

Medizinische Fakultät der Martin- Luther-Universität Halle-Wittenberg

***D-Dimer-Plasmaspiegel und Thromboembolie-Risiko nach Operationen
an intrakraniellen Tumoren unter intraoperativer Anwendung einer
intermittierenden pneumatischen Kompression der Beine***

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Grit Schenk

geboren am 07.04.1991 in Dresden

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. J. Prell
Leitender Oberarzt der Klinik für Neurochirurgie
Universitätsklinik für Halle(Saale)

Gutachter: Prof. C. Strauss
Prof. O. Ganslandt, Stuttgart

06.04.2021

11.11.2021

Gewidmet meinen Eltern und Geschwistern

Referat

Hintergrund und Ziele: Venöse Thromboembolie (VTE) umfasst die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenarterienembolie (LAE). Die postoperative Inzidenz von TVT ist bei neurochirurgischen Patienten mit bis zu 50% beschrieben. Die meisten TVT sind asymptomatisch und somit schwer zu diagnostizieren. Die Operationszeit ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer VTE, was die Vermutung nahelegen lässt, dass die VTE intraoperativ entsteht. Das Ziel dieser Studie ist es zu zeigen, dass die alleinige intraoperative Anwendung der intermittierenden pneumatischen Kompression (IPK) der Beine die VTE-Rate reduziert.

Methoden: 108 Patienten, welche elektiv an einem intrakraniellen Prozess über eine Kraniotomie operiert wurden, wurden in eine prospektive, monozentrische, randomisierte Studie eingeschlossen. Die Kontrollgruppe erhielt medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) während und nach der Operation. Die Versuchsgruppe erhielt zusätzlich zu den MTPS während der Narkose die IPK-Manschetten. Ab dem ersten postoperativen Tag erfolgte die Gabe von 4000IE Clexane® einmal täglich. Die Diagnose einer TVT erfolgte mittels Farbduplex-Sonographie. Zusätzlich wurde der D-Dimer Plasmalevel am 3. postoperativen Tag bei jedem Patienten ermittelt.

Ergebnisse: Die intraoperative IPK führte zu einer signifikanten Reduktion der VTE-Rate ($p=0,029$). In der logistischen Regressionsanalyse war der Einfluss der IPK auf die Inzidenz der VTE nicht signifikant ($p=0,069$). Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied identifiziert werden, wenn die Beine einzeln betrachtet wurden ($p<0,01$). Die Operationsdauer korreliert, nach logistischer Regressionsanalyse, mit der VTE-Inzidenz ($p<0,01$), jede Stunde erhöht das Risiko um den Faktor 1,56. Die Differenz des mittleren D-Dimer-Plasmalevels zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe war hoch signifikant ($p<0,01$). Zwischen Patienten mit und ohne Thrombosenachweis zeigte sich ebenfalls ein hoch signifikanter Unterschied des D-Dimer-Plasmalevels ($p<0,01$).

Schlussfolgerung: Die intraoperative Anwendung der IPK senkt signifikant die VTE-Inzidenz. Sie ist eine nebenwirkungsarme effiziente Methode zur Thromboseprophylaxe. Eine multizentrische Folgestudie sollte angeschlossen werden, um die Ergebnisse zu verifizieren.

Schenk, Grit: D-Dimer-Plasmaspiegel und Thromboembolie-Risiko nach Operationen an intrakraniellen Tumoren unter intraoperativer Anwendung einer intermittierenden pneumatischen Kompression der Beine
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 44 Seiten, 2021

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
2 ZIELSTELLUNG	5
3 MATERIAL UND METHODEN	6
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	6
3.2 RANDOMISIERUNG.....	8
3.3 STUDIENPROTOKOLL.....	8
3.4 LABORWERTE.....	10
3.5 FARBDUPLEX-SONOGRAPHIEN.....	10
3.5.1 <i>Ablauf der Untersuchung</i>	11
3.5.2 <i>Diagnose von Thrombosen</i>	12
3.6 DATENERFASSUNG	12
3.7 AUSWERTUNG	13
4. ERGEBNISSE	14
4.1 STUDIENGRUPPEN.....	14
4.1.1 <i>Versuchsgruppe</i>	15
4.1.2 <i>Kontrollgruppe</i>	15
4.2 IPK-MANSCHETTEN	16
4.3 VTE-INZIDENZEN.....	18
4.4 OP-ZEITEN.....	20
4.5 D-DIMER-PLASMALEVEL	21
5 DISKUSSION.....	23
5.1 EINFLUSS DER IPK.....	23
5.2 VTE-INZIDENZ	24
5.3 D-DIMERE.....	26
5.4 LIMITATIONEN.....	27
6 SCHLUSSFOLGERUNG UND PERSPEKTIVEN	28
7 ZUSAMMENFASSUNG	30
8 LITERATURVERZEICHNIS	31
9 THESEN	36
10 ANLAGEN	37

Verzeichnis der Abkürzungen

IPK	intermittierende pneumatische Kompression
VTE	venöse Thromboembolie
TVT	tiefe Venenthrombose
NNT	Number needed to treat
LAE	Lungenarterienembolie
NMH/LMWH	niedermolekulares Heparin/ low molecular weight heparine
BMI	Body- Mass-Index
MTPS	medizinischer Thromboseprophylaxestumpf
S	Standardabweichung

1 Einleitung

Jeder operative Eingriff birgt die Gefahr von Komplikationen. Eine häufige und mitunter folgenschwere Komplikation ist die venöse Thromboembolie (VTE), welche die tiefe Venenthrombose (TVT) sowie die Lungenarterienembolie (LAE) umfasst.

Spätestens seit 1846 sind die Risiken zur Entstehung einer VTE durch die Postulierung Virchows bekannt (Morris et al. 2006). Virchow beschrieb 3 Faktoren, auf denen die Entstehung einer VTE basiert (Virchow Trias):

1. die Stase
2. die Hyperkoagulabilität
3. die Endothelverletzung (Morris et al. 2006)

Bei der tiefen Venenthrombose handelt es sich um eine Ansammlung thrombotischen Materials (Thrombus) in einer Vene, welches diese teilweise bis vollständig verschließen kann. Gelangt dieser Thrombus, oder Teile dessen in den Blutkreislauf, wird er über das rechte Herz in die Lungenstrombahn transportiert. In den sich verjüngenden Gefäßen der Lungenstrombahn, kann sich der Thrombus festsetzen und somit die weitere Perfusion des betroffenen Lungenabschnittes verhindern- eine Lungenarterienembolie. In 90% der Fälle ist eine TVT der Beine die Ursache für eine LAE (Danish et al. 2004).

In der Neurochirurgie liegt die Inzidenz für eine VTE bei 2-50% (Auguste et al. 2004). In der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Halle/Saale wurde eine Inzidenz von 42,6% (Prell et al. 2013) erhoben. In 1,5-5% der Fälle einer TVT entsteht eine Lungenarterienembolie, welche eine Mortalitätsrate von 9-50% aufweist (Auguste et al. 2004), und somit eine lebensbedrohliche Komplikation für den Patienten darstellt. 7,5% der kraniotomierten Patienten erleiden eine symptomatische (Browd et al. 2004; Chan et al. 1999; White et al. 2003; Prell et al. 2013), bis zu 50% eine asymptomatische TVT (Prell et al. 2013; Danish et al. 2004). Stein et al. zeigte, dass 1/3 der Patienten mit einer TVT eine asymptomatische Lungenarterienembolie erleidet (Stein et al. 2010).

Im Vergleich zu anderen chirurgischen Disziplinen sind neurochirurgische Patienten einem höheren Risiko ausgesetzt eine TVT zu erleiden (Danish et al. 2004; Algattas et al. 2018; Dickinson et al. 1998). Ursache ist mitunter die verlängerte venöse Stase durch Immobilität, während der meist langen Operationen (Auguste et al. 2004). Weitere Risikofaktoren sind

präoperativ bestehende Paresen der unteren Extremität und die verzögerte Mobilisierung des Patienten im Krankenhaus (Danish et al. 2004). Durch Paresen und fehlende Mobilität wird die Muskelpumpe, die wesentlich für den Transport des Blutes Richtung Herz verantwortlich ist, nicht oder nur unzureichend aktiviert und es kommt zur Stase (Calnan et al. 1970).

Aufgrund der hohen Inzidenzrate und des erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko beschäftigen sich viele Studiengruppen mit der Frage nach der besten Thromboseprophylaxe bei neurochirurgischen Patienten (Agnelli et al. 1998; Rachinger et al. 2011; Danish et al. 2004; Dickinson et al. 1998; Auguste et al. 2004; Browd et al. 2004; Orken et al. 2009).

Algattas et al. zeigten, dass die Senkung der VTE-Rate die Lebensqualität bei Patienten mit Gliomen erheblich steigerte (Algattas et al. 2018). Da die meisten Thrombosen asymptomatisch verlaufen (Chan et al. 1999; Prell et al. 2013), und die Prognose von der schnellen Diagnose abhängig ist (Lippi et al. 2001), wurde durch Prell et al. ein Cut-off-Wert für D-Dimere zur Vorhersage einer Thrombose ermittelt (Prell et al. 2013). Der Standard-Grenzwert für D-Dimere von 0,5mg/l findet lediglich im ambulanten Sektor Anwendung, da sie als Biomarker der Fibrinolyse im Rahmen der Wundheilung nach Operationen den Grenzwert erhöhen ohne, dass eine VTE vorliegt (Prell et al. 2013). Desweiteren konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Operationsdauer ein Risikofaktor für die VTE-Entstehung ist (Prell et al. 2013; Frisius et al. 2015). Dies lässt vermuten, dass die VTE intraoperativ entsteht (Prell et al. 2013) und die Prophylaxe vor allem intraoperativ notwendig wäre (Frisius et al. 2015). Kakkos et al. zeigte, dass eine kombinierte Prophylaxe aus mechanischen und medikamentösen Methoden, aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen, die VTE-Rate effektiver senkte (Kakkos et al. 2009).

Der Einsatz einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe wird aufgrund der Blutungsgefahr sehr unterschiedlich gehandhabt (Sjavik et al. 2016; Danish et al. 2004; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2015; Agnelli et al. 1998; Browd et al. 2004; Danish et al. 2004). Meist erfolgt eine medikamentöse Prophylaxe erst 24h nach der Operation (Danish et al. 2004; Browd et al. 2004). In der aktuellen S3-Leitlinie wird aufgrund des erhöhten Risikos bei neurochirurgischen Patienten empfohlen, eine mechanische Prophylaxe durchzuführen, ohne dabei eine Methode zu präferieren (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2015). Eine postoperative medikamentöse Prophylaxe kann nach Abwägung des Blutungsrisikos gegenüber des Nutzens zusätzlich eingesetzt werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2015). Agnelli et al. zeigten, dass

Enoxaparin in Kombination mit medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen (MTPS) eine effektivere Prophylaxe darstellt als die alleinige Anwendung der medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfe, ohne ein erhöhtes Blutungsrisiko nachzuweisen (Agnelli et al. 1998). Die prophylaktische Anwendung von Niedermolekularen Heparinen ab dem 1. postoperativen Tag senkt das Thromboserisiko um 28,9%, und das Lungenarterienembolierisiko um 40,2% (Scheller et al. 2014). Sjavik et al zeigte, dass der präoperative Einsatz von LMWH keine statistisch signifikante Senkung der VTE-Rate bringt (Sjavik et al. 2016). Daher erscheint eine Ausweitung der Prophylaxe auf den Zeitraum der Operation lediglich mechanisch als sinnvoll.

