

Aus der Klinik für Gefäß-, Unfall-, Hand- und Visceralchirurgie des Evangelischen
Krankenhauses Zweibrücken,
akademisches Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes
Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. Dieter Birk

**Wertigkeit eines präoperativen
Thrombophiliescreenings und einer perioperativen
Venen-Duplexsonographie der unteren Extremitäten
zur Identifizierung von Risikopatienten für
pulmonale Embolien in der Adipositaschirurgie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014



vorgelegt von
Sebastian Wilhelm Holländer,
geboren am 23.10.1984 in Zweibrücken

MEINEN ELTERN MONIKA UND WILLI HOLLÄNDER GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Abstract	10
Zusammenfassung	13
I. Einleitung	16
1.1 Adipositas und Übergewicht - Status quo	16
1.2 Problematik für die Medizin	17
1.3 Adipositaschirurgie und Komplikationen	18
II. Fragestellungen	21
III. Ziele der Arbeit	21
IV. Methodik und Material	23
4.1 Patientenkollektiv	23
4.2 Thrombophiliescreening	24
4.3 Thromboseprophylaxe	24
4.4 Duplexsonographische Untersuchung	24
4.5 Anamnese und Befunddokumentation	28
V. Theoretischer Hintergrund	31
5.1 Venenthrombose	31
5.2 Inzidenz der TVT und deren Folgen	31
5.3 Ätiologie und Pathogenese	32
5.4 Physiologische Hämostase und Fibrinolyse	33
5.4.1 Primäre Hämostase	33
5.4.2 Sekundäre Hämostase	35
5.4.3 Regelmechanismen	37
5.4.4 Fibrinolyse	38
V.V Thrombophilie	40
5.5.1 APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation)	42
5.5.2 Faktor-II-Mutation	43
5.5.3 Protein-C-Mangel	44

5.5.4 Protein-S-Mangel	47
5.5.5 Antithrombin-III-Mangel	48
V.VI Thromboseprophylaxe	50
5.6.1 Standardheparin	50
5.6.2 Niedermolekulare Heparine (LMWH)	52
5.6.3 Prophylaxe bei adipösen Patienten	54
VI. Statistische Methoden	58
VII. Ergebnisse	58
7.1 Übersicht	58
7.2 Risikofaktorenanamnese	63
7.3 Laborscreening	64
7.4 Duplexsonographie	69
7.5 Nachblutungen	69
7.6 Vorliegen einer Thrombophilie und TVT in der Eigenanamnese	70
7.7 Thrombophilie im Vergleich zur Normalbevölkerung	71
7.7.1 Protein-S-Mangel	71
7.7.2 APC-Resistenz	72
7.7.3 Protein-C-mangel	73
7.7.4 ATIII-Mangel	74
7.8 Thrombophilie und BMI-Verteilung	75
VIII. Diskussion	80
IX. Literaturverzeichnis	90
X. Danksagung	105

Abkürzungsverzeichnis

∅	kein / keine
A	Adenin
ADP	Adenosin Diphosphat
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
APC	aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ATIII	Antithrombin III
BMI	Body Mass Index
C	Cytosin
CVI	chronisch-venöse Insuffizienz
Da	Dalton
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
F	Faktor
FS	Fibrinolyse-System
G	Guanin
GB	Laparoscopic Gastric banding
GP	Glykoprotein
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
KI	Konfidenzintervall
Konz.	Konzentration
LMWH	low molecular weight heparine
M	Median
m	männlich
Max	Maximum
Min	Minimum
mRNA	messenger ribonucleic acid
MW	Mittelwert
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
OVT	oberflächliche Venenthrombose
PAF	Platelet Activating Factor
PAF	Platelet Aggregating Factor
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PE	pulmonale Embolie
PTS	postthrombotisches Syndrom
RYGB	Roux-Y-Gastric Bypass
SA	Standardabweichung

s.c.	subcutan
SF	Standardfehler
SG	Sleeve Gastrectomy
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
T	Thymin
t-PA	tissue Plasminogen Activator
TF	„Tissue Factor“ = Gewebethromboplastin
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TVT	tiefe Venenthrombose
u-PA	Urokinase
UFH	unfraktioniertes Heparin
UZP	Untersuchungszeitpunkt
V	Varianz
VF	V. fibularis
VFC	V. femoralis communis
VFP	V. femoralis profunda
VFS	V. femoralis superficialis
VP	V. poplitea
VSM	V. saphena magna
VSP	V. saphena parva
VTA	V. tibialis anterior
VTE	venöse Thromboembolie
VTP	V. tibialis posterior
vWF	von-Willebrand-Jürgens-Faktor
w	weiblich

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	S. 16	Regionale Prävalenz der Adipositas 2008 in Europa
Abb. 2	S. 17	Regionale Prävalenz der Adipositas und des Übergewichtes 2008, weltweit
Abb. 3	S. 22	Studiendesign
Abb. 4	S. 24	Patientenkollektiv und durchgeführte OP
Abb. 5	S. 24	SCD-Express (pneumatisches Kompressionssystem)
Abb. 6	S. 26	Sonographiebild: gedoppelte V. poplitea ohne / mit Kompression
Abb. 7	S. 26	Duplexsonographie
Abb. 8	S. 31	Patientenblatt
Abb. 9	S. 36	Gerinnungssystem
Abb. 10	S. 40	System der Fibrinspaltung
Abb. 11	S. 43	Faktor-V-Mutation
Abb. 12	S. 44	Prothrombinmutation
Abb. 13	S. 51	Verteilung der niedermolekularen und unfraktionierten Heparine nach Molekulargewicht
Abb. 14	S. 52	Inaktivierung von Gerinnungsenzymen durch Heparin
Abb. 15	S. 56	Inzidenz symptomatischer Lungenembolien bei Adipositaspatienten mit verschiedenen Prophylaxeprotokollen
Abb. 16	S. 58	Histogramm: Altersverteilung der Studienteilnehmer
Abb. 17	S. 59	Histogramm: BMI-Verteilung der Studienteilnehmer
Abb. 18	S. 59	Häufigkeit der durchgeführten Operationen
Abb. 19	S. 60	BMI-Verteilung auf die durchgeführten Operationen nach Geschlecht
Abb. 20	S. 61	Histogramm: Dauer des stationären Aufenthaltes
Abb. 21	S. 63	Häufigkeit der anamnestizierten Risikofaktoren nach Geschlecht
Abb. 22	S. 75	Boxplot: BMI-Mittelwerte der Patienten mit und ohne Thrombophilie
Abb. 23	S. 78	Boxplot: BMI-Mittelwerte der männlichen Patienten mit und ohne Thrombophilie
Abb. 24	S. 78	Boxplot: BMI-Mittelwerte der weiblichen Patienten mit und ohne Thrombophilie
Abb. 25	S. 79	Boxplot: BMI-Mittelwerte der Patienten nach jeweilig pathologischer Konzentration der getesteten Thrombophilieparameter aufgeteilt
Abb. 26	S. 79	
Abb. 27	S. 88	Empfehlung: Perioperatives Managing von Adipositaspatienten

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	S. 26	Venöse Thrombose: sonographische Kriterien
Tab. 2	S. 28	Sensitivität und Spezifität diagnostischer Verfahren bei TVT
Tab. 3	S. 40	Prävalenz der Thrombophilie
Tab. 4	S. 41	Prävalenz der hereditären Thrombophilie bei Adipositaspatienten
Tab. 5	S. 46	Typische Ursachen eines erworbenen Mangels an Inhibitoren der Gerinnung
Tab. 6	S. 53	Unterschiede zwischen UFH und LMWH
Tab. 7	S. 59	Häufigkeit der durchgeführten Operationen
Tab. 8	S. 60	Durchgeführte Operationen und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer
Tab. 9	S. 61	OP-Dauer
Tab. 10	S. 61	Dauer des stationären Aufenthaltes der Studienteilnehmer
Tab. 11	S. 62	Dauer des stationären Aufenthaltes nach den durchgeführten Operationen
Tab. 12	S. 62	Synopsis
Tab. 13	S. 63	Risikofaktoren und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer
Tab. 14	S. 64	Ergebnisse des Thrombophilie Screenings: Thrombophiliehäufigkeiten nach Geschlecht
Tab. 15	S. 65	Ergebnisse des Thrombophilie Screenings: APC-Ratio
Tab. 16	S. 65	Ergebnisse des Thrombophilie Screenings: Faktor II-Konzentration
Tab. 17	S. 66	Ergebnisse des Thrombophilie Screenings: ATIII-Konzentration
Tab. 18	S. 66	Ergebnisse des Thrombophilie Screenings: Protein-C-Konzentration
Tab. 19	S. 66	Ergebnisse des Thrombophilie Screenings: Protein-S-Konzentration
Tab. 20	S. 67	Vorliegen einer Thrombophilie und gleichzeitig vorhandene Risikofaktoren für das Entwickeln einer TVT in der Studienpopulation
Tab. 21	S. 68	Kontingenztafel: Signifikante Zusammenhänge zwischen Risikofaktor und diagnostizierter Thrombophilie
Tab. 22	S. 69	Ergebnisse der perioperativen Duplexsonographie aufgeschlüsselt nach Geschlecht
Tab. 23	S. 69	Ergebnisse der präoperativen Duplexsonographie und gleichzeitiges Vorliegen einer Thrombophilie
Tab. 24	S. 70	Patienten mit früherer TVT und gleichzeitig vorliegender APC-Resistenz
Tab. 25	S. 71	Vergleich der Prävalenz eines Protein-S-Mangels zwischen Adipositaspatienten und der Normalbevölkerung
Tab. 26	S. 72	Vergleich der Prävalenz einer APC-Resistenz zwischen Adipositaspatienten und der Normalbevölkerung
Tab. 27	S. 73	Vergleich der Prävalenz eines Protein-C-Mangels zwischen Adipositaspatienten und der Normalbevölkerung
Tab. 28	S. 74	Vergleich der Prävalenz eines ATIII-Mangels zwischen Adipositaspatienten und der Normalbevölkerung

Tab. 29	S. 76	BMI-Mittelwerte der Patienten mit Thrombophilie
Tab. 30	S. 77	BMI-Mittelwerte der Patienten mit Thrombophilie nach Geschlecht unterteilt
Tab. 31	S. 79	BMI-Mittelwerte der Patienten mit Thrombophilie: Synopsis der untersuchten Thrombophilieparameter

Abstract:

Introduction

Thromboembolic complications continue to be one of the main reasons for perioperative mortality in bariatric surgery. There is no consensus on which is the safest and most effective thromboprophylaxis for bariatric patients.

This prospective study aims to evaluate the significance of thrombophilia screening, risk factor anamnesis, and a perioperative colour-coded Doppler sonogram of the lower extremities in obese patients to monitor the potential of a reduced risk, identify patients with a higher risk of thromboembolic complications, and highlight the characteristic risk profile of obese patients. We will use this premise as a basis for our clinical recommendations for perioperative thromboprophylaxis.

Findings

In 6 out of 101 patients, we identified previously unknown risk factors for thromboembolic complications (4 patients with Activated protein C resistance, 3 patients with a protein S deficiency, 1 patient with both anomalies, 1 patient with a protein S deficiency and a concurrent antithrombin III deficiency). Protein S deficiency is found significantly more often in obese patients than in the general population.

Bariatric surgery patients have a complex risk profile: there are numerous factors which, in themselves, increase the risk of venous thromboembolism. We were able to show that in obese patients with obstructive sleep apnoea or diabetes mellitus, thrombophilia is found significantly more often than in patients without these risk factors.

Via a preoperative Doppler sonogram screening, we identified 2 patients with an isolated superficial thrombosis and 1 patient with an organised deep vein thrombosis. No postoperative thromboses occurred. We devised recommendations for the perioperative management of obese patients in bariatric surgery.

Patients and methods

In preoperative laboratory tests, 101 patients awaiting obesity-related surgery (implantation of a gastric band n = 17, sleeve gastrectomy n = 35, Roux-en-Y anastomosis for gastric bypasses n = 49) were tested for coagulopathies (determination of the APC ratio, coagulation factor II concentration, AT III activity, protein S and C concentration). Prior to surgery, the patients underwent a colour-coded Doppler sonogram examination of the superficial and deep venous system, which was

repeated postoperatively in the course of the in-patient treatment, as well as 3 months after the surgery. During in-patient treatment, we set up a multimodal thromboprophylaxis protocol for every patient. All patients were treated with a subcutaneous dose of 2x 40 mg Enoxaparin sodium per day. During surgery and for 48 hours afterwards, patients underwent sequential pneumatic compressions of the lower extremities.

Discussion / conclusion

A further decrease in the number of complications of a thromboembolic nature in bariatric surgery is highly desirable. Only very little specialist data is available on the prevalence of thrombophilia in obese patients or on the complex risk profile of these patients for venous thromboembolisms.

The data we procured in this study shows that in bariatric patients, thrombophilia is found significantly more often than in the general population, thus increasing the already heightened risk even further, making obese patients potential high risk patients for venous thromboembolism.

We analysed whether preoperative risk screening (risk factor anamnesis and thrombophilia screening) plus preoperative colour-coded Doppler sonogram are possibilities for identifying risk patients (including those without prior knowledge of deep vein thrombosis, positive family anamnesis, or thrombophilia). Our perioperative examinations were aimed to provide further safety to patients, to show the presence of a deep vein thrombosis (also subclinical) early on in the process, and to reveal a previously unknown predisposition to deep vein thromboses.

With the risk factors identified in the anamneses, the current state of science, as well as the collected screening data, we were able to characterise the risk profile typical of obese patients, and compile clinical recommendations for managing obese patients from the first consultation to the postoperative phase.

So far, we have not been able to show deep vein thrombosis in the postoperative stadium using color-coded Doppler sonogram – an unexpected result at this point of the study.

Risk factor anamnesis has proven an valuable tool in the thrombosis risk assessment. Conceivably, existing conditions such as obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus have until today been underestimated regarding the entailing thrombosis risk, as thrombophilia occurs significantly more often in obese obstructive sleep apnoea and diabetes patients than in patients without such risk factors.

The advantage of a reduced risk thanks to an adapted thromboprophylaxis based on the patient's individual risk profile justifies the relative increase in time and cost for a preoperative

thrombophilia screening and the perioperative use of Doppler sonogram for progress monitoring, if it further reduces the number of thromboembolic complications.

Zusammenfassung:

Einleitung:

Thrombembolische Komplikationen sind immer noch eine der Hauptursachen für perioperative Mortalität in der bariatrischen Chirurgie. Es besteht Uneinigkeit bezüglich der effektivsten und sichersten Thromboseprophylaxe bei bariatrischen Patienten.

Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Wertigkeit eines Thrombophiliescreenings, einer Risikofaktorenanamnese und einer perioperativen duplexsonographischen Untersuchung der unteren Extremitäten bei adipösen Patienten als Verlaufsbeobachtung hinsichtlich einer potentiellen Risikoreduktion zu evaluieren, Risikopatienten für thromboembolische Komplikationen zu identifizieren und das spezielle Risikoprofil der Adipositaspatienten herauszuarbeiten. Darauf aufbauend sollen klinische Empfehlungen zur perioperativen Thromboseprophylaxe zusammengestellt werden.

Ergebnisse:

6 von 101 Patienten wiesen zuvor nicht bekannte Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen auf (4 Patienten mit APC Resistenz, 3 Patienten mit Protein S Mangel, 1 Patient mit beiden Anomalien und 1 Patient mit Protein-S-Mangel und gleichzeitigem ATIII-Mangel). Ein Protein-S-Mangel liegt bei Adipositaspatienten signifikant häufiger vor, als in der Normalbevölkerung.

Das Risikoprofil der Patienten in der bariatrischen Chirurgie ist komplex: Es gibt zahlreiche Faktoren, die für sich genommen bereits das Risiko für venöse Thromboembolien erhöhen, jedoch konnte zusätzlich gezeigt werden, dass Adipositaspatienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom oder Diabetes mellitus signifikant häufiger eine Thrombophilie aufweisen als Patienten ohne diese Risikofaktoren.

Durch das duplexsonographische Screening konnten präoperativ 2 Patienten mit isolierter Thrombose im oberflächlichen und 1 Patient mit bereits in Organisation befindlicher tiefer Beinvenenthrombose identifiziert werden. Postoperativ traten keine Thrombosen auf. Empfehlungen zum perioperativen Managing von Adipositaspatienten in der bariatrischen Chirurgie wurden zusammengestellt.

Patienten und Methodik:

101 Patienten, welchen eine Adipositas-Operation bevorstand (Implantation eines Magenbandes n = 17, Bildung eines Schlauchmagens n = 35, Herstellung eines Y-Roux Magenbypasses n = 49), wurden präoperativ laborchemisch hin auf Koagulopathien (Bestimmung von APC-Ratio, Faktor II Konzentration, ATIII-Aktivität, Protein S- und C-Konzentration) untersucht. Eine duplexsonographische Untersuchung des tiefen und oberflächlichen Beinvenensystems erfolgte präoperativ, postoperativ im Rahmen des stationären Aufenthaltes und 3 Monate nach OP. Während des stationären Aufenthaltes wurde bei jedem der Patienten ein multimodales Thromboseprophylaxeprotokoll etabliert: Alle Patienten erhielten 2x 40 mg Enoxaparin-Natrium s.c. täglich. Intra- und bis 48 Stunden postoperativ erfolgte eine sequentielle pneumatische Kompression der unteren Extremitäten.

Diskussion/Schlussfolgerungen:

Eine weitere Reduktion der Komplikationsrate hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse in der bariatrischen Chirurgie ist wünschenswert. Es existieren nur sehr wenige Daten in der Fachliteratur über die Prävalenz einer Thrombophilie bei adipösen Patienten oder das komplexe Risikoprofil dieser Patienten für venöse Thromboembolien.

Die in dieser Studie gewonnenen Daten zeigen, dass bei bariatrischen Patienten signifikant häufiger eine Thrombophilie vorliegt als in der Normalbevölkerung. Dies erhöht das ohnehin schon hohe Risiko noch weiter und macht somit Adipositaspatienten zu potentiellen Hochrisikopatienten für venöse Thromboembolien.

Es wurde untersucht, ob ein präoperatives Risikoscreening (Risikofaktorenanamnese und Thrombophiliescreening) sowie perioperative farbcodierte Duplexsonographie Möglichkeiten darstellen, Risikopatienten (auch ohne bekannte frühere TVT, positive Familienanamnese oder Thrombophilie) zu identifizieren. Außerdem sollten die von uns durchgeführten perioperativen Untersuchungen den Patienten ein Plus an Sicherheit bieten, das Vorliegen einer - auch subklinischen - TVT frühzeitig zeigen und eine vorher nicht bekannte Prädisposition für TVTs aufdecken.

Anhand der anamnestizierten Risikofaktoren und der aktuellen Studienlage sowie der gewonnenen Screening-Daten konnte das spezielle Risikoprofil adipöser Patienten herausgearbeitet werden und klinische Empfehlungen zum Managing adipöser Patienten vom Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung in der Sprechstunde bis zur postoperativen Phase erarbeitet werden.

Bislang konnte duplexsonographisch postoperativ keine tiefe Beinvenenthrombose nachgewiesen werden - ein unerwartetes Ergebnis an diesem Punkt der Studie.

Die Risikofaktorenanamnese stellte sich als wertvolles Instrument zur Einschätzung des Thromboserisikos heraus. Womöglich wurden Vorerkrankungen wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom und der Diabetes mellitus hinsichtlich des dadurch bedingten Thromboserisikos bislang unterschätzt, denn bei adipösen OSAS- und Diabetes-Patienten liegt signifikant häufiger eine Thrombophilie vor als bei Patienten ohne diese Risikofaktoren.

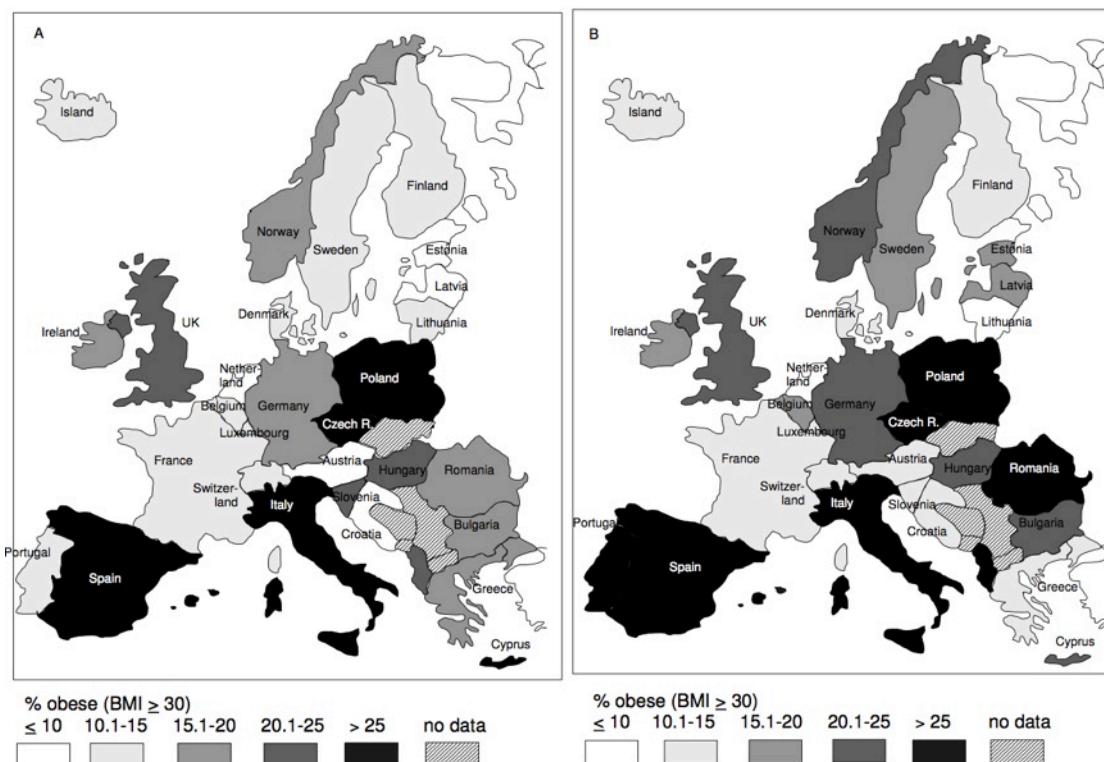
Der Nutzen hinsichtlich einer Risikoreduktion durch Anpassung der Thromboseprophylaxe auf das individuelle Risikoprofil rechtfertigt den relativen Mehraufwand an Zeit und Kosten für ein präoperatives Thrombophiliescreening und die perioperative duplexsonographische Verlaufskontrolle, wenn dadurch die thromboembolische Komplikationsrate weiter reduziert werden kann.

I. Einleitung

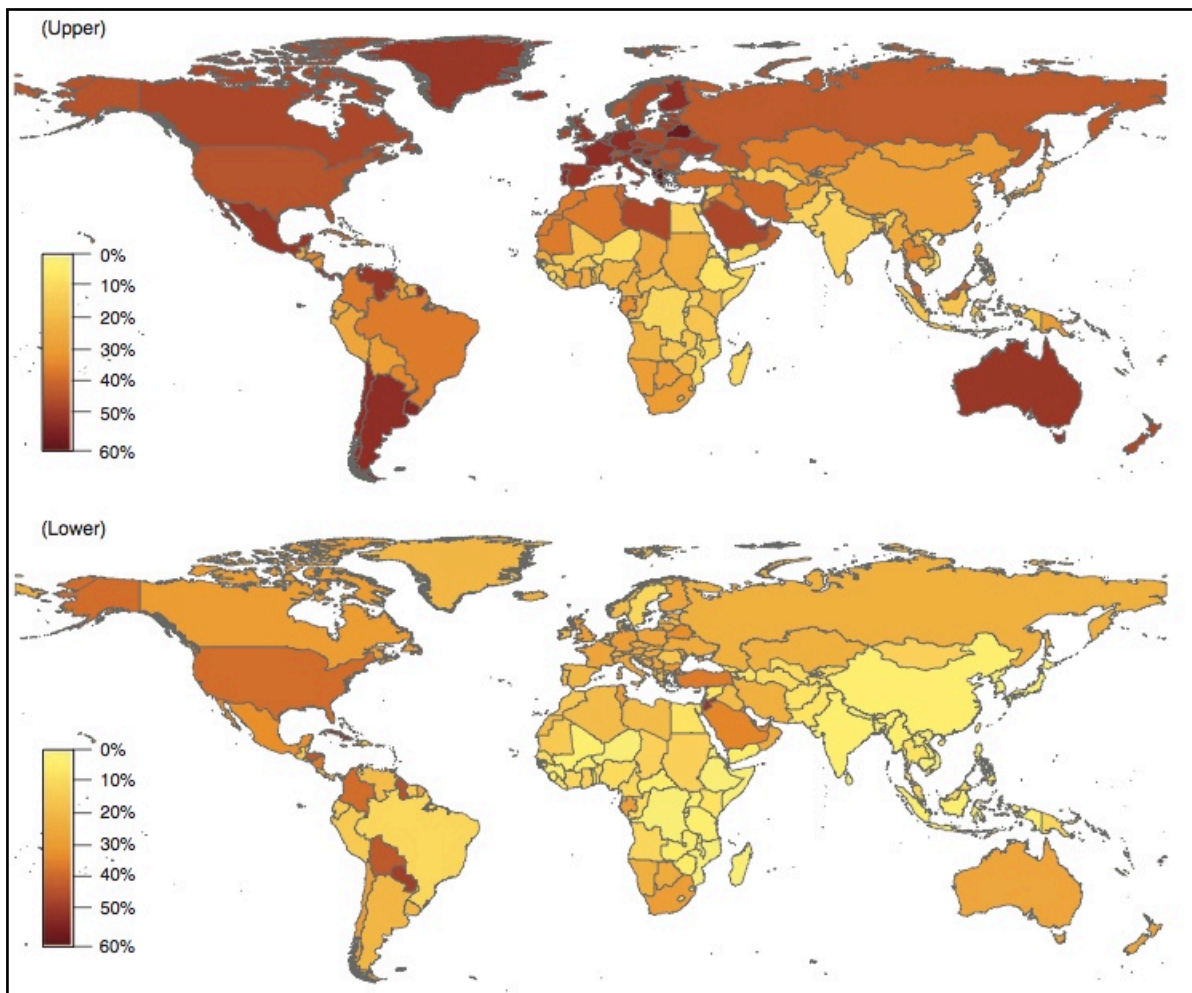
„Man ist niemals zu schwer für seine Größe, aber man ist oft zu klein für sein Gewicht.“ (Gert Fröbe)

1.1 Adipositas und Übergewicht - Status quo

Adipositas hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einer epidemischen Krankheit entwickelt und ist laut WHO eine der größten Herausforderungen für unser Gesundheitswesen im 21. Jahrhundert.¹³ In 2008 waren weltweit schätzungsweise 1,4 Mrd. Menschen übergewichtig (BMI ≥ 25 kg/m²) oder adipös (BMI ≥ 30 kg/m²).¹³⁸ Seit 1980 hat sich diese Zahl etwa verdoppelt, in manchen europäischen Ländern verdreifacht.¹³⁸ In Deutschland ist mittlerweile mehr als jeder Zweite (51%) übergewichtig (60% Männer, 43% Frauen), 16% der Männer und 14% der Frauen sind adipös.¹⁹ Bei gleichbleibender Entwicklung werden in 2030 58% der Weltbevölkerung übergewichtig bzw. adipös sein.⁶⁸



(Abb. 1: Regionale Prävalenz der Adipositas 2008 in Europa. Links Männer, rechts Frauen¹³)



(Abb. 2: Regionale Prävalenz der Adipositas 2008 (unten) und des Übergewichtes (oben) weltweit⁶⁸)

1.2 Problematik für die Medizin

Diese Tatsache bedeutet für die Medizin eine allgemeine Herausforderung. Künftig werden sich zunehmend adipöse Patienten vorstellen. Adipositas ist u.a. ein Risikofaktor für Diabetes, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs und frühzeitigen Tod.^{89,139} Speziellere Herausforderungen ergeben sich in der alltäglichen klinischen Medizin in Bezug auf die Dosierung von Medikamenten (z.B. Chemotherapeutika, Antibiotika etc.) bei adipösen Patienten. Da adipöse Patienten im klinischen Alltag nicht mehr außergewöhnlich sind, sehen sich Ärzte häufiger mit Dosierungsunsicherheiten konfrontiert: Sollte die Dosis mit steigendem Körpergewicht entsprechend erhöht werden oder sollte man eine Obergrenze („capping“) festlegen, um Toxizität oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden?

