im Bereich der linken Leiste bei Zustand nach einer Stentverlängerung und Zustand nach Oberschenkelamputation. Der Patient war der LD-Therapiegruppe zugeordnet. Als Nebendiagnosen waren hier COPD, kompensierte Niereninsuffizienz und Zustand nach zweimaliger Ausschaltung eines Bauchaortenaneurysmas aufzulisten. Es erfolgte eine Wundrevision mit Spülung, sowie die Einlage einer Redon-Drainage. Der weitere Verlauf war zunächst unauffällig. Der Patient entwickelte eine schwere Sepsis mit Nachweis von gramnegativen Erregern. In der Blutkultur wurden Enterokokken festgestellt. Die einliegenden Katheter wurden daraufhin entfernt, die Wunde auf Station eröffnet und mehrfach eine Coldex-Versiegelung vorgenommen. Schließlich folgte eine Sekundärnaht mit Drainageneinlage.

In diesem Fall ist davon auszugehen, dass die Wundheilungsstörung auf dem Boden allgemeiner Kontamination, Immunschwäche, Lebensalter, schlechter Durchblutung beziehungsweise des Rezidiveingriffs entstanden war und in keiner Beziehung zur Enoxaparintherapie stand. Ferner dürfte der inguinale Zugangsweg eine Rolle gespielt haben.

In die Kategorie der Minorkomplikationen fielen auch die Wundhämatome. Wundhämatome sind keine Seltenheit in der Gefäßchirurgie [40]. Durch eine eventuelle Lageveränderung der Drainage kann es zu Hämatomen kommen. Des Weiteren sind Wundhämatome abhängig vom Operationsort und dessen Durchblutung. Weitere Ursachen von Blutungen können, neben Thrombozytopenie, Faktorenmangel und Hepatopathie, iatrogener Genese und Untergewichtigkeit sein.

In der MD-Therapiegruppe kam es zu zwei Wundhämatomen, die folgend bewertet werden.

Bei einem der Patienten handelte es sich um einen 72-jährigen, 76 kg schweren Mann. Bei ihm sind als Risikofaktoren Dyslipoproteinämie und Nikotinabusus sowie als Nebendiagnosen eine Stenose der Arteria carotis interna beidseits und Zustand nach Dissektion der Arteria vertebralis zu nennen. Das Wundhämatom nach Profundapatchplastik wurde konservativ behandelt. Ob das Wundhämatom mit der Operationstechnik, einer zu frühen Mobilisation, einer zu hohen intraoperativen Heparingabe oder der postoperativen Enoxaparingabe in Verbindung steht, ist ungeklärt. Jedoch war das Wundhämatom am ehesten auf die Operationstechnik zurückzuführen. Die Laborwerte waren unauffällig.

Ein weiteres Wundhämatom, nach einem PII Bypass, entwickelte sich bei einem 56-jährigen, 94 kg schweren Patienten. Auch bei ihm sind einige Nebendiagnosen wie Zustand nach stentgestützter Aneurysmaausschaltung infrarenal, Aneurysma der Arteria iliaca communis rechts und der Femoralisgabel rechts, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und eine arterielle Hypertonie bekannt. Das Wundhämatom wurde konservativ behandelt. In diesem Fall war ein Risiko durch die Adipositas und mehrere Voroperationen gegeben.

Letztlich standen die Wundhämatome nicht in einem zwingenden Kontext mit der Enoxaparingabe.

4.11 Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enoxaparin wurde in dieser Studie anhand der fehlenden Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen, wie Blutungszwischenfällen, Thrombozytopenien, Apoplex, thrombotischen Ereignissen, und des Bedarfs einer Revision dargestellt.

In der Studienpopulation ist von zwei Gefäßverschlüssen (3,0 %) mit nachfolgender Revision sowie von zwei Wundhämatomen (3,0 %) und einer Wundheilungsstörungen (1,5 %) zu berichten. Des Weiteren hat eine kleinere Blutung (1,5 %) ohne relevanten Hämoglobinabfall im Bereich der Venenentnahmestelle stattgefunden. Die Ergebnisse liegen unterhalb der in der Literatur angegeben Komplikationsrate für Nachblutungen von 0,5 - 2,7 % in der Gefäßchirurgie [22, 75]. Wundheilungsstörungen kommen vor allem häufiger bei Diabetikern vor und sind keine Seltenheit. Auch Wundhämatome sind keine Seltenheit und meist auf einen technischen Fehler zurückzuführen [22].

