

Universität Rostock  
Universitätsmedizin  
Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Drewelow

# **Anwendung von Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten mit elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz: Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie**

---



Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum humanarum  
(Dr. rer. hum.)

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

**Susanne Nehls**

Rostock, den 01. März 2013

Dekan: Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

**1. Gutachter:**

Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Drewelow  
Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsmedizin Rostock

**2. Gutachter:**

PD Dr. rer. nat. habil. Marion Hippus  
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Jena

**3. Gutachter:**

PD Dr. med. Ralf Skripitz  
Orthopädische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

**Datum der Einreichung:** 01. März 2013

**Datum der Verteidigung:** 25. September 2013

## *Inhaltsverzeichnis*

<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1 Venöse Thromboembolien nach Hüft- oder Kniegelenkersatz	11
1.1.1 Allgemeine Prophylaxe venöser Thromboembolien	12
1.1.2 Medikamentöse VTE-Prophylaxe – Heparine	15
1.1.3 Medikamentöse VTE-Prophylaxe – neue Wirkstoffe	18
1.2 Pharmakovigilanz	23
<b>2 Zielsetzung</b>	<b>25</b>
<b>3 Methoden</b>	<b>26</b>
3.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung	26
3.2 Beurteilung der Daten	27
3.2.1 Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse	28
3.2.2 Unerwünschte Ereignisse	30
3.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	31
3.2.4 Major bleeding	33
3.2.5 Venöse thromboembolische Ereignisse	34
3.3 Datenbank	35
3.4 Auswertung der Daten	35
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>38</b>
4.1 Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse	38
4.1.1 Wechsel zwischen Antikoagulantien	39
4.1.2 Dauer der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse	40
4.2 Charakterisierung der Studienpopulation	45
4.2.1 Demographische Aspekte	45
4.2.2 Registrierte Vorerkrankungen in der Patientenpopulation	47
4.2.3 Aspekte des operativen Eingriffs	50
4.2.4 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und in der Anschlussheilbehandlung	53
4.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	54
4.3.1 Schwerwiegende Ereignisse nach ICH-GCP	56
4.3.2 Verdächtige Arzneimittel	57
4.3.3 Beurteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen	58
4.4 Blutungsereignisse	61
4.4.1 Anämien	63
4.4.2 Postoperative Hämatome	67
4.4.3 Major bleeding	71
4.5 Venöse thromboembolische Ereignisse	75
4.5.1 Allgemeine Darstellung der VTE	75
4.5.2 Risikofaktoren für das Auftreten von VTE	76

---

<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>80</b>
5.1	Allgemeine Limitationen der Studie	80
5.2	Aspekte der Studienpopulation und der VTE-Prophylaxe	81
5.2.1	Basischarakteristika der Studienpopulation	81
5.2.2	Krankenhausaufenthalt und Anschlussheilbehandlung	83
5.2.3	Aspekte der Thromboseprophylaxe	86
5.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	90
5.3.1	Kausalzusammenhang	90
5.3.2	Weitere Beurteilungskriterien	91
5.4	Blutungsereignisse	93
5.4.1	Anämien	93
5.4.2	Postoperative Hämatome	94
5.4.3	Major bleeding	95
5.5	Venöse thromboembolische Ereignisse	98
5.5.1	Generelle Aspekte	98
5.5.2	Analyse möglicher Risikofaktoren	101
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>103</b>
<b>I.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>106</b>
<b>II.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>117</b>
<b>III.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>1178</b>
<b>IV.</b>	<b>Anhang</b>	<b>119</b>