Vorwiegend bezüglich der Frage einer optimalen Thromboseprophylaxe fehlt es an einheitlichen Konzepten für adipöse Patienten.^{84,92,139} Dies liegt daran, dass in früheren klinischen Studien übergewichtige und adipöse Patienten ausgeschlossen wurden.^{53,92} Übergewichtige Patienten erhalten häufig eine zu geringe Dosis an niedermolekularen Heparinen^{27,123}, da mit steigendem Körpergewicht auch deren renale Clearance zunimmt.⁹²

Außerdem wurde für Enoxaparin⁴² und Nadroparin⁶¹ eine klare Korrelation zwischen zunehmendem Körpergewicht und abnehmender Anti-Faktor-Xa-Aktivität nachgewiesen. Eine Ausnahme stellt hier eventuell das niedermolekulare Heparin Certoparin dar. Dieses soll ausdrücklich nicht gewichtsadaptiert dosiert werden, weder in der Prophylaxe noch in der Therapieindikation. Zwei große Therapiestudien belegen gleiche Wirksamkeit in allen Körpergewichtsbereichen bis 165 kg ohne Unterschied in der Blutungsneigung im Vergleich mit unfraktioniertem Heparin.^{102,103} Es werden jedoch keine Anti-Faktor-Xa-Konzentrationen angegeben und es wird nicht exakt spezifiziert, wieviele Patienten mit hohem BMI eingeschlossen waren (cut off für die Gruppe „hohes Körpergewicht“ waren 80 kg).

1.3 Adipositaschirurgie und Komplikationen

Die effektivste therapeutische Option, mit kurativer Aussicht für adipöse Patienten, ist die Adipositaschirurgie.^{75,88,89} Die Swedish Obesity Subject Study zeigte, dass die chirurgische Behandlung der konservativen überlegen ist.¹²¹ Des Weiteren kommt es durch den postoperativen Gewichtsverlust zur Reduktion von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Schlafapnoe-Syndrom, Hyperlipidämie und Hypertonie.

Das Aufkommen der Adipositaschirurgie (im Zeitraum von 1998-2002 hat sich die Anzahl der laparoskopischen Eingriffe vervierfacht⁸⁵) brachte eine erhöhte Zahl postoperativer Komplikationen durch venöse Thromboembolien (VTE) mit sich.

Während einige Studien keinen^{4,52,59,60} oder nur geringen⁶ Zusammenhang zwischen Adipositas und einem erhöhten VTE-Risiko andeuten, wird dieser doch von den meisten Studien als unabhängig und signifikant beschrieben.^{1,34,89,124,134} Jedoch sind die spezifischen Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolysesystem, die zu einer Hyperkoagulabilität führen, wenig untersucht.

⁸⁹ Bisherige Studien assoziieren eine relative Polyzythämie, Adipozyten-sekretierte

prokoagulatorische Faktoren, Serum- und Adipozytenhormone und Inflammation mit einer erhöhten VTE-Neigung bei adipösen Patienten.^{84,89}

Die Inzidenz der pulmonalen Embolie (PE) nach bariatrischem Eingriff wird in der Literatur uneinheitlich angegeben:

- Inzidenz der PE insgesamt = 0,9%¹²⁵; 0,4-1% nach RYGB³⁹
- Inzidenz der isolierten TVT = 1,3%¹²⁵
- Die Inzidenz der PE nach laparoskopischem Eingriff wird mit 0,41% etwas geringer angegeben als bei offenem Eingriff (0,78%). Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,09$).⁹⁶ Die tatsächliche Inzidenz der pulmonalen Embolie ist wahrscheinlich höher (s.u.).⁸⁹

Auch was die postoperative Mortalität angeht, finden sich unterschiedliche Häufigkeitsangaben in der Literatur. Insgesamt ist die pulmonale Embolie nach bariatrischen Eingriffen die häufigste Todesursache. Dies zeigten postbariatrische Autopsieergebnisse (440 Todesfälle nach 16683 Operationen). Hier fand man mit 20,7% die pulmonale Embolie an der Spitze der Todesursachenstatistik (Bennet et al.).⁸⁸ Podnos et al. untersuchten u.a. das Auftreten einer Lungenembolie nach offener und laparoskopischer RYGB-OP und fanden die Lungenembolie in 50% der Fälle als Todesursache.⁹⁶ Melinek et al. fanden bei 8 von 10 Patienten, die nach Magenbypass-Operation verstarben und autopsiert wurden, Lungenembolien trotz TVT-Prophylaxe. Bei 3 Patienten waren diese die direkte Todesursache, während man klinisch nur bei zweien (25%) diesen Verdacht hatte.⁸²

In der Adipositaschirurgie, insbesondere nach Magenbypass-Operation, gibt es also eine unerwartet hohe Rate an klinisch stummen Lungenembolien, welche signifikant zur perioperativen Morbidität und Mortalität beisteuern.^{82,84} Die Inzidenz der pulmonalen Embolie scheint gleichzubleiben, während die Zahl der adipositaschirurgischen Eingriffe steigt.⁸⁵

Basierend auf einer Literaturrecherche wurden folgende prädiktive Faktoren für das Auftreten von Thromboembolien nach Adipositaschirurgie gefunden:¹²⁶

1. Alter > 50 Jahre⁵¹
2. Anastomoseninsuffizienz
3. Nikotinabusus

4. Frühere TVT/PE
5. Varizen / venöse Insuffizienz¹²⁷ (venöse Stase)
6. BMI > 60 kg/m² / > 50 kg/m² ⁴⁴
7. Stammfettsucht
8. Hypoventilation (gewichtsbedingt)³²
9. Ventrikelseptum-Defekt und Aortenstenose¹¹¹

Der chirurgische Eingriff selbst stellt einen weiteren Risikofaktor dar. Zunächst aufgrund der Tatsache, dass es sich bei bariatrischen Operationen um eine sogenannte „major general surgery“ handelt. Obwohl dieser Begriff relativ unpräzise ist, wird er von den meisten Autoren für abdominelle oder thoraxchirurgische Eingriffe gebraucht, welche einer Vollnarkose für mehr als 30 Minuten bedürfen und die ein erhöhtes VTE-Risiko aufweisen. ⁶

Speziell bei laparoskopisch-bariatrischen Eingriffen ist der positive intraabdominelle Druck nach der Anlage eines Pneumoperitoneums assoziiert mit erhöhtem oxidativen Stress während der Prozedur. Dieser wiederum bewirkt endotheliale Dysfunktion und Thrombozytenaggregation.⁸⁴ Weiter begünstigt die um 15° aufgerichtete Position des Patienten einen verminderten Blutrückfluss zum Herzen und somit eine relative venöse Blutstase.^{84,89} Das damit verbundene erhöhte Thromboserisiko steigt weiter mit der Dauer der OP.⁸⁴

Zusätzliche Störungen des Gerinnungssystems im Sinne einer Hyperkoagulabilität, angeboren oder erworben, erhöhen das Risiko ebenfalls. Eine Thrombophilie durch Veränderung der Funktionalität oder der Konzentration von Gerinnungsparametern stellt einen solchen Risikofaktor für Thromboembolien dar. Bisher finden sich nur wenige Daten zur Prävalenz einer Thrombophilie unter adipositaschirurgischen Patienten.⁸⁹ Unter den Adipositaspatienten scheint eine angeborene oder erworbene Thrombophilie jedoch häufiger zu sein, als in der Normalbevölkerung.⁸⁹

Aufgrund der o.g. Erkenntnisse muss „der Adipositaspatient“ als ein Hochrisikopatient für das Entwickeln einer perioperativen VTE angesehen werden und es ist notwendig, für diese Patienten passende Prophylaxeregime zu schaffen. Nicht nur für die bariatrische Chirurgie, sondern auch für die Chirurgie bei adipösen Patienten im Allgemeinen sind prospektive Studien nötig, um die medikamentöse wie mechanische Thromboembolieprophylaxe zu optimieren¹²⁶ und die perioperative Sicherheit zu erhöhen.

II. Fragestellungen

Welche Wertigkeit hat ein präoperatives Thrombose-Risikoscreening (Thrombophiliediagnostik, Risikofaktorenanamnese) und eine perioperative Beinvenenduplexsonographie zur Identifizierung von Risikopatienten für pulmonale Embolien und zur Verbesserung der perioperativen Sicherheit in der Adipositaschirurgie?

Wie hoch ist die Prävalenz einer Thrombophilie bei adipösen Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung?

Steigt das Risiko für das Vorliegen einer Thrombophilie mit dem BMI?

Ist eine duplexsonographische Untersuchung des oberflächlichen und tiefen Beinvenensystems, im Rahmen des stationären Aufenthalts und der ambulanten Nachsorge, für bariatrische Patienten aufgrund des erhöhten VTE Risikos allgemein empfehlenswert?

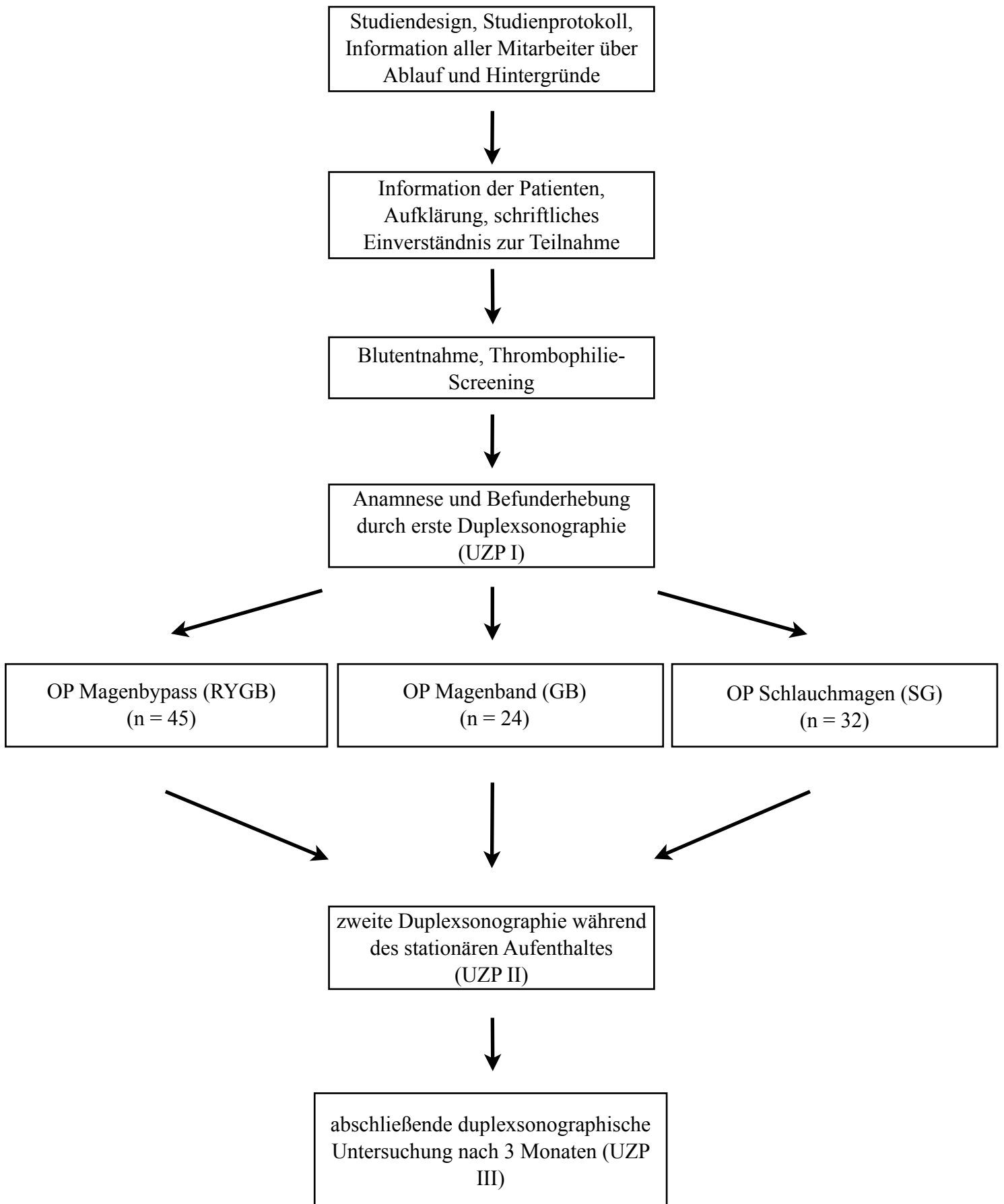
Wie hoch ist die Inzidenz der perioperativen TVT unter Enoxaparin-Prophylaxe bei adipösen Patienten in der bariatrischen Chirurgie?

Welche Enoxaparin-Prophylaxe ist effektiv und sicher?

III. Ziele der Arbeit

Diese Arbeit soll die vorhandene Datenlage zum Thema ein Stück weit ergänzen. Überdies soll diese Arbeit als Anregung zum Überdenken klinischer Standards in der Adipositaschirurgie dienen. Das spezielle Risikoprofil adipöser Patienten in der bariatrischen Chirurgie soll herausgearbeitet werden. Zudem soll ein Prophylaxeprotokoll anhand der gewonnenen Daten in Zusammenschau mit der aktuellen Studienlage erstellt werden.

Das Hauptziel besteht darin, das immer noch vergleichsweise hohe Risiko für TVT und PE in der bariatrischen Chirurgie durch Identifizierung von Risikopatienten - insbesondere solche, ohne frühere Thrombosen oder bekannte familiäre Belastung - und perioperative Verlaufsbeobachtung hinsichtlich des Auftretens (okkult) TVTs weiter zu minimieren und Prophylaxestandards zu verifizieren oder, wenn möglich, zu verbessern.



(Abb. 3: Studiendesign)

IV. Methodik und Material

Diese Studie ist eine klinisch-prospektive Studie, in welcher im Zeitraum von 2008-2010 anamnestische, duplexsonographische und laborchemische Befunde bariatrischer Patienten im perioperativen Zeitraum erhoben wurden.

Vor Studienbeginn wurden Pflegepersonal, Kollegen und Assistenzpersonal mithilfe eines angefertigten Studienprotokolls über die Hintergründe, Fragestellungen, Ziele und den Ablauf der Studie informiert.

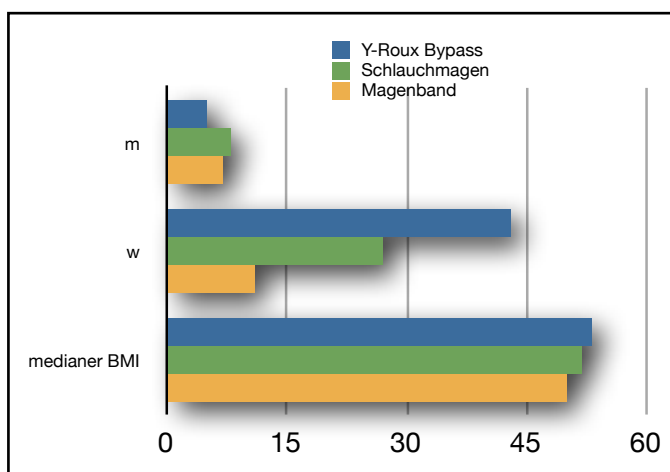
4.1 Patientenkollektiv

Um ein möglichst breites Patientenkollektiv zu erfassen, wurden als einzige Einschlusskriterien der BMI sowie der bariatrische Eingriff herangezogen. Nach der allgemeinen Indikationsstellung zu OP wurden Patientinnen und Patienten jeden Alters, ungeachtet der Vorerkrankungen und Medikation, nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung, akquiriert:

Einzug in die Studie fanden Patienten, deren BMI vor OP mindestens 32 kg/m² betrug, die sich einem bariatrischen Eingriff (GB/RYGB/SG) unterzogen und die am Vortag der Operation duplexsonographisch keine TVT oder sonstige Kontraindikationen zur Operation vorwiesen.

Im Zeitraum von 2½ Jahren wurden insgesamt n = 101 Patienten erfasst, davon 81 Frauen und 20 Männer. Die durchschnittliche stationäre Verweildauer der Patienten betrug 6,75 Tage. Der mittlere BMI der Patienten betrug 51,81 kg/m². Das mittlere Alter der Patienten betrug 39,01 Jahre.

Bei 45 Patienten (m = 5, w = 40) wurde ein Y-Roux-Magenbypass, bei 24 Patienten (m = 7, w = 17) ein Gastic Banding, bei 32 (m = 8, w = 24) Patienten eine Sleeve Gastrectomy durchgeführt.



(Abb. 4: Patientenkollektiv und durchgeführte OP)

4.2 Thrombophilie-Screening

Zusammen mit den üblichen präoperativen Blutentnahmen wurde zusätzlich jedem Patienten Citratplasma zur laborchemischen Konzentrations- bzw. Aktivitätsbestimmung folgender Gerinnungsfaktoren entnommen.

- Protein S
- Protein C
- AT III
- Faktor II
- APC Ratio

Die Analyse fand im kooperierenden Labor von Herrn Prof. Seelig im medizinischen Versorgungszentrum Karlsruhe statt. Mehr als 2 Standardabweichungen vom Referenzbereich wurden als pathologisch gewertet.

Die Konzentrationsbestimmung geschah für alle Gerinnungsfaktoren mittels photometrischer Analytik auf der Grundlage des Lambert-Beer-Gesetzes.

Aufgrund organisatorischer und logistischer Gegebenheiten erfolgte die Blutentnahme in den meisten Fällen am Vortag der Operation, sodass das Ergebnis des Thrombophilie-Screenings erst nach Operation vorlag.

4.3 Thromboseprophylaxe

Während des stationären Aufenthaltes und bis 1 Woche nach Entlassung erhielten alle Patienten 2 x 40 mg Enoxaparin s.c. pro Tag (1-0-1) zur Thromboseprophylaxe. Da die Aufnahme im Allgemeinen bereits einen Tag vor OP stattfand, erhielten alle Patienten an diesem Tag 1x 40mg



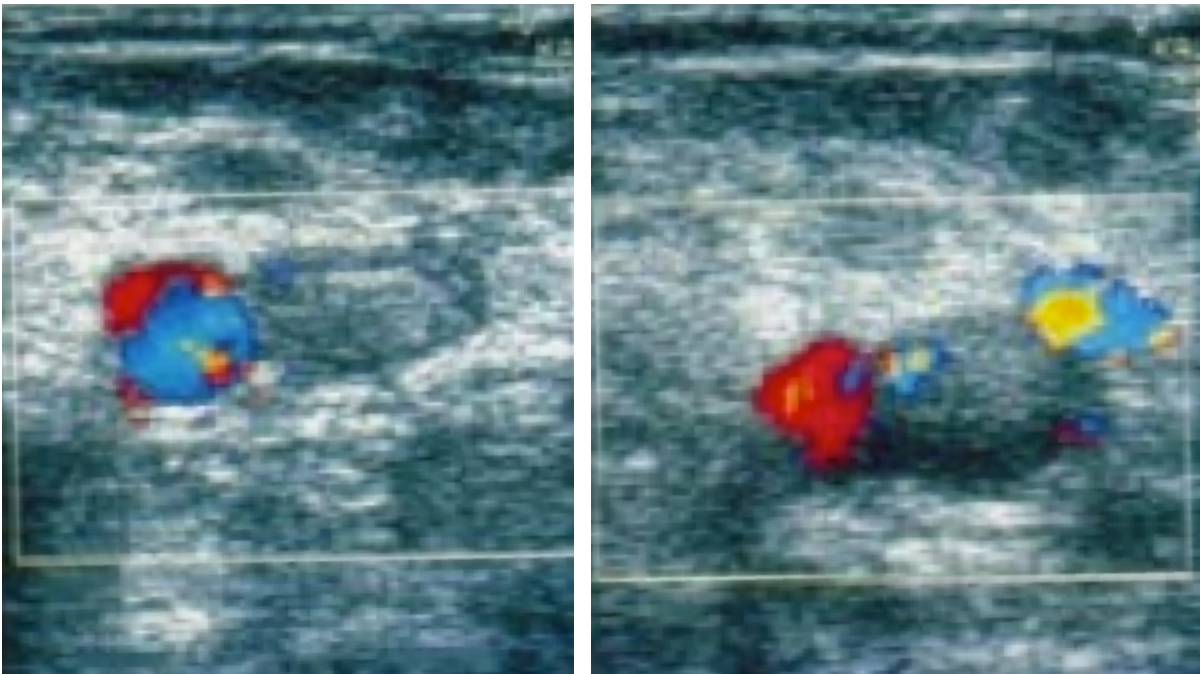
Clexane s.c. Am OP-Tag präoperativ und postoperativ 40 mg. Intra- und bis 48 h postoperativ erfolgte eine sequentielle pneumatische Kompression der unteren Extremitäten unter Anwendung des „SCD Express“ der Fa. Covidien.

(Abb. 5: SCD-Express, pneumatisches Kompressionssystem, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Covidien)

4.4 Duplexsonographische Untersuchung

Im perioperativen Intervall wurden die Patienten dreimal duplexsonographisch auf das Vorhandensein von TVTs untersucht: Wie oben bereits erwähnt am Vortag der Operation, spätestens jedoch am gleichen Tage unmittelbar vor dem Eingriff (UZP 1), einige Tage nach der Operation noch während des stationären Aufenthaltes, je nach Befinden der Patienten, im Mittel 2 Tage nach OP (UZP 2), und ein letztes Mal am Tage der Wiedervorstellung im Rahmen der poststationären Nachsorge, im Mittel 3 Monate nach OP (UZP 3).

Es wurden die allgemein gültigen Kriterien für das Vorliegen einer Thrombose angewendet: Nachweis echogenen Materials innerhalb des Gefäßes als direkter Thrombusnachweis, außerdem weitere direkte und indirekte Zeichen für das Vorliegen eines thrombotischen (Teil)verschlusses (fehlende Komprimierbarkeit, Querschnittszunahme, Flussunregelmäßigkeiten und Flussausparungen in der farbkodierten Duplexsonographie, fehlende Kalibervarianz unter Atemmanövern).



(Abb. 6: Sonographiebild: gedoppelte *V. poplitea* mit und ohne Kompression⁶⁷)



(Abb. 7: Duplexsonographische Untersuchung)

	morphologische Kriterien	hämodynamische Kriterien
direkt	Inkompressibilität Venendurchmesser vergrößert (Vene : Arterie = 2 : 1) keine Atemabhängigkeit des Lumens Spontanechos, bei frischer Thrombose auch echofrei fixierte Venenklappen	fehlender Fluss Randfluss inhomogener Fluss
indirekt	lumenstarke Kollateralvenen	erhöhter Kollateralfluss

(Tab. 1: Venöse Thrombose: sonographische Kriterien⁶⁷)

Jeder sonographischen Untersuchung ging eine Anamnese (s.u.), gerichtet auf Thrombose- und Emboliesymptome sowie eine Untersuchung hinsichtlich der klinischen Thrombosezeichen (Meyer-, Payr-, Homanszeichen) voraus.

Die duplexsonographische Untersuchung erfolgte standardisiert unter Verwendung eines Hitachi EUB 6500 HV. Als Schallköpfe dienten ein 3-7 MHz Linearschallkopf sowie ein 1-5 MHz Sektorschallkopf. Letzterer kam zum Einsatz, wenn aufgrund der adipösen Verhältnisse zur

Begutachtung der Becken und Oberschenkelgefäße eine höhere Eindringtiefe zur klaren Darstellung benötigt wurde. Es wurde stets ein voreingestelltes Preset verwendet („venöses System“ beim Linearschallkopf, „Abdomen“ beim Sektorschallkopf). Um größtmögliche Sensitivität und Spezifität zu erreichen, wurde hier sowohl die Technik der kontinuierlichen Kompressionssonographie im B-Bild in Transversal- sowie Longitudinalschnitten als auch die farbkodierte Duplexsonographie - zum Teil auch in Kombination - verwendet.

Die Farbskala wurde so gewählt, dass auch niedrige Strömungsgeschwindigkeiten erfasst wurden („slow-flow-imaging“).

Untersucht wurde sowohl das oberflächlich-epifasziale als auch das tiefe-subfasziale Venensystem von proximal nach distal, für das Stromgebiet des oberen Teiles der unteren Extremität zunächst in Rückenlage, für den unteren Teil der unteren Extremität dann im Sitzen und im Stehen.

Zunächst wurde die Beckenstrombahn unter farbkodiertem Fluss und mit Hilfe der Technik der Kompressionssonographie soweit wie möglich nach proximal untersucht (in der Regel war eine Darstellung der Beckengefäße oberhalb des Leistenbandes sowie die Darstellung der V. cava inferior aufgrund der adipösen Bauchdecke nicht möglich). In diesem Fall schloss sich eine indirekte Untersuchung der Beckenstrombahn mithilfe eines Valsalva Manövers oder durch Druckausübung auf die Bauchdecke an. Es zeigte sich hier bei freier Strombahn ein kompletter Strömungsstopp in der V. femoralis communis (VFC) unter farbkodiertem Fluss durch Kompression der Beckenvenen beim Pressen.

Im Anschluss daran erfolgte die Untersuchung der V. femoralis superficialis (VFS) und profunda (VFP), der V. saphena magna (VSM) und ihrer Seitenäste vom Hiatus saphenus an abwärts bis in Höhe des Kniegelenkes, der V. poplitea (VP) und der Dodd'schen und Boyd'schen Perforansvenen. Die nun folgende Untersuchung des unteren Teiles der unteren Extremität wurde im Sitzen und im Stehen durchgeführt und beinhaltete folgende Gefäße von der Kniekehle an in Richtung kaudal bis zu den Malleoli: VSM, V. saphena parva (VSP), V. tibialis anterior (VTA), V. tibialis posterior (VTP), V. fibularis (VF), die Muskelvenen (Gastrocnemius- und Soleusvenen) sowie die Perforansvenen Cockett I-III (P1-P3).

Die farbkodierte Duplexsonographie hat eine hohe Sensitivität und Spezifität als Diagnostikum der TVT sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Patienten (s.u.). Die Kompressionssonographie zeigt hier ähnlich hohe Werte für die symptomatische TVT, jedoch ist die Sensitivität bei der asymptomatischen TVT gering. Diese geringe Sensitivität ergibt sich aus der Tatsache, dass eine oftmals irrtümlich angenommene fehlende Komprimierbarkeit aus technischen

Fehlern (z.B. falsche Achse) oder aus anatomischen Gründen (z.B. zu tief gelegenes Gefäß) resultiert. Die Spezifität der Kompressionssonographie übertrifft die der farbcodierten Duplexsonographie.⁶⁷

Test	symptomatische TVT		asymptomatische TVT		Lokalisation	Bemerkungen
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität		
Phlebographie	Vergleichsstandard		Vergleichsstandard		iliakal, femoral, popliteal, crural	invasiv, schwer interpretierbar bei rez. TVT
Venenverschlussplethysmographie	92 %	95 %	22 %	98 %	femoral, popliteal	insensiv bei cruralen, nicht okklusiven proximalen Thromben, Seitenvergleich entscheidend
Kompressionssonographie	97 %	97 %	59 %	98 %	femoral, popliteal	sensitiver Test für symptomatische TVT
CW-Doppler-Sonographie	88 %	88 %	-	-	femoral, popliteal	Interpretation ist subjektiv, Fehlerquelle: gedoppelte Venen
Duplexsonographie, farbcodiert	95 %	97 %	92 %	96 %	iliakal, femoral, popliteal, crural	beliebig wiederholbar, erfordert Erfahrung, lange Untersuchungszeit

(Tab. 2: Sensitivität und Spezifität diagnostischer Verfahren bei TVT. ⁶⁷)

4.5 Anamnese- und Befunddokumentation

Die erhobenen apparativen Befunde (UZP 1-3) wurden in einem „Patientenblatt“ dokumentiert, das für jeden Patienten angelegt wurde und welches die für die Studie relevanten Informationen, insbesondere zu Risikofaktoren, Vorerkrankungen sowie die erhobenen Befunde, zusammenträgt (s. Abb. 8). Dieses Patientenblatt enthält Informationen zur Person, Alter, Körpergröße, Gewicht vor der Operation, Operationstermin, Art der Operation, Dauer der Operation und Dauer des stationären Aufenthaltes. Des Weiteren enthält es Informationen zur Hausmedikation sowie einen standardisierten Fragebogen zu Vorerkrankungen bzw. aktuellen Erkrankungen und Risikoverhalten bzw. bekannten Risikofaktoren im Hinblick auf die Thrombosebegünstigung, anhand derer jeder Patient befragt wurde.

Folgende Risikofaktoren wurden dokumentiert: frühere TVT, aktueller Nikotinabusus, Varikosis bzw. venöse Insuffizienz, leukämische Erkrankung, TVT bzw. PE bei Verwandten ersten Grades, aktuelle Tumorerkrankungen, Herzerkrankungen, aktuelle Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva bzw. Hormonersatzpräparate, Diabetes mellitus, Leberzirrhose und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. Besonderes Augenmerk wurde beim Erheben der Medikamentenanamnese auf unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen mit dem Hämostasesystem gelegt.

Im Anschluss daran wurden die aufgezeichneten Daten in ein Microsoft Excel 2003 - Tabelle übertragen.