Aufgrund des Fehlens schwerwiegender Komplikationen im Studienkollektiv der vorliegenden Studie wird es für sinnvoll erachtet, die oben genannte Dosierungsempfehlung in einer weiteren, größeren Studienpopulation zu untersuchen. Wie bereits diskutiert, stehen die aufgetretenen Komplikationen zudem nicht in Relation mit der Enoxaparintherapie, sondern basieren auf technischen Problemen.

4.12 Krankenhausverweildauer und Kosten

Die längsten Krankenhausverweildauern hatten im Mittel die Patienten der HD-Gruppe. Dies ist durch die größere operative Belastung der Eingriffe erklärbar. Ferner beeinflussen die kumulativen Nebendiagnosen die Verweildauer, was sich auch in der DRG-Systematik widerspiegelt. Studien (Tabelle 17) haben gezeigt, dass die Liegezeit bei Patienten, die NMH erhalten, kürzer ist als bei Patienten, die UFH bekommen. Dadurch können Kosten gespart werden. Alleine durch die fehlende Notwendigkeit einer laborchemischen Überwachung der NMH werden Kosten gesenkt. Zudem sind keine Infusionspumpen, Infusionssysteme oder Venenverweilkanülen für eine Therapie mit NMH erforderlich, was Anschaffungskosten senkt und sekundäre Komplikationen verhindert. Die Krankenhausaufenthaltsdauer der vorliegenden Studie ist jedoch aufgrund von länderunterschiedlichen Krankenhausstrukturen, Bräuchen und Sitten nicht mit den Studienergebnissen von Hingorani et al. und Paromo et al. vergleichbar.

Paromo et al. beschreiben die täglichen Kosten für eine Behandlung mit UFH in Höhe von ungefähr 150 Euro und für eine Behandlung mit Enoxaparin in Höhe von ungefähr 70 Euro [66]. Dies veranschaulicht, dass unter einer Therapie mit NMH die Kosten pro Patient und Tag gesenkt werden können, wobei eine Kostensenkung im Gesundheitssystem in der heutigen Zeit eine große Rolle spielt.

5 Zusammenfassung

Über die optimalen Strategien der Antikoagulation während und nach einem gefäßchirurgischen Eingriff wird in Expertenkreisen derzeit noch diskutiert und beraten. In jüngster Zeit tat sich in Bezug auf die perioperative Gabe von Acetylsalicylsäure ein Paradigmenwechsel auf, da Studien zur Dosierungsempfehlung für die Anwendung der niedermolekularen Heparine im perioperativen Bereich fehlen. Acetylsalicylsäure soll nicht mehr, wie früher üblich, präoperativ abgesetzt, sondern kontinuierlich weitergegeben werden. Hierdurch kann das Risiko einer Stentthrombose bei nicht endothelialisierten Stents gesenkt werden.

Es bestehen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Dosierungsempfehlungen für niedermolekulare Heparine im perioperativen Management bei Rekonstruktionen der arteriellen Gefäßstrohmbahn. Die Therapie variiert je nach Art der Operation, der Art des Implantates sowie der klinischen Gesamtsituation des Patienten.

Aus den erheblichen Unterschieden in der Anwendung der perioperativen Thromboseprophylaxe bei arteriellen gefäßchirurgischen Operationen ist abzuleiten, dass dringend ein Bedarf an einer optimalen Dosisfindung besteht.

Da die verschiedenen Gruppen der Heparine jedoch in vielen Eigenschaften differieren, muss man sich die Frage stellen, inwieweit sich die unterschiedlichen Eigenschaften auf das perioperative Ergebnis nach arteriellen Gefäßrekonstruktionen auswirken. Die Probleme und Nachteile von unfraktioniertem Heparin, vor allem die intra- und interindividuellen Schwankungen der Bioverfügbarkeit und die daraus resultierenden therapeutischen Lücke sowie die multiplen Laborkontrollen werden durch den Einsatz von niedermolekularen Heparinen weitestgehend vermieden. Sie erscheinen auch im Rahmen der Thromboseprophylaxe arterieller Gefäßoperationen interessant. Die Sicherheit und Effektivität von Enoxaparin in der perioperativen Anwendung zur Thromboseprophylaxe bei arteriellen gefäßchirurgischen Interventionen ist bereits in anderen Studien gezeigt worden. Dies führte dazu, eine Studie zur Findung der optimalen Dosierung von Enoxaparin im perioperativen Management arterieller Rekonstruktionen zu konzipieren.

Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Enoxaparin in drei unterschiedlichen, gewichtsadaptierten und therapeutischen Dosierungen, trotz kumulativer Risikofaktoren und medizinischer Vorgeschichten der 66 Studienpatienten, zu keiner schwerwiegenden Komplikation, wie zum Beispiel zu einer schwerwiegenden Blutung, einer heparininduzierten Thrombozytopenie oder sogar zum Tod des Patienten führte. Es ist von zwei revisionsbedürftigen Gefäßverschlüssen zu berichten, wobei diese nicht auf die Enoxaparintherapie zurückzuführen und durch eine technische Ursache erklärbar sind.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurde eine sichere Dosierungsempfehlung für die Antikoagulation mit Enoxaparin in der perioperativen Phase bei gefäßchirurgischen Rekonstruktionen in der arteriellen Strohmbahn gefunden.
Im Rahmen der Dosierungsfindung wird ein laborchemisches Monitoring mittels Heptest für sinnvoll erachtet, der, sobald eine optimale Dosierung in den Leitlinien veröffentlicht wird, nicht mehr erforderlich ist.

Um den Ablauf der Therapie mit Enoxaparin zu vereinfachen sowie Zeit und Kosten zu sparen, sind verschiedene Abläufe vorstellbar. So könnte man zum Beispiel jedem Patienten nach einem festgelegten Zeitintervall die erste postoperative Dosis nach der intraoperativen Heparingabe applizieren, ohne eine vorherige Bestimmung der partiellen Thrombinzeit.

Ferner ist zu überlegen, ob man in nachfolgenden Studien für jede Gruppe zusätzlich eine Vergleichspopulation erstellt, die eine dezent differenzierte Dosierung erhält, um die Dosierung, wenn möglich, noch weiter zu optimieren.

Aufgrund der bewiesenen Sicherheit erhielt die Gesamtheit der Studienpatienten intraoperativ unfraktioniertes Heparin. Sobald eine optimale Dosierung für Enoxaparin im perioperativen Management arterieller, gefäßchirurgischer Operationen gefunden ist, kann in einem weiteren Schritt eine optimale intraoperative Therapie mit Enoxaprin erforscht werden.

Breitere Anwendungen und größere Fallzahlen in Multicenterstudien sind in Planung.

6 Literaturverzeichnis

1. Aktories, Förstermann, Hofmann. *Pharmakologie der Hämostase. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Elsevier, München, 10. Auflage, 2009. S. 534ff..
2. Ao PY, Hawthorne WJ, Vicaretti M, Fletcher JP. *Development of intimal hyperplasia in six different vascular prostheses.* European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2000, 20: 241-249.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie*. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-075_S1_Zerebrale_Ischaemie_Primaer-_und_Sekundarpraevention_10-2008_10-2013.pdf. Letztes Update: 10/2008.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie*. http://www.awmf-online.de. Letztes Update: 27.10.2009.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3-Leitlinien der chronischen KHK und der Herzinsuffizienz*. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/053-014i.htm. Letztes Update: 10/2009.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Prävention, Standards und zukünftige Entwicklungen in den medizinischen Spezialgebieten*. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Die_AWMF/Service/Gesamtarchiv/Memorandum_Praevention_/AWMF-Memorandum_1995.pdf. Letztes Update: 29.08.1996.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Interdisziplinäre S2-Leitlinie.* Phlebologie, 2005, 34: 41-58.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. *S2-Leitlinien zur medikamentösen Therapie nach gefäßchirurgischen Operationen und endovaskulären Interventionen*. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-030_S2_Medikamentoese_Therapie_nach_gefaesschirurgischen_Operationen_und_endovaskulaeren_Interventionen_08-2008_09-2010.pdf. Letztes Update: 10/2010.
9. Assadian A, Senekowitsch C, Eidher U, Hagmüller GW, Knöbl P. *Antithrombotic Strategies in Vascular Surgery: Evidence and Practice.* European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2005, 29: 516-521.
10. Aventis. *Fachinformation Clexane multidose 100mg/ml*. S.
11. Bara L, Mardiguian J, Samama M. *In vitro effect on Heptest of low molecular weight heparin fractions an preperations with various anti-IIa an anti-Xa activities.* Thrombosis Research, 1990, 57: 585-592.
12. Bauer A, Mall K. *Hämostase, Thrombose und Embolie: Historische Konzepte zur Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung.* Hämostaseologie, 1995, 15: 92-99.