## *Tabellenverzeichnis*

Tab. 3.1:	Zusammenfassende Darstellung der Empfehlungen zur Anwendungsdauer der oralen Präparate zur VTE-Prophylaxe sowie Angaben der entsprechenden Leitlinien zum Vergleich (10; 52; 63)	28
Tab. 3.2:	Zusammenfassende Darstellung der Empfehlungen zur Anwendungsdauer der für die AWB relevantesten parenteralen Präparate zur VTE-Prophylaxe (79; 80; 81; 82)	28
Tab. 3.3:	Verwendete Beurteilungskriterien zur Entscheidung, ob die bei einem Patienten durchgeführte VTE-Prophylaxe entsprechend der jeweils dazugehörigen Fachinformation erfolgte	29
Tab. 3.4:	Verwendete Beurteilungskriterien zur Entscheidung, ob die bei einem Patienten durchgeführte VTE-Prophylaxe entsprechend der Leitlinien erfolgte	29
Tab. 4.1:	Anzahl der im Beobachtungszeitraum (drei Monate) aufeinanderfolgend verwendeten unterschiedlichen Antikoagulantien (AK) pro Patient	39
Tab. 4.2:	Alter und Geschlecht stratifiziert nach den initial verwendeten Antikoagulantien	46
Tab. 4.3:	Anzahl dokumentierter Vorerkrankungen insgesamt sowie stratifiziert nach den operierten Gelenken	48
Tab. 4.4:	Darstellung des internistischen Risikoprofils der Gesamtpopulation	49
Tab. 4.5:	Aspekte des operativen Eingriffs bei Hüft-TEP-Patienten stratifiziert nach initial verwendetem Antikoagulant	51
Tab. 4.6:	Aspekte des operativen Eingriffs bei Knie-TEP-Patienten stratifiziert nach initial verwendetem Antikoagulant	52
Tab. 4.7:	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen	53
Tab. 4.8:	Dauer der Anschlussheilbehandlung in Tagen	54
Tab. 4.9:	Verhältnis von Patienten mit bzw. ohne UAW in verschiedenen Altersgruppen unter Berücksichtigung des Geschlechtes	56
Tab. 4.10:	Allgemeine Daten der Patienten mit registrierten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeteilt nach dem jeweils verdächtigten Arzneimittel	56
Tab. 4.11:	Verteilung der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Angabe der entsprechenden ICH-GCP-Kriterien	57
Tab. 4.12:	Kausalitätsbewertung von UAW-Verdachtsfällen	59
Tab. 4.13:	Verteilung der UAW-Verdachtsfälle auf die UAW-Typen	59
Tab. 4.14:	Verteilung der UAW-Verdachtsfälle bezogen auf den UAW-Ausgang	60
Tab. 4.15:	Verteilung der UAW-Verdachtsfälle auf das UAW-Level	61
Tab. 4.16:	Anteil der Blutungs-assoziierten Kausalzusammenhänge bezogen auf die insgesamt beurteilten Kausalzusammenhänge mit Antikoagulantien	62
Tab. 4.17:	Verteilung der Anämie-UE versch. Intensitäten auf die einzelnen Kohorten	63
Tab. 4.18:	Relatives Risiko (RR) für das Auftreten der Anämie-UE verschiedener Intensitäten im Vergleich der Kohorten	64
Tab. 4.19:	Ergebnisse der univariate logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung von Risikofaktoren für das Auftreten des UE „mäßige bzw. schwere Anämie“	65

Tab. 4.20:	Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung von unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten des UE „mäßige bzw. schwere Anämie“	66
Tab. 4.21:	Häufigkeit des UE-Terms postoperatives Hämatom der verschiedenen Intensitäten in den einzelnen Kohorten	68
Tab. 4.22:	Relatives Risiko (RR) für das Auftreten des UE postoperatives Hämatom verschiedener Intensitäten unter den einzelnen Antikoagulantien im Vergleich	68
Tab. 4.23:	Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung von Risikofaktoren für das Auftreten des UE-Terms „postoperatives Hämatom“	69
Tab. 4.24:	Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung von unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten des UE-Terms „postoperatives Hämatom“	70
Tab. 4.25:	Darstellung der demographischen Eckdaten von Patienten mit registriertem major bleeding in den unterschiedlichen Kohorten	71
Tab. 4.26:	Art des major bleeding, Verteilung auf die verwendeten Antikoagulantien	72
Tab. 4.27:	Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung von Risikofaktoren für das Auftreten von einem major bleeding	73
Tab. 4.28:	Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten von einem major bleeding	74
Tab. 4.29:	Häufigkeiten des Auftretens venöser thromboembolischer Ereignisse stratifiziert nach dem operierten Gelenk unter Angabe der mittleren Dauer (postoperativ) bis zum Auftreten des Ereignisses	75
Tab. 4.30:	Darstellung des Alters der Patienten mit stattgehabter symptomatischer VTE im Vergleich zur Gesamtpopulation sowie aufgeteilt auf TVT und LE	76
Tab. 4.31:	Auftreten symptomatischer venöser thromboembolischer Ereignisse	76
Tab. 4.32:	Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung von Risikofaktoren für das Auftreten „venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)“	77
Tab. 4.33:	Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung weiterer Risikofaktoren für das Auftreten „venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)“	78
Tab. 4.34:	Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung von unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten „venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)“	79
Tab. 5.1:	Basischarakteristika (Alter, Geschlecht) der Patienten in den Zulassungsstudien der neuen oralen Antikoagulantien	82
Tab. 5.2:	Verfügbare Angaben zu den operativen Eingriffen aus den Zulassungsstudien von Dabigatran (Pradaxa®)	84
Tab. 5.3:	Darstellung der Operationsdauer bezogen auf die operierenden Kliniken	84
Tab. 5.4:	Häufigkeit des Auftretens von major bleeding in den relevanten Zulassungsstudien der neuen oralen Antikoagulantien	97
Tab. 5.5:	Häufigkeit des Auftretens symptomatischer VTE in den relevanten Zulassungsstudien	100