PATIENTENDATEN

Name: _____ Vorname: _____
 Geb. am: _____
 Anschrift: _____
 Körpergröße: _____ Gewicht: _____

OP INFO

Art der Operation: _____
 OP-Termin: _____
 Dauer der Operation: _____
 Dauer des stationären Aufenthaltes: _____

RISIKOFAKTOREN:

- | | | | |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | frühere Thrombose | <input type="checkbox"/> | pos. Familienanamnese |
| <input type="checkbox"/> | Nikotin | <input type="checkbox"/> | Tumorerkrankungen |
| <input type="checkbox"/> | Varikosis / venöse Insuffizienz | <input type="checkbox"/> | Herzerkrankungen (bes. Vorhofflimmern) |
| <input type="checkbox"/> | Leukämie | <input type="checkbox"/> | östrogenhaltige Kontrazeptiva / Hormonersatzpräp. |
| <input type="checkbox"/> | Schwangerschaften > 3 | <input type="checkbox"/> | Diabetes mellitus |
| Sonstige: _____ | | <input type="checkbox"/> | Faktor V Mutation |
| | | <input type="checkbox"/> | Faktor II Mutation |

ANAMNESE:

Vorerkrankungen / aktuelle Medikation

DUPLEXSONOGRAPHIE:

		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Datum	V. iliaca externa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V. femoralis communis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UZP I: _____	V. femoralis superficialis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V. femoralis profunda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UZP II: _____	V. poplitea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V. tibialis anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UZP III: _____	V. tibialis posterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vv. interossea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Muskelvenen (Soleus-, Gastrocnemiusvenen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vv. fibulares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V. saphena magna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	(V. saphena accessoria medialis und lateralis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V. saphena parva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Abb. 8: Patientenblatt)

V. Theoretischer Hintergrund

5.1 Venenthrombose

Der Begriff Venenthrombose bezeichnet den kompletten Verschluss oder den Teilverschluss eines definierten Abschnitts eines venösen Gefäßes durch ein Blutgerinnsel. Man unterscheidet oberflächliche und tiefe Venenthrombosen, je nach Lokalisation im oberflächlichen (epifaszialen) oder tiefen (subfaszialen) Venensystem.

Die verschiedenen Symptome (Ödem, Schmerz, Spannungsgefühl, Zyanose, verstärkte Venenzeichnung) und klassische klinische Zeichen haben bei ambulanten Patienten eine Sensitivität von 60-90%, sind jedoch sehr unspezifisch.⁷

5.2 Inzidenz der TVT und deren Folgen

Die jährliche Inzidenz der tiefen Venenthrombose liegt bei ca. 3:1000. Die TVT ist somit eine relativ häufige Krankheit.¹⁸ Mit steigendem Alter steigt die Inzidenz der TVT exponentiell an: Im Alter von <10 Jahren liegt sie bei 1:100.000, im Alter von 20-35 Jahren bei 1:10.000 und bei 50-jährigen Patienten bei 1:1000 und entspricht somit in etwa der durchschnittlichen Neuerkrankungsrate.¹⁸ Bei geriatrischen Patienten wird sogar eine Inzidenz von fast 1% erreicht.¹⁸ Aufgrund der sehr variablen klinischen Symptomatik, vom Vollbild bis hin zur völligen asymptomatischen thrombotischen Verlegung auch großer Venen, insbesondere bei immobilisierten und bettlägerigen Patienten, schwanken die prozentualen Angaben über die Inzidenz der Erkrankung.⁷

Etwa 93% der Thrombosen entstehen im Stromgebiet der Becken- und Beinvenen und der V. cava inferior. Nur ca. 1,5% in den Venen der oberen Extremität. Die wichtigste Frühkomplikation ist die Lungenembolie, welche in über 95% der Fälle durch eine Phlebothrombose verursacht wird. Die Hälfte der Patienten mit einer proximalen TVT haben auch eine PE, welche meist oligo- bzw. asymptomatisch ist. Ein Drittel der Patienten, bei denen eine TVT unbemerkt bleibt und nicht behandelt wird, erleiden symptomatische PEs, wohingegen TVTs der oberen Extremität nur in etwa 2% der Fälle zu einer PE führen. Zum Zeitpunkt der initialen apparativen Nachweisbarkeit sind Thrombosen meist klinisch stumm.⁶⁷

Das postthrombotische Syndrom (PTS) bzw. die chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) sind bedeutsame Spätkomplikationen, die sich in 30 bis 50% der Fälle nach einer Thrombose der peripheren Venen entwickeln, wobei die Latenz einige Jahre betragen kann⁷.

Im Rahmen stationärer Krankenhausaufenthalte erhöht sich die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr und 1000 Einwohner auf 100 - 300, vor allem nach operativen Eingriffen auch bei optimierter Thromboseprophylaxe. Als klassische begünstigende Faktoren gelten hier neben Komorbiditäten wie Tumoren, schweren entzündlichen Erkrankungen und der venösen Insuffizienz Einschränkungen der Mobilität und medikamentöse Nebenwirkungen.

5.3 Ätiologie und Pathogenese

Die von Rudolf Virchow bereits vor über 100 Jahren genannten thrombosebegünstigenden Faktoren haben nach wie vor ätiologische Bedeutung:

- Gefäßwandschädigung
- Hyperkoagulabilität
- verlangsamter Blutfluss

Folgende Risikofaktoren sind weiter bekannt:^{18,50,62}

- Alter (ab 50^{33,51}, ab 60 Jahre⁶²)
- weibliches Geschlecht
- Immobilisation
- Adipositas^{12,50}
- Schwangerschaft
- Einnahme östrogenhaltiger Präparate (OddsRatio für TVT und/oder PE = 4,74)⁵⁰
- Maligne Erkrankungen
- medikamentöse Nebenwirkungen (z.B. bei Schleifendiuretika)
- Varikosis / venöse Insuffizienz
- Herzinsuffizienz
- Frakturen / Entzündungsreaktionen
- Zustand nach Operationen
- Exsikkose
- positive Familien- oder Eigenanamnese
- Nikotinabusus (Odds-Ratio für TVT und/oder PE = 12,5)^{33,50}
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom^{5,25,69}
- Hypertonie (systolisch und/oder diastolisch erhöhter Blutdruck) als signifikanter Risikofaktor für pulmonale Embolie, nicht jedoch für TVT (Odds-Ratio für PE = 2,29)⁵⁰

- Thrombophilie (s.u.)

Unter Letztgenanntes fallen Gerinnungsstörungen, die sich in Aktivitätsminderungen von Inhibitoren der Gerinnung und Aktivatoren der Fibrinolyse manifestieren und auch durch Dysfunktion einzelner Faktoren sowie Autoantikörper gegen gerinnungsaktive Phospholipide gekennzeichnet sind (s.u.). Zu unterscheiden sind hereditäre von erworbenen Risikofaktoren.

Als gefürchtete Komplikation der proximalen TVT (Becken- und Oberschenkelvenen) gilt die pulmonale Embolie (PE), welche bei etwa 50% der Patienten mit proximaler TVT eintritt.⁷ Bei einer TVT in der Becken-Etage kommt es in etwa 70% der Fälle zu einer PE^{112,133}, wohingegen die TVT im Bereich des Unterschenkels nur in ca 30% der Fälle zu einer PE führt.^{7,29} Exakte Angaben zur Inzidenz der PE liegen nicht vor. Jährlich werden etwa 150-200 Fälle pro 100.000 Einwohner diagnostiziert.⁴⁹ Die Dunkelziffer ist hoch. Schätzungsweise kommt es zu mehr als 350.000 Fällen jährlich allein in der BRD. Die Letalität der akuten PE beträgt 7-11%, sodass etwa 40.000 Patienten pro Jahr in Deutschland an den Folgen einer PE versterben.¹¹²

5.4 Physiologische Hämostase und Fibrinolyse

Die Hämostase lässt sich in zwei Teilvorgänge aufteilen, die miteinander in Wechselwirkung stehen. Man unterscheidet die primäre von der sekundären Hämostase.

5.4.1 Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase lässt sich in drei aufeinander folgende Phasen aufteilen: Adhäsion, Freisetzungsreaktion und Aggregation.

Adhäsion:

Hier kommt es zu einer Anheftung von zirkulierenden Thrombozyten an subendotheliale Bindegewebsfasern (z.B. nach Gefäßverletzungen und somit direktem Kontakt des Blutes mit freiliegenden subendothelialen Strukturen wie Kollagen u.a.). Die Verbindung zwischen Kollagenfasern und einem Rezeptor auf den Thrombozyten (GP Ib/IX) kann über Fibronectin und Laminin geschehen oder über Vermittlung des von-Willebrand-Jürgens-Faktors (vWF).

Freisetzungsreaktion:

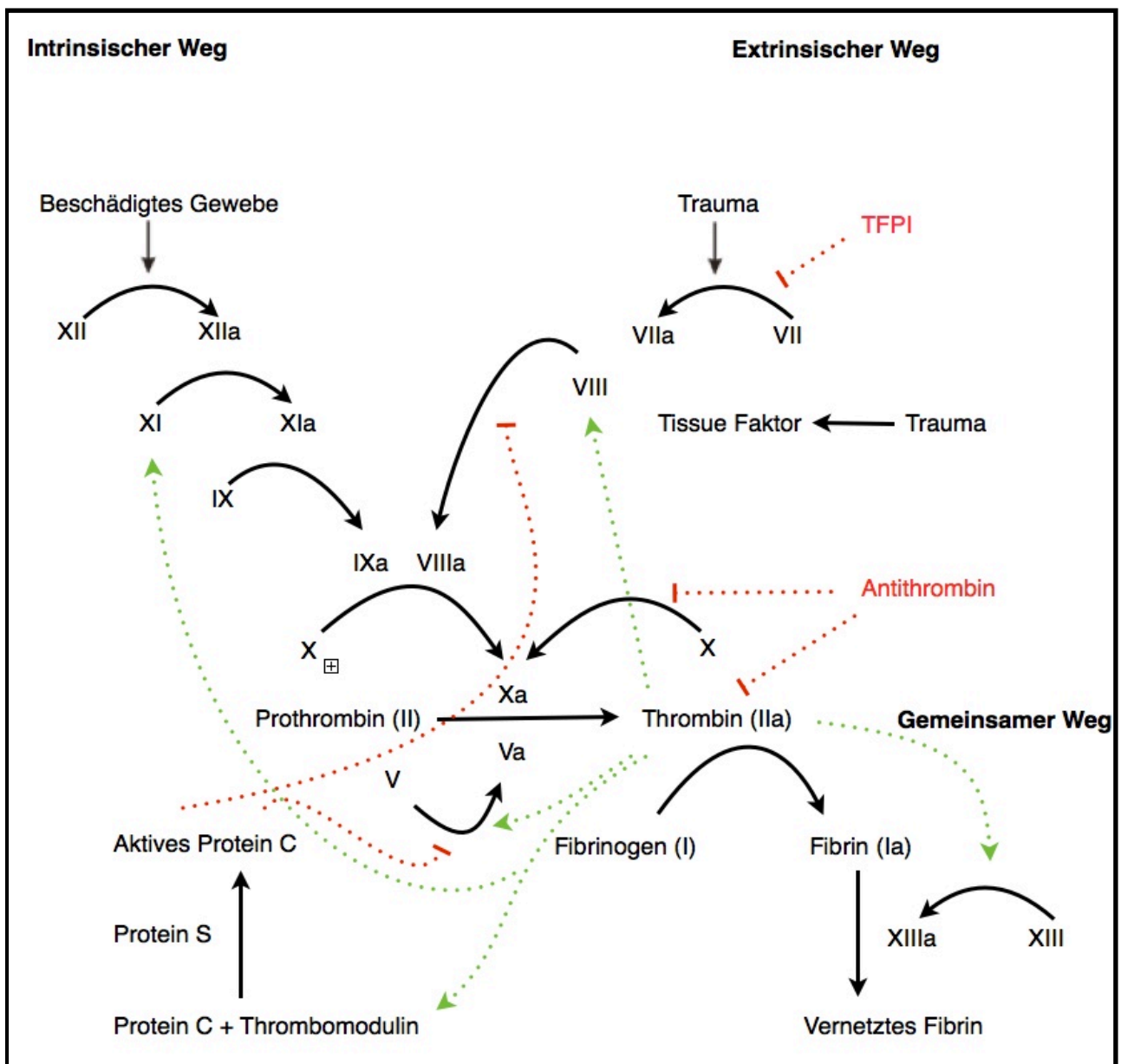
Diese Adhäsion führt zur Aktivierung der Thrombozyten und daraus folgt die Freisetzung mehrerer Substanzen aus diesen: Calcium Ionen, Serotonin, ADP und Thromboxan A₂, was wiederum zur weiteren Anlagerung von Thrombozyten im Sinne einer Chemotaxis führt. Thromboxan A₂ trägt nun maßgeblich dazu bei, dass der Blutfluss durch eine Engstellung des Gefäßes verringert wird. Auch der Inhalt der sogenannten α -Granula wird aus den aktivierten Thrombozyten freigesetzt: Gerinnungsfaktoren (V, VIII), „Kitt-Substanzen“ (vWF, Fibronektin, Thrombospondin) und Wachstumsfaktoren.

Über weitere nachgeschaltete Stoffwechselwege kommt es zur Freisetzung des PAF (Platelet Activating Factor) aus Endothel und Thrombozyten. Einige der oben genannten Substanzen sind für die Induktion der plasmatischen Gerinnung (sekundäre Hämostase) verantwortlich.

Während der Freisetzungsreaktion ändert sich die Konformation von Membranglykoproteinen der Thrombozytenoberfläche (GP IIb/IIIa Komplex), sodass diese zu funktionellen Fibrinogenrezeptoren werden.

Aggregation:

Im aktivierten Zustand kommt es in den Thrombozyten zu einer Umorganisation des Zytoskeletts. Die Zelle nimmt Kugelform an und bildet Pseudopodien aus, wodurch sich die aktivierten Thrombozyten ineinander verhaken (Aggregation). Diesen nicht allzu stabilen Thrombozytenpfropf nennt man „weißen Thrombus“. Damit endet die primäre Hämostase.



(Abb. 9: Gerinnungssystem)

5.4.2 Sekundäre Hämostase

Die sekundäre Hämostase beginnt parallel zur Thrombozytenaktivierung, indem die plasmatische Gerinnung durch Kontakt des Plasmas mit dem Tissue-Faktor aktiviert wird (extrinsischer Weg). Ebenso kann die sekundäre Hämostase durch Kontakt der Thrombozyten mit negativ geladenen Oberflächen erfolgen und die Gerinnungskaskade in Gang setzen (intrinsischer Weg).

Man unterscheidet drei Phasen:

1. Aktivierungsphase:

Der physiologische Ablauf (extrinsisches System) wird durch Kontakt des Plasmas mit dem Tissue Faktor (TF = Gewebethromboplastin = Faktor III) aus verletztem subendotheliales Bindegewebe (beispielsweise aus der Adventitia von Blutgefäßen, kann jedoch auch durch Endothelzellen nach Aktivierung freigesetzt werden) initiiert. Dieser bildet einen Komplex mit Faktor VII, der dadurch in seine aktive Form überführt wird. Dieser Vorgang wird relativ schnell durch den „Tissue Factor Pathway Inhibitor“ (TFPI) gehemmt. Dies ist ein zwischengeschaltetes Regelprotein, was dafür sorgt, dass der Mechanismus nicht unkontrolliert abläuft (weitere Regelmechanismen s.u.), sodass der aktivierte Faktor VII nur eine begrenzte Menge Faktor X in seine aktive Form versetzt, welcher zusammen mit dem Kofaktor (= aktivierter Faktor V) die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin bewirkt. Thrombin hat im Allgemeinen eine gerinnungsfördernde Wirkung, indem es durch Aktivierung mehrerer Enzyme bzw. Kofaktoren der Gerinnungskaskade die primäre und sekundäre Hämostase vorantreibt (s.u.).

Ist die Verletzung und damit auch die Freisetzung von TF größer, wird auch mehr Thrombin gebildet, welches nun selbst den sogenannten Aktivator-Komplex der Faktoren IX und VIII aktiviert. Dieser Komplex aktiviert wiederum den Faktor X, welcher zusammen mit aktiviertem Faktor V Prothrombin in Thrombin (aktivierter Faktor II) spaltet.

Mit der Aktivierung des Faktors II zu enzymatisch aktivem Thrombin endet die Aktivierungsphase.

2. Koagulation:

Thrombin überführt Fibrinogen (Faktor I) in Fibrin (Faktor Ia), durch enzymatische Abspaltung von niedermolekularen Einheiten (Monomere), welche sich nicht kovalent zum polymeren Fibrin zusammenlagern. Es kommt also zur Polymerisation der Fibrinmoleküle, wodurch auch Erythrozyten „eingefangen“ werden. Deshalb nennt man diesen Thrombus auch den „roten Thrombus“.

Durch die Wirkung des aktivierten Faktors XIII, welcher auch durch Thrombin aktiviert wird, werden nun kovalente Bindungen zwischen den Fibrin-Monomeren geknüpft und der Thrombus stabilisiert. Das Fibrin vernetzt die bereits aneinandergelagerten Thrombozyten und sorgt somit für einen stabilen Wundverschluss.

3. Retraktion:

Eine weitere Wirkung des Thrombins ist die Aktivierung des Aktin-Myosin-Zellskeletts innerhalb der Thrombozyten. Die sich kontrahierenden Thrombozyten ziehen am Fibrinnetz und sorgen so für eine Annäherung der Wundränder.

5.4.3 Regelmechanismen

Um unter physiologischen Bedingungen die Balance zwischen Blutstillung, also Thrombusbildung und Auflösung desselben, aufrecht zu erhalten, sind alle beteiligten Komponenten der Kaskade zusätzlich über verschiedene positive und negative Rückkoppelungsmechanismen miteinander verzahnt und laufen weitgehend parallel ab.

Folgende Regelmechanismen sind hier zu nennen:

Antithrombin III (ATIII):

Physiologischerweise ist ATIII, ein endogenes Serpin, der Hauptinhibitor von Thrombin und aktiviertem Faktor X. Es zählt zu den wichtigsten natürlichen Hemmstoffen der Blutgerinnung. Die Hemmwirkung beruht auf einer Komplexbildung zwischen Enzym und Inhibitor.

Es hemmt mehrere Gerinnungsproteasen in der Aktivierungsphase und Koagulationsphase. Diese inhibitorische Wirkung, also die Ausbildung von ATIII-Enzym-Komplexen, erfolgt langsam („Progressivhemmung“), sodass die aktivierten Gerinnungsfaktoren zuvor zur Bildung des Fibringerinnsels beitragen können. Heparin, der Kofaktor von ATIII, beschleunigt die Wirkung des ATIII um das 1000-fache (Soforthemmung).

ATIII hemmt den aktivierten Faktor X, mit geringer Affinität auch zu aktiviertem Faktor IX, XI, XII und Kallikrein, baut Thrombin (aktivierter Faktor II) proteolytisch ab und aktiviert an den Endothelzellen die Synthese des t-PA (Plasminogenaktivator vom Gewebetyp, näheres s.u.)

Protein C und S:

Protein C ist ein Vitamin K-abhängiges Protein. Es wird als Proenzym in der Leber synthetisiert und wirkt nach Aktivierung als Serinprotease antikoagulatorisch, profibrinolytisch und antiinflammatorisch.

Protein C ist von entscheidender Bedeutung für den physiologischen Ablauf der Hämostase. Im Sinne eines negativen Rückkoppelungsmechanismus bindet Thrombin (aktivierter Faktor II) an

Thrombomodulin der Endothelzellen und aktiviert dadurch Protein C (aktiviertes Protein C = APC). Dieses komplexiert nun mit seinem Kofaktor, dem Protein S, um dann die aktivierten Gerinnungsfaktoren V und VIII zu inaktivieren, wodurch letztendlich auch die Bildung von aktiviertem Faktor X und somit die Prothrombinspaltung inhibiert wird.

Die oben genannte profibrinolytische Aktivität entsteht dadurch, dass Protein C inhibierend auf den sogenannten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI) wirkt (s.u.).

5.4.4 Fibrinolyse

Dem plasmatischen Gerinnungssystem steht neben dem Inhibitorsystem (ATIII, Protein C, Protein S) das Fibrinolyse-System (FS) als Antipode gegenüber. Das Hauptenzym des FS ist die aktive Protease Plasmin, die aus dem enzymatisch inaktiven Proenzym Plasminogen durch sogenannte Plasminogen-Aktivatoren entsteht:

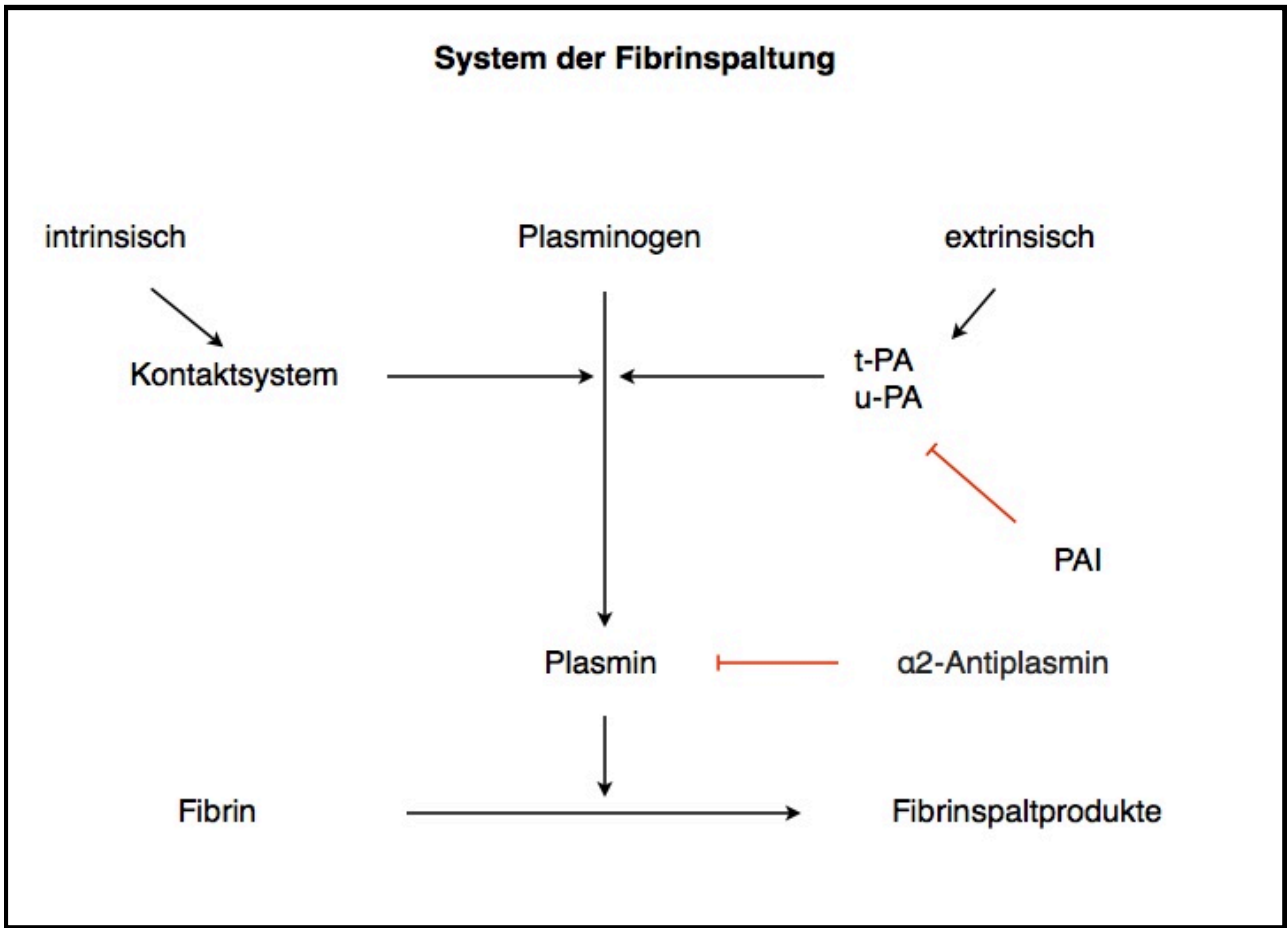
- t-PA = tissue plasminogen activator,
- Urokinase = uPA,
- Streptokinase,
- Fibrin

Sowohl auf lokaler als auch auf systemischer Ebene wird durch Plasminogenaktivatoren, die aus dem Endothel und Gewebsparenchym unter Regulierung durch die oben genannten Gerinnungsinhibitoren freigesetzt werden, Plasminogen zu Plasmin gespalten. Dieses spaltet Fibrin in lösliche Fibrin-Spaltprodukte (D-Dimere) auf.

Auch diese Gerinnungshemmung unterliegt einer Regulation durch Rückkoppelungsmechanismen, bspw. über α 2-Antiplasmin (Plasminhemmung) und Plasminogenaktivator-Inhibitor (Hemmung von t-PA).

Folgende Stoffe hemmen die Fibrinolyse an verschiedenen Angriffspunkten:

- α 2-Antiplasmin
- α 2-Makroglobulin
- Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)



(Abb. 10: System der Fibrinspaltung)

5.5 Thrombophilie

Thrombophilie bezeichnet eine angeborene oder erworbene Neigung zur Bildung von Thrombosen und/oder Embolien infolge veränderter Eigenschaften von Plasmabestandteilen bzw. Bestandteilen der Gerinnungskaskade oder ihrer Regelmechanismen.

Der Mangel oder eine verminderte Aktivität von Inhibitoren der Blutgerinnung, ebenso wie die erhöhte Konzentration von Aktivatoren, erhöhen die Neigung Thrombosen zu bilden.

Die erworbenen sowie die hereditären Thrombophilien müssen keine dauerhafte klinische Beeinträchtigung bedeuten. Vielmehr ist die Fähigkeit, die Balance zwischen Hypo- und Hyperkoagulabilität zu halten reduziert. Klinisch manifestiert sich eine Thrombophilie oft erst durch den Einfluss endogener oder exogener Faktoren. Solche Faktoren sind unter V.III „Ätiologie und Pathogenese - Risikofaktoren“ bereits aufgeführt.

Auf die häufigsten Defekte soll näher eingegangen werden:

Koagulopathie	Normalbevölkerung (%)	Venöse Thrombose *1 (%)	Relatives Risiko*2
Faktor-V-Leiden (heterozygot) G1691A	7 (1-5) ⁸⁹	10-64	5-10
Prothrombinmutation (heterozygot) G20210A	2 (2-5) ⁸⁹	6-18	3
Faktor-V-L + Prothrombinmutation (heterozygot)	<0,05	2,3	20
Faktor-V-Leiden (homozygot)	0,02	3	50-100
Protein-C-Mangel	0,4 (0,14-0,5) ⁸⁹	2-5	7-10
Protein-S-Mangel	0,13-0,7 ³⁶	1-7	5-11,5
Antithrombinmangel	0,16	1	20-50

*1 Im Vergleich zu Patientenkollektiven mit venösen Thrombosen mit Angabe des jeweiligen relativen Risikos für eine venöse Thrombose neigung. Bei etwa 40% der Patienten kann eine Thrombophilie mit den bisher verfügbaren Testmethoden nicht nachgewiesen werden.