13. Bauersachs RM, Schellond S, Haas S, Gogarten W, Riess H, Omran H. *Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen.* Deutsches Ärzteblatt, 2007, 104: A-1237/ B-1101/ C-1053.
14. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. *The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro.* Thrombosis and Haemostasis, 1998, 80: 413-417.
15. Bounameaux H, de Moerloose P. *"Is laoratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessery? No.".* Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2004, 2: 551-554.
16. Brieger D, Dawes J. *Characterisation of persistent anti-Xa activity following administration of the low-molecular- weight heparin enoxaparin sodium (Clexane).* Thrombosis and Haemostasis, 1994, 72: 275-280.
17. Brophy DF, Martin EJ, Best AM, Gehr TWB, Carr E. *Antifactor Xa activity correlates to thrombin generation time, platelet contracile force and clot elastic moduls following ex vivo enoxaparin exposure in patients with and without renal dysfunction.* Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2004, 2: 1299-1304.
18. Bundesamt für Statistik. http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerung.psml. Letztes Update: 2011.
19. Burchadi H, Larsen R, Marx G, Schölmerisch J, Kuhlen R. *Hämostase und Hämotherpapie. In: Die Intensivmedizin*. Springer, Heidelberg, 11. Auflage, 2009. S. 301-320.
20. Darius H, Hster K, Sandernik GJ, Paar WD. *Antithrombotische Therapie mit niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz.* Journal of Cardiology, 2004, 11: 313-316.
21. Debus E, Daum H, Wintzer C, Diener H, Schulenburg BM. *Perioperative Prophylaxe nach arterieller Revaskularisation.* Gefäßchirurgie, 2006, 11: 334-340.
22. Diener H, Larena-Avellaneda A, Debus ES. *Postoperative Komplikationen in der Gefäßchirurgie.* Der Chirurg, 2009, 80: 814-826.
23. Eckstein HH. *Gefäßchirurgie, Skript zur Vorlesung SS 2008, TU München*. http://www.gchir.med.tum.de/lehre/vorlesungsskript_gefaesschirurgie.pdf. Letztes Update: 2008.
24. Encke A, Haas S, Krauspe R, Riess H, Stürmer KM. *Stationäre und ambulante Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie und der perioperativen Medizin, Chirurgie.* Phlebologie, 2003, 32: 164-169.
25. Europäisches Bundesamt. *Eurostat Jahrbuch der Regionen 2009*. Eurostat, Online als PDF-Version, http://www.eds-destatis.de/de/publications/detail.php?th=&k=1&dok=1353&f=a, Auflage, 2009. S. 102.
26. Fachinformation Pathrombin**SL (2010).
27. Fachinformation Thromborel® S (2010).
28. Fareed J, Leong WL, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Walenga J, Wahi R, Bick RL. *Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations.* Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2004, 30: 703-713.
29. Gesundheitsamt Landeshauptstadt Düsseldorf. *Gesundheitsbericht 2008*. http://www.duesseldorf.de/gesundheit/bericht/monitoring_2008.pdf. Letztes Update: 2008.