Die trotz des postoperativen Einsatzes von Niedermolekularem Heparin in Kombination mit medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen (MTPS) hohen Inzidenzraten (Prell et al. 2013) zeigen weiteren Handlungsbedarf in der Prophylaxe. Aufgrund des Blutungsrisikos unterliegt die medikamentöse Prophylaxe jedoch einigen Begrenzungen (Kurtoglu et al. 2004), sodass eine Ausweitung der mechanischen Prophylaxe sinnvoll erscheint.

Die IPK wird bereits seit mehr als 30 Jahren in der Medizin eingesetzt (Sadaghianloo und Dardik 2016) und reduziert das VTE Risiko im Vergleich zu keiner Prophylaxe um 60% (Urbankova et al. 2005). Sie greift in allen 3 Bereichen der Virchow-Trias ein (Comerota et al. 1992). Die Kompression, vor allem die sequentielle Kompression, erhöht den Blutfluss und senkt somit die Stase (Haddad et al. 2001), des Weiteren wird durch den systemischen fibrinolytischen Effekt die Hyperkoagulabilität modifiziert (Comerota et al. 1992). Comerota et al. zeigten weiterhin, dass die IPK nachweislich den Durchmesser der Unterschenkelvenen senkt und somit endotheliale Schäden reduziert werden können (Comerota et al. 1992). Frisius et al zeigte, dass eine intra-und postoperative Anwendung der IPK eine relative Risikoreduktion von 64,6% erbringt (Frisius et al. 2015). Während die IPK-Anwendung einer hohen Compliance des Patienten und medizinischen Personales unterliegt (Silbersack et al. 2004), scheint eine reine intraoperative Nutzung der IPK weniger complianceabhängig zu sein.

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien und Reviews zum Thema der Thromboseprophylaxe (Algattas et al. 2018; Browd et al. 2004; Danish et al. 2004), jedoch nur wenige mit Nutzung der IPK, und noch weniger mit hoher Evidenz (Kakkos et al. 2016). Kakkos et al. zeigten, dass die Kombinierte Nutzung von IPK und medikamentöser Prophylaxe das VTE-Risiko zu reduzieren scheint, jedoch sind dazu durchgeführte Studien nur von mittlerer Qualität (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) (Kakkos et al. 2016). Der Verlust an Evidenz kam vor allem durch Bias und fehlende Genauigkeit in den

Studiendesigns zustande, was weitere Studien zur Steigerung des Evidenzgrades der kombinierten Thromboseprophylaxe notwendig macht (Kakkos et al. 2016; Danish et al. 2004).

Da die VTE ein nicht unerheblicher Risikofaktor nach neurochirurgischen Operationen ist (Smith et al. 2015; Smith et al. 2004; Heesen et al. 1997; Agnelli et al. 1998), welche mit erheblichen Mortalitäts- und Morbiditätsraten einhergeht (Agnelli et al. 1998) und die medikamentöse Behandlung bei neurochirurgischen Patienten einigen Limitationen unterliegt (Kurtoglu et al. 2004), müssen weitere präventive Maßnahmen zur Senkung der VTE-Inzidenz gefunden werden.

Insbesondere unter dem Aspekt der intraoperativen Entstehung der VTE (Prell et al. 2013), muss eine Ausweitung der intraoperativen, mechanischen Prophylaxe untersucht werden, da es hierzu bisher keine Studien gibt.

2 Zielstellung

In dieser Arbeit soll aufgezeigt werden, ob die alleinige intraoperative Nutzung der IPK zusätzlich zu dem perioperativem Einsatz von MTPS und dem postoperativen Einsatz von LMWH die Inzidenz der VTE in neurochirurgisch operierten Patienten senken kann. Zusätzlich soll das postoperative Verhalten des D-Dimer-Plasmaspiegels beobachtet und wenn möglich ein Cut-off-Wert für neurochirurgisch trepanierte Patienten mit intraoperativ angewendeter IPK gefunden werden. Hierbei handelt es sich um ein Sekundäres Ziel der Studie.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum vom 14.03.2013 bis zum 20.04.2015 wurde an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Halle/Saale eine prospektive randomisierte klinische Studie durchgeführt. Das positive Votum des Ethikkomitees zu dieser Studie lag am 26.09.2012 vor (2012-84). Die Förderung erfolgte im Rahmen des Wilhelm-Roux-Programmes, FKZ 26/02.

Eine Registrierung im deutschen Register für klinische Studien erfolgte unter dem Kennzeichen DRKS00011783.

Unter Verwendung eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Testes mit einem Signifikanzniveau von 5%, einer Power von 80% und auf Grundlage einer Inzidenz für VTE's in einer vergleichbaren Patientengruppe von 42,6% (Prell et.al 2013), sowie einer Risikoreduktion von 63-66% für peri-und postoperative Anwendung einer IPK (Urbankova et al. 2005) aus der Literatur wurde eine Fallzahlschätzung durchgeführt, die einen Stichprobenumfang von 108 Patienten ergab.

Dem Stichprobenumfang entsprechend wurden 108 Patienten nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war eine elektive Operation an einem intrakraniellen Prozess über eine Trepanation.

Ausschlusskriterien waren:

- Patientenalter < 18 Jahre
- Schwangerschaft
- Perioperative Gabe von Blutprodukten
- bekannte Normabweichung im Gerinnungsstatus
- präoperativ erhöhte Infektparameter
- Revisionseingriff im Verlauf
- bekannte Lebererkrankung
- präoperativ bestehende Beinvenenthrombose oder Thrombophlebitis
- Patienten mit dekompensierter Herz- oder Niereninsuffizienz, Erysipel, schwerer nicht eingestellter Hypertonie, akuten Weichteilläsion der Beine, Neuropathie und okkludierenden Prozessen im Lymphabstrombereich

14 Patienten wurden im Verlauf ausgeschlossen. Gründe waren: unvollständige Diagnostik (10x); interventionelles Verfahren statt Operation (1x), Revisionseingriff (1x), Tod (1x), verspätete Anlage der IPK-Manschetten (1x).

Von den 94 verbleibenden Patienten waren 52 weiblich und 42 männlich. Das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre ($\pm 13,8$). Der jüngste Patient war 21, der älteste 83 Jahre alt. Es zeigte sich ein durchschnittlicher BMI von $26,7\text{kg/m}^2$.

Die über eine Trepanation versorgten intrakraniellen Prozesse lagen zu 59,6% supra- und zu 40,4% infratentoriell. Abbildung 1 zeigt einen Überblick über die histopathologischen Ergebnisse: 26,6% der Pathologien zeigten Gliome WHO Grad II-IV, Meningeome wurden in 20,2% und Metastasen in 5,3% gesehen, Vestibularisschwannome traten in 38,3% auf. Die restlichen Patienten wurden an Kavernome ($n=2$), inzidentellen Aneurysmen ($n=3$) aneurysmatischen Knochenzysten ($n=1$) und Trigeminusneuralgien ($n=2$) operativ versorgt.

Die mittlere Operationsdauer betrug 273,7min mit einer Spanne von 68 bis 620min ($s=103\text{min}$).

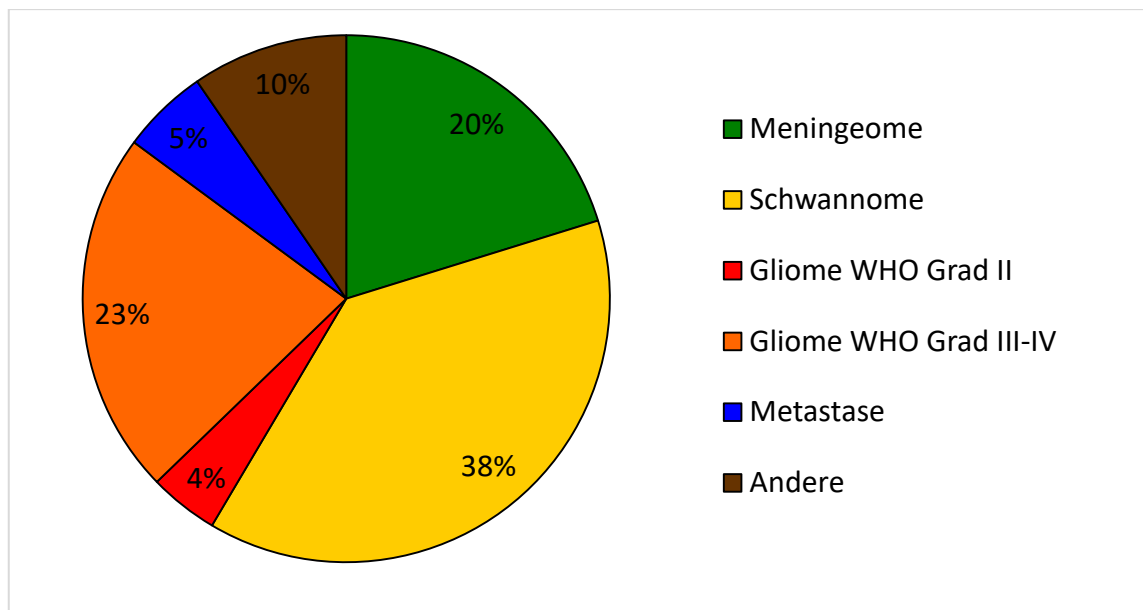


Abbildung 1: Verteilung der histopathologischen Befunde im gesamten Patientenkollektiv (Andere umfasst: Kavernome ($n=3$), inzidentellen Aneurysmen ($n=3$) aneurysmatischen Knochenzysten ($n=1$) und Trigeminusneuralgien ($n=2$))

3.2 Randomisierung

Jeder Patient, der die Einschlusskriterien erfüllte, erhielt eine ausführliche Aufklärung (siehe Anlagen) über Ziele, Methoden, Ablauf und Risiken der Studie. Nach schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgte der Einschluss in die Studie. Die Randomisierung wurde durch das externe Koordinierungszentrum für klinische Studien Halle (KKS) durchgeführt und über ein Fax-Formular kommuniziert (siehe Anlagen).

3.3 Studienprotokoll

Nach Einschluss und Randomisierung der Patienten erhielt jeder Patient präoperativ eine Blutentnahme zur Bestimmung des D-Dimer-Plasmaspiegels und der Entzündungswerte, sowie eine Farbduplex-Sonographie der Beinvenen zum Ausschluss einer bereits bestehenden Thrombose.

Im Rahmen der Operationsvorbereitung auf Station wurden jedem Patienten medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe angelegt. Die Patienten, die der Gruppe mit IPK-Anwendung zugelost wurden, erhielten während der chirurgischen Lagerungsmaßnahmen die IPK- Manschetten. Die doppelwandigen, mehrkammerigen Unterschenkelmanschetten, wurden jeweils durch geschultes Personal angelegt und an den Luftpulsgenerator (Kendall SCD 700 [Firma COVIDIEN Deutschland GmbH]) angeschlossen. Im Standard-Modus wurden die Manschetten automatisch intermittierend sequentiell mit einem Maximaldruck von 45mmHg aufgepumpt. Mit Beendigung der Narkose erfolgten die Abschaltung des Systems und die Entfernung der Manschetten.

Ab dem ersten postoperativen Tag erhielt jeder Patient einmal täglich subkutan 4000 IE Enoxaparin-Natrium (Clexane®). Am dritten postoperativen Tag erfolgte eine weitere Blutentnahme zur Bestimmung des D-Dimer-Plasmaspiegels. Eine weitere Farbduplex-Sonographie der unteren Extremität zur Detektion einer Thrombose erfolgte zwischen dem 1. und 6. postoperativen Tag.

Alle Farbduplex-Sonographien, sowohl prä- als auch postoperativ, wurden durch denselben unabhängigen, verblindeten Untersucher mit DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)-Stufe-3-Zertifizierung für vaskulären Ultraschall durchgeführt.

Bei der Diagnose einer Thrombose erfolgte die Behandlung mittels Kompressionstherapie und Steigerung der Clexanedosis in den therapeutischen Bereich. Die

Dosissteigerung erfolgte bei jedem Patienten individuell nach Risikoeinschätzung und Gewichtsadaptation, teilweise auch mit Zwischenstufen im zeitlichen Verlauf.