*2 Aufgrund der Herkunft der Daten aus verschiedenen Studien ergeben sich Inkonsistenzen zwischen den Häufigkeitsangaben für das Auftreten venöser Thrombosen und den Angaben für das relative Risiko

(Tab. 3, Prävalenz der Thrombophilie der kaukasischen Normalbevölkerung^{90,118})

Overby et al. beschrieben die Prävalenz von Thrombophilien bei Adipositaspatienten in einer in 2009 veröffentlichten Studie. Hierbei wurden die Prävalenzen der in Tab. 4 angegebenen hereditären Thrombophilien mit denen der Allgemeinbevölkerung verglichen. Folgende (hereditäre) Thrombophilien traten bei Adipositaspatienten signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung:⁸⁹

- ATIII-Mangel (p = 0,0001)
- Protein-C-Aktivität erniedrigt (p < 0,0001)
- Protein-S-Defizienz (p < 0,0001)
- Fibrinogen-Konzentration erhöht (p < 0,0001)

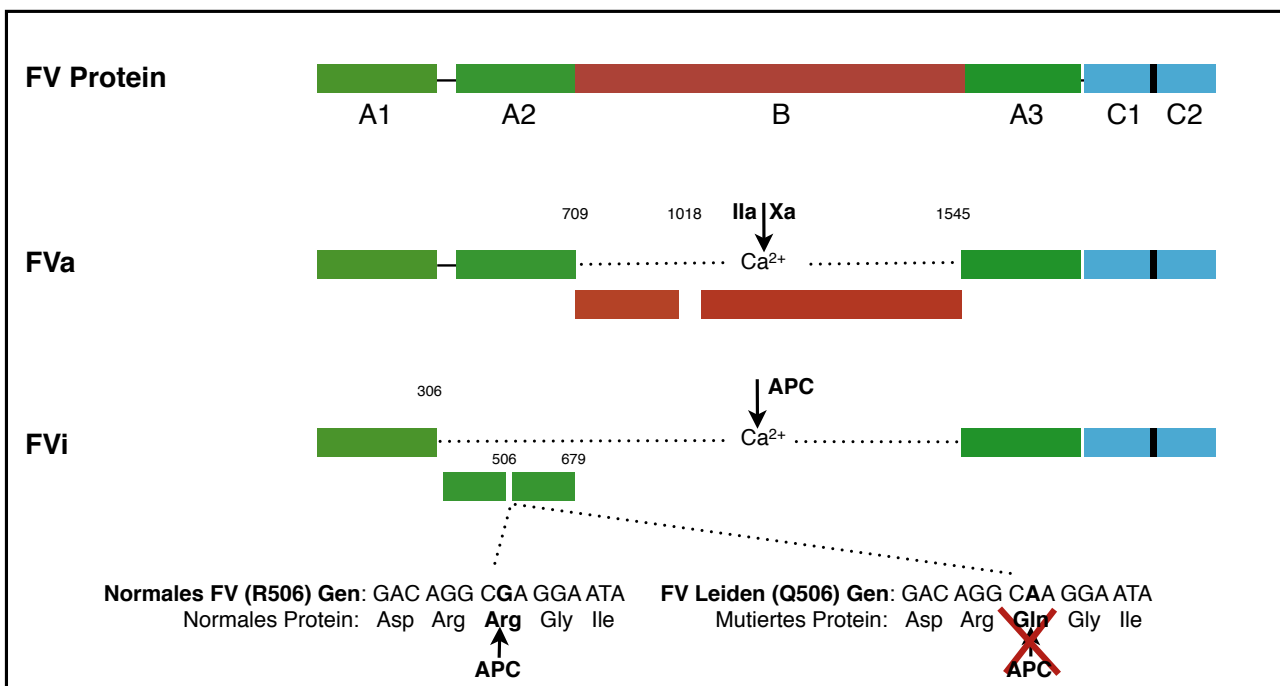
Koagulopathie (hereditär)	Adipositaspatienten*¹
ATIII-Mangel	4/183 (2,19%)
Faktor-V-Leiden-Mutation	6/104 (5,77%)
Protein-C-Aktivität erniedrigt	8/180 (4,44%)
Protein-S-Defizienz	5/174 (2,87%)
Protein-S-Aktivität erniedrigt	8/183 (4,37%)

*¹ BMI \geq 35 kg/m² bei Patienten mit Komorbiditäten, BMI \geq 40 kg/m² bei Patienten ohne Komorbiditäten

(Tab. 4: Prävalenz der hereditären Thrombophilie bei Adipositaspatienten⁸⁹)

5.5.1 APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation)

Die APC Resistenz beschreibt die Resistenz des aktivierten Faktors V gegen Inaktivierung durch aktiviertes Protein C. Diese Resistenz wird in etwa 95% der Fälle durch eine Punktmutation im Faktor-V-Gen (G1691A) bedingt. Das Faktor-V-Gen ist auf Chromosom 1q23-24 lokalisiert und umfasst 25 Exons und 24 Introns. Der Austausch der Purinbasen Guanin und Adenin (G zu A) an Stelle 1691 im Exon 10 führt zur APC-Resistenz. Hierdurch wird die APC-Spaltstelle an Position 506 im aktivierten Faktor-V-Molekül durch den Austausch der Aminosäure Arginin durch Glutamin zerstört.^{14,28,58}



(Abb. 11: Faktor-V-Mutation: Faktor V zirkuliert im Blut als ein hochmolekulares Einzelkettenprotein. Thrombin (Faktor Xa) spaltet eine Reihe von Peptidbindungen, woraus die Freisetzung der B-Domäne und damit die Erzeugung des Faktors Va - also der aktiven Form des Faktors V - resultiert. Durch Spaltung dreier Peptidbindungen (Arg306, Arg506 und Arg679) in FVa durch APC resultiert eine Inhibierung der FVa-Aktivität. Die FV-Leiden-Mutation eliminiert eine der Spaltstellen, was zu einer Beeinträchtigung des Abbaus von FVa führt.²⁸)

Diese Mutation (Faktor-V-Leiden-Mutation) ist nach dem Ort der Erstbeschreibung in den Niederlanden benannt.

Bei gleicher prokoagulatorischer Aktivität wird der mutierte aktivierte Faktor V zehnmals langsamer durch APC inaktiviert als der Faktor-V-Wildtyp.^{10,90} Faktor V ist damit relativ resistent gegenüber der Inaktivierung durch APC (APC Resistenz).^{8,58} Außerdem werden durch die Mutation

antikoagulatorische Eigenschaften von Faktor V zerstört.^{90,119,120,136} Der Erbgang ist autosomal-dominant¹⁰.

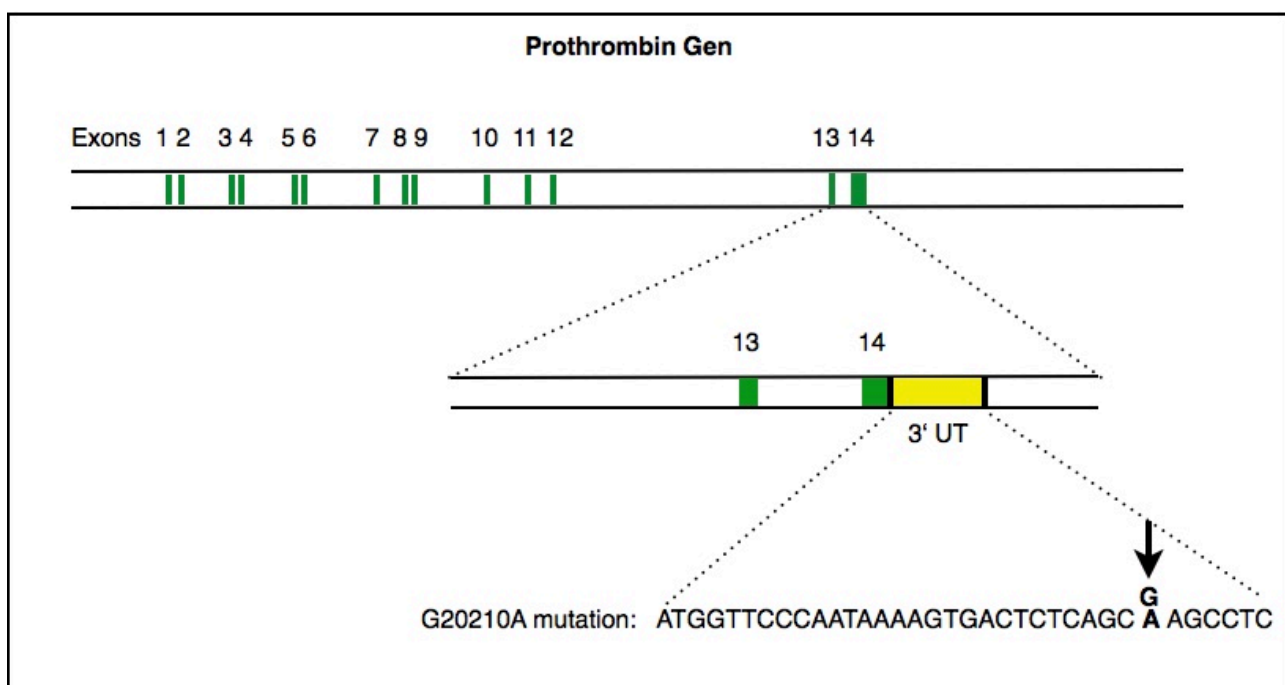
Die APC Resistenz ist bei etwa 5-10% der kaukasischen Normalbevölkerung vorhanden.^{3,10,109,115}

Die Prävalenz unterliegt jedoch geographischen und ethnischen Schwankungen.⁵⁴ Von der Abwesenheit der APC Resistenz bis hin zu 15% Prävalenz lassen sich Daten finden.^{28,117}

Bei Thrombose-Patienten findet sich eine APC Resistenz mit einer Prävalenz von 10-64%^{10,28,54} und bei 10-25% der Patienten mit Thrombophilie.^{28,54,55,81,101} Zu unterscheiden ist in diesem Zusammenhang noch, ob ein hetero- oder homozygoter Gendefekt vorliegt. Bei der heterozygoten Faktor-V-Mutation besteht ein etwa 5-fach erhöhtes Thromboserisiko, bei der homozygoten Form ist dieses über 50-fach erhöht.²⁸

5.5.2 Faktor-II-Mutation

Prothrombin (Faktor II) ist, wie unter V.IV bereits aufgeführt, ein zentrales Protein im Hämostasesystem. Eine Punktmutation im Intron-Bereich (Nukleotid 20210 G zu A) im Bereich des 3'-Endes des Prothrombin Gens, wo nach Transkription die mRNA gespalten und polyadenyliert wird, hat keine Strukturänderung des Proteins zur Folge; schlussendlich resultiert jedoch eine erhöhte Proteinsynthese und damit auch eine erhöhte Plasmakonzentration des Prothrombins durch erhöhte mRNA-Prozessierung und vermutlich auch gesteigerte Translationseffizienz.^{21,48,90,97}



(Abb. 12: Prothrombin-Mutation: Die Punktmutation G zu A an Stelle 20210 betrifft die 3' Region im Intron des Prothrombin-Gens. Die proteincodierende Sequenz im Exon ist also nicht betroffen von dieser Mutation. Jedoch hat diese Mutation eine Veränderung in der Translationsregulation zur Folge. Es resultiert erhöhte mRNA-Prozessierung und eine erhöhte Translationseffizienz.²⁸⁾

Heterozygote Merkmalsträger weisen eine um 30% höhere Prothrombin-Konzentration auf als Wildtypträger. Bei homozygoten Trägern sind es ca. 70%.^{90,98} Daraus folgt eine erhöhte Neigung zur Hyperkoagulabilität, was ein 3-4-fach erhöhtes Thromboserisiko unter heterozygoten Mutationsträgern zur Folge hat.^{28,37,98} Bei homozygoten Merkmalsträgern ist das Risiko überadditiv höher.

Die Prothrombin Mutation ist bei etwa 2% der Normalbevölkerung und bei 6-18% der Patienten mit venösen Thromboembolien nachweisbar.^{70,98,107}

Auch in diesem Fall gibt es geographische und ethnische Unterschiede was die Prävalenz betrifft.^{9,107} In Nordeuropa findet sich eine Prävalenz zwischen 0,7 und 4%, während sie in Südeuropa fast doppelt so hoch ist (1,7-3%).⁷⁰ In der afrikanischen und asiatischen Population findet sich die Mutation höchst selten.⁷⁰

Abgesehen von der Mutation an Position 20210 kennt man zwei weitere Polymorphismen in der o.g. 3'-UTR-Region des Prothrombingens: FII 20209 C zu T und FII 20221 C zu T. Deren Bedeutung für die Thrombophilie ist bislang unbekannt.^{11,30,90} Bisher liegen nur Fallberichte über Aborte und Infertilität im Zusammenhang mit diesen Polymorphismen vor.^{90,114}

Ein weiterer Polymorphismus im Prothrombingen findet sich in einem anderen Bereich: Im Intron 13 an Stelle 19911 A zu G. Dies hat eine leicht erhöhte Prothrombin-Aktivität und damit ein leicht erhöhtes Thromboserisiko (Odds-Ratio = 1,13-1,5) zur Folge.^{23,78,90}

5.5.3 Protein-C-Mangel

Ein Mangel an Protein C als Ursache einer Thrombophilie ist mit einer Prävalenz von 0,14-0,5% selten.^{70,71,89,90} In TVT-Patienten findet sich ein Protein-C-Mangel mit einer Prävalenz von 3-5%.

⁸⁹ Häufiger als hereditäre sind erworbene Konzentrationsminderungen beispielsweise durch verminderte Lebersynthese, Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten / Vitamin-K-Mangel, Sepsis/ DIC, HIV, Chemotherapie oder bei akuter Thrombose / Embolie (s.u.).¹⁰ Der Erbgang ist meist

autosomal dominant, jedoch gibt es auch rezessive Formen.⁹⁰ Das für Protein C kodierende Gen ist auf Chromosom 2 lokalisiert und enthält 9 Exons und 8 Introns.^{90,128}

Eine verminderte Plasmakonzentration von Protein C wirkt sich auf die empfindliche Balance zwischen Hämostase und Fibrinolyse schlussendlich prokoagulatorisch, antifibrinolytisch und proinflammatorisch aus (s.o.). Dieser proinflammatorische Status wirkt wiederum prokoagulatorisch: Fettgewebe ist eines der Hauptquellen für inflammatorische Mediatoren inklusive Interleukin-6. Dieses fördert die Thrombozytenaggregation durch Stimulierung des platelet-aggregating-factor-1 (PAF-1). Durch erhöhte Genexpression in Adipozyten ist zudem der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 in seiner Konzentration erhöht. Hinzu kommt eine verminderte Konzentration an Antithrombin im zirkulierenden Plasma.⁸⁴

Ein Mangel an Protein C liegt bei etwa 2-5% der Patienten mit venöser Thrombose vor.¹⁰ Andere Quellen geben eine Prävalenz von 4-11% an.⁹¹ Das relative Risiko für das Auftreten venöser Thrombosen erhöht sich bei einem Mangel an Protein C um das 7-10-fache.^{10,90} Unter Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeptiva erhöht sich das relative Risiko noch einmal um den Faktor 2.^{135,137}

Bislang konnten über 160 unterschiedliche Mutationen identifiziert werden, die zu einem Mangel und zu einer Aktivitätsminderung führen (Typ-I-Mutationen).^{99,100,140} Die meisten sind Nonsense-Mutationen, andere sind Promotermutationen oder resultieren in Splicing Abnormalitäten sowie Frameshiftdeletionen oder -insertionen.^{70,90}

Eine Typ-II-Mutation bewirkt eine Dysfunktion (Aktivitätsminderung) des Proteins bei normaler Plasmakonzentration.⁹⁰

Sehr viel häufiger als der kongenitale Mangel an Protein C (ebenso wie Protein S) findet sich ein transienter bzw. erworbener Mangel dieser natürlichen Inhibitoren der Gerinnung als Folge anderer Grundkrankheiten oder Therapie mit Medikamenten (s. Tab. 5). Sowohl der kongenitale als auch der erworbene Inhibitormangel führen zu einer erhöhten Thromboseneigung.¹⁰

Inhibitor	Ursachen des Inhibitormangels
Antithrombinmangel	akute Thrombose/Embolie Heparin-Therapie verminderte Lebersynthese Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung große Operation/Trauma starke Blutungen (Verlustkoagulopathie) Präeklampsie Therapie mit Asparaginase nephrotisches Syndrom exsudative Enteropathie
Protein-C-Mangel	akute Thrombose/Embolie Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten/Vitamin-K-Mangel verminderte Lebersynthese Sepsis, DIC HIV Chemotherapie
Protein-S-Mangel	akute Thrombose/Embolie Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten/Vitamin-K-Mangel orale Kontrazeptiva Gravidität verminderte Lebersynthese DIC Malignome Therapie mit Asparaginase M. Crohn/Colitis ulcerosa HIV Lupus erythematodes nephrotisches Syndrom

(Tab. 5: Typische Ursachen eines erworbenen Mangels an Inhibitoren der Gerinnung)

5.5.4 Protein-S-Mangel

Ein Protein-S-Mangel findet sich in der Normbevölkerung mit einer Prävalenz von 0,13-0,7%.^{2,10,36,89} Bei TVT Patienten in 1-7%.^{10,76,80} Aufgrund der heterogenen Phänotypie und der damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Identifikation von Merkmalsträgern, gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben zur Prävalenz. Das relative Risiko für die Entwicklung einer TVT wird mit 4,8-11,5 angegeben.^{10,16,79}

Protein S liegt physiologischerweise zu 60% im Komplex mit dem C4b-Bindeprotein vor. Nur freies Protein S steht dem aktivierten Protein C als Kofaktor zur Verfügung.

Ähnlich wie bei Protein C kennt man auch hier einige Mutationen (mehr als 131^{45,100}) der homologen Gene PROS-1 und PROS-2 auf dem Chromosom 3, welche eine verminderte Plasmakonzentration oder verminderte Aktivität bei normaler Konzentration zur Folge haben. Man unterscheidet 3 Typen:^{70,90}

- Typ I: Quantitativer Defekt: Verminderung von gesamtem und freiem Protein S sowie der Protein-S-Aktivität
- Typ II: Qualitativer Defekt: Verminderung von Protein-S-Aktivität bei normaler Konzentration an freiem und gesamtem Protein S
- Typ III: Quantitativer Defekt, freies Protein S und Protein-S-Aktivität vermindert bei normaler Plasmakonzentration von gesamtem Protein S

95% der Patienten mit einem angeborenen Protein-S-Mangel weisen einen quantitativen (Typ I oder III) Defekt auf. Die restlichen 5% zeigen einen qualitativen Defekt.⁹⁰ Mit Bestimmung des freien Protein-S-Antigens werden daher 95% der Patienten mit Protein-S-Mangel erfasst.

Zu beachten ist, dass wie beim Protein C-Mangel sehr viel häufiger ein erworbener Mangel an Protein S vorliegt.^{10,90} Die meisten erworbenen Formen haben folgende Ursachen:

- Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva¹³⁰
- Schwangerschaft⁴¹
- akute Thrombose⁹⁰
- Vitamin-K-Mangel bzw. Einnahme von Cumarinderivaten^{63,90}
- Lebersynthesestörungen⁶³
- DIC⁹⁰

Folgende Ursachen können auch zu einem erworbenen Mangel führen:

- Malignome³⁵
- Therapie mit Asparaginase (Zytostatikum zur Behandlung der ALL oder Subtypen des Non-Hodgkin Lymphoms)⁷³
- Morbus Crohn und Colitis ulcerosa⁷²
- HIV³⁸
- Lupus erythematodes¹²²
- Diabetes mellitus²²

5.5.5 Antithrombin-III-Mangel

Beim Antithrombinmangel handelt es sich um einen heterogenen Hämostasedefekt. Man unterscheidet 2 kongenitale Formen: Typ I betrifft die verminderte Synthese von Antithrombin, Typ II die Bildung eines dysfunktionellen Antithrombin-Moleküls. Von der Dysfunktion können Thrombinbindungsstelle, Heparinbindungsstelle oder beide betroffen sein.⁹⁰ Die Differenzierung der Typen erfolgt mittels einer Kombination immunologischer und funktioneller Tests oder mittels Genanalytik.⁹⁴

Typ I:

Die Konzentration und die Aktivität des ATIII sind vermindert. Dieser Typ findet sich in der Allgemeinbevölkerung unter denjenigen Menschen mit Antithrombin-Defizienz in etwa 12% der Fälle. Jedoch ist er bei Thrombosepatienten der häufigste Antithrombin-Defizienz-Typ mit etwa 60% der Fälle.

Typ II:

Die Konzentration des ATIII ist normal, die Aktivität (im Sinne der Heparin- und/oder Thrombinbindung) jedoch auf die Hälfte vermindert.

Typ IIa: Sowohl die Thrombin- als auch die Heparinbindung ist abnormal

Typ IIb: Nur die Thrombinbindung ist abnormal

Typ IIc: Nur die Heparinbindung ist abnormal

Typ II ist mit 88% aller Defizienzen die häufigste ATIII Defizienz in der Normalbevölkerung. Bei TVT-Patienten mit einer ATIII-Defizienz findet sich Typ II in 40% der Fälle. Dieser Typ scheint also weit weniger thrombogen zu sein als Typ I.

Mehr als 180 Mutationen im Antithrombin-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 1 wurden bislang beschrieben, welche zu einem AT-Mangel führen.⁹⁵ Meist besteht ein autosomal dominanter Erbgang.⁹⁰

Die heterozygote ATIII Defizienz hat unter Thrombosepatienten eine Prävalenz von 1-3%^{10,90,140}, wohingegen die Prävalenz in der Normalbevölkerung bei etwa 0,1 - 0,18% liegt ^{10,89,90} (Typ I: 0,21/1000, Typ II: 1/600)⁹⁰, andere Quellen berichten von Prävalenzraten im Bereich von 1:5000 bis 1:500.⁹³ Diese Unschärfe der Werte resultiert aus Studien, in welchen die ATIII-Aktivität bestimmt wurde, jedoch bei erniedrigtem Wert keine Kontrolle erfolgte. Es ist allerdings bekannt, dass eine Kontrolle nicht selten normale Werte für die ATIII-Aktivität liefert, sodass von einer falsch-hohen Prävalenz der ATIII-Konzentration in diesen Studien ausgegangen werden muss.⁹³

Die Inzidenz wird mit 1:5000 bis 1:2000 angegeben.¹⁴⁰ Die homozygote Form ist sehr selten und endet fast immer fatal in utero.⁹³

Die o.g. Daten zeigen, dass eine hereditäre, heterozygote ATIII Defizienz vom Typ I mit einem etwa 10-20-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Thrombose einhergeht.¹⁴⁰ Eine Typ II-Defizienz ist mit einem niedrigeren Thromboserisiko assoziiert (relatives Risiko 5-10).^{40,83} Die Datenlage zeigt hier Inkonsistenzen aufgrund der Herkunft aus verschiedenen Studien. Aus anderen Quellen geht ein relatives Thromboserisiko bei Antithrombinmangel im Bereich von 20-50 hervor.

10

Ein isolierter Antithrombinmangel bedingt neben der Faktor-V-Leiden-Mutation also das höchste relative Risiko für das Entwickeln einer Thrombose.¹⁰

Aufgrund seiner zentralen Rolle im Hämostasesystem verschieben bereits geringe Veränderungen des ATIII-Serumspiegels das hämostaseologische Gleichgewicht zur prokoagulatorischen Seite.

5.6 Thromboseprophylaxe

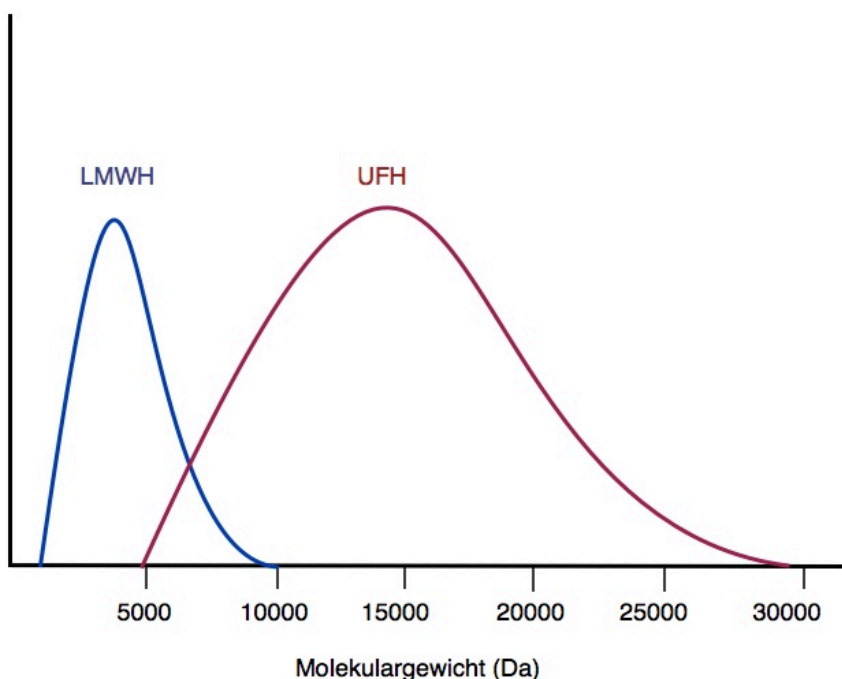
5.6.1 Standardheparin (UFH)

1916 entdeckte der damalige Medizinstudent im zweiten Jahr, Jay McLean, an der Johns Hopkins Medical School unter der Leitung von William Henry Howell eine gerinnungshemmende Substanz während er an der Isolation von Phosphatiden aus der Leber arbeitete. Es war Howell, der später dieser Substanz den Namen „Heparin“ gab, da es erstmalig in der Leber entdeckt wurde.⁷⁷

Heparin ist eine heterogene Substanzgruppe, ein Gemisch verschiedener Polysaccharide unterschiedlichen Molekulargewichtes und unterschiedlicher Kettenlänge. Diese variabel veresterten Glycosaminoglycane bestehen aus vielen Monomeren (abwechselnde Folgen von D-Glucuronsäure oder L-Iduronsäure), welche an Sauerstoff- und Stickstoffatome gebundene Sulfatgruppen enthalten.

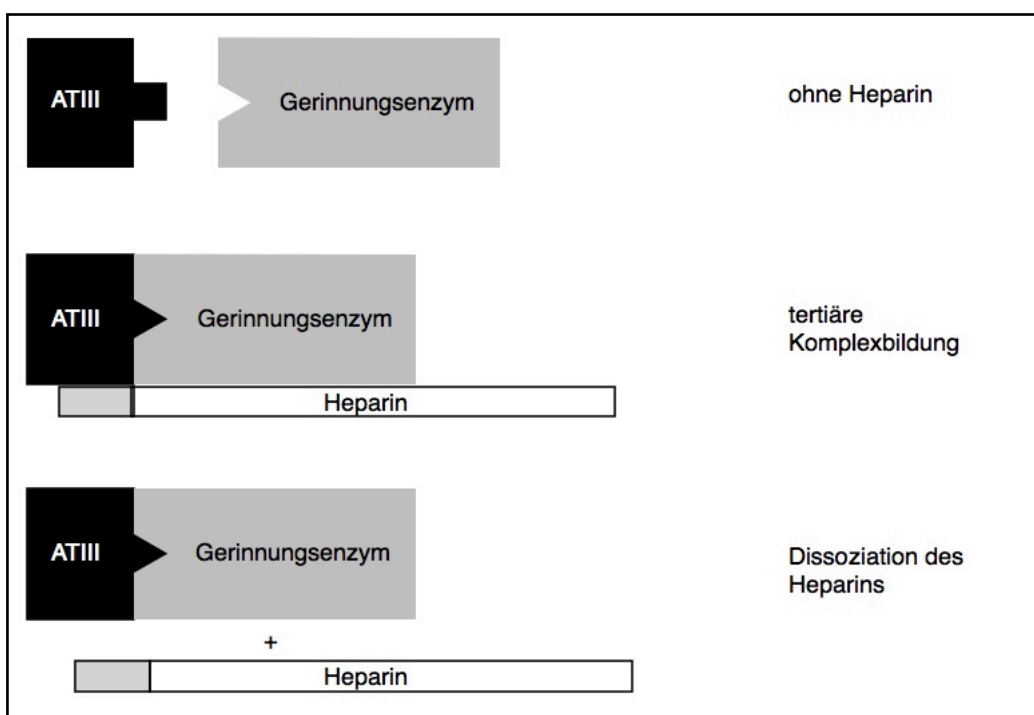
Gerinnungshemmend wirken Heparine erst ab einer Kettenlänge von 4-5 Monomeren. Polymere mit einer Kettenlänge von 4-17 Monomeren werden als niedermolekulare Heparine (LMWH) bezeichnet (s.u.).⁷⁷ Entsprechend werden Polymere ab einer Kettenlänge von 18 Monomeren als unfraktioniertes Heparin (UFH) bezeichnet.

Das Molekulargewicht von UFH liegt im Bereich von 3 bis 30 Kilo-Dalton^{66,92} (im Mittel 15.000 Da bei einer Kettenlänge von etwa 45 Monomeren^{57,66}).



(Abb. 13: Verteilung der niedermolekularen und unfraktionierten Heparine⁶⁴)

Die gerinnungshemmende Wirkung der Heparine ist indirekt und entsteht erst durch Verstärkung der Wirkung des Heparin-Cofaktors Antithrombin III (s.o.).^{64,77} Heparin bewirkt durch Bindung an Lysin-Enden des Antithrombin-Moleküls eine Konformationsänderung des Proteins im reaktiven Zentrum. Hierdurch wird Antithrombin von einem langsamen zu einem sehr schnellen Thrombin-Inhibitor konvertiert.⁶⁴ Arginin im reaktiven Zentrum des ATIII-Moleküls bindet kovalent an Serin im Thrombin-Molekül und in anderen Serin-Proteasen des Gerinnungssystems und hemmt irreversibel deren prokoagulatorische Wirkung.^{74,106} Neben Thrombin (Faktor IIa) und Faktor Xa werden auch FVIIa, FIXa, FXIa, FXIIa, Kallikrein und Trypsin in Gegenwart von ATIII inhibiert.⁶⁵ Der maximale gerinnungshemmende Effekt stellt sich nach intravenöser Heparinabgabe etwa nach 5-15 Minuten ein. Der Effekt lässt sich mit der Vollblutgerinnungszeit, der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, der Thrombinzeit und der Inhibierung von FXa nachweisen. Die Verabreichung kann entweder kontinuierlich intravenös oder intermittierend subcutan erfolgen. Die kontinuierliche i.v. Therapie wird aufgrund eines niedrigeren Blutungsrisikos bevorzugt.⁶⁴



(Abb. 14: Inaktivierung von Gerinnungsenzymen durch Heparin. Oben: ATIII ist ein langsamer Inhibitor ohne Heparin. Mitte: Heparin bindet an ATIII durch eine hochaffine Pentasaccharid-Einheit und induziert eine Konformationsänderung in ATIII. Dadurch wird ATIII von einem langsamen Inhibitor in einen sehr schnellen Inhibitor umgewandelt. Unten: ATIII bindet kovalent an Gerinnungsenzyme und Heparin dissoziiert vom Komplex und steht erneut zur Verfügung.⁶⁴)

Die Bindung von Heparin an AT geschieht über eine einzelne Glucosamin-Pentasaccharid²⁴-Einheit.^{20,64,74,106} Diese Entdeckung war es, die die Entwicklung kleinerer Heparin Einheiten vorantrieb, die mindestens diese Pentasaccharid-Einheit besaßen. Die kleineren Kettenlängen zeigten deutlich günstigere Nebenwirkungsprofile (s.u.).