30. Haas S, Haas P. *Heparin. In: Niedemolekulare Heparine - Die Anwendung in Klinik und Praxis*. ZETT-Verlag, Steinen, 2. Auflage, 1999. S. 38ff.
31. Hammerstingl C, Schlang G, Bernhardt P, Schmidt H, Omran H. *Einsetztbarkeit niedermolekularer Heparine bei der Umstellung einer oralen Antikoagulation vor Interventionen mit erhöhtem Blutungsrisiko: Das Bonn-Register- Erfahrungen mit 200 Patienten.* Kardiologie, 2004, 93, Supplementum 3: 281-283.
32. Harenberg J. *Monitoring des Einsatzes von niedermolekularem Heparin: Indikationen und Möglichkeiten.* Vascular Care, 2002, 1: 28-31.
33. Harenberg J. *Thrombosetherapie.* Medizinische Klinik, 2003, 98: 439-498.
34. Harenberg J, Jörg I, Fenyvesi T, Ney D, Bauer K, Spannagel U. *Therapie der venösen Thromboembolie. In: Thrombose und Antikoagulation*. Thieme, Stuttgart, New York, 2. Auflage, 2003. S. 65ff..
35. Harenberg J. *Is laboratory monitoring of low-molecular-weight-heparin therapy necessery? Yes.* Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2004, 2: 547-550.
36. Harenberg J, Fenyvesi T. *Heparine, Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren.* Hämostaseologie, 2004, 4: 261-278.
37. Heeger EF. *Zur Geschichte der Blutstillung im Altertum und Mittelalter.* Wiener klinische Wochenzeitschrift, 19101006-1008,1079-1080.
38. Hennes N, Sandmann W, Torsello G, Kniemeyer HW, Grabitz K. *Infection of a vascular prosthesis - a retrospective analysis of 99 cases.* Chirurg, 1996, 67: 37-43.
39. HEP-Test Laboratories. *Arbeitsanleitung Hep-Test, Inc. St. Louis, USA.*
40. Hepp W, Kogel H. *Postoperative Komplikationen in der Gefäßchirurgie. In: Gefäßchirurgie*. Urban und Fischer, München, 2. Auflage, 2007. S. 709ff..
41. Hiller E. *Umstellung von oralen Antikoagulantien auf Heparin.* Arzneimittletherapie, Sonderdruck, 2004, 22: 46-51.
42. Hingorani A, Gramse C, Asher E. *Anticoagulation with enoxaparin versus intravenous unfractinated heparin in postoperative vascular surgery.* Journal of Vascular Surgery, 2002, 36: 341-345.
43. Hirner A, Weise K. *Gefäßchirurgie. In: Chirurgie*. Thieme, Stuttgart, 2. Auflage, 2008. S. 710ff..
44. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. *Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin, Mechanisms of Action, Pharmakokinetics, Dosing, Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety.* Chest, 1998, 114: 489-510.
45. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Jonathan LH, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. *Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety.* Chest, 2001, 119: 64-94.
46. Hirsh J, Raschke R. *Heparin and Low- Molecular- Weight- Heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* Chest, 2004, 126: 188-203.
47. Horlocker TT, Heit JA. *Biochemistry, Perioperative Prophylaxis Regimens.* Anaesthesia Analgesia, 1997, 85: 874-885.
48. Hyers T, Agnelli G, Hull RD, Morris A, Samama M, Tapson V, Weg G. *Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease.* Chest, 2001, 119: 176-193.

49. Jeffrey S. *Prevail: Enoxaparin Bests Heparin for VTE Prophylaxis Poststroke.* Lancet, 2007, 369: 1347-1355.
50. Junge B, Nagel M. *Das Rauchverhalten in Deutschland.* Gesundheitswesen, 1999, 61, Sonderheft 2: 121-125.
51. Kappes U. *2009 persönliche Mitteilung.*
52. Karow T, Lang-Roth R. *Antikoagulantien. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Karow, Pulheim, 16. Auflage, 2009. S. 159ff..
53. Klumpp S. *Niedermolekulare Heparine. Chemische und pharmakologische Charakteristika einer neuen Substanzgruppe zur postoperativen Thromboseprophylaxe.* Pharmazie in unserer Zeit, 2006, 21: 37-41.
54. Kühnl A, Jauch KW, Kopp R. *Mechanismen der arteriellen Reststenose und Therapieansätze zur Prävention.* Gefäßchirurgie, 2006, 11: 347-355.
55. Kußmann J, Koller M, Heinke T, Rothmund M. *Die Bedeutung der präoperativen Gerinnungsanalytik für die Einschätzung des Blutungsrisikos in der Allgemeinchirurgie.* Der Chirurg, 1997, 68: 684-688.
56. Larena-Avellaneda A, Franke S. *Die Intimahyperplasie-Bedeutung für den Gefäßchirurgen und therapeutische Möglichkeiten.* Gefäßchirurgie, 2004, 2: 89-95.
57. Liesenfeld A, Fessler J. *Orale Antikoagulation Indikationen, Risiken und Fallstricke.* Der Allgemeinarzt, 2009, 18: 14-19.
58. Lippert H. *Störfaktoren der Wundheilung. In: Wundatlas*. Thieme, Stuttgart, 2. Auflage, 2006. S. 34ff..
59. Löffler G. *Thrombozyten und Blutgerinnung. In: Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. Springer, Heidelberg, 5 Auflage, 2003. S. 558-567.
60. Logason K, Bergqvist D. *Low Molecular Heparin (Enoxaparin) versus Dextran in the Prevention of Early Occlusion Following Arterial Bypass Surgery Distal to the Goin.* European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2001, 21: 261-265.
61. Maddineni J, Walenga JM, Jeske WP, Hoppensteadt DA, Fareed J, Wahi R, Bick RL. *Product individuality of commercially available low-molecular-weight heparins and their generic versions: therapeutic implications.* Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2006, 12: 267-276.
62. Makin AJ, Silverman SH, Lip GY. *ABC of antithrombotik therapy: Antithrombotic therapy in peripher vascular desease.* British Journal of medicine, 2002, 325: 1101-1104.
63. Marsan BU, Curl GR, Pillai L, Gutierrez IZ, Ricotta JJ. *The thrombosed prosthetic graft is a risk for infection of an adjacent graft.* American Journal of Surgery, 1996, 172: 175-177.
64. Montalescot G, Polle V, Collet JP, Leprince P, Bellanger A, Gandjbakhch I, Thomas D. *Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement.* Circulation, 2000, 101: 1083-1086.
65. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. *Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa.* Jama, 2006, 295: 293-298.
66. Paramo JC, Sendzischew H, Sivina M. *Comparison of the Use of Enoxaparinn Versus Unfractionated Heparin in Patients Undergoing Lower Extremity Revascularization.* Vascular and Endovascular Surgery, 2002, 36: 199-205.