Bei klinischem Verdacht auf eine Lungenarterienembolie erfolgte eine A. pulmonalis-CT-Angiografie mit Kontrastmittel. Als Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer LAE wurden gewertet:

- Tachypnoe und/oder Dyspnoe
- Tachykardie
- Thoraxschmerzen
- Beklemmungsgefühl, Angst
- Synkope
- Schweißausbruch
- hämodynamische Instabilität (Herold 2012; Moussa und Mohamed 2016)

Die medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfe wurden zwischen dem 5. und 7. postoperativen Tag entfernt. Die Applikation von Clexane wurde bei Patienten ohne Thrombose mit der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt beendet.

Für jeden Patienten wurden Geschlecht, Alter, Schnitt-Naht- und Narkosezeit, histologische Diagnose, Befunde der Farbduplex-Sonografien und Laborwerte erfasst. Des Weiteren wurden postoperative Nachblutungen (Nachweis mittels nativem cCT) und LAE (Nachweis mit A. pulmonalis-CT-Angiographie) registriert.

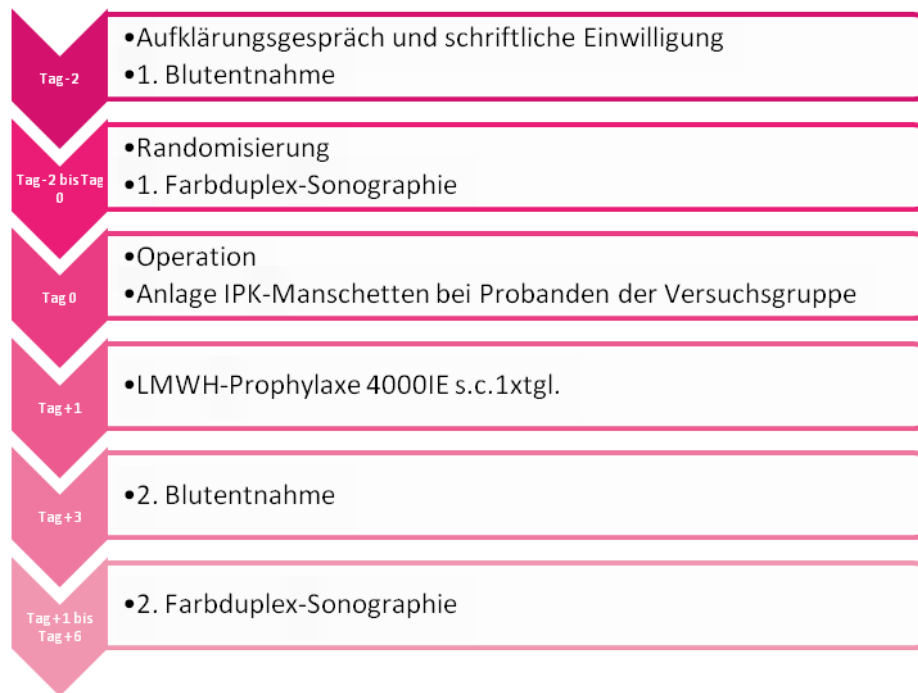


Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Studie

3.4 Laborwerte

Präoperativ wurden bei jedem Patienten der D-Dimer-Plasmaspiegel, ein Gerinnungsstatus sowie das CRP bestimmt. Am 3. postoperativen Tag erfolgte eine weitere Blutentnahme zur Bestimmung des D-Dimer Plasmaspiegels. Der D-Dimer-Plasmaspiegel wurde mit dem Siemens INNOVANCE™ D-Dimer Test gemessen. Zusätzliche Laborwerte wurden im Kontext der Studie nicht ermittelt.

3.5 Farbduplex-Sonographien

Die Sonographie ist die bildgebende Methode der Wahl in der TVT- Diagnostik (Gillet et al. 2007; Danish et al. 2004). Dabei ist diese Methode nicht invasiv und hat für die Diagnose proximaler TVT eine Sensitivität und Spezifität >97% (Perrier et al. 1999). Des Weiteren ist die Farbduplexsonographie häufig schneller verfügbar als andere Methoden (Danish et al. 2004). Da die Interpretation der Sonographie stark untersucherabhängig ist (Danish et al. 2004), und ein hohes Maß an Fertigkeiten verlangt, wurden alle Sonographien durch die Leiterin des Schwerpunktbereichs Angiologie des Universitätsklinikums Halle, Frau Prof. Dr. B. M. Taute (Referenzdiagnostikerin mit DEGUM-Stufe-3-Zertifizierung für vaskulären Ultraschall)

durchgeführt, die in Bezug auf die Studiengruppenzuteilung der Patienten verblindet war. Sonographien erfolgten pro Patient jeweils einmal prä- und postoperativ.

Die Untersuchung erfolgte am liegenden Patienten für jedes Bein einzeln mit dem Gerät von Sonoline Antares (Siemens Sector Healthcare, Erlangen).

3.5.1 Ablauf der Untersuchung

- Anamneseerhebung in Bezug auf bekannte Gefäßleiden, stattgehabte VTE, „Thromboseneigung“ in der Familie, angiologische Operationen/Interventionen und postoperative Beinschmerzen
- Klinische Untersuchung mit Umfangsmessung, Test auf Wadendruckschmerz, Hinweis auf Hautveränderungen
- Aufsuchen der V. femoralis communis in der Leiste und Darstellung im Querschnitt sowie der Einmündung der V. saphena magna
- Darstellung der V. femoralis communis im Längsschnitt und Ableitung im Hinblick auf das Vorliegen eines atemmodulierten Flusses knapp unterhalb der V. saphena magna Einmündung
- Prüfung von a-Sounds zur Erfassung tiefvenöser Abstrombehinderungen durch distale Kompression
- Darstellung des Zusammenflusses von V. femoralis superficialis und V. profunda femoris im Längs- und Querschnitt
- Kompressionen am Oberschenkel von proximal nach distal mit Beobachtung des Flusses
- Darstellung der V. poplitea
- Spektrumableitung der distalen V. poplitea und Kompression des Ober- und Unterschenkels mit Beurteilung von a- und s-Sounds
- Von medial ausgehendes Aufsuchen der Unterschenkelvenen (Vv. tibiales posteriores, Vv. fibulares) und Kompression von proximal nach distal mit Darstellung des Blutflusses
- Darstellung der Muskelvenen des M. gastrocnemius und M. soleus von medial und lateral, Kompressionssonographie

3.5.2 Diagnose von Thrombosen

Die Diagnose einer VTE wurde durch direkten Thrombusnachweis gestellt. Als direkter Thrombusnachweis gelten die unvollständige Komprimierbarkeit eines Gefäßes, sowie der fehlende Blutfluss in einem Gefäß. Diese Kriterien können gemeinsam oder einzeln auftreten.

Es erfolgte eine Einteilung der Thrombosen in:

- symptomatische (bei klinischen Symptomen, z.B. Druckschmerzhaftigkeit der Waden)
- nicht symptomatische (komplettes Fehlen von klinischen Symptomen)

sowie in

- proximale (Thrombus auf Höhe oder proximal der Poplitealtrifurkation)
- distale (Thrombus unterhalb der Poplitealtrifurkation) Thrombosen.

Besonders die Unterteilung in distale und proximale TVT hat einen prognostischen Stellenwert, da proximale TVT's in 40-50% und distale TVT's lediglich in 1% der Fälle zu einer LAE führen (Danish et al. 2004). Die proximale TVT ist häufiger mit chronischen Stadien und Folgen vergesellschaftet, die distale TVT hingegen stellt meist eher einen folgenlosen, vorübergehenden Zustand dar (Galanaud et al. 2010).

3.6 Datenerfassung

Zur Datenerfassung wurde eine Datenbank mit Microsoft Access 2010 erstellt. Diese Datenbank bestand aus 2 Tabellen und einer Eingabemaske. Die Konsistenz der Daten wurde durch eine Identifikationsnummer für jeden Patienten gewährleistet, was eine pseudonymisierte Auswertung ermöglichte.

ID:	<input type="text" value="109"/>	Befund Sono1:	OP-Datum:	<input type="text" value="02.05.2014"/>	
IPK	<input type="checkbox"/> Sono1 <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="text" value="Familien- und
Eigenanamnese
Thrombose?"/>	OP-Dauer (Schnitt-Naht)	<input type="text" value="472"/>	
Ausschluss	<input type="checkbox"/> Sono2 <input checked="" type="checkbox"/>		Beatmungszeit insg:	<input type="text" value="508"/>	
Thrombose	<input checked="" type="checkbox"/> Embolie <input type="checkbox"/>	Befund Sono2:	CRP präOP:	<input type="text" value="1,2"/>	
Nachname:	<input type="text" value="Mustermann"/>	<input type="text" value="symptome?
Thrombose ja/nein
Art der Thrombose
distal/proximal"/>	D-Dimer präOP:	<input type="text" value="0,17"/>	
Vorname:	<input type="text" value="Max"/>		D-Dimer1 postOP:	<input type="text" value="1,78"/>	
Geburtsdatum:	<input type="text" value="01.01.1919"/>	malignes Grundleiden	<input type="checkbox"/>	D-Dimer 3 postOP:	<input type="text" value="2,56"/>
Aufnahmedatum:	<input type="text" value="01.05.2014"/>	ICD-10:	<input type="text" value="D32.0"/>		
Entlassungsdatum:	<input type="text" value="11.05.2014"/>				
Geschlecht:	<input type="text" value="männlich"/>				
BMI:	<input type="text" value="26"/>				

Abbildung 3: Screenshot der Eingabemaske eines fiktiven Probanden

3.7 Auswertung

Zur Auswertung wurden die Daten aus Microsoft Access 2010 zuerst in Microsoft Excel 2010 importiert und anschließend in das IBM SPSS Statistics 23™ eingepflegt. Die Patienten wurden nach Gruppenzugehörigkeit gegenübergestellt. Dabei galten jene, bei denen sich in der postoperativen Farbduplex- Sonographie ein Thrombusnachweis der unteren Extremität ergab, als erkrankt. Folgende statistischen Auswertungen fanden Anwendung:

- Mittelwert, Median, Standardabweichung
- Kreuztabellen
- Vierfelder-Tafel
- Fisher-Test
- logistische Regression
- t-Test
- Chi-Quadrat

Das Signifikanzniveau wurde mit 5% (Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ signifikant) bzw. 1% (Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,01$ hoch signifikant) festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Studiengruppen

Von dem nach Ausschluss verbleibenden 94 Patienten wurden 41 Patienten in die Versuchsgruppe mit intraoperativer IPK-Anwendung und 53 in die Kontrollgruppe mit Standard-Versorgung eingeschlossen. Tabelle 1 zeigt die Eigenschaften der Patienten der beiden Studiengruppen.

Tabelle 1: Patientendaten beider Studiengruppen

	IPK	Kontrolle	p-Wert
Patientenzahl	41	53	
Alter in Jahren	54,2 (\pm 10,9)	55,8 (\pm 15)	0,69
Männlich: weiblich (%weiblich)	17:24 (58,5)	25:28 (52,8)	0,29
BMI	26,36 (\pm 4,6)	26,94 (\pm 5,12)	0,57
OP-Dauer (min)	255 (\pm 73)	288 (\pm 121)	0,11
Histopathologie			
Meningeom	10/41	9/53	0,334
Schwannom	15/41	21/53	0,768
Gliom WHO Grad III-IV	9/41	12/53	0,909
Gliom WHO Grad II	1/41	3/53	0,343
Metastase	2/41	3/53	0,834
Andere	4/41	5/53	0,870

4.1.1 Versuchsgruppe

Es wurden 41 Patienten, 26 Frauen und 15 Männer, eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 60,54 Jahre. Die Verteilung der Histopathologie ist in Abbildung 4 zu sehen.