5.6.2 Niedermolekulare Heparine (LMWH)

LMWHs werden aus UFHs durch chemische und/oder enzymatische Depolymerisation hergestellt. Wie UFHs besitzen LMWHs eine einzelne Pentasaccharid-Sequenz, über die ihr antikoagulatorischer Effekt bedingt wird.¹⁵ Die Entwicklung dieser LMWHs wurde aufgrund folgender Beobachtungen vorangetrieben⁶⁴:

- 1) LMWHs besitzen eine geringere Anti-FIIa-Aktivität relativ zu ihrer Anti-FXa -Aktivität: Aufgründdessen zeigen LMWHs nur einen zu vernachlässigenden Effekt auf die aPTT, welche hauptsächlich durch die Anti-FIIa-Aktivität bestimmt wird.
- 2) LMWHs zeigen ein besseres Nutzen/Risiko-Verhältnis als UFHs: Die geringere Wirkung auf FIIa und die geringere Bindung an Thrombocyten hat eine geringere Rate an HIT zur Folge. LMWHs zeigen eine geringere Aktivierung von Osteoklasten im Gegensatz zu UFHs.¹⁵
- 3) LMWHs besitzen günstigere pharmakokinetische Eigenschaften als UFHs: Die Bioverfügbarkeit nach subcutaner Injektion liegt bei nahezu 100% auch bei niedrigen Dosen. Die maximale Plasmakonzentration wird bereits nach 3-5 h erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit ist länger (3-6 h) und ist nicht wie bei den UFHs dosisabhängig. Die Bindung an Plasmaproteine und damit die formale Inaktivierung ist geringer. Die antikoagulatorische Wirkung ist aufgrund des kalkulierbaren Plasmaspiegels vorhersagbarer als bei UFHs. Die Verabreichung erfolgt üblicherweise in fixen Dosierungen bzw. in gewichtsadaptierten Dosierungen. Ein laborchemisches Monitoring des antithrombotischen Effektes (Anti-FXa-Aktivität) ist nicht nötig.

Aufgrund ihrer geringeren Größe können die kleineren LMWHs nicht simultan an ATIII binden und Thrombin inaktivieren, jedoch gelingt dies bei FXa. Die kleineren Fragmente inaktivieren FXa

annähernd genau so effizient wie größere Moleküle.³¹ Erst ab einer Kettenlänge von mindestens 18 Sacchariden (welche die Pentasaccharid-Sequenz enthalten) ist eine Bindung sowohl an ATIII und gleichzeitig Thrombin möglich.⁶⁴ Da praktisch alle UFHs Kettenlängen von über 18 Sacchariden besitzen, ergibt sich für sie ein Anti-FXa : Anti FIIa Verhältnis von 1 : 1. Im Gegensatz dazu ergibt sich für die LMWHs ein Anti-FXa : Anti FIIa Verhältnis von 2-4 : 1, abhängig von deren Molekulargößenverteilung.

LMWHs sind sicher und effizient für die Prophylaxe und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose.⁹² Dies wurde in einer Vielzahl von klinisch-randomisierten Studien bewiesen.⁶⁴

Eigenschaft	UFH	LMWH
mittleres Molekulargewicht	15.000 Da	4000-5000 Da
Anti-Xa : Anti-IIa	1 : 1	2-4 : 1
Pharmakokinetik	komplexes Bindungsverhalten mit Plasmaproteinen und Endothel, Macrophagen sowie Thrombozyten	bessere Bioverfügbarkeit, weniger Wechselwirkungen mit Plasmaproteinen, besser vorhersagbares Dosis-Wirkungs-Verhältnis
HIT	5,6-15,6%	0,5-3%
Halbwertszeit	dosisabhängig	3-6 h, länger aufgrund weniger Wechselwirkungen mit Endothelien und Macrophagen ^{57,92}
Dosisanpassungen	häufig, da hohe Variabilität	selten, Gewichtsadaptation
Nebenwirkungen	häufiger	seltener
Monitoring	aPTT	Anti-FXa-Aktivität
Bioverfügbarkeit	vermindert bei s.c. Gabe, generell dosisabhängig	nahezu 100%

(Tab. 6: Unterschiede zwischen UFH und LMWH.⁶⁴)

5.6.3 Prophylaxe bei adipösen Patienten

Das bereits in der Einleitung erwähnte Problem der Dosierung einer LMWH-Prophylaxe bei adipösen Patienten stellt sich aufgrund folgender Problematik:

Große randomisierte Studien bzgl. LMWHs untersuchten stets streng gewichtsadaptierte Dosen ohne Obergrenze für adipöse Patienten.⁶⁴ Da das Intravasalvolumen keine lineare Beziehung zum Körpergewicht hat, ist es denkbar, dass eine Prophylaxe in gewichtsadaptierter Dosierung in einer

Überdosierung resultieren kann.⁶⁴ Andererseits kann eine fixe Dosis bei diesen Patienten eine Unterdosierung darstellen.¹¹⁰

Körpergewicht korreliert stark negativ ($R^2 = 0.63$) mit der Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei Patienten, welche Enoxaparin oder Nadroparin in fixer Dosierung (40mg) erhalten^{64,92,105} und zudem ist eine fixe Standarddosis Enoxaparin mit einer höheren Versagensrate der TVT-Prophylaxe assoziiert.^{56,105} Dies suggeriert, dass eine fixe Standarddosis bei adipösen Patienten inadäquat ist.^{42,43} Es konnte gezeigt werden, dass eine streng gewichtsadaptierte Dosis Enoxaparin zu einer annähernd- bzw. ausreichenden Anti-Faktor-Xa-Aktivität führt.¹⁰⁵ Lediglich erhöhte Dosen (2 x 30 mg oder 2 x 40 mg Enoxaparin pro Tag s.c.) führen in mehr als der Hälfte der Fälle nicht zu einer ausreichenden Anti-Faktor-Xa-Aktivität.^{92,108} Es konnte jedoch die Überlegenheit der höheren im Vergleich zur fixen Dosierung nachgewiesen werden.¹⁰⁸

Eine strenge Gewichtsadaptation, auch bei stark adipösen Patienten führt nicht zu einer exzessiven Anti-Faktor-Xa-Aktivität^{56,105} - demnach liegt keine Überdosierung vor. Dies wirft die Frage auf, ob eine Prophylaxe generell stets streng gewichtsadaptiert erfolgen sollte.

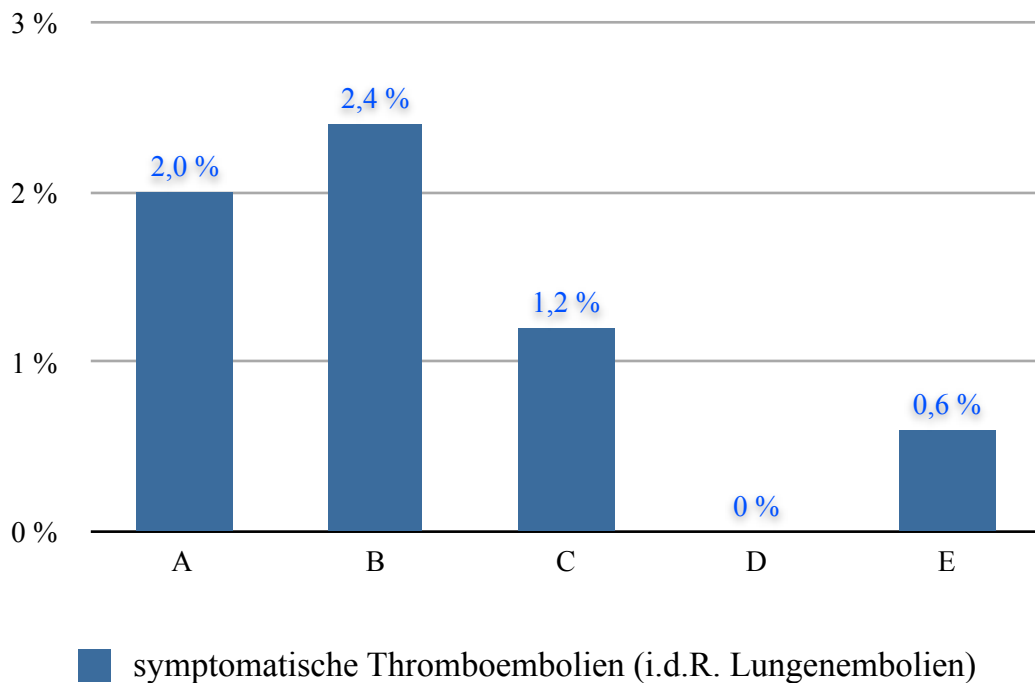
Borkgren-Okonek et al. zeigten, dass eine BMI-adaptierte Dosierung (2 x 40 mg s.c. wenn BMI < 50 kg/m², 2 x 60 mg s.c. wenn BMI > 50 kg/m²) von Enoxaparin in 74% der Fälle zu einer gewünschten prophylaktischen Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei adipösen Patienten in der bariatrischen Chirurgie führten.¹⁷

Einen anderen Ansatz verfolgten Rondina et al. In ihrer Studie erhielten stationäre Patienten mit morbidem Adipositas eine Dosis von 0,5mg Enoxaparin / kg Körpergewicht einmal täglich s.c (im Mittel 67 mg/d). Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität lag danach im erwünschten Bereich.¹⁰⁵

Nutescu et al. empfehlen eine Dosiserhöhung um 30% bei Patienten mit BMI > 40kg/m².⁸⁶

In einer retrospektiven Studie zeigten Hamad et al., dass eine perioperative Prophylaxe mittels Enoxaparin sicherer ist, als eine erst nach Entlassung oder nur postoperativ durchgeführte Prophylaxe. Außerdem traten alle thromboembolischen Komplikationen erst nach Absetzen von Enoxaparin ein.⁵⁶ Es wurden 4 Prophylaxeregime retrospektiv miteinander verglichen:

- Zentrum A: 30mg Enoxaparin nur präoperativ.
- Zentrum B: 30mg Enoxaparin alle 24h über 10 Tage erst nach Entlassung.
- Zentren C und D: 40mg Enoxaparin alle 24h nur postoperativ.
- Zentrum E: 40 mg Enoxaparin alle 12h nur postoperativ.



(Abb. 15: Inzidenz symptomatischer Lungenembolien bei Adipositaspatienten mit verschiedenen Prophylaxeprotokollen.⁵⁶)

Eine prophylaktische Antikoagulation nach Entlassung (2x 40mg Enoxaparin tgl. 2x 60mg Enoxaparin tgl.) ist im Hinblick auf potentielle Blutungskomplikationen sicher. Dies zeigten Ojo et al. in einer retrospektiven Studie nach offener Magen-Bypass-Operation.⁸⁷ 127 Patienten wurden mit Enoxaparin für weitere 2 Wochen entlassen. Indikationen hierfür waren BMI $\geq 50\text{kg/m}^2$ plus chronische venöse Stase und/oder obstruktive Schlafapnoe, Anamnese einer vorausgegangenen PE oder TVT oder BMI $\geq 60\text{kg/m}^2$. Die Studienpopulation wurde in 2 Gruppen aufgeteilt: 2x tgl. 40mg Enoxaparin und 2x tgl. 60mg Enoxaparin. Es ereignete sich keine Blutungskomplikation, jedoch ein Todesfall nach Ende der Studienperiode, aber noch innerhalb 4 Wochen postoperativ durch PE in der Gruppe mit 2x tgl. 60mg Enoxaparin.

Rocha et al. stellten in einer systematischen Literaturrecherche ein 3-fach erhöhtes Risiko für VTE bei adipösen, internistischen Patienten fest. Außerdem wurde gezeigt, dass das Risiko für VTE in der bariatrischen Chirurgie jenes übersteigt, was alleine der chirurgischen Prozedur zugeschrieben werden kann. Die kleine Zahl an prospektiven Studien (6) verhindert einen definitiven Rückschluss bzgl. der wirksamsten und sichersten VTE-Prophylaxemethode für adipöse Patienten.¹⁰⁴

Scholten et al. verglichen zwei Prophylaxeregime miteinander¹¹³: Gruppe 1: 2x 30mg Enoxaparin tgl. vs. Gruppe 2: 2x 40 mg Enoxaparin tgl. 481 Patienten, die sich einem bariatrischen Eingriff unterzogen, fanden Einschluss in die Studie. Alle Patienten erhielten eine multimodale TVT-Prophylaxe: Frühmobilisierung, Kompressionsstrümpfe, intermittierende pneumatische Kompression der unteren Extremitäten und die oben genannten NMH. Es traten 5,4% symptomatische VTE in Gruppe 1 auf im Vergleich zu 0,6% VTE in Gruppe 2 ($p < 0,01$). Behandlungsbedürftige Blutungskomplikationen: 1% in Gruppe 1 und 0,25% in Gruppe 2. Es ist jedoch anzumerken, dass die OP Zeit in Gruppe 1 signifikant höher war als in Gruppe 2.

Wie bereits unter I.II erwähnt, bildet Certoparin (Mono-Embolex) eine Ausnahme: Dieses wird in prophylaktischer und therapeutischer Indikation ausdrücklich nicht adaptiert nach Körpergewicht dosiert. Zwei Therapiestudien belegten im Vergleich mit UFHs identische Wirksamkeit für einen Körpergewichtsbereich bis 165 kg.^{102,103} Anzumerken ist, dass in diesen Studien keine Anti-Faktor-Xa-Aktivität gemessen wurde und dass nicht spezifiziert wurde, wieviele Patienten mit hohem BMI eingeschlossen waren (cut off für die Gruppe „hohes Körpergewicht“ waren 80 kg).

Die aktuelle Datenlage zeigt Uneinigkeit in Bezug auf die optimale prophylaktische Dosis der LMWHs bei adipösen Patienten,⁹² während die Haupttodesursache bei Patienten nach bariatrischen Eingriffen die Lungenembolie ist.^{46,88} Lediglich eine Dosiserhöhung im Vergleich zur prophylaktischen Dosis normalgewichtiger Patienten sowie mechanische Maßnahmen (intermittierende pneumatische Kompression der unteren Extremitäten und dadurch bedingte Stimulation der endogenen Fibrinolyse²⁶ sowie Minimierung der venösen Stase) wird empfohlen.⁹²

VI Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels EDV unter Verwendung von IBM SPSS für Apple Macintosh und nach Timischl¹³². Die erhobenen Datensätze wurden zuvor mithilfe von Microsoft Excel 2003 tabellarisch erfasst, gespeichert und anschließend in SPSS übertragen. Es wurden deskriptive Methoden angewandt und zur Ermittlung von Korrelationen der einzelnen Patientendaten mit Daten aus der Normalbevölkerung der Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-Yates-Test (= exakter Chi-Quadrat-Test bei erwarteten Häufigkeiten < 5) verwendet.

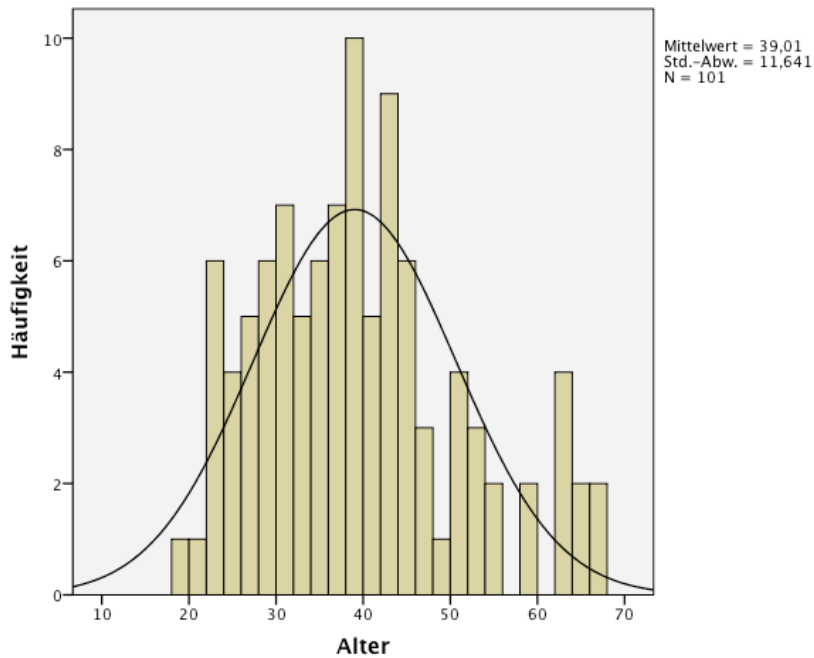
Zum Vergleich empirisch gefundener, intervallskalierter Mittelwerte wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Voraussetzung für den t-Test sind normalverteilte Messwertdifferenzen der Messwertpaare sowie die Varianzhomogenität der Stichproben. Diese Voraussetzungen wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests sowie des Levene-Tests der Varianzgleichheit überprüft.

Die angegebenen p-Werte sind 2-seitig und auf ein lokales Signifikanzniveau von 5% bezogen. Eine Korrektur für multiples Testen ist nicht erfolgt.

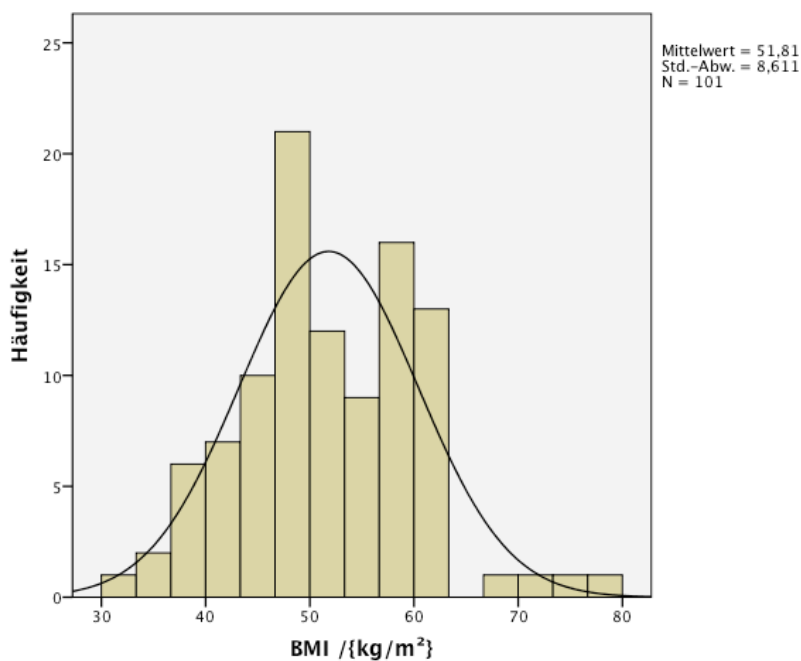
VII Ergebnisse

7.1 Übersicht

101 Patienten im Alter zwischen 19 und 67 Jahren wurden in die prospektive Studie aufgenommen. Unter ihnen befanden sich 20 Männer und 81 Frauen mit einem BMI von mindestens 32 kg/m². Die Daten aller Patienten wurden ausgewertet.



(Abb. 16: Histogramm: Altersverteilung der Studienteilnehmer)

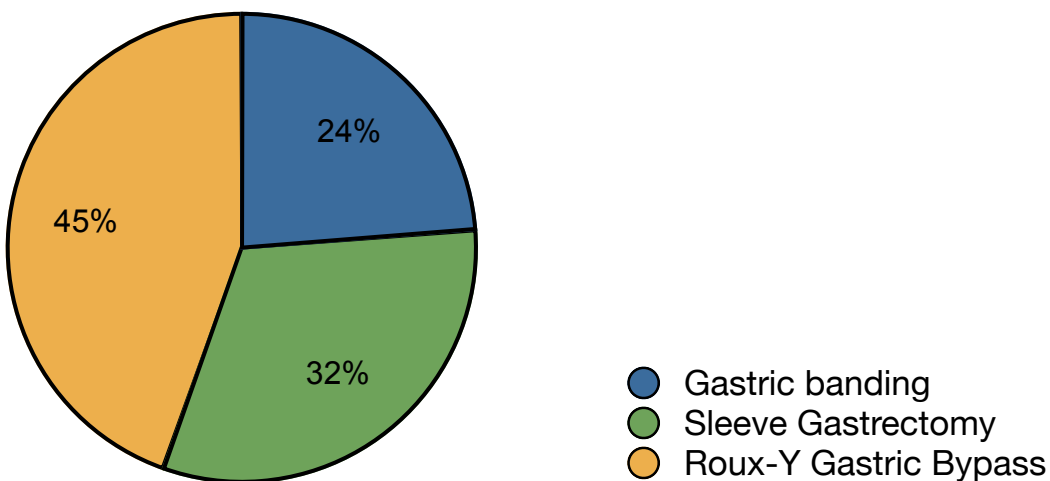


(Abb. 17: Histogramm: BMI-Verteilung der Studienteilnehmer)

Drei Arten von Operationen wurden mit folgender Häufigkeit durchgeführt:

	Häufigkeit	%
Gastric banding	24	23,8
Sleeve Gastrectomy	32	31,7
Roux-Y Gastric Bypass	45	44,6
Gesamt	101	100,0

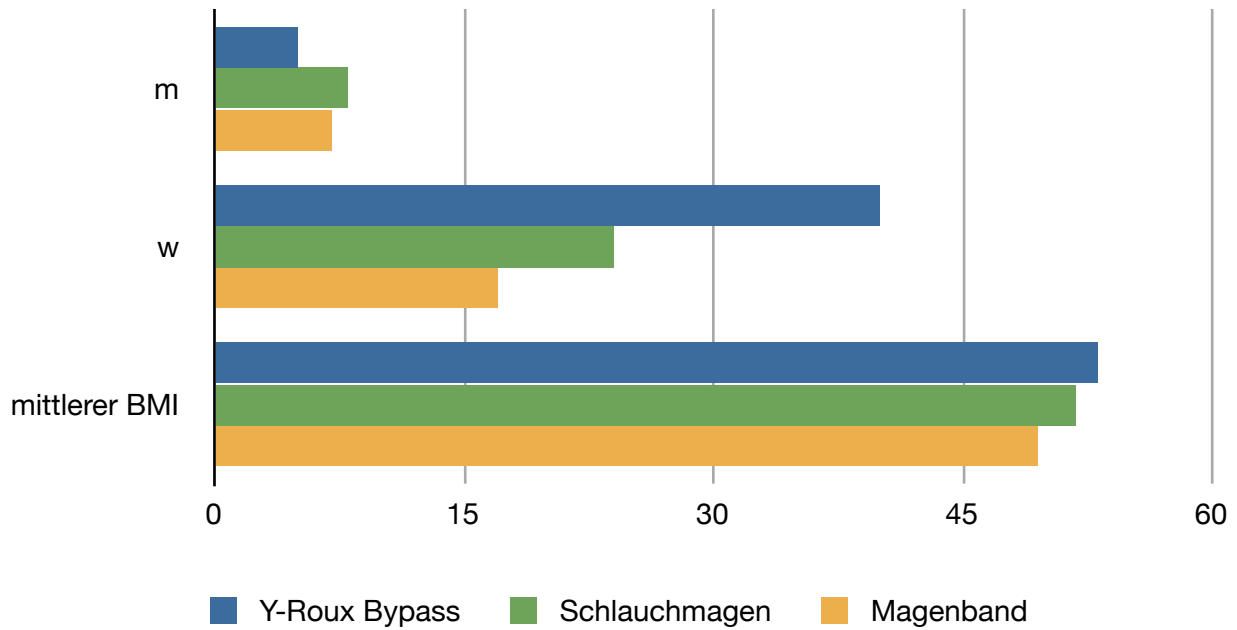
(Tab. 7: Häufigkeit der durchgeführten Operationen)



(Abb. 18: Diagramm: Häufigkeit der durchgeführten Operationen)

		Häufigkeit	%
m	Gastric banding	7	35,0
	Sleeve Gastrectomy	8	40,0
	Roux-Y Gastric Bypass	5	25,0
	Gesamt	20	100,0
w	Gastric banding	17	21,0
	Sleeve Gastrectomy	24	29,6
	Roux-Y Gastric Bypass	40	49,4
	Gesamt	81	100,0

(Tab. 8: Durchgeführte Operationen und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer)



(Abb. 19: BMI-Verteilung auf die durchgeführten Operationen nach Geschlecht)

Es besteht ein Geschlechterverhältnis w:m von etwa 4:1.