*Abbildungsverzeichnis*

Abb. 1.1:	Kaskadenmodell der Gerinnung – modifiziert nach Hoffman et al. (25)	15
Abb. 1.2:	Interaktion von Heparinen verschiedener Kettenlänge mit Antithrombin (AT), Faktor Xa und Thrombin – modifiziert nach Hirsh (34)	16
Abb. 4.1:	Rel. Häufigkeit der initial verwendeten Antikoagulantien zur Thromboembolierophylaxe	38
Abb. 4.2:	Relative Verteilung auf die initial verwendeten niedermolekularen Heparine	38
Abb. 4.3:	Anzahl unterschiedlicher Antikoagulantien pro Patient im Beobachtungszeitraum von drei Monaten	40
Abb. 4.4:	Erfolgte Wechsel zwischen Antikoagulantien mit unterschiedlichem Applikationsweg	40
Abb. 4.5:	Relative Verteilung der Patienten auf die entsprechenden Kriterien der Beurteilung der Prophylaxedauer anhand der Leitlinien	41
Abb. 4.6:	Relative Verteilung der Hüft-TEP-Patienten auf die entsprechenden Kriterien der Beurteilung der Prophylaxedauer nach Leitlinien	42
Abb. 4.7:	Relative Verteilung der Knie-TEP-Patienten auf die entsprechenden Kriterien der Beurteilung der Prophylaxedauer nach Leitlinien	42
Abb. 4.8:	Relative Verteilung der Hüft-TEP-Patienten auf die entsprechenden Beurteilungskriterien der Prophylaxedauer anhand der dazugehörigen Fachinformationen im Vergleich zur Gesamtpopulation der Hüft-TEP-Patienten	43
Abb. 4.9:	Relative Verteilung der Knie-TEP-Patienten auf die entsprechenden Beurteilungskriterien der Prophylaxedauer anhand der dazugehörigen Fachinformationen im Vergleich zur Gesamtpopulation der Knie-TEP-Patienten	44
Abb. 4.10:	Relative Verteilung der behandelten Patienten auf die operativ tätigen Krankenhäuser	45
Abb. 4.11:	Relative Verteilung der erfolgten Prozeduren in Bezug auf die durch Prothesen ersetzten Gelenke	45
Abb. 4.12:	Altersverteilung in der Gesamtpopulation	46
Abb. 4.13:	Prozentuale Geschlechterverteilung bei Hüftgelenkeingriffen	47
Abb. 4.14:	Prozentuale Geschlechterverteilung bei Kniegelenkeingriffen	47
Abb. 4.15:	Geschlechtsspezifische Auswertung der Vorerkrankungen stratifiziert nach den initial angesetzten Antikoagulantien	48
Abb. 4.16:	Prozentuale Häufigkeiten der Vorerkrankungen in den verschiedenen Kohorten entsprechend der Kategorien des internistischen Risikoprofils	50
Abb. 4.17:	Prozentuale Verteilung der in den einzelnen Kohorten registrierten UAW auf die dazugehörigen SOC	55
Abb. 4.18:	Häufigkeit der kausalen Beteiligung verschiedener Wirkstoffe an unerwünschten Arzneimittelwirkungen	58
Abb. 4.19:	Anzahl der unerwünschte Ereignisse (UE) in der Kategorie Blutungsereignisse bezogen auf die initial angesetzten Antikoagulantien	62
Abb. 4.20:	Drei-Monats-Inzidenzraten der häufigsten UE in der Kategorie Blutungsereignisse	62
Abb. 4.21:	Graphischer Vergleich der adjustierten Odds Ratios für das Auftreten der Anämie-UE hoher Intensität unter Angabe der dazugehörigen p-Werte	67

*Abkürzungsverzeichnis*

AHB	Anschlussheilbehandlung
ADR	adverse drug reaction = unerwünschte Arzneimittelwirkung
AK	Antikoagulantien
AMG	Arzneimittelgesetz
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
AT	Antithrombin
AWB	Anwendungsbeobachtung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Da	Dalton
ECT	Ecarin Clotting Time
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HWZ	Halbwertszeit
I.E.	Internationale Einheiten
ICH	International Conference on Harmonisation
IKP	Institut für Klinische Pharmakologie
INR	International Normalized Ratio
IR	Inzidenzrate
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KI	Konfidenzintervall



---

LE	Lungenembolie
MB	major bleeding
MS	Monosaccharideinheiten
NICE	National Institute for Health and Clinical Evidence
NMH	niedermolekulares Heparin
NNB	nicht näher bezeichnet
OAK	orales Antikoagulant
OP	Operation
OR	Odds Ratio = Chancenverhältnis
p-GP	permeability Glycoprotein
PVZ	Pharmakovigilanzzentrum
RR	Relatives Risiko
SAE	serious adverse event = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOC	system organ class = Organklasse
TEP	Totalendoprothese
TVT	tiefe Venenthrombose
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschtes Ereignis
UFH	unfraktioniertes Heparin
UMC	Uppsala Monitoring Centre
VTE	venöse Thromboembolie bzw. venöses thromboembolisches Ereignis
WHO	World Health Organisation

## 1 Einleitung

---

In den Jahren 2000 bis 2002 wurden im Rahmen einer epidemiologischen Erhebung (sog. Bonner Venenstudie) 3.072 Patienten im Alter zwischen 18 und 79 Jahren befragt und körperlich untersucht. Insgesamt gab hierbei jeder 111. Mann (0,9 %) und jede 100. Frau (1,0 %) an, bereits eine Lungenembolie erlitten zu haben. Über eine Beinvenenthrombose in der Vergangenheit berichtete sogar jeder 53. Mann (1,9 %) und jede 26. Frau (3,8 %) (1). Unter dem Begriff der Thrombose versteht man im Allgemeinen einen gänzlichen oder teilweisen Verschluss eines meist peripher gelegenen, arteriellen oder venösen Gefäßes durch eine Zusammenlagerung aus Blutbestandteilen. Wird jener Thrombus mit der Strömung des Blutes in andere Gefäßabschnitte verbracht, so spricht man hingegen von einem Embolus. Dieser kann die Versorgung überlebenswichtiger Organe wie beispielsweise dem Gehirn oder der Lunge behindern oder gar unterbinden und birgt somit für den Patienten die Gefahr eines fatalen Ausgangs.