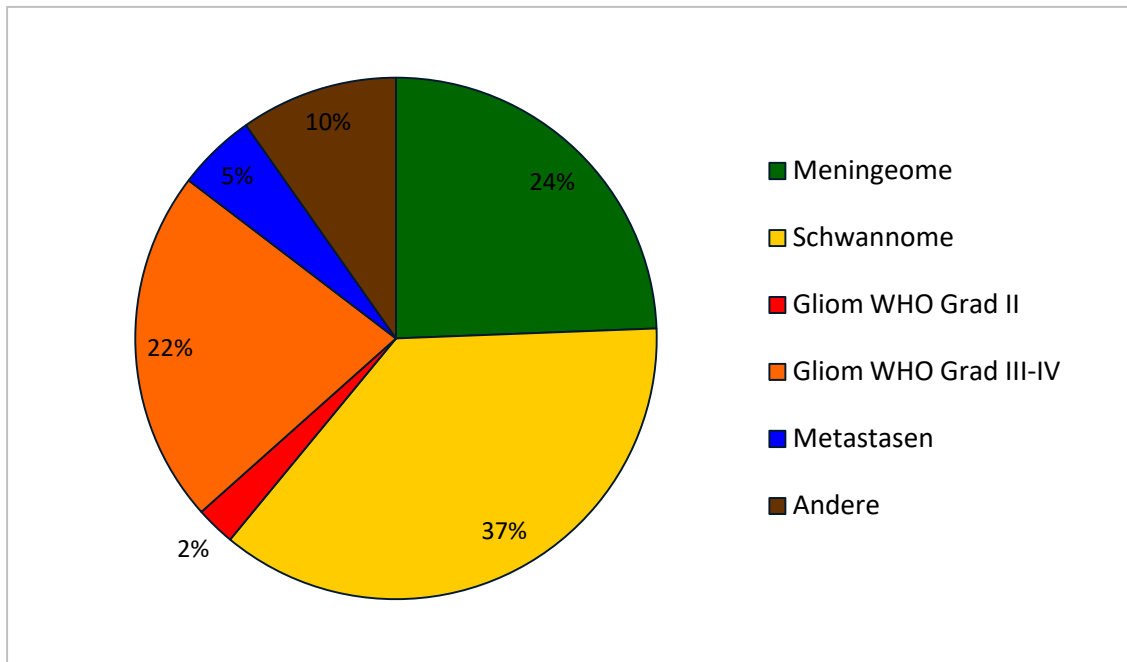


Abbildung 4: Histopathologische Befunde der Patienten der IPK-Gruppe (Andere umfasst: Kavernome(n=2), inzidentelle Aneurysmen (n=1) und Trigeminusneuralgien (n=1))

4.1.2 Kontrollgruppe

Es wurden 53 Patienten, 28 Frauen und 25 Männer, eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 55,75 Jahre. Die Verteilung der histopathologischen Ergebnisse ist in Abbildung 5 abgebildet.

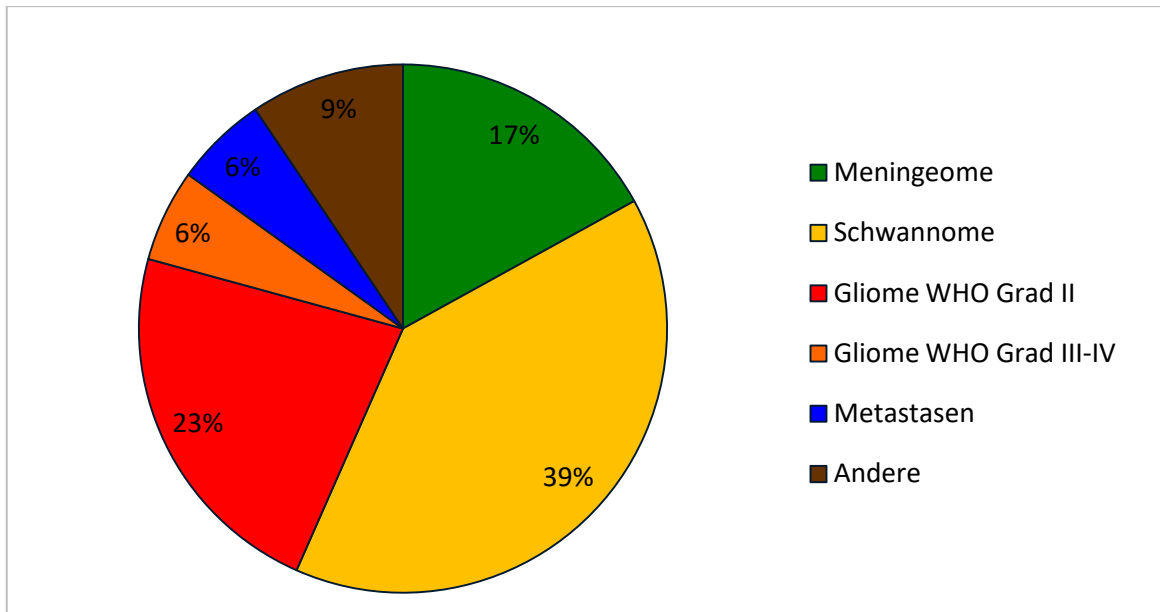


Abbildung 5: Histopathologische Befunde der Patienten der Kontrollgruppe (Andere umfasst Kavernome (n=1), inzidentelle Aneurysmen (n=2), aneurysmatischen Knochenzysten (n=1) und Trigeminusneuralgien (n=1))

4.2 IPK-Manschetten

Es wurden keine Nebenwirkungen durch Benutzung der IPK-Manschetten beobachtet. Der operative Ablauf wurde durch die Manschetten nicht gestört, beeinflusst oder verlängert. Auch im Rahmen des intraoperativen Neuromonitorings an Unterschenkel- und Fußmuskulatur zeigten sich keine Probleme oder Einschränkungen. Eine störende Geräuschkulisse unter der Benutzung der Manschetten bestand nicht. Wurden die Manschetten über den MTPS getragen, war nach routinemäßiger Reinigung und Desinfektion eine 10fache Wiederverwendung der Manschetten möglich.



Abbildung 6: Foto der intraoperativ angelegten Unterschenkelmanschetten und des Luftpulsgenerators Kendall SCD 700

Tabelle 2: Vierfeldertafel, VTE-Verteilung

	IPK	Kontrolle	Summe
VTE	3	14	17
Keine VTE	38	39	77
Summe	41	53	94

4.3 VTE-Inzidenzen

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der TVT in beiden Studiengruppen inklusive der Einteilung in proximale und distale Thrombosen. In der Versuchsgruppe erlitten 3 von 41 Patienten postoperativ eine tiefe Beinvenenthrombose, das entspricht 7,3%. Im Vergleich dazu erlitten 14 von 53 Patienten der Kontrollgruppe eine tiefe Beinvenenthrombose, was 26,4% entspricht. Lungenarterienembolien wurden in beiden Studiengruppen nicht diagnostiziert. Die Differenz hinsichtlich der Inzidenz einer TVT zwischen beiden Studiengruppen nach Fischer-Test war mit $p=0,029$ signifikant.

Die Thrombosen der Kontrollgruppe waren zu 42,9% proximal gelegen (6 von 14 Thrombosen), in der Versuchsgruppe fanden sich lediglich distale Thrombosen. Dieser Unterschied ist nach Fischer-Test mit $p=0,27$ nicht signifikant.

Insgesamt zeigten sich von den 17 Thrombosen lediglich 4 (23,53%) symptomatisch, sodass insgesamt 76,47% asymptomatisch verliefen. In der Kontrollgruppe waren 3 von 14 Thrombosen (21,4%), in der Versuchsgruppe 1 von 3 Thrombosen (33,3%) symptomatisch. Der Unterschied ist nach Chi-Quadrat-Test mit $p=0.659$ nicht statistisch signifikant.

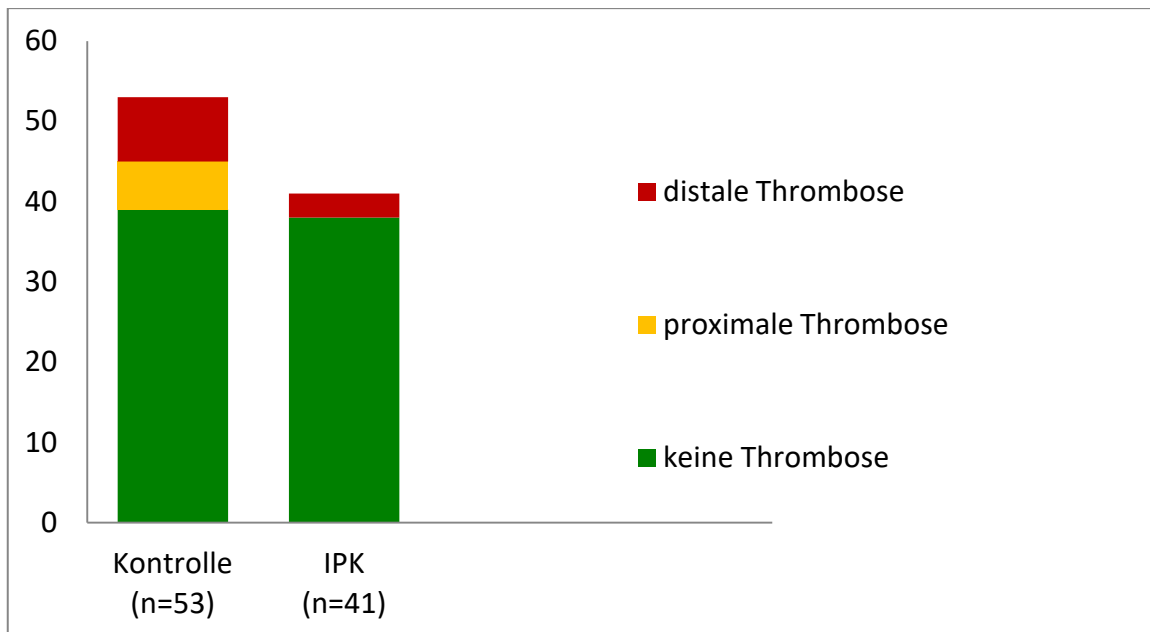


Abbildung 7: TVT-Verteilung in den Studiengruppen

In der Kontrollgruppe waren 9 der 14 Patienten mit einer tiefen Beinvenenthrombose an beiden Beinen betroffen, in der Versuchsgruppe zeigte sich eine beidseitige Thrombose lediglich in 1 von 3 betroffenen Patienten.

Um diesen Aspekt genauer zu betrachten, wurde eine Betrachtung der Thromboserate für beide Beine der Patienten einzeln durchgeführt. Abbildung 8 stellt dies dar. Durch diese Kalkulation wurde der Stichprobenumfang von 94 auf 188 erhöht, sodass sich in der Versuchsgruppe 82 Beine mit 4 Thrombosen und in der Kontrollgruppe 106 Beine mit 23 Thrombosen ergaben. Die VTE-Inzidenz der Kontrollgruppe lag nach Erhöhung der Stichprobenzahl bei 21,7%, die der Versuchsgruppe bei 4,9%. Der Unterschied der Inzidenzen bei Betrachtung der Beine separat war nach Fischer-Test mit $p < 0,001$ hoch signifikant.

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich der Einfluss der IPK auf die VTE-Inzidenz mit $p = 0,069$ statistisch nicht signifikant. Jedoch zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss der IPK auf die VTE-Inzidenz mit $p = 0,016$, wenn die Beine einzeln betrachtet wurden. In beiden Fällen ergibt sich eine Reduktion der VTE-Inzidenz durch die intraoperative IPK-Nutzung auf etwa ein Viertel: Die intraoperative Nutzung der IPK reduziert die Inzidenz von

VTE auf den Faktor 0,28 wenn die Beine zusammen und auf den Faktor 0,25 wenn die Beine einzeln betrachtet werden.