Im Folgenden ist die Operationsdauer der einzelnen Operationsverfahren aufgelistet (Schnitt-Naht-Zeit). Aufgrund der Annahme einer relativen Blutstase durch das Pneumoperitoneum mit Kompression der V. cava inferior steigt das Risiko für TVTs mit zunehmender OP-Dauer.⁸⁴

	Mittelwert	75,25
	Standardabweichung	25,947
	Minimum	51
	Maximum	178
Sleeve Gastrectomy	Mittelwert	91,81
	Standardabweichung	33,802
	Minimum	39
	Maximum	199
Roux-Y Gastric Bypass	Mittelwert	128,93
	Standardabweichung	36,264
	Minimum	59
	Maximum	213

(Tab 9: OP-Dauer / {min})

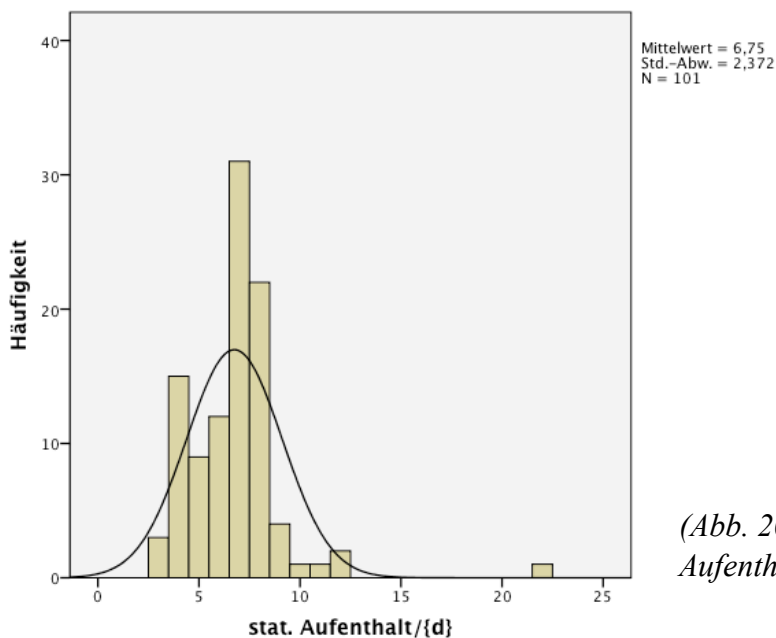
Folgende Tabellen geben eine Übersicht über die stationäre Aufenthaltsdauer der Studienteilnehmer:

Mittelwert	6,75
Median	7,00
Standardabweichung	2,372
Varianz	5,628
Minimum	3
Maximum	22

(Tab.10: Dauer des stationären Aufenthaltes der Studienteilnehmer /{d})

Gastric banding	N	24
	Mittelwert	4,46
	Median	4,00
	Standardabweichung	1,351
	Minimum	3
	Maximum	9
Sleeve Gastrectomy	N	32
	Mittelwert	7,59
	Median	7,00
	Standardabweichung	2,971
	Minimum	5
	Maximum	22
Roux-Y Gastric Bypass	N	45
	Mittelwert	7,38
	Median	7,00
	Standardabweichung	1,353
	Minimum	5
	Maximum	12

(Tab 11: Dauer des stationären Aufenthaltes nach den durchgeführten Operationen)



(Abb. 20: Histogramm: Dauer des stationären Aufenthaltes)

Synopsis

Art der OP			Alter	Gewicht vor OP / {kg}	Körpergröße / {m}	BMI / {kg/m ² }	stat. Aufenthalt / {d}
Gastric Banding	m	N	7	7	7	7	7
		Mittelwert	42,29	169,14	1,7900	52,78	4,14
		Median	42,00	170,00	1,8000	56,16	4,00
		Standardabweichung	12,051	29,930	0,09110	8,376	0,690
		Varianz	145,238	895,810	0,008	70,151	0,476
		Minimum	26	123	1,68	40	3
		Maximum	63	213	1,90	60	5
	w	N	17	17	17	17	17
		Mittelwert	41,12	133,29	1,6635	48,15	4,59
		Median	43,00	130,00	1,6600	47,75	4,00
		Standardabweichung	13,518	19,605	0,05454	6,445	1,543
		Varianz	182,735	384,346	0,003	41,540	2,382
		Minimum	22	110	1,55	39	3
		Maximum	67	180	1,77	60	9
Sleeve Gastrectomy	m	N	8	8	8	8	8
		Mittelwert	40,50	179,00	1,8238	54,08	9,25
		Median	38,00	182,00	1,8100	54,60	7,00
		Standardabweichung	12,107	23,779	0,09273	8,200	5,548
		Varianz	146,571	565,429	0,009	67,239	30,786
		Minimum	27	150	1,71	42	5
		Maximum	62	211	2,00	63	22
	w	N	24	24	24	24	24
		Mittelwert	37,29	141,88	1,6583	50,99	7,04
		Median	33,50	139,50	1,6600	48,15	7,00
		Standardabweichung	12,990	45,718	0,08611	12,500	1,122
		Varianz	168,737	2090,114	0,007	156,250	1,259
		Minimum	22	86	1,53	32	5
		Maximum	63	265	1,85	77	10
Roux-Y Gastric Bypass	m	N	5	5	5	5	5
		Mittelwert	37,00	176,00	1,7960	54,64	7,60
		Median	37,00	178,00	1,7900	58,11	7,00
		Standardabweichung	8,216	24,207	0,08264	7,292	1,949
		Varianz	67,500	586,000	0,007	53,173	3,800
		Minimum	28	140	1,68	44	6
		Maximum	49	208	1,88	62	11
	w	N	40	40	40	40	40
		Mittelwert	38,53	145,80	1,6588	52,87	7,35
		Median	38,00	141,50	1,6600	51,06	7,00
		Standardabweichung	10,512	22,324	0,07268	6,556	1,292
		Varianz	110,512	498,369	0,005	42,976	1,669
		Minimum	19	105	1,53	43	5
		Maximum	65	198	1,83	70	12

(Tab. 12: Synopsis: OP Art, Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße, BMI, stat. Aufenthalt)

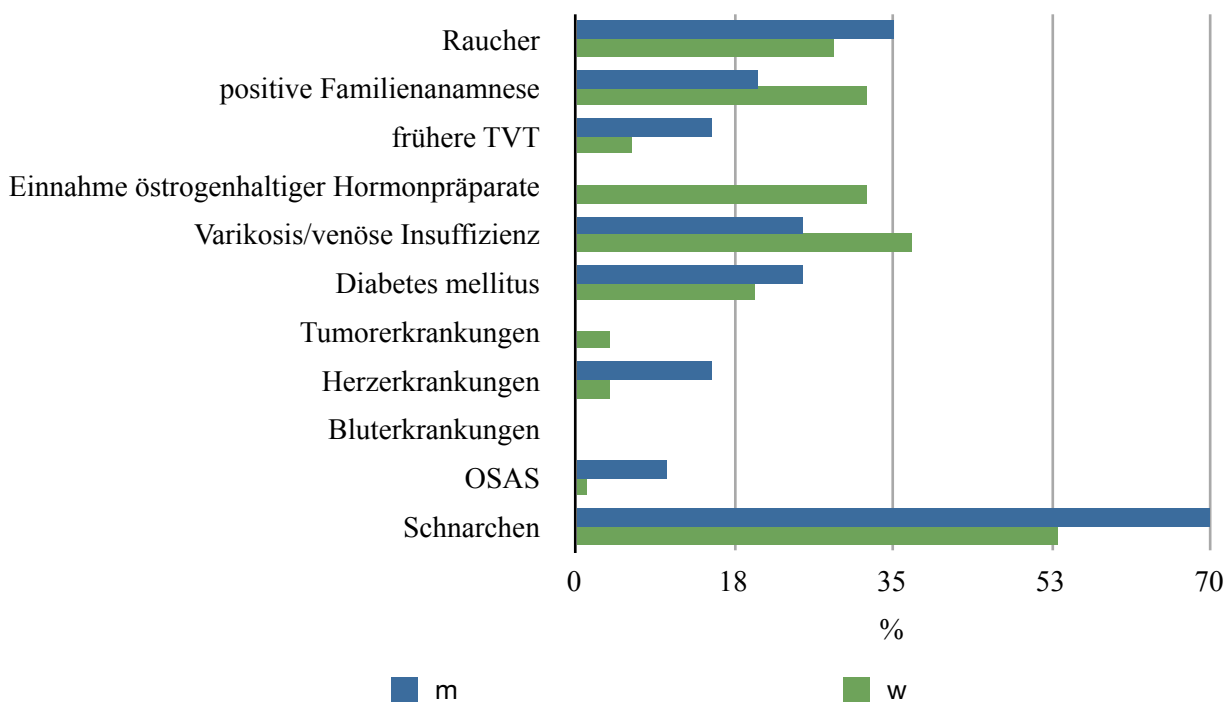
7.2 Risikofaktorenanamnese

Die meisten Studienteilnehmer wiesen neben morbidem Adipositas und der bevorstehenden OP weitere Risikofaktoren für das Entwickeln einer TVT auf. Diese wurden bei allen Patienten anamnestiziert und dokumentiert:

Risikofaktor	Geschlecht			
	männlich (n = 20)		weiblich (n = 81)	
	davon	%	davon	%
Raucher	7	35	23	28,4
positive Familienanamnese	4	20	26	32,1
frühere TVT	3	15	5	6,2
Einnahme östrogenhaltiger Präparate	0	0	26	32,1
Varikosis/venöse Insuffizienz	5	25	30	37,0
Diabetes mellitus	5	25	16	19,8
Tumorerkrankungen	0	0	3	3,7
Herzerkrankungen *	3	15	3	3,7
Bluterkrankungen	0	0	0	0,0
OSAS	2	10	1	1,2
Schnarchen	14	70	43	53,1

*häodynamisch relevante Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, KHK

(Tab. 13: Risikofaktoren und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer)



(Abb. 21: Häufigkeit der anamnestizierten Risikofaktoren nach Geschlecht der Studienteilnehmer)

7.3 Laborscreening

6 von 101 untersuchten Patienten wiesen zuvor nicht bekannte Risikofaktoren für thrombembolische Komplikationen auf. 4 Patienten zeigten eine stark ausgeprägte APC Resistenz, 3 Patienten einen stark ausgeprägten Protein-S-Mangel, 1 Patient zeigte beide Anomalien. Die Antithrombin-III-Aktivität war bei einer Patientin gleichzeitig mit einem Protein-S-Mangel erniedrigt. Bei 16 Patienten zeigte sich eine diskrete Konzentrationserhöhung des Faktors II. In der gemessenen Ausprägung ist dies nicht von Krankheitswert, wurde also nicht als thrombophil gewertet. Ein Protein C-Mangel wurde nicht gefunden, jedoch diskrete Erhöhungen der Protein C-Konzentration, welche ohne klinische Relevanz sind.

Geschlecht	Thrombophile	Häufigkeit	%	p
männlich	ja	2	10	0,340
	nein	18	90	
	Gesamt	20	100	
weiblich	ja	4	4,94	
	nein	77	95,06	
	Gesamt	81	100	
m + w	ja	6	5,94	
	nein	95	94,06	
	Gesamt	101	100	

(Tab. 14: Ergebnisse des Thrombophiliescreenings: Häufigkeit des Vorliegens einer Thrombophilie bei den Studienteilnehmern nach Geschlecht. In der vorliegenden Kontingenztabelle wurde der exakte Test nach Fisher angewandt, um die Nullhypothese $H_0 =$ „Es besteht kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Prävalenz einer Thrombophilie in der Studienpopulation“ zu überprüfen. Unter p wurde die exakte 2-seitige Signifikanz ausgegeben)

Es besteht kein Zusammenhang ($p=0,340$) zwischen Geschlecht und dem Vorliegen einer Thrombophilie bei adipösen Patienten der vorliegenden Studie. Selbst bei Wertung der gemessenen Graubereiche (innerhalb zweier Standardabweichungen vom Referenzwert des jeweils gemessenen Thrombophilieparameters) bleibt ein Geschlechterunterschied unsignifikant ($p=0,058$).

Folgende Tabellen zeigen die Aufschlüsselung nach gemessenem Thrombophilieparameter:

Geschlecht	APC Ratio	Häufigkeit	%	p
m	normal	16	80,0	0,175
	Graubereich	2	10,0	
	vermindert	2	10,0	
	Gesamt	20	100,0	
w	normal	77	95,1	
	Graubereich	2	2,5	
	vermindert	2	2,5	
	Gesamt	81	100,0	
m + w	normal	93	92,1	
	Graubereich	4	4,0	
	vermindert	4	4,0	
	Gesamt	101	100,0	

(Tab. 15: Ergebnisse des Thrombophiliescreenings bei den Studienteilnehmern: APC-Ratio)

Geschlecht	FII-Konzentration*	Häufigkeit	%	p
männlich	normal	17	85,0	1,000
	diskret erhöht	3	15,0	
	Gesamt	20	100,0	
weiblich	normal	68	84,0	
	diskret erhöht	13	16,0	
	Gesamt	81	100,0	
m + w	normal	85	84,2	
	diskret erhöht	16	15,8	
	Gesamt	101	100,0	

*alle gemessenen Konzentrationserhöhungen des Faktors II waren diskret (innerhalb zweier Standardabweichungen vom Referenzwert) und wurden nicht als thrombophil gewertet.

(Tab. 16: Ergebnisse des Thrombophiliescreenings bei den Studienteilnehmern: FII-Konzentration)

Geschlecht	ATIII-Aktivität	Häufigkeit	%	p
m	normal	20	100,0	1,000
w	normal	80	98,8	
	vermindert	1	1,2	
	Gesamt	81	100,0	
m + w	normal	100	99,0	
	vermindert	1	1,0	
	Gesamt	101	100,0	

(Tab. 17: Ergebnisse des Thrombophiliescreenings bei den Studienteilnehmern: ATIII-Aktivität)

Geschlecht	Protein-C-Konzentration	Häufigkeit	%	p
m	normal	19	95,0	0,184
	diskret erhöht	1	5,0	
	Gesamt	20	100,0	
w	normal	65	80,2	
	diskret erhöht	16	19,8	
	Gesamt	81	100,0	
m + w	normal	84	83,2	
	diskret erhöht	17	16,8	
	Gesamt	101	100,0	

(Tab. 18: Ergebnisse des Thrombophiliescreenings bei den Studienteilnehmern: Protein-C-Konzentration. Die Abweichung vom Referenzwert liegt innerhalb zweier Standardabweichungen)

Geschlecht	Protein-S-Konzentration	Häufigkeit	%	p
m	normal	15	75,0	0,488
	vermindert	3	15,0	
	stark vermindert	1	5,0	
	erhöht	1	5,0	
	Gesamt	20	100,0	
w	normal	76	93,8	
	vermindert	3	3,7	
	stark vermindert	2	2,5	
	Gesamt	81	100,0	
m + w	normal	91	90,1	
	vermindert	6	5,9	
	stark vermindert	3	3,0	
	erhöht	1	1,0	
	Gesamt	101	100,0	

(Tab. 19: Ergebnisse des Thrombophiliescreenings bei den Studienteilnehmern: Protein-S-Konzentration. „Vermindert“ = innerhalb zweier Standardabweichungen vom Referenzwert, „stark vermindert“ = mehr als 2 Standardabweichungen vom Referenzwert entfernt)

In folgender Häufigkeit lagen unten genannte Risikofaktoren gleichzeitig mit einer Thrombophilie bei den untersuchten Studienteilnehmern vor:

Risikofaktor	Thrombophilie				p		APC-Ratio				p		ATIII-Aktivität				p		Protein-S-Konzentration				p		
	nein		ja		p(m)	p(w)	↔		↓		p(m)	p(w)	↔		↓		p(m)	p(w)	↔		↓		p(m)	p(w)	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	
Raucher	6	22	1	1	1,000	1,000	6	22	1	1	0,580	1,000	7	23	0	0	1,000	1,000	6	23	1	0	1,000	0,350	
positive Familienanamnese	4	23	0	3	0,358	1,000	4	25	0	1	1,000	1,000	4	25	0	1	0,297	1,000	4	24	0	2	0,210	1,000	
frühere TVT	3	4	0	1	0,399	1,000	3	4	0	1	0,285	1,000	3	5	0	0	1,000	1,000	3	5	0	0	1,000	1,000	
Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate	/	24	/	2	0,646	1,000	/	25	/	1	/	1,000	/	25	/	1	0,321	1,000	/	25	/	1	/	1,000	0,542
Varikosis/venöse Insuffizienz	5	27	0	3	0,415	1,000	5	28	0	2	0,608	1,000	5	30	0	0	1,000	1,000	5	29	0	1	1,000	1,000	
Diabetes mellitus	5	14	0	2	0,602	1,000	5	14	0	2	0,190	1,000	5	16	0	0	1,000	1,000	5	16	0	0	1,000	1,000	
Z.n. Malignomkrankungen	0	3	0	0	1,000	1,000	0	3	0	0	1,000	1,000	0	3	0	0	1,000	1,000	0	3	0	0	1,000	1,000	
Herzkrankungen*	3	2	0	1	0,314	1,000	3	0	0	0	0,220	1,000	3	0	0	0	1,000	1,000	3	0	0	0	1,000	1,000	
Bluterkrankungen	0	0	0	0	1,000	1,000	0	0	0	0	0,073	1,000	0	0	0	0	1,000	1,000	0	0	0	0	1,000	1,000	
OSAS	2	0	0	1	0,169	1,000	2	0	0	1	0,115	1,000	2	1	2	0	1,000	1,000	2	1	0	0	1,000	1,000	
Schnarchen	13	39	1	4	0,228	0,521	13	41	1	2	0,630	0,521	14	42	0	1	1,000	1,000	13	41	1	2	0,255	1,000	
					0,119	0,496					0,496						1,000	1,000						0,496	

* hämodynamisch relevante Rhythmusstörungen / KHK / Herzinsuffizienz

(Tab. 20: Vorliegen einer Thrombophilie und gleichzeitig vorhandene Risikofaktoren für das Entwickeln einer TVT in der Studienpopulation. In der vorliegenden Tabelle wurde der exakte Test nach Fisher angewandt, um die Nullhypothese $H_0 =$ "Das Vorliegen des Risikofaktors ist bei Adipositaspatienten unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen einer Thrombophilie" zu überprüfen. Unter p wurde die exakte 2-seitige Signifikanz für beide Geschlechter angegeben. Unter p(m) bzw. p(w) wurde die 2-seitige Signifikanz jeweils nach Geschlecht aufgeteilt angegeben. ↔ = normal, ↓ = vermindert, ↑ = erhöht)

Die Überprüfung auf Unabhängigkeit der anamnestizierten Risikofaktoren von den jeweils bestimmten Thrombophiliefaktoren ist für die meisten Konstellation nicht signifikant. Lediglich für Diabetes mellitus und OSAS besteht statistische Signifikanz.

Untenstehende Kontingenztabelle zeigt die empirisch beobachteten Häufigkeiten für diese Risikofaktoren und die diagnostizierte Thrombophilie auf.

Geschlecht = weiblich		Thrombophilie allgemein			p
		nein	ja		
OSAS	negativ	77	3	80	0,049
	positiv	0	1	1	
Gesamt		77	4	81	
Geschlecht = weiblich		APC-Ratio			p
		normal	vermindert		
OSAS	negativ	79	1	80	0,025
	positiv	0	1	1	
Gesamt		79	2	81	
Geschlecht = weiblich		APC-Ratio			p
		normal	vermindert		
Diabetes mellitus	negativ	65	0	65	0,037
	positiv	14	2	16	
Gesamt		79	2	81	

(Tab. 21: Kontingenztabelle: Signifikante Abhängigkeiten zwischen Risikofaktor und diagnostizierter Thrombophilie)

Diabetikerinnen unter den Adipositaspatienten weisen signifikant häufiger eine APC-Resistenz auf als Nicht-Diabetikerinnen. Außerdem zeigt sich bei weiblichen, adipösen Patienten, bei denen die Diagnose „OSAS“ gestellt wurde signifikant häufiger eine allgemeine Thrombophilie und eine APC-Resistenz als bei nicht-OSAS-Patientinnen.

7.4 Duplexsonographie

Durch das duplexsonographische Screening konnten präoperativ 2 Patienten mit bereits in Organisation befindlicher oberflächlicher Beinvenenthrombose (OVT) und ein Patient mit TVT identifiziert werden.

Postoperativ wurde duplexsonographisch keine TVT festgestellt.

Geschlecht	Duplex	Häufigkeit	Prozent
m	negativ	19	95,0
	TVT	1	5,0
	OVT	0	0,0
	Gesamt	20	100,0
w	negativ	79	97,5
	TVT	0	0,0
	OVT	2	2,5
	Gesamt	81	100,0
m + w	negativ	98	97,0
	TVT	1	1,0
	OVT	2	2,0
	Gesamt	101	100,0

(Tab. 22: Ergebnisse der perioperativen Duplexsonographie aufgeschlüsselt nach Geschlecht)

Folgende Tabelle zeigt, bei wie vielen Patienten mit Thrombophilie präoperativ duplexsonographisch eine Thrombose diagnostiziert wurde:

Thrombophilie	Duplex	Häufigkeit	Prozent
nein	negativ	93	97,9
	OVT	1	1,1
	TVT	1	1,1
	Gesamt	95	100
ja	negativ	5	83,3
	OVT	1	16,7
	Gesamt	6	100

(Tab. 23: Ergebnisse der präoperativen Duplexsonographie und gleichzeitiges Vorliegen einer Thrombophilie)

Der Patient, welcher die bereits organisierte TVT aufwies, zeigte auch eine Verminderung der Protein-S-Konzentration. Dies jedoch noch im Graubereich und somit im nicht als thrombophil gewerteten Bereich. Eine Patientin mit OVT zeigte einen signifikanten Protein-S-Mangel.

7.5 Nachblutungen

Bei einer Patientin kam es nach Magenbypassoperation zu einer revisionsbedürftigen Nachblutung. Bei dieser Patientin lag eine Thrombophilie (Protein-S-Mangel) und präoperativ eine OVT vor.

7.6 Vorliegen einer Thrombophilie und TVT in der Eigenanamnese

8 von 101 Patienten hatten bereits eine oder mehrere TVT Ereignisse in der Vorgeschichte. Bei 3 dieser Patienten zeigten sich gleichzeitig folgende Thrombophilie-Screeningergebnisse:

- Eine Patientin mit APC-Resistenz und diskreter Faktor II-Erhöhung
- Ein Patient mit diskreter Konzentrationsminderung von Protein S
- Eine Patientin mit isoliert diskreter Konzentrationserhöhung von Faktor II

Da die diskret vom Referenzbereich abweichenden Gerinnungsparameter nicht als thrombophil gewertet wurden, wird hier das Augenmerk auf die Patientin mit APC-Resistenz und TVT in der Eigenanamnese gelegt.

Im Folgenden wird überprüft, wie hoch das Risiko für das Entwickeln einer TVT bei Adipositaspatienten mit pathologischer APC-Ratio ist.

		frühere TVT		gesamt	Odds-Ratio
		negativ	positiv		
APC-Ratio	normal	90	7	97	4,286
	vermindert	3	1	4	
Gesamt		93	8	101	

(Tab. 24: Patienten mit früherer TVT und gleichzeitig vorliegender APC-Resistenz)

Das Vorliegen einer Thrombophilie aufgrund einer APC-Resistenz geht mit einem etwa 4-fach erhöhten Risiko für das Entwickeln einer Thrombose einher (Dies deckt sich in etwa mit den Literaturangaben: 5-10 fach erhöhtes Risiko).

7.7 Thrombophilie im Vergleich zur Normalbevölkerung

7.7.1 Protein-S-Mangel

Im Vergleich der gefundenen Prävalenzen einer Thrombophilie mit denen in der Normalbevölkerung (s.Tab. 3) fällt auf, dass ein Protein-S-Mangel unter Adipositaspatienten häufiger vorzuliegen scheint (3% vs. 0,13%). 3 von 101 Patienten mit stark verminderter Protein-S-Konzentration wurden in dieser Studie gefunden, davon 1 männlich, 2 weiblich.

Dykes et al. untersuchten die Prävalenz eines Protein S-Mangels bei 3788 gesunden Probanden im Altersbereich von 17-68 Jahren (mittleres Alter = 33 Jahre). („Normalbevölkerung“).³⁶ Die Ergebnisse dieser Studie werden im Folgenden zum Vergleich mit den vorliegenden Daten herangezogen:

	Protein S				gesamt	gesamt (m)	gesamt (w)	p	p(m)	p(w)
	normal		erniedrigt							
	m	w	m	w						
Studie										
Normalbevölkerung	2104 (2103)	1676 (1674)	2 (2,97)	6 (7,63)	3788	2106	1682	0,002	0,028	0,049
Adipositaspatienten	19 (19,97)	79 (80,63)	1 (0,028)	2 (0,367)	101	20	81			
Gesamt	2123	1755	3	8	3889	2126	1763			

(Tab. 25: Vergleich der Prävalenz eines Protein-S-Mangels zwischen Adipositaspatienten und der Normalbevölkerung. In der vorliegenden Kontingenztabelle wurde der exakte Test nach Fisher angewandt, um die Nullhypothese (H_0 = „Adipositaspatienten unterscheiden sich nicht von der Normalbevölkerung hinsichtlich der Prävalenz eines Protein-S-Mangels“) zu überprüfen. Die Alternativhypothese H_1 lautet: „Adipositaspatienten weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine höhere Prävalenz eines Protein-S-Mangels auf“. Unter p wurde die exakte 2-seitige Signifikanz ausgegeben. Unter $p(m)$ und $p(w)$ wurde jeweils die exakte 2-seitige Signifikanz nach Geschlecht aufgeteilt angegeben. Die erwarteten Häufigkeiten stehen jeweils in Klammern unter den empirisch beobachteten)

Ein Protein-S-Mangel findet sich in der Subpopulation „Adipositaspatienten“ signifikant häufiger als in der Normalbevölkerung ($p=0,002$). Die Nullhypothese ist zu verwerfen und dagegen die gerichtete Alternativhypothese H_1 anzunehmen, da die erwartete Häufigkeit für einen Protein S-Mangel deutlich unter der empirisch beobachteten Häufigkeit bei Adipositaspatienten liegt.

7.7.2 APC-Resistenz

Die Prävalenz einer APC-Resistenz in der Normalbevölkerung wird mit 5-10% angegeben (s. Tab. 3). Unter den Adipositaspatienten wurde eine Prävalenz von 4% gefunden.

Aleksic et al. untersuchten die Prävalenz einer APC-Resistenz in der Normalbevölkerung durch Screening von 207 gesunden Freiwilligen in Köln im Jahr 2000. Hierbei fanden sie eine Prävalenz von 8%.³

Folgende Tabelle zeigt den Vergleich dieser Studie mit der vorliegenden:

		APC-Ratio				gesamt	p	p(m)	p(w)
		normal		erniedrigt					
		m	w	m	w				
Studie	Normalbevölkerung	63	128	8	8	207			
	Adipositaspatienten	18	79	2	2	101	0,324	1,000	0,328
	Gesamt	81	207	10	10	308			

(Tab. 26: Vergleich der Prävalenz einer APC-Resistenz zwischen Adipositaspatienten und der Normalbevölkerung. In der vorliegenden Kontingenztabelle wurde der exakte Test nach Fisher angewandt, um die Nullhypothese ($H_0 =$ „Adipositaspatienten unterscheiden sich nicht von der Normalbevölkerung hinsichtlich der Prävalenz einer APC-Resistenz“) zu überprüfen. Unter p wurde die exakte 2-seitige Signifikanz ausgegeben. Unter p(m) und p(w) wurde jeweils die exakte 2-seitige Signifikanz nach Geschlecht aufgeteilt angegeben)

Hinsichtlich der Prävalenz einer APC-Resistenz unterscheiden sich Normalbevölkerung und Adipositaspatienten nicht signifikant ($p=0,208$). Die Nullhypothese ist beizubehalten.

In die obige Auswertung gingen nur stark verminderte Werte (mehr als 2 Standardabweichungen vom Referenzwert) für die APC-Ratio der Adipositasgruppe ein. Bei Wertung auch des Graubereiches ($n = 8$) ergibt sich $p = 0,953$.

7.7.3 Protein-C-Mangel

Die Angaben zur Prävalenz des Protein-C-Mangels in der Normalbevölkerung zeigen in der Literatur Inkonsistenzen. Sie wird mit 0,4%-1,5% angegeben.

In der vorliegenden Studie wies keiner der Patienten einen Protein-C-Mangel auf. Es wurden lediglich einige klinisch nicht relevante Konzentrationserhöhungen von Protein C gefunden.

Koster et al. fanden eine Prävalenz eines Protein-C-Mangels von 1,5%. Bei wiederholter Messung und anschließender genetischen Analyse 0,8 bzw. 0,4%.⁷¹ Da in der vorliegenden Studie nur eine Messung erfolgte, wird der Erstwert der beiden Studien im Folgenden verglichen:

		Protein-C-Konzentration				gesamt	p	p(m)	p(w)
		normal/ erhöht		erniedrigt					
		m	w	m	w				
Studie	Normalbevölkerung	200	267	3	4	474			
	Adipositaspatienten	20	81	0	0	101	0,612	1,000	0,577
	Gesamt	220	348	3	4	575			

(Tab. 27: Vergleich der Prävalenz eines Protein-C-Mangels zwischen Adipositaspatienten und der Normalbevölkerung. In der vorliegenden Kontingenztabelle wurde der exakte Test nach Fisher angewandt, um die Nullhypothese ($H_0 =$ „Adipositaspatienten unterscheiden sich nicht von der Normalbevölkerung hinsichtlich der Prävalenz eines Protein-C-Mangels“) zu überprüfen. Unter p wurde die exakte 2-seitige Signifikanz ausgegeben. Unter $p(m)$ und $p(w)$ wurde jeweils die exakte 2-seitige Signifikanz nach Geschlecht aufgeteilt angegeben)

Ein Protein-C-Mangel wurde bei keinem der 101 Adipositaspatienten gefunden. Auch wenn ein Protein-C-Mangel in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 0,4-1,5% aufweist, unterscheiden sich die verglichenen Kollektive nicht signifikant hinsichtlich der Prävalenz eines Protein-C-Mangels ($p = 0,612$). Die Nullhypothese ist beizubehalten.

7.7.4 ATIII-Mangel

Ein Antithrombin-III-Mangel liegt in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von 0,1-0,18% vor. In der vorliegenden Studie wies von 101 untersuchten Patienten eine Patientin eine verminderte Konzentration von ATIII auf (1%).

Tait et al. untersuchten die Prävalenz eines ATIII-Mangels in der Normalbevölkerung.¹²⁹ Im Folgenden wird diese mit der vorliegenden Studie verglichen:

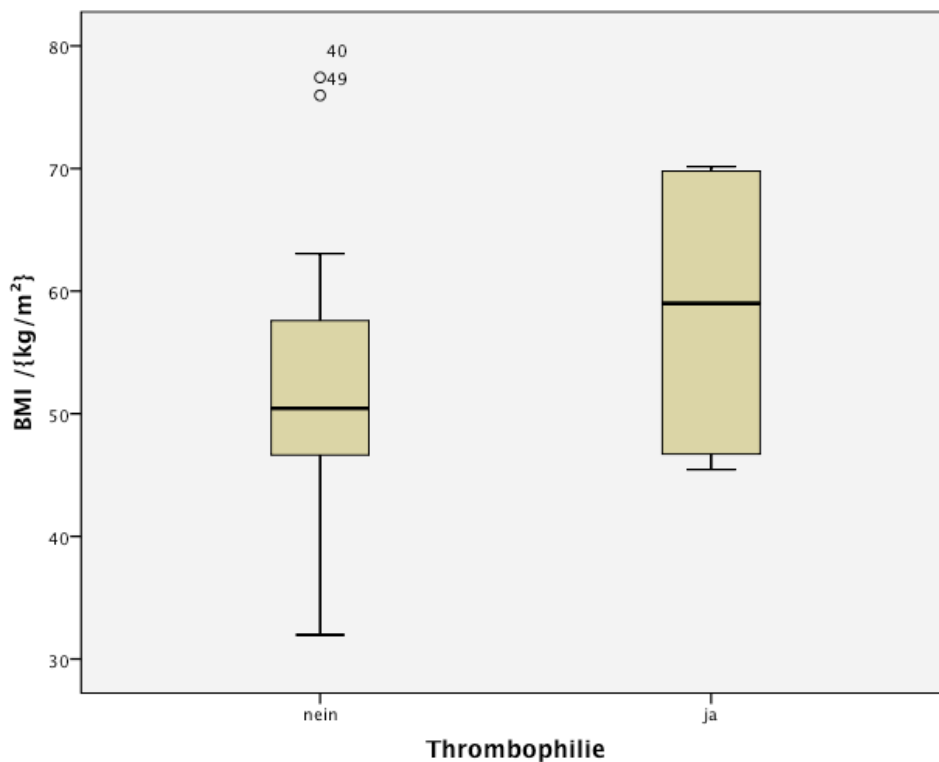
		ATIII-Aktivität		Gesamt	p
		normal	erniedrigt		
Studie	Normalbevölkerung	9653	16	9669	0,162
	Adipositas	100	1	101	
	Gesamt	9753	17	9770	

(Tab. 28: Vergleich der Prävalenz eines ATIII-Mangels zwischen Adipositaspatienten und der Normalbevölkerung. In der vorliegenden Kontingenztabelle wurde der exakte Test nach Fisher angewandt, um die Nullhypothese ($H_0 =$ „Adipositaspatienten unterscheiden sich nicht von der Normalbevölkerung hinsichtlich der Prävalenz Antithrombinmangels“) zu überprüfen. Unter p wurde die exakte 2-seitige Signifikanz ausgegeben.