Das Krankheitsbild der Thrombose ist seit langem unter verschiedenen Termini bekannt, und wurde entsprechend der jeweils gängigen Leitvorstellungen der Medizin interpretiert (2). Die Bezeichnungen „Thrombose“ und „Embolie“ prägte Rudolf Virchow (1821 - 1902) in seinem 1856 erschienenen gleichnamigen Werk (3). Heute werden die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE) häufig gemeinsam unter dem Begriff der venösen Thromboembolien (VTE) betrachtet. Die Verbindung zwischen den beiden möglichen Ausprägungen der VTE kannte bereits John Hunter (1728 - 1793), welcher 1784 die erste ausführliche Beschreibung der Krankheitsbilder im Rahmen einer Konferenz vornahm (2). Ein nach heutiger Auffassung weithin gültiges Verständnis der Pathogenese von VTE war jedoch erst auf Basis grundlegender Erkenntnisse zu Anatomie und Blutgerinnung möglich. Als essentiell sind hier unter anderem die Arbeiten William Harveys zum Blutkreislauf zu nennen, welche insbesondere die „humoralpathologische Sichtweise“ thromboembolischer Ereignisse falsifizieren konnten (4). In zahlreichen Publikationen wird eine Thrombose als Folge von drei Faktoren – der sogenannten „Virchow’schen Trias“ – beschrieben. Diese besteht aus Veränderungen des Blutflusses, der Blutzusammensetzung sowie der Gefäßwand (5). Mehrere Autoren bestreiten jedoch den direkten Zusammenhang dieser Aussage Rudolf Virchows mit dem Entstehen von Thrombosen, da sich jener in der dazugehörigen Publikation ausdrücklich mit der Genese und den Folgen von Embolien beschäftigt hat (3; 6). Trotz dieser historischen Unstim-

migkeiten lässt sich anhand der beschriebenen Faktoren nach heutiger Auffassung ein Großteil der Geschehnisse im Zusammenhang mit venösen Thromboembolien erklären.

Neben der Erforschung der Pathogenese widmete man sich bereits in jener Zeit den Zusammenhängen zwischen Thrombosen und anderweitigen Krankheitsbildern. So beschrieb beispielsweise Armand Trousseau (1801 - 1867) die häufige Koexistenz von Tumorkrankheiten und Thrombosen. Die heute als „Trousseau-Syndrom“ bekannte Beziehung kündigte dem Forscher im Jahr 1867 persönliche gesundheitliche Probleme an. So entdeckte er eine „Phlebitis“ an seiner linken oberen Extremität und erlag bereits sechs Monate später einem Magenkarzinom (7). Auch die Häufungen thromboembolischer Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit operativen Eingriffen wurden bereits 1866 von Spencer Wells beschrieben (4). Diese Beobachtung birgt, insbesondere in Anbetracht der heutigen medizinischen Möglichkeiten und den damit einhergehenden ansteigenden Operationsraten, eine hohe Relevanz. Nicht die Thrombose selbst ist im genannten Zusammenhang problematisch, sondern insbesondere das Risiko nachfolgender Komplikationen. Zum einen betrifft dies das Auftreten des behandlungsintensiven und für den Patienten sehr belastenden postthrombotischen Syndroms und zum anderen die Ausbildung von Lungenembolien. Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes erlagen im Jahr 2006 insgesamt 7.620 Personen fatalen Lungenembolien (8). Ein postthrombotisches Syndrom hingegen entwickeln 20 - 60 % der betroffenen Patienten innerhalb von 1 - 2 Jahren nach einer tiefen Beinvenenthrombose (9).

### 1.1 Venöse Thromboembolien nach Hüft- oder Kniegelenkersatz

---

Nimmt man Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien zusammen, so liegt die Inzidenz einer symptomatischen TVT im Mittel bei 0,1 % der Allgemeinbevölkerung (10). Diese Häufigkeit ist bedingt durch patienteneigene Faktoren, welche in Summa das jeweilige dispositionelle Risiko einer Person ergeben. Als Einflüsse dieser Art gelten zum Beispiel Patientenalter, Körpergewicht, genetische Disposition sowie das Vorliegen maligner Erkrankungen (11). Für die Beurteilung des individuellen Risikos muss zusätzlich das expositionelle Risiko betrachtet werden. Dieses berücksichtigt aktuelle Aspekte wie internistische Erkrankungen, operative Eingriffe und temporäre Immobilisierungen jeglicher Art. Hierbei ist das Risiko für VTE im Rahmen großer orthopädischer Eingriffe an den unteren Extremitäten zum Teil deutlich erhöht. Insbesondere betrifft dies die Versorgung von Hüft- und Kniegelenken mit Totalendoprothesen (TEP). Aspekte, welche die VTE-Rate in diesen Fällen erhöhen, sind insbesondere die Immobilität im