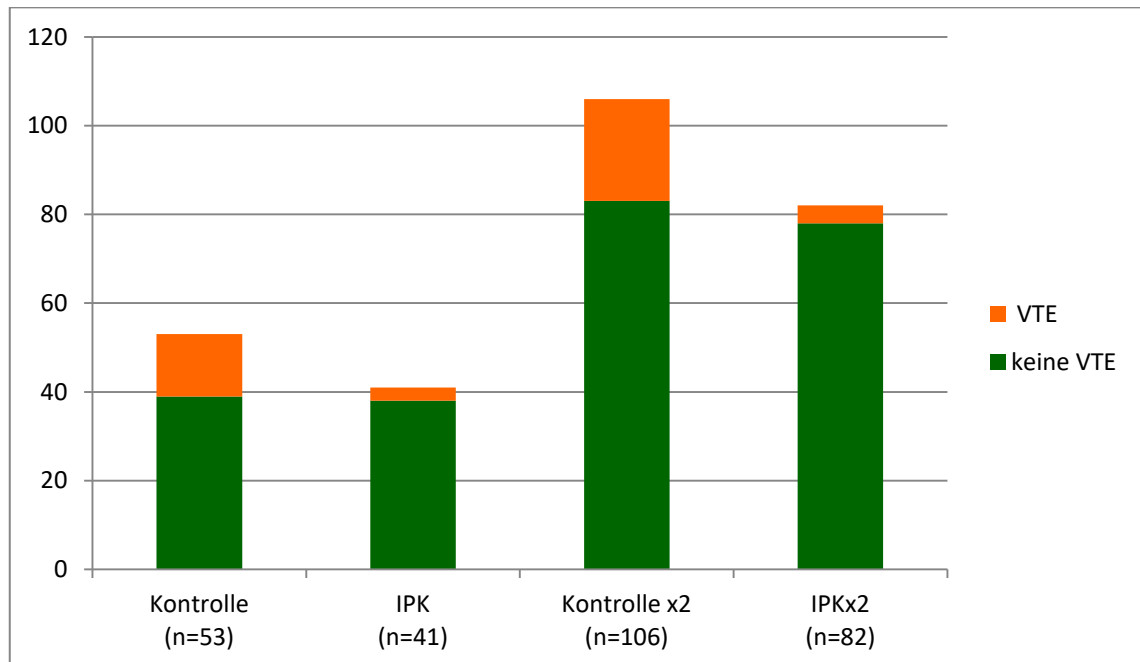


Abbildung 8: TVT-Verteilung normal und unter Einzelbetrachtung der Beine

4.4 OP-Zeiten

Es zeigte sich eine mittlere OP-Zeit von 274min, mit einer Spannweite von 68-620min.

Die Versuchsgruppe wies eine mittlere OP-Zeit von 255min mit einer Standardabweichung von 73min auf. Die Kontrollgruppe hingegen wies eine mittlere OP-Zeit von 288min mit einer Standardabweichung von 121min auf.

Ein signifikanter Unterschied der OP-Zeiten zwischen der Versuchs- und der Kontrollgruppe ($p=0,11$) war nicht nachweisbar. Nach logistischer Regression war der Einfluss der OP-Zeit auf die VTE-Inzidenz signifikant ($p<0,01$). Betrachtet man die Beine einzeln, um die Stichprobenzahl zu erhöhen ist dieser Einfluss mit einem $p<0,001$ hoch signifikant.

Bei einer Verlängerung der OP-Zeit um eine Stunde erhöhte sich das Risiko einer VTE, gemäß Regressionsanalyse, um den Faktor 1,56.

4.5 D-Dimer-Plasmalevel

Der D-Dimer-Plasmalevel wurde präoperativ und am 1., sowie 3. postoperativen Tag mithilfe des Siemens INNOVANCE™ D-Dimer Tests bestimmt.

Bei sechs Patienten war der D-Dimer- Plasmalevel am 3. postoperativen Tag aufgrund organisatorischer Gründe nicht eruierbar (4 aus der Versuchsgruppe und 2 aus der Kontrollgruppe). 16 der verbliebenen 88 Patienten erlitten eine tiefe Beinvenenthrombose.

Patienten mit einer TVT hatten ein durchschnittliches D-Dimer- Plasmalevel von 3,7mg/l (0,71-9,30mg/l) am 3. postoperativen Tag. Als Cut-off-Wert wurde ein D-Dimer-Plasmalevel >2,0mg/l, wie er von Prell et al. beschrieben wurde, eingesetzt (Prell et al. 2013). 12 der 16 Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose (75%) hatten ein D-Dimer-Plasmalevel von >2,0mg/l am 3. postoperativen Tag. 4 Patienten mit TVT, 2 davon aus der Versuchsgruppe, hatten einen postoperativen D-Dimer-Plasmalevel <2,0mg/l mit Werten von 0,71mg/l, 1,82mg/l, 1,89mg/l und 1,94mg/l.

Patienten ohne Nachweis einer TVT zeigten im Gegensatz dazu einen durchschnittlichen D-Dimer-Plasmalevel von 1,88mg/l (0,39mg/l-12,6mg/l). Dabei wiesen 16 von 72 Patienten (22,2%) ohne TVT einen postoperativen D-Dimer-Plasmawert >2,0mg/l auf.

Im t-Test zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied des D-Dimer-Plasmalevels mit einem p-Wert <0,01 zwischen den Patienten mit und ohne Nachweis einer Thrombose.

Tabelle 3: Vierfeldertafel, D-Dimer-Plasmalevel des gesamten Patientenkollektives

	D-Dimer >2,0mg/l	D-Dimer <2,0mg/l	Summe
VTE	12	4	16
Keine VTE	16	56	72
Summe	28	60	88

In der Versuchsgruppe betrug der D-Dimer-Plasmalevel durchschnittlich 1,4mg/l. 1 von 3 Patienten mit TVT aus der Versuchsgruppe wies einen Plasmawert von >2,0mg/l auf. In der Kontrollgruppe stellte sich der durchschnittliche D-Dimer-Plasmawert mit 2,81mg/l dar. 11 von 13 Patienten mit einer TVT wiesen einen Wert >2,0mg/l auf.

Die Differenz des mittleren D-Dimer-Plasmalevels zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe war im t-Test mit einem $p < 0,01$ ebenfalls hoch signifikant.

Tabelle 4: Vierfeldertafel, D-Dimer-Plasmalevel in der Versuchsgruppe

	D-Dimer >2,0mg/l	D-Dimer <2,0mg/l	Summe
VTE	1	2	3
Keine VTE	5	29	34
Summe	6	31	37

Tabelle 5: Vierfeldertafel, D-Dimer-Plasmalevel in der Kontrollgruppe

	D-Dimer >2,0mg/l	D-Dimer <2,0mg/l	Summe
VTE	11	2	13
Keine VTE	11	27	38
Summe	22	29	51

In der Versuchsgruppe ergaben sich bezüglich des Cut-off-Wertes von 2,0mg/l für die Vorhersage einer TVT eine Spezifität von 85,3%, sowie eine Sensitivität von 33,33%, mit einem positiven prädiktiven Wert von 16,7% und einem negativen prädiktiven Wert von 93,6%. In der Kontrollgruppe zeigten sich diesbezüglich eine Sensitivität von 85,7% und eine Spezifität von 93,1%, bei einem positiven prädiktiven Wert von 54,6% und einem negativen prädiktiven Wert von 93,1%.

5 Diskussion

5.1 Einfluss der IPK

Im Vergleich zu anderen chirurgischen Disziplinen sind neurochirurgische Patienten einem höheren Risiko ausgesetzt eine TVT zu erleiden (Danish et al. 2004; Algattas et al. 2018; Dickinson et al. 1998). Ursache ist mitunter die verlängerte venöse Stase durch Immobilität während der meist langen Operationen (Auguste et al. 2004). Weitere Risikofaktoren sind präoperativ bestehende Paresen der unteren Extremität und die verzögerte Mobilisierung des Patienten im Krankenhaus (Danish et al. 2004). Durch Paresen und fehlende Mobilität wird die Muskelpumpe, die wesentlich für den Transport des Blutes Richtung Herz verantwortlich ist, nicht oder nur unzureichend aktiviert und es kommt zur Stase (Calnan et al. 1970). Prell et al. zeigten, dass die Operationszeit und die Narkosezeit einen signifikanten Risikofaktor für eine VTE darstellen (Prell et al. 2013). Des Weiteren enthält Hirnparenchym hohe Konzentrationen an Thromboplastin (Heesen et al. 1997), sodass bei der Verletzung des Parenchyms thrombogene Reize gesetzt werden. Heesen et al. zeigten, dass 3 Stunden nach Operationsbeginn der Thrombin-Antithrombin III-Komplex seine höchste Plasmakonzentration erreicht (Heesen et al. 1997).

In der aktuellen S3-Leitlinie wird aufgrund des erhöhten Risikos bei neurochirurgischen Patienten empfohlen, eine mechanische Prophylaxe durchzuführen, ohne dabei eine spezielle Methode (MTPS oder IPK) zu präferieren (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2015). Eine postoperative medikamentöse Prophylaxe kann nach Abwägung des Blutungsrisikos gegenüber dem erwarteten Nutzen zusätzlich eingesetzt werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2015). Agnelli et al. zeigten, dass Enoxaparin in Kombination mit medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen (MTPS) eine effektivere Prophylaxe darstellt als die alleinige Anwendung der medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfe, ohne dass es dabei zu einem erhöhten Blutungsrisiko kommen würde (Agnelli et al. 1998). Die prophylaktische Anwendung von niedermolekularen Heparinen ab dem 1. postoperativen Tag senkt das Thromboserisiko um 28,9%, und das Lungenarterienembolierisiko um 40,2% (Scheller et al. 2014). Die trotz des postoperativen Einsatzes von niedermolekularem Heparin in Kombination mit medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen hohen Inzidenzraten für VTE (Prell et al. 2013) zeigen weiteren Handlungsbedarf in der Prophylaxe. Aufgrund des potentiell erhöhten Blutungsrisikos

unterliegt die medikamentöse Prophylaxe jedoch einigen Begrenzungen (Kurtoglu et al. 2004), sodass eine Ausweitung der mechanischen Prophylaxe sinnvoll erscheint.

Die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) ist eine weitere Variante der mechanischen Prophylaxe. In der Thromboseprophylaxe sind IPK und MTPS gemäß Literatur als nahezu gleichwertig angesehen (Auguste et al. 2004). Jedoch steigert die IPK den Blutfluss in den Beinvenen (Auguste et al. 2004) und stellt eine physiologischere Simulation des Blutflusses in den unteren Extremitäten dar. Durch das sequentielle Aufpumpen der Manschettenkammern von distal nach proximal wird das Blut in den unteren Extremitäten Richtung Herz transportiert, und somit die physiologische Muskelpumpe imitiert (Calnan et al. 1970). Die Venenklappen verhindern ein Zurückfließen des Blutes, sobald die Manschettenkammern abgepumpt werden. Es wurde gezeigt, dass bei verringerten Flussgeschwindigkeiten eine frühzeitige Thrombusbildung an den Venenklappen auftritt (Auguste et al. 2004), was vermuten lässt, dass die Anwendung der IPK Thrombusbildungen durch die Flusserhöhung des Blutes senken kann. Zusätzlich kommt es zu einer Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität durch vermehrte Freisetzung von tPA und eine Reduktion des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (Auguste et al. 2004). Dabei scheinen die fibrinolytischen Effekte sowohl lokal, als auch systemisch zu wirken (Auguste et al. 2004). Jedoch ist die IPK durch den wechselnden und stärkeren Druck unkomfortabler für den wachen Patienten als der MTPS (Auguste et al. 2004; Comerota et al. 1992). Daher verlangt die IPK eine hohe Compliance des Patienten, sowie des medizinischen Personals (Silbersack et al. 2004), da der beste Schutz bei kontinuierlicher IPK-Anwendung (Comerota et al. 1992; Browd et al. 2004) und korrekter Manschettenanlage besteht (Silbersack et al. 2004). Silbersack et al. zeigten, dass die postoperative Anwendung der IPK bis zur vollständigen Mobilisierung des Patienten das VTE-Risiko erheblich senkt (Silbersack et al. 2004). Sadaghianloo et al. zeigten, dass Hochrisikopatienten von einer kombinierten Prophylaxe von IPK und medikamentösem Einsatz deutlich profitieren, da der kombinierte Einsatz das TVT-Risiko im Vergleich zum alleinigen Einsatz der IPK um 46% senkt (Sadaghianloo und Dardik 2016).