Adipositaspatienten unterscheiden sich nicht von der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich der Prävalenz eines ATIII-Mangels. Die Nullhypothese ist beizubehalten.

7.8. Thrombophilie und BMI-Verteilung

Im Folgenden werden die BMI-Mittelwerte der Studienpopulation aufgeteilt nach Thrombophilie miteinander verglichen. Von Interesse ist die Frage, ob sich die BMI-Mittelwerte der adipösen Patienten mit Thrombophilie signifikant von den BMI-Mittelwerten der adipösen Patienten ohne Thrombophilie unterscheiden. Anders formuliert: Geht ein höherer BMI mit einem höheren Risiko für eine Thrombophilie einher?



(Abb. 22: Boxplot: BMI-Mittelwerte der Patienten mit und ohne Thrombophilie. Es wurden alle untersuchten Thrombophilieparameter zusammengefasst unter „Thrombophilie“)

Es fallen die im Durchschnitt höheren BMI-Werte der Patienten mit einer diagnostizierten Thrombophilie auf. Es stellt sich die Frage, ob dieser Unterschied signifikant ist.

Hierzu wurden die genannten Daten mithilfe einer explorativen Datenanalyse zusammengetragen und per t-Test für unabhängige Stichproben auf Signifikanz überprüft:

	Thrombophilie		Statistik	Standardfehler	p	
BMI / {kg/m ² }	nein	Mittelwert	51,39	0,858	0,054	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze Obergrenze			49,69 53,10
		Median	50,44			
		Varianz	69,871			
		Standardabweichung	8,359			
		Minimum	32			
		Maximum	77			
	ja	Mittelwert	58,35	4,376		
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze Obergrenze			47,11 69,60
		Median	59,01			
		Varianz	114,879			
		Standardabweichung	10,718			
		Minimum	45			
		Maximum	70			

(Tab. 29: BMI-Mittelwerte der Patienten mit Thrombophile. In der vorliegenden Tabelle wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt, um die Nullhypothese ($H_0 =$ „Die BMI-Mittelwerte der Patienten mit Thrombophilie unterscheiden sich nicht von den BMI-Mittelwerten der Patienten ohne Thrombophilie“) zu überprüfen. Unter p wird die 2-seitige Signifikanz des t-Tests für unabhängige Stichproben angegeben. Dies erfolgte nach Prüfung der Voraussetzungen für den t-Test: Normalverteilung der Grundgesamtheit, Intervallskalierung der abhängigen Variable, Varianzhomogenität der Stichproben. Die Variable „BMI“ ist intervallskaliert, Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests, die Prüfung der Varianzhomogenität erfolgte mithilfe des Levene Tests der Varianzgleichheit)

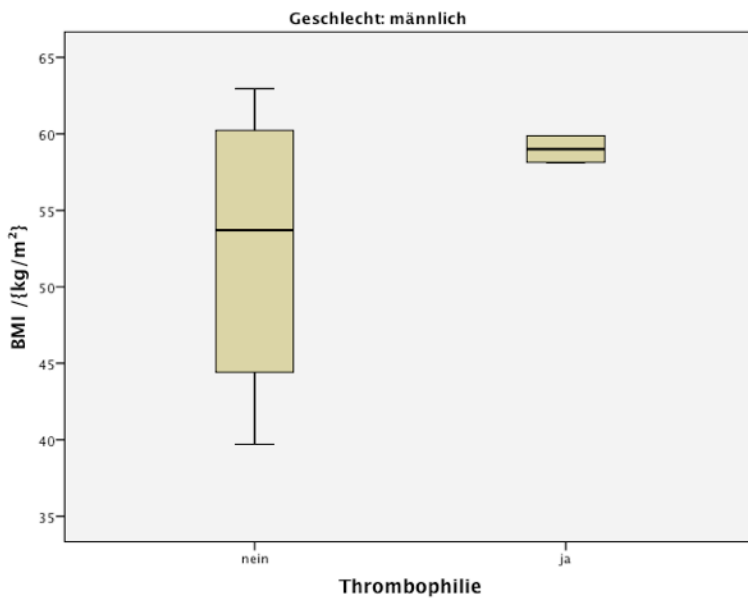
Auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,054$ ist die Nullhypothese beizubehalten. Die BMI-Werte zwischen den Patienten mit Thrombophilie ($58 \pm 10,718$) und den Patienten ohne Thrombophilie ($51,39 \pm 8,359$) unterscheiden sich nicht voneinander. Jedoch ist ein deutlicher Trend zu erkennen.

Betrachtet man die BMI-Mittelwerte der Patienten mit und ohne Thrombophile nach Geschlecht unterteilt, so ergeben sich für männliche Patienten signifikante Unterschiede der Mittelwerte:

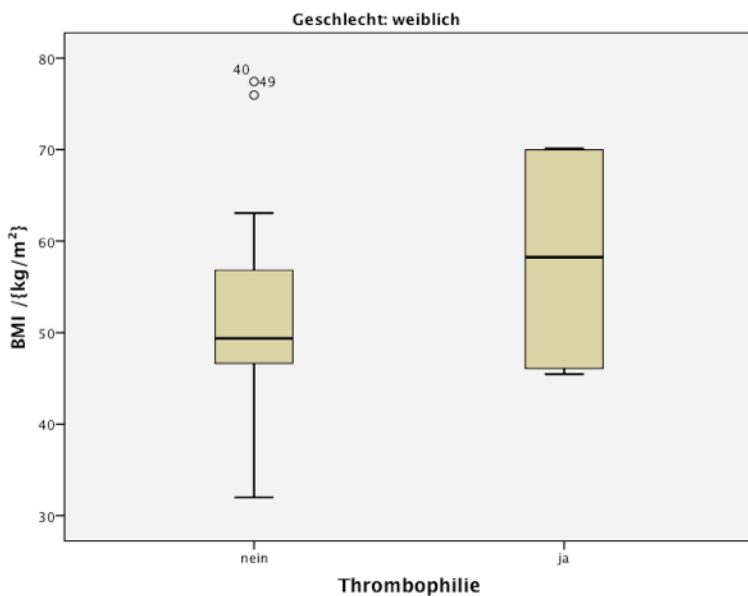
	Thrombophilie		Statistik		Standardfehler		p(m)	p(w)	
			m	w	m	w			
BMI / {kg/m ² }	nein	MW	53,18	50,97	1,855	0,964	0,013	0,384	
		95% KI des MW	UG	49,27					49,05
			OG	57,10					52,90
		M	53,71	49,35					
		V	61,947	71,630					
		SA	7,871	8,463					
		Min	40	32					
	Max	63	77						
	ja	MW	59,01	58,03	0,870	6,902			
		95% KI des MW	UG	47,95					36,06
			OG	70,06					79,99
		M	59,01	58,25					
		V	1,514	190,530					
		SA	1,230	13,803					
Min		58	45						
Max	60	70							

(Tab. 30: BMI-Mittelwerte der Patienten mit Thrombophilie nach Geschlecht unterteilt. In der vorliegenden Tabelle wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt, um die Nullhypothese ($H_0 =$ „Die BMI-Mittelwerte der Patienten mit Thrombophilie unterscheiden sich nicht von den BMI-Mittelwerten der Patienten ohne Thrombophilie“) zu überprüfen. Unter p wird die 2-seitige Signifikanz des t-Tests für unabhängige Stichproben angegeben. Dies erfolgte nach Prüfung der Voraussetzungen für den t-Test wie unter Tab. 29 beschrieben. **MW** = Mittelwert, **KI** = Konfidenzintervall, **UG** = Untergrenze, **OG** = Obergrenze, **M** = Median, **V** = Varianz, **SA** = Standardabweichung, **Min** = Minimum, **Max** = Maximum.)

Für männliche Patienten ist die Nullhypothese zu verwerfen. Die BMI-Mittelwerte unterscheiden sich signifikant zwischen Patienten mit und ohne Thrombophilie. Für weibliche Patienten ist die Nullhypothese beizubehalten.



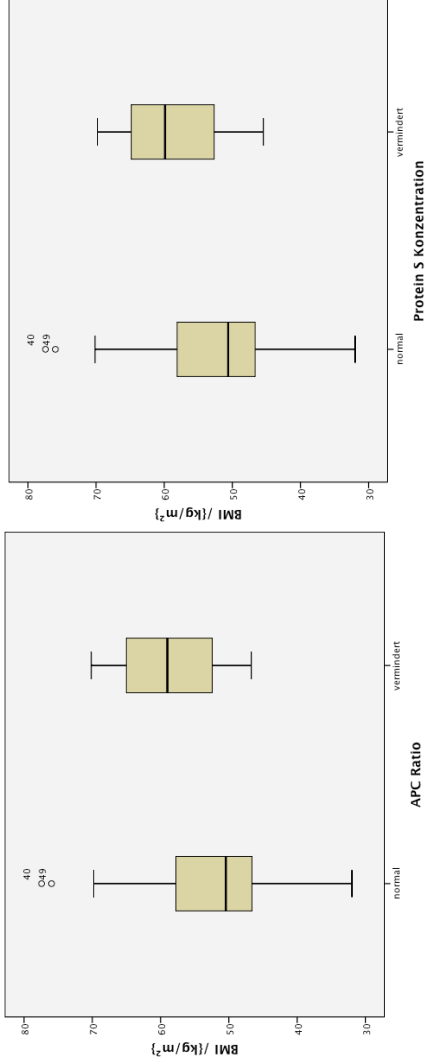
(Abb. 23: Boxplot: BMI-Mittelwerte der männlichen Patienten mit und ohne Thrombophilie. Es wurden alle untersuchten Thrombophilieparameter zusammengefasst unter „Thrombophilie“)



(Abb. 24: Boxplot: BMI-Mittelwerte der weiblichen Patienten mit und ohne Thrombophilie. Es wurden alle untersuchten Thrombophilieparameter zusammengefasst unter „Thrombophilie“)

In folgender Tabelle wird „Thrombophilie“ genauer unterteilt nach den jeweilig untersuchten Thrombophilieparametern betrachtet. Auch hier finden sich keine signifikanten Unterschiede der BMI-Mittelwerte bei Adipositaspatienten (nicht nach Geschlecht unterteilt).

		Thrombophilie		SF		p		APC Ratio		Statistik		SF		p	
BMI / {kg/m ² }	nein	MW	UG	51,39	0,858			↔	MW	51,52	0,863				
		95% KI	OG	49,69					95% KI	49,81					
		M		53,10					M	53,23					
		V		50,44					V	50,44					
		SA		69,871					SA	72,290					
		Min		8,359					Min	32					
		Max		77					Max	77					
	ja	MW	UG	58,35	4,376	0,054	0,231	↓	MW	58,72	4,801				
		95% KI	OG	47,11					95% KI	34,44					
		M		69,60					M	74,00					
		V		59,01					V	59,01					
		SA		114,879					SA	92,190					
		Min		10,718					Min	9,600					
		Max		45					Max	47					
				70						70					
		ATIII-Aktivität		SF		p		Protein-S-Konz.		Statistik		SF		p	
BMI / {kg/m ² }	↔	MW	UG	51,87	0,863			↔	MW	51,60	0,857				
		95% KI	OG	50,16					95% KI	49,90					
		M		53,58					M	53,31					
		V		50,79					V	50,61					
		SA		74,494					SA	71,988					
		Min		8,631					Min	8,485					
		Max		32					Max	32					
	↓	MW	UG	/	/	/	0,181	↓	MW	58,37	7,067				
		95% KI	OG	/	/	/			95% KI	27,97					
		M		/	/	/			M	88,78					
		V		/	/	/			V	59,88					
		SA		/	/	/			SA	149,810					
		Min		/	/	/			Min	12,240					
		Max		/	/	/			Max	45					



(Abb. 25)

(Abb. 26)

(Abb. 25+26: Boxplot: BMI-Mittelwerte der Patienten nach jeweilig pathologischer Konzentration der getesteten Thrombophilieparameter aufgeteilt)

(Tab. 31: BMI-Mittelwerte der Patienten mit Thrombophilie: Synopsis der untersuchten Thrombophilieparameter: In der vorliegenden Tabelle wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt, um die Nullhypothese ($H_0 = \dots$), Die BMI-Mittelwerte der Patienten mit Thrombophilie / mit pathologischer Konzentration eines der Thrombophilieparameter unterscheiden sich nicht von den BMI-Mittelwerten der Patienten ohne Thrombophilie / ohne pathologische Konzentration des jeweiligen Thrombophilieparameters“) zu überprüfen. Unter p wird die 2-seitige Signifikanz des t-Tests für unabhängige Stichproben angegeben. Dies erfolgte nach Prüfung der Voraussetzungen für den t-Test wie unter Tab. 29 beschrieben. SF = Standardfehler, MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, OG = Obergrenze, UG = Untergrenze, M = Median, V = Varianz, SA = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, ↔ = normal, ↑ = erhöht, ↓ = vermindert)

VIII. Diskussion

Allgemeines:

Adipositas hat sich in den vergangenen Dekaden zu einer epidemischen Krankheit entwickelt. Laut WHO ist sie eine der größten Herausforderungen für unser Gesundheitswesen im 21. Jahrhundert. An die Medizin stellt dies große Anforderungen in vielen Fachbereichen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wertigkeit eines präoperativen Risikoscreenings im Hinblick auf potentielle, perioperative thromboembolische Komplikationen in der Adipositaschirurgie untersucht.

Trotz Verbesserungen in der Diagnostik und in der Behandlung bleiben venöse Thromboembolien eine der Hauptkomplikationen in der Adipositaschirurgie. Venöse Thromboembolien und im Speziellen pulmonale Embolien sind assoziiert mit erhöhter Mortalität. Eine Prophylaxe mittels niedermolekularen Heparinen reduziert die Häufigkeit von tiefen Beinvenenthrombosen, venösen Thromboembolien, pulmonalen Embolien und somit auch die Mortalität.⁴⁷ Da viele Risikofaktoren für venöse Thromboembolien bekannt sind, wird vor einer chirurgischen Prozedur generell die Prophylaxe auf den jeweiligen Patienten angepasst. Es existieren allerdings nur sehr wenige Daten zur Prophylaxe bei adipösen Patienten im Gegensatz zur Studienlage was die venöse Thromboembolieprophylaxe bei normalgewichtigen Patienten betrifft. Jedoch wünschen sich insbesondere Adipositaschirurgen gerade für diese spezielle Hochrisikogruppe effektive und sichere Prophylaxeprotokolle.

Die Datenlage bezüglich adäquater Thromboseprophylaxe und auch der Prävalenz von Thrombophilien in der Adipositaschirurgie bedarf also noch weiterer Studien. Die aktuelle Studienlage zeigt Uneinigkeit in Bezug auf die empfohlene Dosierung einer Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen und kann die Frage nach der sichersten und effektivsten Dosierung nicht beantworten, während in der Todesursachenstatistik nach bariatrischem Eingriff die Lungenembolie an oberster Stelle (bis zu 50% der postoperativen Todesursachen bei offenem oder laparoskopischem Verfahren) steht.¹²⁶ Klinisch folgenschwere pulmonale Embolien können auch ohne vorangehende Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose und somit ohne frühzeitige Chance auf Intervention - auch unter NMH-Prophylaxe - auftreten.⁶⁰

Da die Zahl der adipösen Menschen steigt und sich diese immer häufiger zu einer chirurgischen Therapie entschließen, wird somit auch die Zahl der Risikopatienten für potentiell fatale pulmonale

Embolien ansteigen. Dies zeigt einmal mehr die Notwendigkeit weiterer Forschungsarbeit auf diesem Gebiet.

Eine weitere Reduktion der Komplikationsrate und eine Verbesserung der perioperativen Sicherheit hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse in der bariatrischen Chirurgie ist wünschenswert.

In dieser Studie wurde untersucht, ob ein präoperatives Risikoscreening (Risikofaktorenanamnese und Thrombophiliescreening) sowie perioperative farbcodierte Duplexsonographie Möglichkeiten darstellen, Risikopatienten (auch ohne bekannte frühere TVT, positive Familienanamnese oder Thrombophilie) zu identifizieren. Außerdem sollten die von uns durchgeführten perioperativen Untersuchungen den Patienten ein Plus an Sicherheit bieten, das Vorliegen einer - auch subklinischen - TVT frühzeitig zeigen und eine vorher nicht bekannte Prädisposition für TVTs aufdecken. Anhand der anamnestizierten Risikofaktoren und der aktuellen Studienlage sowie der gewonnenen Screening-Daten sollte das spezielle Risikoprofil adipöser Patienten herausgearbeitet werden und klinische Empfehlungen zum Managing adipöser Patienten vom Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung in der Sprechstunde bis zur postoperativen Phase erarbeitet werden.

Risikofaktorenanamnese:

Die Anamnese ist ein wertvolles Instrument zur Einschätzung des TVT-Risikos. Diese kann in praxi bereits während eines Termins in der präoperativen Sprechstunde - also in der OP-Planungsphase - stattfinden. So besteht die Möglichkeit, bei Hinweisen auf mögliche Erkrankungen, weitere Diagnostik bzw. Therapie in die Wege zu leiten oder z.B. Raucher (welche in dieser Studie $\frac{1}{3}$ der Studienteilnehmer ausmachten), unter Hinweis auf das nicht unerhebliche Risiko für TVT und/oder PE (Odds-Ratio = 12,5)⁵⁰, frühzeitig zur Nikotinkarenz anzuhalten.

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten wiesen neben ihrer Adipositas und dem bariatrischen Eingriff eine Reihe weiterer Risikofaktoren auf, was die Gefahr einer TVT / Embolie zusätzlich erhöhte. Die Anamnese stützte sich in dieser Studie auf Risiken und bereits erhobene Diagnosen, welche dem Patienten selbst bekannt waren. Im Besonderen hat dies Bedeutung für die apparativ zu erhebenden Diagnosen OSAS, venöse Insuffizienz, Herzerkrankungen, Diabetes und Gerinnungsstörungen, welche den Patienten selbst bei Vorliegen nicht immer bekannt sind, da bislang keine derartigen apparativen Untersuchungen erfolgten.

Aus mehreren Gründen sollte besonderes Augenmerk auf das OSAS gerichtet werden. Weibliche Adipositaspatienten, bei welchen somnographisch die Diagnose „OSAS“ vorliegt, weisen signifikant häufiger eine Thrombophilie ($p = 0,049$) bzw. eine APC-Resistenz ($p = 0,025$) auf als Patientinnen, bei welchen ein OSAS nicht vorliegt. Das OSAS selbst stellt zudem einen Risikofaktor für das Entwickeln einer TVT/PE dar.^{5,69} Darüber hinaus erhöht sich auch das Risiko für eine schwer einstellbare Hypertonie.¹¹⁶ Diese wiederum erhöht das postoperative Risiko sowohl für relevante Nachblutungen als auch für pulmonale Embolien (Odds-Ratio = 2,29)⁵⁰. Adipositas selbst ist wiederum ein bedeutender Risikofaktor für das Entwickeln eines OSAS¹¹⁶. Lediglich bei 3 Patienten lag die „Diagnose OSAS“ präoperativ vor. Die übrigen Patienten, insbesondere die Schnarcher (70% der Männer und 53% der Frauen), erhielten bisher noch keine somnographische Diagnostik. Allein die anamnestische Angabe „nächtliches Schnarchen“ geht nicht mit einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer Thrombophilie einher. Es bleibt zu untersuchen, ob ein präoperatives Screening hin auf das Vorliegen eines OSAS (beispielsweise mittels des Berlin Questionnaire¹³¹) sowohl zur Identifikation von Risikopatienten für VTEs als auch für potentielle Nachblutungen aufgrund schwer zu beherrschender Hypertonie beitragen kann und ob eine präoperative Therapie mittels CPAP bei OSAS-Patienten eine Risikoreduktion ermöglicht. Diesbezüglich ist bereits eine Studie in Zusammenarbeit mit dem Schlaflabor des EVK Zweibrücken in Planung. Generell kann jedoch schon zum jetzigen Zeitpunkt eine routinemäßige, präoperativ-somnographische Diagnostik empfohlen werden, um mögliche Risiken durch die entsprechenden Therapien (z.B. CPAP, Kieferschiene) zu minimieren und um einen potentiellen Risikofaktor zu identifizieren.

Ein weiterer Risikofaktor, welcher signifikant häufiger mit einer APC-Resistenz bei adipösen Patientinnen einhergeht ($P = 0,037$) ist der Diabetes mellitus. Für die männlichen Patienten war dies ebenso wie beim OSAS nicht signifikant.

An den oben beschriebenen Sachverhalten wird klar, dass der Adipositaspatient eine komplexe Risikoprofilstruktur aufweist. Vorliegende Risikofaktoren können wiederum andere bedingen oder im Falle des OSAS und des Diabetes signifikant häufiger mit einer Thrombophilie als beim nicht-Vorliegen dieser Risikofaktoren einhergehen.

Thrombophilie:

Es existieren nur sehr wenige Daten in der Fachliteratur über die Prävalenz einer Thrombophilie bei adipösen Patienten.⁸⁹ Overby et al. verglichen in einer Studie aus 2009 die Prävalenz von

Thrombophilien bei Adipositaspatienten mit der in der Normalbevölkerung. Hier zeigten sich signifikant höhere Prävalenzen sowohl für hereditäre als auch für erworbene Thrombophilien bei Adipositaspatienten (s. 5.5). Allerdings ist anzumerken, dass diese Studie eine kleine Fallzahl aufweist.

6 von 101 Patienten (5,94%) mit Thrombophilie konnten in der hier vorliegenden Arbeit präoperativ identifiziert werden. Der Vergleich der erhobenen Daten zur Prävalenz mit vorhandenen neueren Studien zeigt eine signifikant höhere Prävalenz eines Protein-S-Mangels bei Adipositaspatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ($p=0,002$). Da ein Protein-S-Mangel in den meisten Fällen erworben ist, ist davon auszugehen, dass Adipositas ein Risikofaktor für einen erworbenen Protein-S-Mangel darstellt. Möglicherweise durch verminderte Lebersynthese bei Steatosis hepatis. Eine weitere mögliche Ursache für verminderte Protein-S-Konzentration kann die Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva sein (s. Tab. 5). Von den 3 gefundenen Patienten mit stark verminderter Protein-S-Konzentration (2 weiblich, 1 männlich) nahm nur eine Patientin zum Untersuchungszeitpunkt ein östrogenhaltiges Präparat (Pille) ein. Anamnestisch lag bei keinem der Patienten eine weitere der genannten Ursachen (Tab. 5) vor. Selbst bei Nichtbeachtung dieser Patientin, mit anamnestischer Einnahme eines Östrogenpräparates, ergibt sich noch ein signifikantes Ergebnis im Vergleich der Prävalenzen zwischen Adipositaspatienten und Normalbevölkerung ($p=0,026$).

Alle anderen untersuchten Gerinnungsfaktoren unterschieden sich hinsichtlich ihrer Konzentration nicht signifikant von der in der Normalbevölkerung. An dieser Stelle ist anzumerken, dass ethnisch-geographische Unterschiede sowie Inkonsistenzen der Studienlage bzgl. der verschiedenen Thrombophilie-Prävalenzen in der Normalbevölkerung beachtet werden müssen (s. Tab 3).

Die in der vorliegenden Studie erhobenen Werte stellen eine „Momentaufnahme“ dar und können weder zwischen erworbener oder kongenitaler noch zwischen temporärer oder persistierender Thrombophilie unterscheiden. Insofern ist ein direkter Vergleich zu den von Overby et al. veröffentlichten Daten ist nicht möglich, da die hier untersuchten Werte keinen Rückschluss auf eine hereditäre oder erworbene Genese zulassen. Es wurde hier auf eine genetische Analyse bei positivem Befund verzichtet, da es für die Fragestellung nach Thromboseneigung zunächst unerheblich ist, ob eine aktuell vorliegende Thrombophilie erworben oder angeboren ist. In beiden Fällen liegt jedoch ein erhöhtes Thromboserisiko zum Untersuchungszeitpunkt vor.

Den Patienten mit positivem Befund wurde eine genetische Analyse angeraten.

Es ist denkbar, dass der größere Teil der Thrombophilien in dem hier untersuchten Patientenkollektiv erworben ist und Störungen der Proteinsynthese möglicherweise auf die Verfettung der Leber zurückzuführen sind. Unklar in diesem Zusammenhang ist, warum die Protein-C-Konzentration bei keinem der untersuchten Patienten erniedrigt war sondern in 17 Fällen sogar eine erhöhte Konzentration gefunden wurde.

Die beobachteten Mittelwerte der Patienten mit Thrombophilie sind in der vorliegenden Studienpopulation größer als bei den Patienten ohne Thrombophilie. Diese Differenz ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,054$), jedoch zeigt sich hier ein deutlicher Trend. Betrachtet man nur die BMI-Mittelwerte der männlichen Adipositaspatienten, so zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass ein hoher Körperfettanteil eine Thrombophilie bedingt. Denkbar wäre auch hier eine gestörte Syntheseaktivität der Leber.

Trotz postoperativ negativem Duplex-Befund, auch bei Hochrisikopatienten, ist ein routinemäßiges präoperatives Thrombophiliescreening zu empfehlen und kann in zweifacher Hinsicht gewinnbringend sein: Zum einen können Hochrisikopatienten präoperativ identifiziert werden und entsprechende Konsequenzen betreffend TVT-Prophylaxe gezogen werden (s.u.), zum anderen kann dadurch die Datenlage ergänzt werden. Von Interesse ist hier auch, inwieweit sich nicht kongenitale Thrombophilien nach Gewichtsreduktion normalisieren und wie hoch der Anteil an kongenitalen Thrombophilien bei Adipositaspatienten ist. Hierfür sind Studien mit größerer Fallzahl notwendig, in welchen sich eine genetische Analyse bei positivem Screening anschließt.

TVT-Prophylaxe:

Trotz individuell stark ausgeprägter Risikoprofile zeigte sich bei keinem Patient postoperativ eine Thrombose - ein unerwartetes Ergebnis an diesem Punkt der Studie. Dies zeigt, dass das gewählte Prophylaxeprotokoll (2x Enoxaparin 40 mg s.c. pro Tag + perioperative, intermittierend-pneumatische Kompression der unteren Extremitäten) erfolgreich ist. Dennoch könnten Patienten mit einem $BMI \geq 50\text{kg/m}^2$ von einer erhöhten Dosis NMH profitieren, ohne dass sich das Blutungsrisiko erhöht (s.u.).

Ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die keine Prophylaxe erhält, ist aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

Von 101 Patienten kam es nur bei einer Patientin zu einer revisionsbedürftigen Nachblutung nach RYGB-OP. Scheinbar paradoxerweise wies diese Patientin einen starken Protein-S-Mangel sowie eine leicht verminderte APC-Ratio auf. Zudem fand sich präoperativ eine oberflächliche Venenthrombose und es lag eine positive Familienanamnese vor. Bei Revision fand sich jedoch ein aktiv blutender Gefäßstumpf - eine technische Komplikation.

Unter 5.4.3 wurden einige Studien vorgestellt, welche verschiedene Prophylaxeprotokolle untersuchten und verglichen. Es konnte bislang, aufgrund der kleinen Zahl an prospektiven Studien zu diesem Thema, die Frage nach der sichersten und effektivsten Dosierung von NMH zur VTE-Prophylaxe bei adipösen Patienten nicht beantwortet werden.^{87,104} Jedoch lassen sich in Zusammenschau der gewonnenen Daten aus der vorliegenden Arbeit und der Daten aus den zitierten Studien folgende Empfehlungen ableiten^{17,43,56,86,87,104,105,108,113} (s. Abb. 22, S. 83):

- Eine Dosis von 2x 40mg Clexane tgl. ist sowohl sicher als auch effektiv (im Vergleich zur Dosis 2x 30mg tgl. effektiver, bei gleicher Sicherheit).
- Eine NMH-Prophylaxe sollte perioperativ erfolgen und nach Entlassung für 2 Wochen weitergeführt werden.
- Perioperativ sollte ein multimodales Prophylaxeprotokoll bestehend aus NMH, intermittierender pneumatischer Kompression der unteren Extremitäten sowie Frühmobilisierung etabliert werden.
- Patienten mit einem BMI $\geq 50\text{kg/m}^2$ und/oder positivem Thrombophiliescreening und/oder Z.n. TVT/PE sollten perioperativ 2x 60mg Enoxaparin tgl. bis 14 Tage nach Entlassung erhalten. Dieses Konzept führt in 74% der Fälle zu einer gewünschten prophylaktischen Anti-Faktor-Xa-Aktivität¹⁷ und ist sowohl sicher was eventuelle Blutungskomplikationen betrifft als auch effektiv im Hinblick auf TVT Prophylaxe.