67. Paramo JC, Sendzischew H, Sivina U *Letters to the Editor: Regarding "Anticoagulation with enoxaparin versus intravenous unfarctionated heparin in posoperative vascular surgery patients".* Journal of Vascular Surgery, 2003, 37: 700-701.
68. Pötzsch B, Madlener K. *Das Hämostasesystem. In: Gerinnungskonsil, Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen*. Thime, Stuttgart, 1. Auflage, 2002. S. 212ff.
69. Pschyrembel W. *Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter, 261. Auflage, 2007. S. 1402.
70. Rosén S, Casoni MC. *Heparin therapy and monitoring: a role for the chromogenic antifactor Xa assay.* American Clinical Laboratory, 2001, 20: 35-38.
71. Rote Liste. *Arzneimittelinformationen für Deutschland*. www.rote-liste.de. Letztes Update: 2011.
72. Sachs M. *Die Methoden der Blutstillung in ihrer historischen Entwicklung.* Hämostaseologie, 200, 2: 83-89.
73. Samama CM, Gigou F and IIIP for the Enoxart-Study Group. *Low-Molecular-Weight Heparin versus Unfractionated Heparin in emorodistal Reconstructive Surgery: A Multicenter Open Randomized Study.* Annals of Vascular Surgery, 1995, 9: 45-53.
74. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment.* Thrombosis Research, 2002, 105: 225-231.
75. Schelzig H, Orend KH, Sunder-Plassmann L. *Intensivmedizin aus Sicht des Gefäßchirurgen.* Der Chirurg, 2006, 77: 666-673.
76. Schenk JF, Stephan B, Kusma M, Groß J, Eichler H. *Orthopädische Patienten mit bzw. ohne Thrombiphilie.* Der Orthopäde, 2009, 38: 835-842.
77. Schuster B. *Monitoring von Antikoagulantien der sekundären Hämostase.* Hämostaseologie, 2009, 29: 268-273.
78. Schweizer E. *Die neue Deklaration niedermolekularer Heparine im DAB 10/Ph.Eur.* Krankenhauspharmazie, 1997, 18: 7-10.
79. Shauhenessy SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J. *The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria.* Blood, 1995, 86: 1368-1373.
80. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF, on behalf of the PREVAIL Investigators. *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.* The Lancet, 2007, 369: 1347-1355.
81. Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley J, Roberts RD, Roberts M. *Costs and Clinical Outcomes Associated With Low-Molecular-Weight Heparin versus Unfractionated Heparin for Perioperative Bridging in Patints Receiving Long-term Oral Anticoagulant Therapy.* Chest, 2004, 125: 1642-1650.
82. Thomas C, Falk S, Gebert G, Mitrou PS, Stutte HJ. *Hämostase und Fibrinolyse. In: Grundlagen der klinischen Medizin, Band 9(11), Blut und Lymphsystem*. Schattauer, Stuttgart, New York, 2. Auflage, 1994. S. 29ff..
83. Thomas L. *Hämorrhagische Diathesen, Hämostase, TPZ und PTT. In: Labor und Diagnose*. Th-Books, Frankfurt/Main Auflage, 2005. S. 588-620.