Rahmen des Eingriffes sowie die Aktivierung des Gerinnungssystems durch das operative Gewebstrauma (12). Hier liegt das Risiko, eine venöse Thromboembolie zu entwickeln, zwischen 40 und 60 % (13). Durch dieses besonders hohe expositionelle Risiko sind – für die Abschätzung des individuellen Patientenrisikos im zeitlichen Umfeld solcher Operationen – eventuell zusätzlich vorhandene dispositionelle Faktoren von untergeordneter Relevanz. Alle Patienten, die sich einem chirurgischen Ersatz des Hüft- oder Kniegelenkes unterziehen, werden somit der höchsten Risikoklasse (Klasse 3) zugerechnet (10).

Setzt man diese Risikoklassifizierung in Bezug zu den Häufigkeiten der Eingriffe, so wird die sozio-ökonomische Bedeutung der genannten Raten offenkundig. Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) analysiert das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) regelmäßig die deutschlandweit durchgeführten Gelenkersatzoperationen. Für den Qualitätsbericht des Jahres 2011 ergab sich eine Anzahl von etwa 160.000 Hüft-TEP Erstimplantationen sowie zusätzlich ca. 26.000 Wechseloperationen (Komplett- und Komponentenwechsel). Bezogen auf das Kniegelenk wird in selbigem Bericht über circa 146.000 Erstimplantationen sowie 12.600 Eingriffen zum TEP-Wechsel berichtet (14). In einem Vergleich von 18 Ländern ist Deutschland laut Kurtz et al. – bezogen auf die Primärimplantation künstlicher Hüftgelenke – mit 290 Gelenken pro Jahr pro 100.000 Einwohner führend (15). Weltweit nimmt die Häufigkeit dieser Operationen in unterschiedlichem Ausmaß stetig zu (16).

### 1.1.1 Allgemeine Prophylaxe venöser Thromboembolien

---

Bereits seit 1986 besteht in vielen Ländern die generelle Empfehlung, eine Prophylaxe venöser Thromboembolien nach großen Gelenkersatzoperationen (insbesondere bei Hüft-TEP) durchzuführen (17). Die genauen Schemata, wie auch die Risikoklassifizierungen, weisen jedoch zum Teil deutliche regionale Unterschiede auf. Das folgende Kapitel fokussiert sich daher auf die Gegebenheiten in Deutschland im Allgemeinen sowie in Rostock im Speziellen. Als für die Bundesrepublik maßgebliche Leitlinie ist aktuell jene der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) zu nennen. Die AWMF veröffentlichte im Jahr 2009 eine entsprechende Schrift zum Thema „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“, welche den Stand einer S3-Leitlinie hat. Ergänzt wurde diese Version durch ein Addendum im Mai 2010 (10). Jener Zusatz würdigt die 2008 hinzugekommenen oralen Optionen zur Thromboseprophylaxe. Bezogen auf die Relevanz innerhalb Deutschlands erlangt die genannte

Publikation durch die Mitarbeit von insgesamt 27 Fachgesellschaften bzw. Berufsverbänden einen hohen Stellenwert (18).

### **Nicht-medikamentöse Prophylaxeverfahren**

Neben allgemeinen Basismaßnahmen, zu welchen die Frühmobilisation sowie gezielte Eigenübungen mit Fokussierung auf die Wadenmuskulatur zu zählen sind, werden grundsätzlich medikamentöse und physikalische Prophylaxeverfahren unterschieden. Beide Verfahren finden ihre Berücksichtigung in der genannten Leitlinie. Als eine unterstützende physikalische Maßnahme zur Reduktion von postoperativen VTE empfehlen neben den deutschen beispielsweise auch die US-amerikanischen Leitlinien, unter Beachtung möglicher Kontraindikationen (z. B. periphere arterielle Durchblutungsstörungen, Verletzungen), das Tragen von sorgfältig angepassten medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen (19). Diese unterstützen den venösen Rückfluss und vermindern dadurch eine Stase des Blutes. Durch Studien ist eine deutliche Reduktion von VTE bei Patienten mit niedrigem Risiko ausreichend belegt. Bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko sollte eine Kombination mit einer medikamentösen Prophylaxe erfolgen (20). Auch die intermittierende pneumatische Kompressionstherapie ist den physikalischen Optionen zur VTE-Prophylaxe zuzurechnen. Ihre grundsätzliche Funktionsweise ist anhand des Ersatzes der bei immobilisierten Patienten ausfallenden Wadenmuskelpumpe erklärbar.