Duplexsonographie:

Präoperative duplexsonographische Untersuchung ist ebenso wie eine postoperative duplexsonographische Verlaufsbeobachtung sinnvoll. Die farbcodierte Duplex- und Kompressionssonographie eignet sich besonders gut für das Screening hin auf TVTs (bei 3% der Patienten wurde präoperativ eine Thrombose gefunden). Es wird bei sonst fehlender Klinik eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 96% erreicht. Aufgrund der gefundenen signifikant höheren Prävalenz eines Protein-S-Mangels bei bariatrischen Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung und der pulmonalen Embolie als Haupttodesursache nach Adipositaschirurgie,

dient die Venen-Duplexsonographie als sehr sensitives Werkzeug zur frühzeitigen Erkennung drohender Lungenembolien, da die Hauptquellen für Thromboembolien die Becken- und proximalen Beinvenen sind und bis zu 80% der pulmonalen Embolien klinisch nicht identifiziert werden.

Die Untersuchungen wurden in dieser Studie sowohl präoperativ als auch postoperativ im Rahmen des stationären Aufenthaltes sowie 3 Monate nach dem Eingriff durchgeführt.

3 Patienten mit Thrombose wurden präoperativ duplexsonographisch identifiziert. 1 Patient mit bereits organisierter TVT im distalen Drittel der V. tibialis posterior und 2 Patientinnen mit oberflächlichen Venenthrombosen. Eine dieser Patientinnen (BMI = 70 kg/m²) wies einen signifikanten Protein-S-Mangel, eine positive Familienanamnese und Varikosis auf. Außerdem war anamnestisch starkes Schnarchen bekannt. Die andere Patientin (BMI = 53 kg/m²) mit oberflächlicher Venenthrombose war im Thrombophiliescreening unauffällig, allerdings bestanden einige anamnestische Risikofaktoren: Nikotinabusus, positive Eigen- und Familienanamnese für TVT, Varikosis und Diabetes mellitus Typ II. Der Patient (BMI = 51 kg/m²) mit tiefer Venenthrombose zeigte ebenfalls eine positive Eigenanamnese sowie Varikosis, Diabetes mellitus und war starker Schnarcher.

Hier wird die Wertigkeit eines perioperativen Screenings mittels der Duplexsonographie in Kombination mit einer ausführlichen Risikofaktorenanamnese deutlich. Auch beim nicht Vorliegen einer Thrombophilie besteht ein erhöhtes Risiko für das Entwickeln von Thrombosen bei adipösen Patienten.

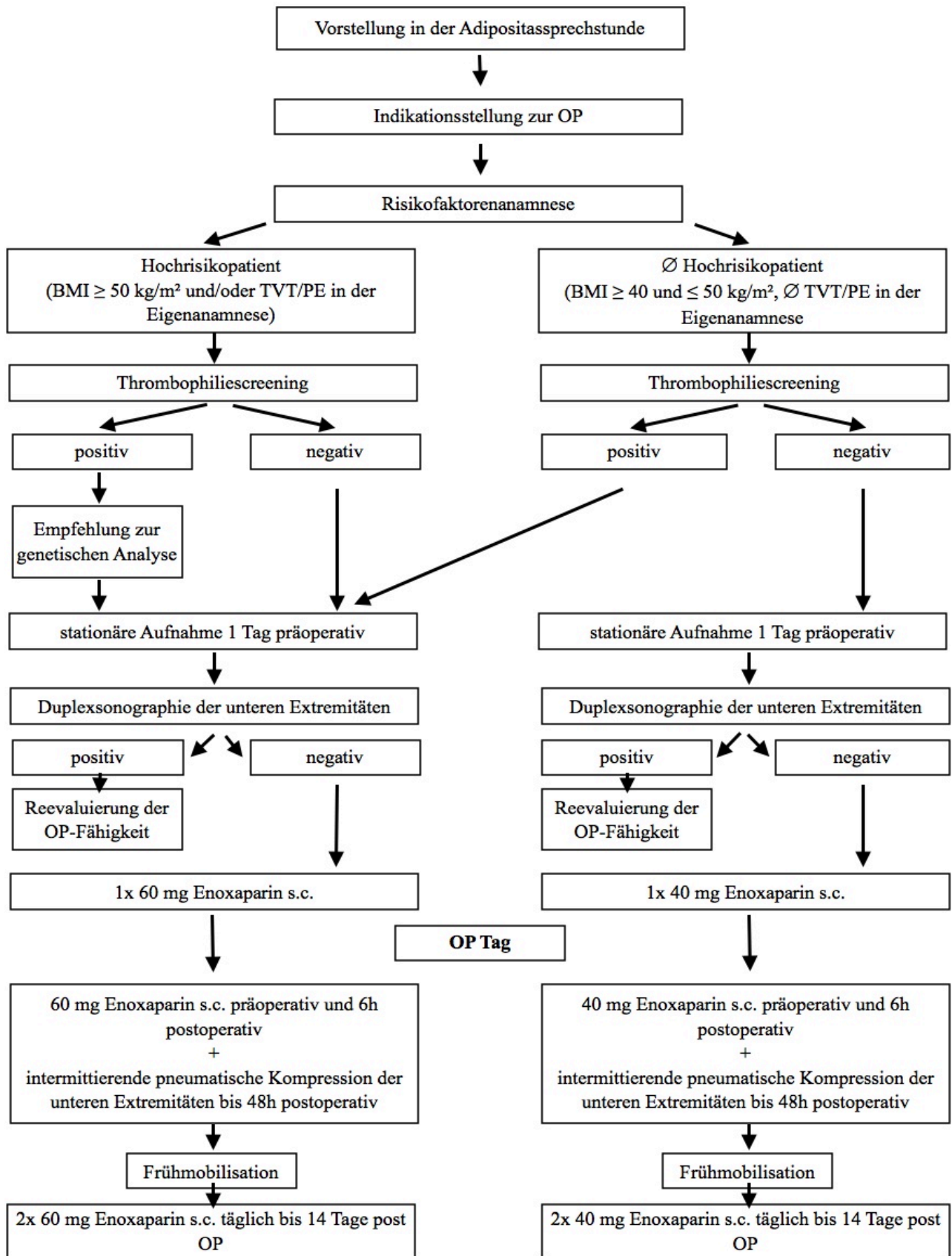
Trotz postoperativ negativer Ergebnisse, empfiehlt sich die duplexsonographische Untersuchung weiterhin als Verlaufsbeobachtung während des stationären Aufenthaltes und in der Phase nach Entlassung, insbesondere nach Absetzen der NMH-Prophylaxe, da hier die meisten VTE-Komplikationen auftreten.⁵⁶

Die farbcodierte Duplexsonographie stellt ein sehr kostengünstiges, einfach zu handhabendes und zeitlich unaufwendiges Mittel dar, potentiell fatale postoperative Komplikationen frühzeitig zu erkennen, um eine entsprechende Therapie einzuleiten. Der Nutzen rechtfertigt den relativ kleinen Aufwand an Zeit und Kosten. Daher sollte die Duplexsonographie als ein Plus an Sicherheit routinemäßig, perioperativ während des stationären Aufenthaltes und nach Entlassung, in der Adipositaschirurgie etabliert werden.

Limitationen der Arbeit

Limitationen der Studie sind zum einen, dass aus Kostengründen nicht alle bekannten Thrombophilieparameter in die Untersuchungen eingingen, zum anderen, dass mit $n=101$ die Aussagekraft begrenzt ist. Wünschenswert sind Multicenterstudien mit hoher statistischer Power, die den geschilderten Fragestellungen noch weiter auf den Grund gehen. Wie oben bereits beschrieben, wird nicht unterschieden, ob eine festgestellte Thrombophilie hereditär oder erworben ist.

Die im Ergebnisteil errechneten p-Werte gehen aus Vergleichen mit anderen Studien hervor. Dies birgt immer mögliche Fehlerquellen, da die Methoden der Datengewinnung, Labortestverfahren etc. nicht immer einheitlich sind.



(Abb. 27: Empfehlung: Perioperatives Managing von Adipositaspatienten)

Fazit

Adipositas stellt einen Risikofaktor für postoperative Mortalität durch fulminante Lungenembolie dar. Die erhöhte Rate an venösen Thromboembolien könnte unter anderem durch die im Vergleich zur Normalbevölkerung größere Prävalenz von Thrombophilien in Kombination mit dem speziellen Risikoprofil und der Komorbiditäten bei Adipositaspatienten erklärt werden.

Die Frage nach der effektivsten und sichersten Prophylaxe bleibt nach wie vor nicht abschließend geklärt. Generell besteht Tendenz zur Unterdosierung von niedermolekularen Heparinen als Thromboseprophylaxe in der Adipositaschirurgie, möglicherweise aus Sorge, eine höhere Dosis führe zu vermehrten Blutungskomplikationen.

In dieser Arbeit werden Empfehlungen ausgesprochen, welche aus der Zusammenschau der erhobenen Daten mit bereits veröffentlichten Studien hervorgehen und sowohl effektiv sind, was die Thromboseprophylaxe angeht, als auch sicher sind in Bezug auf potentielle Blutungskomplikationen.

Das dargestellte Risikoprofil hat sich als sehr komplex herausgestellt und sollte Veranlassung zu einem routinemäßigen präoperativen Risikoscreening bei allen Adipositaspatienten sein. Auch eine perioperative duplexsonographische Verlaufsbeobachtung ist ein zu rechtfertigender relativer Mehraufwand in Anbetracht der möglichen - potentiell fatalen - Komplikationen durch venöse Thromboembolien.

Wir glauben, dass der vermehrte Aufwand an Zeit und Kosten helfen wird, Risikopatienten zu identifizieren und die thromboembolische Komplikationsrate weiter zu reduzieren.

Unsere Patienten waren durchweg positiv gegenüber dieser Studie eingestellt, da sie die Untersuchungen als zusätzliches Plus an Sicherheit verstanden.

IX. Literaturverzeichnis

- 1 Abdollahi M, Cushman M & Rosendaal FR (2003) Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 89:493-498
- 2 Aiach M et al. (1997) Protein C and protein S deficiencies. *Semin Hematol* 34:205-216
- 3 Aleksic M, Jahn P, Heckenkamp J, Wielckens K & Brunkwall J (2005) Comparison of the prevalence of APC-resistance in vascular patients and in a normal population cohort in Western Germany. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 30:160-163
- 4 Alikhan R et al. (2004) Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 164:963-968
- 5 Alonso-Fernandez A et al. (2013) Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc* 88:579-587
- 6 Anderson FA, Jr. & Spencer FA (2003) Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 107:19-16
- 7 Deutsche Gesellschaft für Angiologie (2010) Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie.
- 8 Aparicio C & Dahlback B (1996) Molecular mechanisms of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. *Biochem J* 313 (Pt 2):467-472
- 9 Aznar J et al. (2000) Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica* 85:1271-1276

- 10 B. Luxembourg MK, E. Lindhoff-Last (2007) Basiswissen Gerinnungslabor. Deutsches Ärzteblatt 21:A1489-A1498
- 11 Balim Z, Kosova B, Falzon K, Bezzina Wettinger S & Colak Y (2003) Budd-Chiari syndrome in a patient heterozygous for the point mutation C20221T of the prothrombin gene. J Thromb Haemost 1:852-853
- 12 Beatrice A. Golomb (2011) The starving cell: metabolic syndrome as an adaptive process. Nat precedings
- 13 Berghofer A et al. (2008) Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health 8:200
- 14 Bertina RM et al. (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 369:64-67
- 15 Bhandari M et al. (1998) The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. Thromb Haemost 80:413-417
- 16 Biguzzi E et al. (2005) Molecular diversity and thrombotic risk in protein S deficiency: the PROSIT study. Hum Mutat 25:259-269
- 17 Borkgren-Okonek MJ et al. (2008) Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. Surg Obes Relat Dis 4:625-631
- 18 Statistisches Bundesamt (2009) Venenerkrankungen der Beine (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Themenhefte 44
- 19 Statistisches Bundesamt (2010) Mehr als jeder Zweite in Deutschland hat Übergewicht. Pressemitteilung Nr. 194

- 20 Casu B et al. (1981) The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. Chemical and ¹³C nuclear-magnetic-resonance studies. *Biochem J* 197:599-609
- 21 Ceelie H, Spaargaren-van Riel CC, Bertina RM & Vos HL (2004) G20210A is a functional mutation in the prothrombin gene; effect on protein levels and 3'-end formation. *J Thromb Haemost* 2:119-127
- 22 Ceriello A et al. (1990) Possible role for increased C4b-binding-protein level in acquired protein S deficiency in type I diabetes. *Diabetes* 39:447-449
- 23 Chinthammitr Y, Vos HL, Rosendaal FR & Doggen CJ (2006) The association of prothrombin A19911G polymorphism with plasma prothrombin activity and venous thrombosis: results of the MEGA study, a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 4:2587-2592
- 24 Choay J, Lormeau JC, Petitou M, Sinay P & Fareed J (1981) Structural studies on a biologically active hexasaccharide obtained from heparin. *Ann N Y Acad Sci* 370:644-649
- 25 Chou KT et al. (2012) Sleep apnea and risk of deep vein thrombosis: a non-randomized, pair-matched cohort study. *Am J Med* 125:374-380
- 26 Comerota AJ et al. (1997) The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 226:306-313; discussion 313-304
- 27 Cook LM, Kahn SR, Goodwin J & Kovacs MJ (2007) Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice. *J Thromb Haemost* 5:937-941
- 28 Dahlback B (2008) Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 112:19-27

- 29 Dalen JE (2002) Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 122:1440-1456
- 30 Danckwardt S et al. (2006) The prothrombin 20209 C-->T mutation in Jewish-Moroccan Caucasians: molecular analysis of gain-of-function of 3' end processing. *J Thromb Haemost* 4:1078-1085
- 31 Danielsson A, Raub E, Lindahl U & Bjork I (1986) Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem* 261:15467-15473
- 32 DeMaria EJ, Portenier D & Wolfe L (2007) Obesity surgery mortality risk score: proposal for a clinically useful score to predict mortality risk in patients undergoing gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 3:134-140
- 33 Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Visceralchirurgie(2008) Interdisziplinäre Leitlinie Stationäre und ambulante Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie und der perioperativen Medizin. Leitlinienregister der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) www.leitlinien.net.
- 34 Di Minno G et al. (2005) The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 3:1459-1466
- 35 Dixit A, Kannan M, Mahapatra M, Choudhry VP & Saxena R (2006) Roles of protein C, protein S, and antithrombin III in acute leukemia. *Am J Hematol* 81:171-174
- 36 Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI & Tait RC (2001) A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 113:636-641

- 37 Emmerich J et al. (2001) Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 86:809-816
- 38 Erbe M, Rickerts V, Bauersachs RM & Lindhoff-Last E (2003) Acquired protein C and protein S deficiency in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 9:325-331
- 39 Farrell TM et al. (2009) Clinical application of laparoscopic bariatric surgery: an evidence-based review. *Surg Endosc* 23:930-949
- 40 Finazzi G, Caccia R & Barbui T (1987) Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb Haemost* 58:1094
- 41 Franchini M (2006) Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 95:401-413
- 42 Frederiksen SG, Hedenbro JL & Norgren L (2003) Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg* 90:547-548
- 43 Freeman AL, Pendleton RC & Rondina MT (2010) Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8:1711-1721
- 44 Frezza EE & Wachtel MS (2006) A simple venous thromboembolism prophylaxis protocol for patients undergoing bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 14:1961-1965
- 45 Gandrille S et al. (2000) Protein S deficiency: a database of mutations--summary of the first update. *Thromb Haemost* 84:918
- 46 Garcia Arnau E et al. (2013) [Prevention of thromboembolism in bariatric surgery]. *Rev Enferm* 36:43-46

- 47 Geerts WH et al. (2008) Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:381S-453S
- 48 Gehring NH et al. (2001) Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nat Genet* 28:389-392
- 49 Goldhaber SZ (2004) Pulmonary embolism. *Lancet* 363:1295-1305
- 50 Golomb BA, Chan VT, Denenberg JO, Koperski S & Criqui MH (2014) Risk marker associations with venous thrombotic events: a cross-sectional analysis. *BMJ open* 4:e003208
- 51 Gonzalez R, Haines K, Nelson LG, Gallagher SF & Murr MM (2006) Predictive factors of thromboembolic events in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2:30-35; discussion 35-36
- 52 Grady D et al. (2000) Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 132:689-696
- 53 Green B & Duffull SB (2004) What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 58:119-133
- 54 Griffin JH, Evatt B, Wideman C & Fernandez JA (1993) Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 82:1989-1993
- 55 Hainaut P et al. (1997) Prevalence of activated protein C resistance and analysis of clinical profile in thromboembolic patients. A Belgian prospective study. *J Intern Med* 241:427-433
- 56 Hamad GG & Choban PS (2005) Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the prophylaxis against VTE outcomes in bariatric surgery patients receiving enoxaparin (PROBE) study. *Obes Surg* 15:1368-1374

- 57 Harenberg J (1990) Pharmacology of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 16 Suppl:12-18
- 58 Heeb MJ, Kojima Y, Greengard JS & Griffin JH (1995) Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V. *Blood* 85:3405-3411
- 59 Heit JA et al. (2000) Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 160:761-768
- 60 Heit JA et al. (2000) Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 160:809-815
- 61 Heizmann M, Baerlocher GM, Steinmann F, Horber FF & Wuillemin W (2002) Anti-Xa activity in obese patients after double standard dose of nadroparin for prophylaxis. *Thromb Res* 106:179-181
- 62 Hill J & Treasure T (2007) Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. *BMJ* 334:1053-1054
- 63 Himmelreich G, Rosch R, Neuhaus P & Riess H (1994) Protein S in end stage liver disease and in the course of liver transplantation. *Thromb Res* 73:269-277
- 64 Hirsh J. RR (2004) Heparin and Low-Molecular- Weight Heparin. *Chest* 126:188S-203S
- 65 Holmer E (1980) Anticoagulant properties of heparin and heparin fractions. *Scand J Haematol Suppl* 36:25-39
- 66 Johnson EA & Mulloy B (1976) The molecular-weight range of mucosal-heparin preparations. *Carbohydr Res* 51:119-127

- 67 Diehm C, Stammler F, Amendt K (1997) Die tiefe Venenthrombose. Dtsch Arztebl 94:A-301-A-311
- 68 Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K & He J (2008) Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond) 32:1431-1437
- 69 Kezban OS et al. (2012) Is obstructive sleep apnea syndrome a risk factor for pulmonary thromboembolism? Chinese medical journal 125:3712-3718
- 70 Khan S & Dickerman JD (2006) Hereditary thrombophilia. Thromb J 4:15
- 71 Koster T et al. (1995) Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). Blood 85:2756-2761
- 72 Koutroubakis IE et al. (2000) Resistance to activated protein C and low levels of free protein S in Greek patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 95:190-194
- 73 Lee JH, Kim SW & Sung Kim J (2000) Sagittal sinus thrombosis associated with transient free protein S deficiency after L-asparaginase treatment: case report and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 102:33-36
- 74 Lindahl U et al. (1979) Structure of the antithrombin-binding site in heparin. Proc Natl Acad Sci U S A 76:3198-3202
- 75 Maggard MA et al. (2005) Meta-analysis: surgical treatment of obesity. Ann Intern Med 142:547-559
- 76 Makris M et al. (2000) Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. Blood 95:1935-1941

- 77 Mannucci PM & Poller L (2001) Venous thrombosis and anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 114:258-270
- 78 Martinelli I et al. (2006) Prothrombin A19911G polymorphism and the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 4:2582-2586
- 79 Martinelli I et al. (1998) Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 92:2353-2358
- 80 Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N & Fontcuberta J (1997) Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 77:444-451
- 81 Melichart M et al. (1996) Thrombotic tendency in 75 symptomatic, unrelated patients with APC resistance. *Wien Klin Wochenschr* 108:607-610
- 82 Melinek J, Livingston E, Cortina G & Fishbein MC (2002) Autopsy findings following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Arch Pathol Lab Med* 126:1091-1095
- 83 Miletich JP (1998) Thrombophilia as a multigenic disorder. *Semin Thromb Hemost* 24 Suppl 1:13-20
- 84 Murphy A VdMM-T (2010) Risks and recommendations for the prevention of perioperativethromboembolism. *Bariatric Surgery* 15, No. 2
- 85 Nguyen NT et al. (2005) Accelerated growth of bariatric surgery with the introduction of minimally invasive surgery. *Arch Surg* 140:1198-1202; discussion 1203
- 86 Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A & Dager WE (2009) Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 43:1064-1083

- 87 Ojo P, Asiyabola B, Valin E & Reinhold R (2008) Post discharge prophylactic anticoagulation in gastric bypass patient-how safe? *Obes Surg* 18:791-796
- 88 Omalu BI et al. (2007) Death rates and causes of death after bariatric surgery for Pennsylvania residents, 1995 to 2004. *Arch Surg* 142:923-928; discussion 929
- 89 Overby DW et al. (2009) Prevalence of thrombophilias in patients presenting for bariatric surgery. *Obes Surg* 19:1278-1285
- 90 Pabinger EL-LBLI (2008) Update Thrombophilie. *Hämostaseologie* 5:365-375
- 91 Pai N, Ghosh K & Shetty S (2012) Hereditary protein C deficiency in Indian patients with venous thrombosis. *Ann Hematol* 91:1471-1476
- 92 Patel JP, Roberts LN & Arya R (2011) Anticoagulating obese patients in the modern era. *Br J Haematol* 155:137-149
- 93 Patnaik MM & Moll S (2008) Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia* 14:1229-1239
- 94 Pavlova A et al. (2006) Detection of heterozygous large deletions in the antithrombin gene using multiplex polymerase chain reaction and denatured high performance liquid chromatography. *Haematologica* 91:1264-1267
- 95 Picard V et al. (2006) Molecular bases of antithrombin deficiency: twenty-two novel mutations in the antithrombin gene. *Hum Mutat* 27:600
- 96 Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE, Stevens CM & Nguyen NT (2003) Complications after laparoscopic gastric bypass: a review of 3464 cases. *Arch Surg* 138:957-961
- 97 Pollak ES, Lam HS & Russell JE (2002) The G20210A mutation does not affect the stability of prothrombin mRNA in vivo. *Blood* 100:359-362

- 98 Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH & Bertina RM (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88:3698-3703
- 99 Reitsma PH (1996) Protein C deficiency: summary of the 1995 database update. *Nucleic Acids Res* 24:157-159
- 100 Reitsma PH et al. (1995) Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 73:876-889
- 101 Ridker PM et al. (1995) Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 332:912-917
- 102 Riess H et al. (2010) A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. *J Thromb Haemost* 8:1209-1215
- 103 Riess H et al. (2003) Fixed-dose, body weight-independent subcutaneous low molecular weight heparin Certoparin compared with adjusted-dose intravenous unfractionated heparin in patients with proximal deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 90:252-259
- 104 Rocha AT et al. (2006) Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 16:1645-1655
- 105 Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, Draper L & Pendleton RC (2010) Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res* 125:220-223

- 106 Rosenberg RD & Lam L (1979) Correlation between structure and function of heparin. Proc Natl Acad Sci U S A 76:1218-1222
- 107 Rosendaal FR et al. (1998) Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. Thromb Haemost 79:706-708
- 108 Rowan BO, Kuhl DA, Lee MD, Tichansky DS & Madan AK (2008) Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin. Obes Surg 18:162-166
- 109 Saemundsson Y, Sveinsdottir SV, Svantesson H & Svensson PJ (2013) Homozygous factor V Leiden and double heterozygosity for factor V Leiden and prothrombin mutation. J Thromb Thrombolysis 36:324-31
- 110 Sanderink GJ et al. (2002) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. Clin Pharmacol Ther 72:308-318
- 111 Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP & Sapala MA (2003) Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. Obes Surg 13:819-825
- 112 Schellhaaß AW, Andreas; Konstantinides, Stavros; Böttiger, Bernd W. (Int 2010). Dtsch Arztebl 107:(34-35): 589-595
- 113 Scholten DJ, Hoedema RM & Scholten SE (2002) A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. Obes Surg 12:19-24
- 114 Schrijver I et al. (2003) Prothrombin gene variants in non-Caucasians with fetal loss and intrauterine growth retardation. J Mol Diagn 5:250-253

- 115 Schroder W, Koesling M, Wulff K, Wehnert M & Herrmann FH (1996) Large-scale screening for factor V Leiden mutation in a north-eastern German population. *Haemostasis* 26:233-236
- 116 Schwartz AR et al. (2008) Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society* 5:185-192
- 117 Segers K, Dahlback B & Nicolaes GA (2007) Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost* 98:530-542
- 118 Seligsohn U & Lubetsky A (2001) Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 344:1222-1231
- 119 Shen L & Dahlback B (1994) Factor V and protein S as synergistic cofactors to activated protein C in degradation of factor VIIIa. *J Biol Chem* 269:18735-18738
- 120 Shen L, He X & Dahlback B (1997) Synergistic cofactor function of factor V and protein S to activated protein C in the inactivation of the factor VIIIa - factor IXa complex -- species specific interactions of components of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost* 78:1030-1036
- 121 Sjostrom L et al. (2007) Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357:741-752
- 122 Song KS, Park YS & Kim HK (2000) Prevalence of anti-protein S antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 43:557-560
- 123 Spinler SA et al. (2009) Weight-based dosing of enoxaparin in obese patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *Pharmacotherapy* 29:631-638

- 124 Stein PD, Beemath A & Olson RE (2005) Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 118:978-980
- 125 Stein PD & Matta F (2013) Pulmonary embolism and deep venous thrombosis following bariatric surgery. *Obes Surg* 23:663-668
- 126 Stroh C et al. (2009) Evidence of thromboembolism prophylaxis in bariatric surgery-results of a quality assurance trial in bariatric surgery in Germany from 2005 to 2007 and review of the literature. *Obes Surg* 19:928-936
- 127 Sugeran HJ et al. (2001) Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease. *Ann Surg* 234:41-46
- 128 Sugiura M (2005) Pregnancy and delivery in protein C-deficiency. *Curr Drug Targets* 6:577-583
- 129 Tait RC et al. (1994) Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 87:106-112
- 130 Tans G et al. (2000) A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 84:15-21
- 131 Thurtell MJ, Bruce BB, Rye DB, Newman NJ & Biousse V (2011) The Berlin questionnaire screens for obstructive sleep apnea in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 31:316-319
- 132 Timischl W (2000) *Biostatistik: Eine Einführung für Biologen und Mediziner*. Springer Verlag

- 133 Torbicki A et al. (2008) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 29:2276-2315
- 134 Tsai AW et al. (2002) Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 162:1182-1189
- 135 Vaillant-Roussel H, Ouchchane L, Dauphin C, Philippe P & Ruivard M (2011) Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated with the use of oral contraceptives. *Contraception* 84:e23-30
- 136 Varadi K et al. (1996) Factor V enhances the cofactor function of protein S in the APC-mediated inactivation of factor VIII: influence of the factor VR506Q mutation. *Thromb Haemost* 76:208-214
- 137 WHO (2009) WHO Expert Group medical eligibility criteria for contraceptive use. *Reproductive Health and Reserach*
- 138 WHO (2013) Obesity and overweight. Fact sheet N°311
- 139 Woo HD & Kim YJ (2013) Prevention of venous thromboembolism with enoxaparin in bariatirc surgery. *J Korean Surg Soc* 84:298-303
- 140 Zoller B, Garcia de Frutos P, Hillarp A & Dahlback B (1999) Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 84:59-70

X. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dieter Birk aus der Klinik für Gefäß-, Unfall-, Hand- und Visceralchirurgie des evangelischen Krankenhauses Zweibrücken angefertigt.

Ich danke Herrn PD Dr. Birk für die kompetente Betreuung, den fachlichen Rat, seine Diskussionsbereitschaft - auch auf kurzem Wege -, seine wissenschaftliche Förderung und sein ständiges Interesse am Fortgang der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Alfred Siffert für seine Unterweisung in der Duplexsonographie sowie für seine Hilfsbereitschaft bei diesbezüglichen Fragen bedanken.

Bei Herrn Dr. med. Steffen Heinzmann bedanke ich mich für seine Ratschläge und seine Hilfsbereitschaft bei Fragen zur äußeren Form.

Dem Pflegepersonal der Ambulanz, der Intensivstation und der Station 4B danke ich für die tatkräftige Hilfe bei der Umsetzung des Studienprotokolls.

Die finanziellen Mittel für diese Studie wurden vom Evangelischen Krankenhaus Zweibrücken bereitgestellt - vielen Dank dafür.

An dieser Stelle gebührt ein ganz besonderer Dank meinen Eltern, Monika und Willi Holländer, ohne deren Förderung, Unterstützung und Ermutigung, diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.