5.2 VTE-Inzidenz

Die Ergebnisse zeigen, dass die intraoperative Anwendung der intermittierenden pneumatischen Kompression der Beinvenen im Vergleich zu MTPS und postoperativer LMWH-Gabe das VTE-Risiko relativ um 72,35% senkt. Damit erzielt die alleinige intraoperative Anwendung der IPK im Vergleich zu den bisherigen in Studien untersuchten

Prophylaxemethoden eine deutliche Risikoreduzierung, ohne die Blutungsrisiken zu erhöhen (Agnelli et al. 1998; Auguste et al. 2004; Browd et al. 2004). Frisius et al. zeigten eine relative Reduktion des VTE-Risikos bei intra- und postoperativer Anwendung einer IPK von 64,6% (Frisius et al. 2015).

Sadaghianloo et al. zeigten eine Risikoreduktion der TVT um 46% bei IPK-Anwendung und medikamentöser Prophylaxe postoperativ im Vergleich zu alleiniger IPK-Anwendung (Sadaghianloo und Dardik 2016), wobei die IPK das Risiko im Vergleich zu keiner Prophylaxe um 58% senkt (Sadaghianloo und Dardik 2016). In all diesen Studien war der Nutzen von der Compliance des Patienten abhängig (Comerota et al. 1992; Silbersack et al. 2004), denn der Nutzen korreliert stark mit der Dauer der Aktivierungszeit der IPK (Comerota et al. 1992; Froimson et al. 2009). Bei einer „Tragequote“ unter 50% war keine Risikoreduktion mehr zu verzeichnen (Froimson et al. 2009). Comerota beschrieb die Compliance auf Intensivstationen mit 83% und auf Normalstationen mit 33%, was er vor allem auf den geringen Tragekomfort und die unter angelegten Manschetten reduzierte Mobilität zurückführte (Comerota et al. 1992; Froimson et al. 2009; Silbersack et al. 2004). Durch die alleinige intraoperative Anwendung der IPK ist die Compliance der Patienten kein limitierender Faktor mehr. In der Literatur beschriebene Komplikationen sind Nervenkompression mit folgender Neuropathie und allergische Reaktionen auf das Oberflächenmaterial der Manschetten, Inzidenzen zum Auftreten von Komplikationen werden dabei nicht beschrieben (Browd et al. 2004; National Institute for Health and Clinical Excellence 27 January). In der aktuellen Arbeit traten keine Nebenwirkungen durch die Anwendung der IPK auf.

Insgesamt waren 23,53% der Thrombosen in der aktuellen Untersuchung symptomatisch; die Literatur beschreibt lediglich 7,5% der TVT als symptomatisch (Browd et al. 2004; Chan et al. 1999; White et al. 2003; Prell et al. 2013). Ursächlich für diesen Unterschied könnte die geringe Stichprobenzahl sein.

Proximale Thrombosen, welche in 40-50% zu einer LAE führen (Danish et al. 2004), traten nur in der Kontrollgruppe auf. In der Versuchsgruppe waren nur distale Thrombosen nachweisbar. Gillet et. al zeigten dass LAE in 7% der Fälle bei Muskelvenenthrombose auftreten (Gillet et al. 2007). Stein et al beschrieben, dass proximale TVT's häufiger zu asymptomatischen LAE's führen (Stein et al. 2010). Es lässt sich vermuten, dass die IPK das VTE-Risiko senkt und gegebenenfalls auch das Risiko einer LAE senkt, indem die Thrombosen – wenn überhaupt - mit einer hohen Wahrscheinlichkeit distal entstehen.

Die Ergebnisse bestätigen, dass die Operationszeit ein Risikofaktor für die Entstehung einer TVT ist. Das Risiko für die Entstehung einer TVT steigt pro zusätzliche OP-Stunde um den Faktor 1,56. Bereits 2013 konnten Prell et al zeigen, dass die Beatmungsdauer und die Operationszeit Risikofaktoren für die Entstehung einer TVT darstellen (Prell et al. 2013). Demzufolge ist die Vermutung einer intraoperativen Entstehung der TVT sehr naheliegend. Dieser erneute Nachweis, dass die OP-Dauer einen wesentlichen Risikofaktor darstellt, legt nahe, dass der Ansatz zur Senkung der Thromboserate bei neurochirurgischen Patienten vor allem im intraoperativen Procedere liegen sollte. Bei Patienten aus anderen Fachrichtungen ist von dem gleichen Entstehungsmechanismus auszugehen; auch hier kann die IPK vermutlich eine Reduktion der TVT erzielen, sodass bei möglicher zusätzlicher präoperativer Prophylaxe die TVT Raten deutlich gesenkt und die Risiken der Folgen einer TVT wie LAE und postthrombotisches Syndrom somit ebenfalls reduziert werden könnten.

Die „Number needed to treat“, die sich aus den Ergebnissen ergibt, ist mit 5,24 extrem niedrig. Es müssen nur 6 Patienten behandelt werden, um bei einem Patienten das Auftreten einer venösen Thromboembolie zu verhindern. Die intraoperative IPK-Anwendung ist demzufolge eine hervorragende Maßnahme zur VTE-Risikoreduktion, da sie nebenwirkungsarm und kostengünstig ist.

5.3 D-Dimere

Postoperativ bestimmte D- Dimere korrelieren mit dem Thromboserisiko bei Hirntumoren (Vukovich et al. 1997). Prell et al. zeigten, dass bei einem D-Dimer Plasmalevel $>2,0\text{mg/l}$ (Siemens INNOVANCE™ Test) eine VTE mit einer Sensitivität von 95,3% und einer Spezifität von 74,1% vorhergesagt wird (Prell et al. 2013). Die aktuelle Studie konnte diese Ergebnisse zum Teil bestätigen, es wurden aber signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen aufgezeigt. Der Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,01$) und der Vorhersagewert unterschied sich zwischen den Gruppen ebenfalls. In der Kontrollgruppe bestanden für am 3. postoperativen Tag bestimmte D-Dimere eine Sensitivität von 85,7% und eine Spezifität von 93,1% um eine VTE vorherzusagen. In der Versuchsgruppe war dieser Wert deutlich reduziert: 33,3% Sensibilität und 85,3% Spezifität.

Diese Verringerung der Werte beruht vor allem auf den 5 falsch positiven Ergebnissen, bei 2 falsch negativen Ergebnissen. 5 von 6 Patienten mit IPK und einem D-Dimer-Plasmalevel $>2,0\text{mg/l}$ hatten keine Anzeichen für eine venöse Thromboembolie. Diese Differenz machte

den Hauptunterschied zwischen den beiden Studiengruppen aus. Der negative Vorhersagewert unterschied sich nicht: 93,1% (Kontrollgruppe) und 93,9% (Versuchsgruppe).

Man kann spekulieren, dass diese Ergebnisse möglicherweise den Effekt der IPK abbilden. Comerota zeigte, dass die IPK die systemische fibrinolytische Aktivität erhöht (Comerota et al. 1997). Eine Erhöhung der Fibrinolyse führt zu einer Erhöhung der D-Dimer-Plasmakonzentration, da diese Spaltprodukte der Fibrinolyse darstellen. Dieser Aspekt lässt vermuten, dass die betroffenen Patienten ohne die Anwendung der IPK und somit der induzierten Erhöhung ihrer fibrinolytischen Aktivität möglicherweise eine potentiell gefährliche VTE entwickelt hätten.

Aufgrund der geringen Stichprobenzahl ist eine Aussage zu einem neuen Cut-off-Wert für Patienten mit intraoperativer IPK-Nutzung nicht möglich; dieser müsste durch eine multizentrische Folgestudie mit großem Stichprobenumfang ermittelt werden.

5.4 Limitationen

Die Studiengruppen zeigten aufgrund von Patientenausfällen aus der Studie einen unterschiedlichen Stichprobenumfang. Die Ausfälle waren zum Teil organisatorisch bedingt, zum Teil änderte sich kurzfristig das Behandlungsregime der Patienten. Organisatorisch bedingte Ausfälle, v.a. im Bereich der Dopplersonographie, waren im klinischen Alltag schwer zu vermeiden, da diese nur durch einen Untersucher durchgeführt wurde und somit bereits in diesem Bereich eine erhebliche Limitation besteht.

Zusätzlich wiesen die beiden Studiengruppen unterschiedliche Operationszeiten auf. Der Unterschied der Operationszeiten war nicht signifikant, dennoch beeinflusst dieser Faktor eventuell die Ergebnisse, denn die Operationszeit ist nachweislich ein Risikofaktor für die Entstehung einer VTE.

Die deutlichste Limitation erfährt die Studie durch ihren kleinen Stichprobenumfang. Es kam zu niedrigeren Inzidenzen, als sie in der Vorabberechnung der Stichprobenzahl erwartet wurden, ein „type-II-error“ (Prell et al. 2018). Die Studie ist demzufolge „underpowered“. Dennoch ist diese Studie ein klares Indiz für die Möglichkeiten, die durch die intraoperative Anwendung der IPK bei der Prävention von TVT bei neurochirurgischen und anderweitig operativ versorgten Patienten, bestehen. Eine Folgestudie mit größerem Stichprobenumfang, am besten in einem Multi-Center-Setup, sollte folgen, um die Ergebnisse

zu verifizieren und die intraoperative IPK als Standardprophylaxe in die neurochirurgische Behandlung einfließen zu lassen.

6 Schlussfolgerung und Perspektiven

Die intraoperative Anwendung der IPK bei neurochirurgisch trepanierten Patienten erzielt eine relative Risikoreduktion der VTE um 72,4%. Im Vergleich zu anderen Maßnahmen zeigt sich hier eine effektive, effiziente und kostengünstige Methode, um Komorbiditäten bei operierten Patienten zu vermeiden (Froimson et al. 2009). LAE traten in dem Patientenkollektiv nicht auf. Des Weiteren zeigten sich in der Gruppe mit intraoperativer IPK-Anwendung lediglich distale Thrombosen der tiefen Beinvenen, sodass auch bei Nachweis einer Thrombose nach IPK-Anwendung eine Risikoreduktion für das Entstehen einer LAE erfolgt, da diese hauptsächlich aus proximalen TVTs entstehen (Danish et al. 2004). Auch scheint die IPK einen systemischen Effekt zu haben (Auguste et al. 2004; Comerota et al. 1997; Sadaghianloo und Dardik 2016). Es zeigt sich in der Laborkontrolle am 3. postoperativen Tag bei der Behandlungsgruppe durchschnittlich ein signifikant niedrigerer D-Dimer-Plasmalevel als in der Kontrollgruppe.