Zusätzlich zu den Basismaßnahmen und den physikalischen Maßnahmen empfehlen jene Leitlinien im postoperativen Verlauf nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe. Indikationsbezogen werden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen, für welche eine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, angegeben. Ebenfalls enthalten sind Empfehlungen bezüglich der Dauer der Thromboseprophylaxe. Für Patienten nach Kniegelenkersatz wird hier eine Prophylaxedauer von 11 - 14 Tagen, und für jene nach Hüftgelenkersatz eine 28 - 35 tägige Anwendung der Prophylaktika empfohlen (10). Begründet wird dieser Unterschied maßgeblich mit der Dauer bis zum Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses im postoperativen Verlauf. Beispielhaft sei auf die Studienergebnisse von Warwick et al. verwiesen, welche VTE nach Kniegelenkseingriffen im Mittel postoperativ bereits nach 9,7 Tagen beobachteten und Ereignisse nach Hüftgelenksoperationen erst nach durchschnittlich 21,5 Tagen (21).

## Grundlagen der medikamentösen Thromboseprophylaxe

Zum Verständnis der medikamentösen VTE-Prophylaxe ist ein kurzer Einblick in die Abläufe der Hämostase erforderlich. Die Blutstillung stellt einen überlebenswichtigen Vorgang bei Verletzungen des Gefäßsystems dar und erfordert eine präzise Regulierung, um überschießenden Reaktionen vorzubeugen. Üblich ist eine Unterteilung in die primäre und die sekundäre Hämostase. Erstere ist hierbei ein Überbegriff für jene Vorgänge, welche hauptsächlich via Thrombozytenadhäsion am Gefäßendothel sowie durch Kontraktion des betroffenen Gefäßabschnittes zu einem vorläufigen Wundverschluss führen. Letztere hingegen beschreibt die komplexen Abläufe der plasmatischen Gerinnung, welche die Bildung eines stabilen Fibrinnetzes zum Ziel hat. Bereits zur Mitte des letzten Jahrhunderts wurde das sogenannte Kaskaden- oder Wasserfallmodell der Gerinnung beschrieben und schrittweise verfeinert (22; 23). Lange Zeit galt eine zweiarmige Gerinnungskaskade mit dem „intrinsischen“ sowie dem „extrinsischen“ Weg als akzeptierte Darstellung der Interaktion verschiedener Faktoren, welche in Summe zur Gerinnung des Blutes führen. Seit Ende der 90er Jahre verdichteten sich die Hinweise, dass eine strikte Trennung dieser beiden postulierten Wege *in vivo* nicht zutreffend sein kann (24). Es wurde daraufhin das sogenannte „cell-based model of hemostasis“ auf Basis ineinander greifender Phasen (Initiation, Amplifikation, Propagation) mit Betonung der Rolle beteiligter (Zell-)Oberflächen beschrieben (25).

Beiden Modellen ist die Beteiligung unterschiedlicher Gerinnungsfaktoren gemeinsam. Somit bestehen unabhängig vom kontrovers diskutierten Ablauf der Vorgänge diverse medikamentöse Angriffspunkte. Anhand des Kaskadenmodells gibt Abbildung 1.1 einen Einblick in die Interaktionen der Faktoren. Während ältere antikoagulative Arzneimittel eher unspezifisch auf mehrere Gerinnungsfaktoren wirken, wird bei den Neuentwicklungen großer Wert auf Selektivität gelegt (26).

