

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Therapiekritik

THROMBOSEPROPHYLAXE POSTSTATIONÄR NACH HÜFT- UND KNIEGELENKERSATZ

Dalteparin:
FRAGMIN
(CH)

Enoxaparin:
LOVENOX
(A)
CLEXANE
(CH)

Fondapar-
inurix:
ARIXTRA
(A, CH)

Vor fünf Jahren haben wir den Nutzen einer verlängerten poststationär weitergeführten Thromboembolieprophylaxe nach Hüfteingriffen als nicht ausreichend gesichert bewertet (a-t 2003; 34: 66-7). Wie die damals gültigen Empfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP)¹ rieten wir von einem generellen Einsatz ab und sprachen uns dafür aus, die mehrwöchige poststationäre Weiterbehandlung mit fraktionierten Heparinen nur bei Patienten mit anhaltend erhöhtem Thromboembolierisiko (Übergewicht, verlängerte Immobilität, Thromboseanamnese u.ä.) zu erwägen.

Die kürzlich aktualisierten ACCP-Leitlinien sprechen sich mittlerweile mit höchster Empfehlungsstufe dafür aus, die Thromboembolieprophylaxe nach **Hüftgelenkersatz** bis zu 35 Tage lang fortzusetzen.² Grundlage ist vor allem eine Metaanalyse von sechs randomisierten plazebokontrollierten Studien mit insgesamt 1.953 Patienten, in denen die verlängerte Thromboembolieprophylaxe über 27 bis 35 Tage postoperativ mit einer Prophylaxedauer von 6 bis 14 Tagen verglichen wird.³⁻⁸ In der poststationären Phase werden die fraktionierten Heparine Enoxaparin (CLEXANE) und Dalteparin (FRAGMIN) verwendet. Zwar belegt keine der Studien für sich allein eine Minderung symptomatischer Thromboembolien durch Ausdehnung der Prophylaxe. Bei gemeinsamer Auswertung ergibt sich jedoch in der poststationären Phase eine Reduktion sowohl phlebografisch nachgewiesener proximaler tiefer Venenthrombosen von 11,2% unter Plazebo auf 3,0% (Relatives Risiko [RR] 0,31; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,20-0,47; $p < 0,001$) als auch der symptomatischen venösen Thromboembolien von 4,2% auf 1,4% (RR 0,36; 95% CI 0,20-0,67; $p < 0,001$).⁹ Die Blutungsrate unterscheidet sich nicht signifikant (leichte Blutungen 2,7% [Heparin] versus 2,4%, schwere Blutungen 0% [Heparin] vs. 0,1%), ebensowenig die Mortalität (0,1% [Heparin] vs. 0,3%).⁹

Diese Studien und die Metaanalyse lagen bei unserer Bewertung 2003 bereits vor. Grund für unsere damalige Zurückhaltung war vor allem eine weitere randomisierte Studie mit einem fraktionierten Heparin, die als eine der größten Einzelstudien bei 1.195 Patienten mit Knie- oder Hüftersatz keine Minderung symptomatischer Thromboembolien unter einer poststationären Prophylaxe ergeben hat.¹⁰ Diese Studie wird in der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da sie wegen vorzeitiger Beendigung unterpowert ist, auch Patienten mit Knieersatz einschließt und die Compliance ungewöhnlich schlecht ist. In einer Sensitivitätsanalyse hätten die Befunde der Studie für Patienten mit Hüftersatz die Ergebnisse der Metaanalyse hinsichtlich Reduktion symptomatischer Thromboembolien (RR 0,39; 95% CI 0,23-0,68; $p = 0,001$) und schwerer Blutungen allerdings nicht verändert, sodass sie offenbar nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Metaanalyse stehen.⁹

Seither sind keine neuen Studien zum Nutzen einer poststationären Thromboembolieprophylaxe nach Hüftersatz publiziert worden. Bei Gesamtbewertung der Datenlage und auch unter der begründeten Vermutung, dass weitere Studien zu der Frage nicht mehr zu erwarten sind, erscheint uns die heutige ACCP-Empfehlung nachvollziehbar und vertretbar. Fraktionierten Heparinen sollte dabei gegenüber oraler Antikoagulation der Vorzug gegeben werden.² Sie verhindern symptomatische Thromboembolien mindestens so gut wie orale Antikoagulanzen (2,3% vs. 3,3%; $p = 0,3$) und führen seltener zu relevanten Blutungen (1,3% vs. 5,5%; $p = 0,001$).¹¹ Fondaparinux (ARIXTRA) ist für die Indikation nicht ausreichend untersucht.