Angesichts der beschriebenen Daten ist unter IPK-Anwendung vermutlich ein anderer Cut-Off-Wert anzusetzen, da bei einem Plasmalevel $>2\text{mg/l}$ unter IPK-Anwendung kaum Thrombosen auftraten. Jedoch erscheint es notwendig, dies in weiteren Studien zu untersuchen, da für valide Werte offensichtlich ein größerer Stichprobenumfang notwendig ist.

Bei deutlichem Benefit und bei niedrigen bis keinen Nebenwirkungen und Kontraindikationen, sollte diese Anwendung in das Standardprocedere der Prophylaxe der VTE in neurochirurgischen Kliniken eingebunden werden. Der klinische Ablauf wird nicht verlängert oder verkompliziert, die Anlage der Manschetten erfolgt nur durch geschultes medizinisches Personal, die Patientencompliance ist kein limitierender Faktor. Des Weiteren sollte die IPK-Wirkung z.B. bei spinalen Operationen untersucht werden, auch hier ist ein ähnlicher risikoreduzierender Effekt zu erwarten. Das gilt vermutlich ebenso für andere chirurgische Fachgebiete. Unter der starken Vermutung, dass die TVT intraoperativ entsteht, ist die Prophylaxe v.a. intraoperativ anzusetzen. Heesen et al. zeigten, dass der Thrombin-Antithrombin III- Komplex 3h nach Operationsbeginn seine höchste Plasmakonzentration

erreicht (Heesen et al. 1997). Patienten mit Paresen der unteren Extremitäten zeigten zu 57% eine TVT bei Z. n. Kraniotomie, und zu 14% nach spinaler OP (Danish et al. 2004). Vor allem bei langen intrakraniellen Operationen kann der fibrinolytische Effekt der IPK (Auguste et al. 2004) somit hilfreich erscheinen.

Vor allem im Bereich der Orthopädie und Unfallchirurgie sind bezüglich der IPK bereits Studien durchgeführt worden (Silbersack et al. 2004; Froimson et al. 2009). Eine Folgestudie mit multizentrischem Aufbau sollte angeschlossen werden, um die Daten mit größeren Stichproben zu verifizieren.

Die D-Dimer-Bestimmung am 3. postoperativen Tag bietet eine weitere, einfach zu realisierende Maßnahme, um eine postoperative TVT auszuschließen („Screening“). Somit ergibt sich die Möglichkeit, auch die gefährlichen asymptomatischen Thrombosen zu entdecken und eine Behandlung einzuleiten, bevor ein Thrombus ausgeschwemmt wird und eine LAE verursacht. Der optimale Grenzwert hierfür muss bei systematischer IPK-Anwendung allerdings erst noch ermittelt werden.

7 Zusammenfassung

Venöse Thromboembolien sind ein wichtiges Thema in der Medizin. Besonders in der Neurochirurgie treten sie gehäuft mit erheblichen Komplikationen und erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsraten auf. Die geeignete Prophylaxe gestaltet sich als schwierig, eine einheitliche Empfehlung zum Procedere ist nicht vorhanden. Die Studie hatte als Ziel nachzuweisen, dass die alleinige intraoperative Nutzung der intermittierenden pneumatischen Kompression der Beinvenen die VTE-Rate senkt. Dazu wurde eine prospektive, randomisierte klinische Studie mit 108 Patienten und elektiver Operation eines intrakraniellen Prozesses über eine Kraniotomie durchgeführt. Jeder Patient wurde durch das KKS Halle in eine der beiden Studiengruppen randomisiert. Patienten erhielten während der Operation die IPK-Manschetten an den Unterschenkeln. Patienten beider Studiengruppen erhielten am OP-Tag MTPS welche bis zum 7.postoperativen Tag getragen wurden und ab dem 1. Postoperativen Tag 4000IE Clexane®.

Die IPK-Nutzung erbrachte eine relative Risikoreduktion um 72,4%. Zusätzlich waren lediglich distale Thrombosen in der Versuchsgruppe zu beobachten. Die Operationszeit bestätigte sich als ein wesentlicher Risikofaktor.

Postoperativ bestimmte D-Dimere zeigten in der Versuchsgruppe signifikant niedrigere Werte, ein neuer angepasster Cut-off-Wert konnte aufgrund der geringen Stichprobenzahl nicht ermittelt werden.

Daher sollte eine Folgestudie mit multizentrischem Design angeschlossen werden, um die Daten zu verifizieren. Zusätzlich sollte die VTE- Risikoreduktion in anderen chirurgischen Fachgebieten untersucht werden. Es steht zu vermuten, dass v.a. Patienten mit malignen Grundleiden und einer langen Operationsdauer von einer intraoperativen Maßnahme profitieren könnten.

Eine standardmäßige intraoperative Anwendung ist bei neurochirurgischen Patienten anzuraten.

8 Literaturverzeichnis

- Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, Beltrametti C, Damiani M, Andrioli GC, Pugliese R, Iorio A, Brambilla G (1998) Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *The New England journal of medicine* 339:80–85.
doi:10.1056/NEJM199807093390204
- Algattas H, Damania D, DeAndrea-Lazarus I, Kimmell KT, Marko NF, Walter KA, Vates GE, Jahromi BS (2018) Systematic Review of Safety and Cost-Effectiveness of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor. *Neurosurgery* 82:142–154. doi:10.1093/neuros/nyx156
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2015) S3-Leitlinie; Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)
- Auguste KI, Quinones-Hinojosa A, Berger MS (2004) Efficacy of mechanical prophylaxis for venous thromboembolism in patients with brain tumors. *Neurosurgical focus* 17:E3
- Browd SR, Ragel BT, Davis GE, Scott AM, Skalabrin EJ, Couldwell WT (2004) Prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgery: a review of the literature. *Neurosurgical focus* 17:E1. doi:10.3171/foc.2004.17.4.1
- Calnan JS, Pflug JJ, Mills CJ (1970) Pneumatic intermittent-compression legging simulating calf-muscle pump. *Lancet (London, England)* 2:502–503
- Chan AT, Atiemo A, Diran LK, Licholai GP, McLaren Black P, Creager MA, Goldhaber SZ (1999) Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 8:139–142
- Comerota AJ, Katz ML, White JV (1992) Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? *American journal of surgery* 164:265–268
- Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, Comerota AJ, JR, Schlappy D, Rao AK (1997) The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Annals of surgery* 226:306-13; discussion 313-4
- Danish SF, Burnett MG, Stein SC (2004) Prophylaxis for deep venous thrombosis in patients with craniotomies: a review. *Neurosurgical focus* 17:E2

- Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK (1998) Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 43:1074–1081
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW, JR (2012) Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141:e278S-e325S. doi:10.1378/chest.11-2404
- Frisius J, Ebeling M, Karst M, Fahlbusch R, Schedel I, Gerganov V, Samii A, Ludemann W (2015) Prevention of venous thromboembolic complications with and without intermittent pneumatic compression in neurosurgical cranial procedures using intraoperative magnetic resonance imaging. A retrospective analysis. *Clinical neurology and neurosurgery* 133:46–54. doi:10.1016/j.clineuro.2015.03.005
- Froimson MI, Murray TG, Fazekas AF (2009) Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device. *The Journal of arthroplasty* 24:310–316. doi:10.1016/j.arth.2007.10.030
- Galanaud J, Sevestre M, Genty C, Laroche J, Zizka V, Quere I, Bosson J (2010) Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis. *Journal of vascular surgery* 52:932-8, 938.e1-2. doi:10.1016/j.jvs.2010.05.019
- Gillet J, Perrin MR, Allaert FA (2007) Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis. *Journal of vascular surgery* 46:513-9; discussion 519. doi:10.1016/j.jvs.2007.04.040
- Haddad FS, Kerry RM, McEwen JA, Appleton L, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP (2001) Unanticipated variations between expected and delivered pneumatic compression therapy after elective hip surgery: a possible source of variation in reported patient outcomes. *The Journal of arthroplasty* 16:37–46
- Heesen M, Kemkes-Matthes B, Deinsberger W, Boldt J, Matthes KJ (1997) Coagulation alterations in patients undergoing elective craniotomy. *Surgical neurology* 47:35–38
- Herold G (2012) *Innere Medizin 2012; Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Selbstverl., Köln
- Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ (2009) Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of

venous thrombo-embolism in high-risk patients. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 37:364–365. doi:10.1016/j.ejvs.2008.11.033

Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, Ntouvias I (2016) Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *The Cochrane database of systematic reviews* 9:CD005258. doi:10.1002/14651858.CD005258.pub3

Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, Guloglu R, Kizilirmak S, Buyukkurt D, Granit V (2004) Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World journal of surgery* 28:807–811. doi:10.1007/s00268-004-7295-6

Lippi G, Veraldi GF, Fraccaroli M, Manzato F, Cordiano C, Guidi G (2001) Variation of plasma D-dimer following surgery: implications for prediction of postoperative venous thromboembolism. *Clinical and experimental medicine* 1:161–164

Morris RJ, Giddings JC, Ralis HM, Jennings GM, Davies DA, Woodcock JP, Dunstan FDJ (2006) The influence of inflation rate on the hematologic and hemodynamic effects of intermittent pneumatic calf compression for deep vein thrombosis prophylaxis. *Journal of vascular surgery* 44:1039–1045. doi:10.1016/j.jvs.2006.06.016

Moussa WMM, Mohamed MAA (2016) Prophylactic use of anticoagulation and hemodilution for the prevention of venous thromboembolic events following meningioma surgery. *Clinical neurology and neurosurgery* 144:1–6. doi:10.1016/j.clineuro.2016.02.040

National Institute for Health and Clinical Excellence (27 January) NICE clinical guideline 92; Venous Thrombembolism: reducing the risk for patients in hospital

Orken DN, Kenangil G, Ozkurt H, Guner C, Gundogdu L, Basak M, Forta H (2009) Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *The neurologist* 15:329–331. doi:10.1097/NRL.0b013e3181a93bac

Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, Moerloose P de, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H (1999) Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet (London, England)* 353:190–195. doi:10.1016/S0140-6736(98)05248-9

Prell J, Rachinger J, Smaczny R, Taute B, Rampp S, Illert J, Koman G, Marquart C, Rachinger A, Simmermacher S, Alfieri A, Scheller C, Strauss C (2013) D-dimer plasma level: a reliable marker

for venous thromboembolism after elective craniotomy. *Journal of neurosurgery* 119:1340–1346. doi:10.3171/2013.5.JNS13151

Prell J, Schenk G, Taute B, Scheller C, Marquart C, Strauss C, Rampp S (2018) Reduced risk of venous thromboembolism with the use of intermittent pneumatic compression after craniotomy: a randomized controlled prospective study. *Journal of neurosurgery*:1–7. doi:10.3171/2017.9.JNS17533

Rachinger JC, Koman G, Scheller C, Prell J, Rampp S, Strauss C (2011) Practice in the perioperative prevention of deep vein thrombosis in German neurosurgical departments: is there a trend towards homogenization? *Central European neurosurgery* 72:115–119. doi:10.1055/s-0031-1280791

Sadaghianloo N, Dardik A (2016) The efficacy of intermittent pneumatic compression in the prevention of lower extremity deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders* 4:248–256. doi:10.1016/j.jvsv.2015.07.006

Scheller C, Rachinger J, Strauss C, Alfieri A, Prell J, Koman G (2014) Therapeutic anticoagulation after craniotomies: is the risk for secondary hemorrhage overestimated? *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery* 75:2–6. doi:10.1055/s-0033-1345686

Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S (2010) Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *Journal of vascular surgery* 52:1246–1250. doi:10.1016/j.jvs.2010.05.094

Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H (2004) Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 86:809–812

Sjavik K, Bartek J, JR, Solheim O, Ingebrigtsen T, Gulati S, Sagberg LM, Forander P, Jakola AS (2016) Venous Thromboembolism Prophylaxis in Meningioma Surgery: A Population-Based Comparative Effectiveness Study of Routine Mechanical Prophylaxis with or without Preoperative Low-Molecular-Weight Heparin. *World neurosurgery* 88:320–326. doi:10.1016/j.wneu.2015.12.077