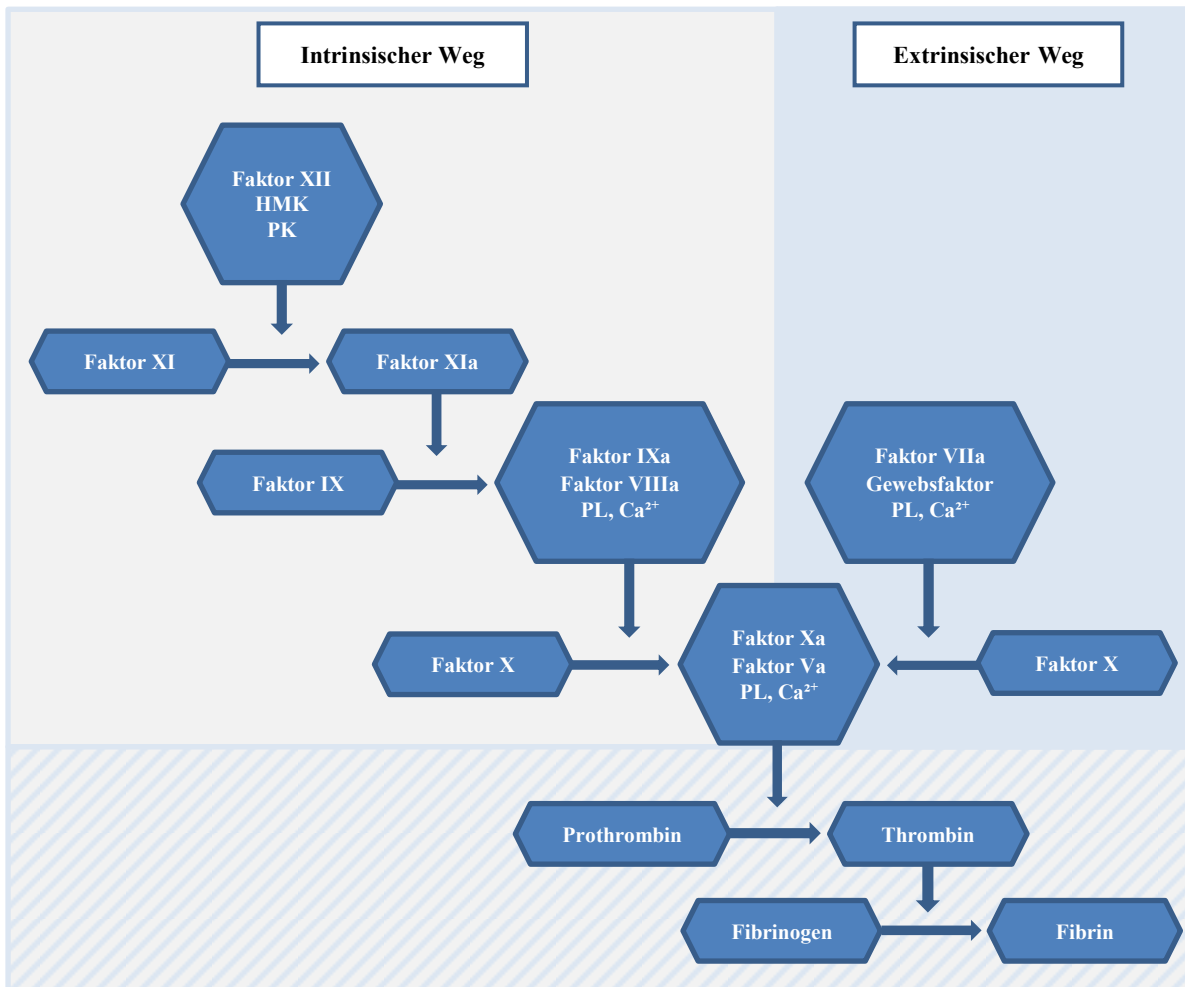


Abb. 1.1: Kaskadenmodell der Gerinnung – modifiziert nach Hoffman et al. (25)

Die nachfolgenden Unterkapitel beschreiben die zur Verfügung stehenden Antikoagulantien innerhalb der betrachteten Indikationen des Hüft- und Kniegelenkersatzes. Der Fokus hierbei liegt auf den Gruppen und Wirkstoffen, die aufgrund ihres Einsatzes für die vorliegende Arbeit relevant sind.

### 1.1.2 Medikamentöse VTE-Prophylaxe – Heparine

Bereits 1916 wurde an der Johns Hopkins Universität in Baltimore vom Studenten der Medizin Jay McLean eine Substanz isoliert, welche potent in das Geschehen der Hämostase eingreift. Zunächst wurde diese in tierexperimentellen Versuchen vornehmlich an Hunden erforscht. Nach erforderlichen Verbesserungen der Extraktions- und Aufreinigungsvorgänge konnte der Stoff am 16. April 1937 erstmalig ohne toxische Reaktionen bei einem Menschen eingesetzt werden (27). Es handelte sich hierbei um Heparin, welches nach dem Organ seiner primären Isolation benannt wurde – der Leber (gr. *hepar*) (28). Körpereigenes Heparin wird hauptsächlich in Mastzellen und basophilen Granulozyten gespeichert (29). Es handelt sich um ein stark anionisches, partiell

sulfatiertes Polymer, welches abwechselnd aus Glucuronsäure und Glucosamin aufgebaut ist. Das natürliche Heparin stellt ein sehr heterogenes Gemisch dar, das bei einer mittleren Kettenlänge von 45 Zuckermolekülen ein Molekulargewicht zwischen 6.000 - 30.000 Da aufweist (30). Seine gerinnungshemmende Wirkung entwickelt Heparin über Wechselwirkungen mit Antithrombin (AT) und weiteren körpereigenen Strukturen (31). Hierbei wird insbesondere die Reaktion von AT mit Thrombin (Faktor II) und mit Faktor Xa beschleunigt. Essentiell für die Interaktion von Antithrombin und Heparin ist eine Pentasaccharid-Struktur, die sogenannte „AT-binding site“ (32). Der darüber entstehende Komplex bietet durch eine Konformationsänderung des AT die erforderliche Bindungsstelle für die Inaktivierung von Faktor Xa. Für eine erfolgreiche Inaktivierung von Thrombinmolekülen wird hingegen eine weitere, direkte Wechselwirkung zwischen dem Heparinmolekül und dem Gerinnungsfaktor benötigt. Diese ist in ausreichendem Maß nur bei einer Kettenlänge von mindestens 18 Monosacchariden realisierbar (31). Abbildung 1.2 verdeutlicht die genannten Zusammenhänge. Begründet durch die Wirkung auf Thrombin und Faktor Xa kann ein Monitoring der Wirkung über die Messung der sogenannten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) vorgenommen werden (33).