84. Universitätklinikum Ulm. *Klinische Chemie*. http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis.html. Letztes Update: 13.01.2011.
85. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. *Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism.* ACP Journal Club, 2004, 142: 71.
86. Walther A, Böttiger BW. *Die akute Lungenembolie.* Anaesthesist, 2002, 51: 427-445.
87. Weitz JI. *Low-molecular-weight Heparins.* The New England Journal of Medicine, 1997, 10: 688-698.
88. Wenzel E, Mörsdorf S, Taborski U. *Anwendung von Phenprocoumon in der Thromboseprophylaxe.* Deutsches Ärzteblatt, 1998, 95: 11.
89. Wermuth N, Sreit R. *Prinzip des statistischen Signifikanztests. In: Einführung in statistische Analysen*. Springer, Heidelberg, 1. Auflage, 2007. S. 192ff..
90. Zotz RB. *Impact of thrombophilic risk factors in patients with arterial thromboses.* Hamostaseologie, 2008, 28: 120-129.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verschiedene niedermolekulare Heparine und deren Herstellungsmethoden aus unfraktioniertem Heparin 9

Tabelle 2: Pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften von verschiedenen niedermolekularen Heparinen 10

Tabelle 3: Derzeit auf dem Markt zugelassene niedermolekulare Heparine 10

Tabelle 4: Dosierungsschema von Enoxaparin für die Studienpatienten der Middle- (n=22) und High-Dose-Gruppe (n=20), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 23

Tabelle 5: Demographische Daten der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 27

Tabelle 6: Risikofaktoren der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 28

Tabelle 7: Operationsregimes der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 29

Tabelle 8: Hämoglobinwerte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 30

Tabelle 9: Hämatokritwerte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 30

Tabelle 10: Thrombozytenzahlen der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 31

Tabelle 11: Kreatininwerte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 31

Tabelle 12: Quickwerte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 32

Tabelle 13: aPTT-Werte der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 32

Tabelle 14: Majorkomplikationen der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 36

Tabelle 15: Minorkomplikationen der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 37

Tabelle 16: Mittelwert und Standardabweichung der Krankenhausaufenthaltstage der Studienpatienten (n=66), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006) 38

Tabelle 17: Studien: Therapie mit Enoxaparin versus Therapie mit unfraktioniertem Heparin bei gefäßchirurgischen Eingriffen 43

Tabelle 18: Debus et al.: Angaben von gefäßchirurgischen Einrichtungen in Deutschland zur präoperativen Antikoagulation am Morgen vor der Operation (2006) 45

Tabelle 19: Debus et al.: Angaben von gefäßchirurgischen Einrichtungen in Deutschland zu Beginn der postoperativen Heparinisierung (2006) 46

Tabelle 20: Debus et al.: Angaben von gefäßchirurgischen Einrichtungen in Deutschland zur Dosierung der postoperativen Heparinisierung (2006) 46

Tabelle 21: Thromboserisiken bei verschiedenen arteriellen Gefäßrekonstruktionen 49

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chemische Formel von Enoxaparin..... 12

Abbildung 2: Studienablauf der vorliegenden Studie: Übersicht der Enoxaparingabe und der Heptest-Abnahme..... 24

Abbildung 3: Heptestwerte der Studienpatienten der Low-Dose-Gruppe (n=24), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006).... 33

Abbildung 4: Heptestwerte der Studienpatienten der Middle-Dose-Gruppe (n=22), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006).... 34

Abbildung 5: Heptestwerte der Studienpatienten der High-Dose-Gruppe (n=24), bei denen ein elektiver Eingriff im peripheren arteriellen Gefäßsystem in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde (2004 bis 2006).... 35

9 Danksagung

Für die liebevolle Unterstützung im Laufe meines Studiums und der erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich meinen Eltern, Dr. med. Ch. Lipponer und Dr. med. H. Lipponer, meinen recht herzlichen Dank aussprechen.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. H. Schelzig und dem Betreuer dieser Arbeit, Dr. med. G. Lang, für die sehr gute Zusammenarbeit und Hilfe bedanken.

Danke an alle Mitarbeiter des Universitätsklinikums Ulm für die freundliche Unterstützung und Hilfe.

10 Curriculum vitae

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.