Smith SF, Simpson JM, Sekhon LHS (2004) Prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgical oncology: review of 2779 admissions over a 9-year period. *Neurosurgical focus* 17:E4

Smith TR, Nanney AD³, Lall RR, Graham RB, McClendon J, JR, Lall RR, Adel JG, Zakarija A, Cote DJ, Chandler JP (2015) Development of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing surgery for brain tumors: results from a single center over a 10 year period. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 22:519–525.

doi:10.1016/j.jocn.2014.10.003

Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B (2010) Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *The American journal of medicine* 123:426–431.

doi:10.1016/j.amjmed.2009.09.037

Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ (2005) Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thrombosis and haemostasis* 94:1181–1185. doi:10.1160/TH05-04-0222

Vukovich TC, Gabriel A, Schaeffer B, Veitl M, Matula C, Spiss CK (1997) Hemostasis activation in patients undergoing brain tumor surgery. *Journal of neurosurgery* 87:508–511.

doi:10.3171/jns.1997.87.4.0508

White RH, Zhou H, Romano PS (2003) Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thrombosis and haemostasis* 90:446–455. doi:10.1160/TH03-03-0152

9 Thesen

1. Neurochirurgisch operierte Patienten haben gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko, ein venöses thromboembolisches Ereignis zu erleiden.
2. Eine VTE geht mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher.
3. Das Auftreten einer VTE ist einer der größten vermeidbaren postoperativen Risikofaktoren.
4. Die Operationszeit ist ein Risikofaktor für die Entstehung einer VTE. Jede Stunde OP-Zeit erhöht das VTE- Risiko um den Faktor 1,56
5. VTE entsteht intraoperativ.
6. Intraoperative Anwendung der intermittierenden pneumatischen Kompression bei neurochirurgisch trepanierten Patienten senkt das VTE-Risiko.
7. Die Anwendung des verwendeten INNOVANCE D-Dimer-Tests mit dem für neurochirurgische Patienten gültigen Grenzwert von 2,0 mg/L ist geeignet am 3. Postoperativen Tag eine VTE vorherzusagen/ auszuschließen.
8. Mittelwertvergleiche zeigen hochsignifikant höhere postoperative D-Dimer-Plasmaspiegel bei Patienten mit VTE gegenüber solchen ohne VTE.

10 Anlagen



Version 21.09.2012 Universitätsklinikum
Halle (Saale)

Patienteninformation

„D-Dimer-Plasmaspiegel und Thrombembolie-Risiko nach Operationen an intrakraniellen Tumoren unter interoperativer Anwendung einer intermittierenden pneumatischen Kompression der Beine“

Universitätsklinik und
Poliklinik für
Neurochirurgie

Direktor:
Prof. Dr. med. C. Strauss

Sehr geehrte(r), liebe(r) Patient(in),
bei Operationen jeder Art kann es nach dem Eingriff zu einer Beinvenenthrombose, also einem Blutgerinnsel in den tiefen Beinvenen, kommen, welches sich teilweise lösen und in die Lunge ausgeschwemmt werden kann (lebensbedrohlichen Lungenembolie). Allgemein können Thrombosen mit Hilfe bestimmter Laboruntersuchungen des Blutes und mit Ultraschalluntersuchungen der Beine erkannt werden. Eine der wichtigsten Untersuchungen in diesem Zusammenhang ist die Bestimmung der sogenannten D-Dimere im Blut.

Anschrift:
Ernst-Grube-Strasse 40
06097 Halle

Sekretariat Klinikdirektor:
Frau H. Nywelt
Tel.: 0345 / 557 1407
Fax: 0345 / 557 1412
e-mail: neurochirurgie@medizin.uni-halle.de

Patientenmanagement:
Frau K. Schlott
Tel.: 0345 / 557 5901
Fax: 0345 / 557 7495
e-mail: kristin.schlott@medizin.uni-halle.de

Sprechstunden:
Montag bis Freitag, 8:30-14:00 Uhr

Allg. Neurochirurgie	Montag bis Freitag
Hypophyse	Dienstag
Periphere Nerven	Mittwoch
Schädelbasis	Mittwoch
Gefäße	Mittwoch
Wirbelsäule	Donnerstag
Schmerz	Donnerstag
Kinder	Donnerstag
Glione	Freitag

Privatsprechstunde:
(nach Vereinbarung)
Mittwoch, 8:30-14:00 Uhr

Die Häufigkeit und Ausdehnung von Beinvenenthrombosen kann möglicherweise durch die Anwendung einer intermittierenden pneumatischen Kompressionsbehandlung (IPK) der Unterschenkel während der Operation positiv beeinflusst werden.

Unsere Klinik führt derzeit eine Studie durch, bei der die spezielle Bedeutung der IPK im Rahmen neurochirurgischer Operationen untersucht werden soll. Wir möchten Sie bitten, an dieser Studie teilzunehmen. Im Fall einer Teilnahme werden Sie per Zufall einer von zwei Gruppen zugelost: Behandlungs- und Vergleichsgruppe. Bei Patienten der Behandlungsgruppe werden während der Operation Manschetten an beiden Unterschenkeln angelegt und wechselweise mit Luft befüllt. Die übrige Behandlung unterscheidet sich nicht vom in unserem Hause üblichen Standard zur Vermeidung von Thrombosen (also Anwendung von Thrombosestrümpfen und Heparin-Spritzen, die in die Bauchdecke gegeben werden), der bei Patienten der Vergleichsgruppe erfüllt wird. In beiden Gruppen wird Blut, das Ihnen im Rahmen der Routine vor und nach der Operation abgenommen wird, auf die Höhe der sogenannten D-Dimere untersucht. Zusätzlich wird in beiden Gruppen vor

und nach der Operation eine Ultraschall-Untersuchung der Beinvenen durchgeführt.

Angaben zu Ihrer Person und Krankengeschichte werden im Rahmen der Studie erfasst, elektronisch gespeichert und statistisch ausgewertet. Hierfür wird Ihr Name durch eine laufende Nummer ersetzt („Pseudonymisierung“). Eine Auflistung der Namen sämtlicher in die Studie eingeschlossener Patienten mit den dazugehörigen Nummern wird lediglich intern verwendet und vertraulich behandelt. Eine einmal erteilte Einwilligung in die Teilnahme an der Studie können Sie jederzeit widerrufen und die Löschung sämtlicher erhobenen Daten verlangen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Risiken, Komplikationen und möglicher Nutzen:

Die IPK-Geräte, sowie die Manschetten unterliegen dem Medizinproduktegesetzes. Unerwünschte Nebenwirkungen oder Komplikationen durch eine IPK-Behandlung sind eine Rarität. Es liegen lediglich einzelne Fallbeschreibungen zu den Risiken und Nebenwirkungen der IPK vor. Beschrieben sind (auch dauerhafte) Schädigungen oberflächlich verlaufender Nerven, Gewebeuntergänge durch den ausgeübten Druck der Manschette, Kompartmentsyndrome (also eine starke Weichteilschwellung in der Unterschenkelmuskulatur mit nachfolgenden Schäden an Nerven und Blutgefäßen), Lungenembolien und Kontaktallergien. Die Ultraschalluntersuchung der Beinvenen ist nicht mit speziellen Risiken behaftet.

Durch die Doppleruntersuchungen vor und nach der Operation besteht eine erhöhte Sicherheit für den Patienten bezüglich möglicher Beinvenenthrombosen, die durch diese Untersuchung gegebenenfalls sehr früh erkannt und dann auch gezielt behandelt werden können. Der potentielle Nutzen für Sie als Patient ist insgesamt aus unserer Sicht höher einzuschätzen als die Gefahr möglicher Komplikationen, da letztere bei der pneumatischen Kompressionstherapie sehr selten, Beinvenenthrombosen nach neurochirurgischen Operationen aber vergleichsweise häufig sind.

Haben Sie weitere Fragen zur Studie oder Risiken und Komplikationen? Bitte wenden Sie sich direkt an Funktionsoberarzt Dr. med. Julian Prell, Neurochirurgische Klinik der Universitätsklinik Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 4006097 Halle a. d. Saale, Tel.: 0345-557-1407.

Einwilligungserklärung

Ich erkläre hiermit, dass mir Hintergrund, Risiken und Nebenwirkungen der geplanten Untersuchungen im Rahmen der Studie:

“D-Dimer-Plasmaspiegel und Thrombembolie-Risiko nach Operationen an intrakraniellen Tumoren unter interoperativer Anwendung einer intermittierenden pneumatischen Kompression der Beine“

ausführlich erklärt wurden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit zu Rückfragen. Ich habe von der schriftlichen Patientenaufklärung über diese Studie Kenntnis genommen. Ich willige aus freien Stücken in die Teilnahme an dieser Studie und in die damit verbundenen, medizinischen Maßnahmen sowie in die pseudonymisierte Auswertung meiner Daten ein. Mir ist bewusst, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen, widerrufen und die Löschung aller erhobenen Daten verlangen kann.

Name, Datum, Ort (Patient)

Name, Datum, Ort (Arzt)

Projekt: KSSH-115 / periNCOMP

D-Dimer-Plasmaspiegel und Thrombembolie-Risiko nach Operationen an intrakraniellen Tumoren unter interoperativer Anwendung einer intermittierenden pneumatischen Kompression der Beine

PATIENTENANMELDUNG (FAX)

Zur Anmeldung eines neuen Patienten faxen Sie bitte dieses Formular an:

Fax: 0345 / 557 5210

Patientendaten

Alter zum Zeitpunkt des Einschlusses

Geschlecht

 männlich weiblich

Entspricht der Patient den Ein- und Ausschlusskriterien ?

 ja nein

Wurde der Patient eingehend über die Studie aufgeklärt und hat der Teilnahme und der Weitergabe seiner pseudonymisierten Daten in Schriftform zugestimmt ?

 ja nein

(Die Einwilligungserklärung des Patienten muss vorliegen, bevor studienbedingte Maßnahmen ergriffen werden.)

Datum der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung

TT	MM	JJ
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Datum des geplanten Behandlungsbeginns

TT	MM	JJ
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Klinikdaten

Faxnummer für Rückantwort:

Name des meldenden Arztes:

Unterschrift:

Bitte freilassen - wird vom KSSH ausgefüllt!

Datum der Anmeldung

TT	MM	JJ
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Patientennummer

Therapiearm

 mit IPK ohne IPK

Name / Unterschrift /
Stempel:

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbst und nur unter Hinzuziehung der im Literaturverzeichnis aufgeführten Hilfsmittel verfasst habe.

Halle (Saale), den 16.04.2021

Grit Schenk

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich weder zum vorliegenden Thema, noch zu einem anderen Thema einen Promotionsversuch unternommen habe.

Halle (Saale), den 16.04.2021

Grit Schenk

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, die mich auf meinem Weg unterstützt haben.

Insbesondere danke ich apl. Prof. Dr. med. J. Prell, für die Chance und das Vertrauen diese Studie durchzuführen, sowie für die sehr gute Betreuung und Motivation im Entstehungsprozess dieser Arbeit.

Für immerwährende Motivation und tatkräftigen Antrieb, sowie für die Möglichkeit diese Studie an seiner Klinik durchzuführen, möchte ich Prof. Dr. med. C. Strauss danken.

Frau apl. Prof. Dr. med. B.-M. Taute möchte ich für die Durchführung der Sonographien, die ein wesentlicher Bestandteil der Ergebnisse sind und somit die Arbeit erst ermöglicht haben, meinen Dank aussprechen.

Zuletzt möchte ich Herrn PD Dr. med. S. Rampp für die inspirierenden Gespräche über Statistik danken.