Anders als nach Hüftgelenkersatz liegen zur poststationären Thromboembolieprophylaxe nach **Kniesgelenkersatz** keine aussagekräftigen randomisierten Studien vor. In zwei Stu-

dien sind jedoch sowohl Patienten mit Hüftgelenks- als auch mit Kniesgelenkersatz aufgenommen worden. Die separate Auswertung der Daten für Patienten mit Kniesgelenkersatz ergibt in einer Metaanalyse keine signifikante Reduktion symptomatischer Thromboembolien durch drei- bis vierwöchige poststationäre Fortführung der Prophylaxe mit fraktionierten Heparinen gegenüber Plazebo (1,0% vs. 1,4%; RR 0,74; 95% CI 0,26-2,15).¹² Die ACCP-Leitlinie gibt nach Kniesgelenkersatz keine generelle Empfehlung für eine poststationäre Thromboembolieprophylaxe.²

- Nach Hüftgelenkersatz sollte die postoperative Thromboseprophylaxe 27 bis 35 Tage lang durchgeführt werden.
- Fraktionierte Heparine sind Mittel der Wahl für die poststationäre Prophylaxe nach Hüftgelenkersatz.
- Nach Kniesgelenkersatz sehen wir weiterhin keine generelle Indikation für eine poststationäre Thromboembolie-Prophylaxe.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 GEERTS, W.H. et al.: Chest 2001; 119 (Suppl. 1): 132S-175S
- 2 GEERTS, W.H. et al.: Chest 2008; 133 (Suppl. 6): 381S-453S
- R 3 PLANES, A. et al.: Lancet 1996; 348: 224-8
- R 4 HULL, R.D. et al.: Arch.Intern. Med. 2000; 160: 2208-15
- R 5 DAHL, O.E. et al.: Thromb. Haemost. 1997; 77: 26-31
- R 6 BERGQVIST, D. et al.: N. Engl. J. Med. 1996; 335: 696-700
- R 7 LASSEN, M.R. et al.: Thromb. Res. 1998; 89: 281-87
- R 8 COMP, P.C. et al.: J. Bone Joint Surg. Am. 2001; 83: 336-45
- M 9 HULL, D. et al.: Ann. Intern. Med. 2001; 135: 858-69
- R 10 HEIT, J.A. et al.: Ann. Intern. Med. 2000; 132: 853-61
- R 11 SAMAMA, C.M. et al.: Arch. Intern. Med. 2002; 162: 2191-8
- M 12 EIKELBOOM, J.W. et al.: Lancet 2001; 358: 9-15

UMCKALOABO BEI AKUTER BRONCHITIS: NUTZEN BELEGT?

Ende 2005 hat der Pelargonium-Wurzelextrakt UMCKALOABO die Nachzulassung passiert.¹ Von den verschiedenen zuvor fiktiv zugelassenen Anwendungsgebieten blieb dabei nur noch die akute Bronchitis übrig (a-t 2006; 37: 93). Drei sehr ähnlich angelegte randomisierte plazebokontrollierte Studien mit UMCKALOABO bei akuter Bronchitis sind seit unserer letzten Bewertung 2003 (a-t 2003; 34: 28-9) veröffentlicht worden.²⁻⁴ Alle wurden Anfang der 2000er Jahre durchgeführt, und zwar in Osteuropa, zwei davon in Russland. Sie wurden aber von Deutschland aus gesteuert und vom Schwabe-Konzern finanziert.²⁻⁵ 468, 124 bzw. 217 erwachsene Patienten nehmen teil. Sie nehmen sieben Tage lang dreimal täglich 30 Tropfen UMCKALOABO oder Plazebotropfen ein. Primärer Endpunkt ist die Veränderung des Bronchitis-Symptom*-Scores nach sieben Tagen, ein nicht validierter Score⁵ mit insgesamt 20 Punkten. Unter Verum nimmt der Score in allen drei Studien von eingangs 8-9 Punkten signifikant um 2-3 Punkte stärker ab als unter Plazebo.²⁻⁴

Eine seit kurzem vorliegende Cochrane-Übersicht zu UMCKALOABO kommt auf der Basis von zwei der drei publizierten Bronchitisstudien mit Erwachsenen, ansonsten aber überwiegend unveröffentlichten, vom Hersteller überlassenen Studienberichten zu einer vorsichtig positiven Einschätzung der Wirksamkeit.⁵ Obgleich die Autoren Kenntnis haben von einem Literaturbericht über zum Teil schwerwiegende allergische Reaktionen auf den Extrakt (vgl. a-t 2007; 38: 118),⁶ werden im Abstract der Übersicht nur die unerwünschten Effekte („none were serious”)⁵ in den Wirksamkeitsstudien erwähnt. Wirksamkeitsstudien sind aber bekanntermaßen für die Erfassung des Risikoprofils eines Wirkstoffs unzureichend. Dem Hersteller bietet die Cochrane-Arbeit eine willkommene Steinvorlage. Wenige Wochen nach Erscheinen heißt es in der Werbung für UMCKALOABO: „Aktuelle Metaanalyse aller UMCKALOABO-Studien durch die Cochrane-Collaboration: 8 kontrollierte Studien mit akzeptierter Methodik, effektive Lin-

* Auch Bronchitis Severity Score, Bezeichnung nicht einheitlich, Definition aber identisch.