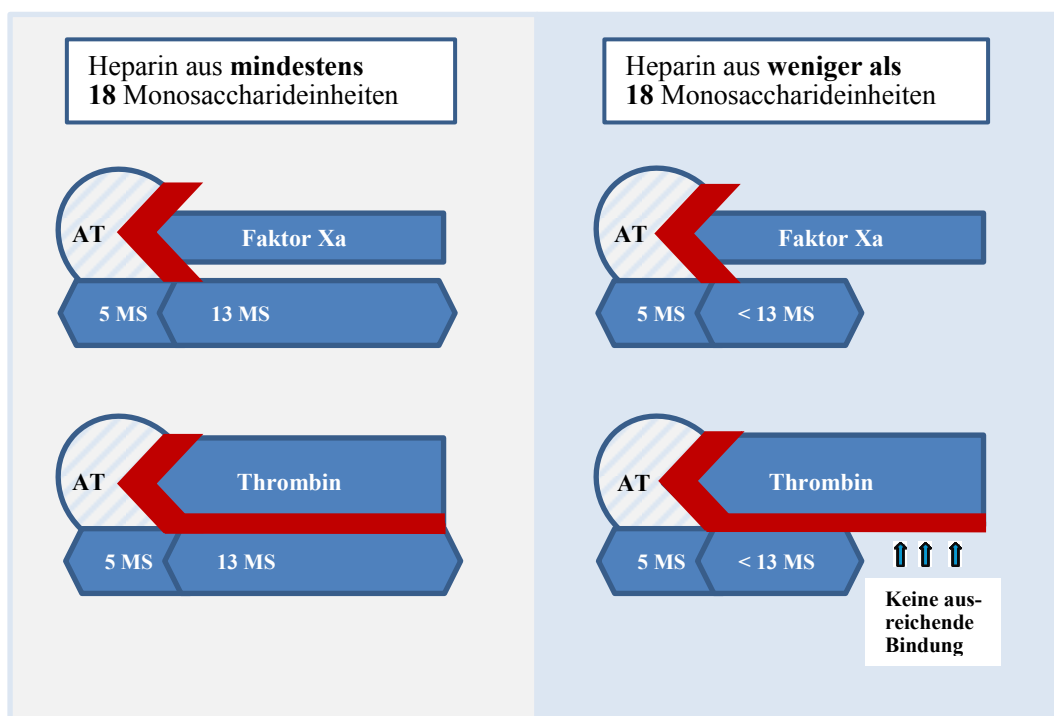


Abb. 1.2: Interaktion von Heparinen verschiedener Kettenlänge mit Antithrombin (AT), Faktor Xa und Thrombin – modifiziert nach Hirsh (34) (MS = Monosaccharideinheiten)

Das unfraktionierte Heparin (UFH) wird auch heute noch in verschiedenen Indikationen eingesetzt. Die einzelnen Hersteller standardisieren hierfür ihre meist aus Schweinedarmmukosa oder Rinderlunge gewonnenen Naturstoffe auf Internationale



Einheiten (I.E.), welche die jeweilige Wirkpotenz wiedergeben. Eine routinemäßige Anwendung in der Thromboseprophylaxe erfolgt jedoch, sowohl bei internistischen als auch bei chirurgischen Patienten, aufgrund verfügbarer Alternativen nur noch in einem geringen Prozentsatz der Fälle (35). Als limitierende Faktoren gelten insbesondere die subkutane Applikation, sowie die mehrmals täglich erforderliche Gabe (oder kontinuierliche Gabe via Perfusor), welche durch eine kurze Halbwertszeit (HWZ) sowie eine geringe Bioverfügbarkeit bedingt ist. Bezogen auf die Sicherheit der Anwendung ist die Möglichkeit der direkten Antagonisierung durch das Antidot Protaminsulfat von Vorteil (29).

Erst 1976 entdeckten Forscher im Umgang mit UFH die Unabhängigkeit der Faktor-Xa-Hemmung von der Thrombin-Hemmung (36). Daraufhin erfolgte die Entwicklung der heute als niedermolekulare Heparine (NMH) bekannten Arzneistoffgruppe. Seit den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts werden für verschiedene Indikationen zunehmend NMH eingesetzt. Diese werden aus Heparin natürlichen Ursprungs mittels Fraktionierung, beziehungsweise durch säurebasierten, oxidativen oder enzymatischen Abbau hergestellt (32). Die auf diesem Wege entstehenden Gemische bestehen aus Molekülen kürzerer Kettenlängen und einem damit einhergehenden, deutlich geringeren Molekulargewicht zwischen 1.200 - 10.000 Da (30). Im Mittel weisen die resultierenden NMH-Moleküle weniger als 15 Monosaccharideinheiten auf, wobei ein Anteil von etwa 25 - 50 % der Moleküle weiterhin die kritische Länge von 18 Monosacchariden erreicht (31). Somit ergeben sich je nach Herstellungsverfahren unterschiedliche prozentuale Verhältnisse der Faktor-II-Hemmung zur Faktor-Xa-Hemmung. Insgesamt ist aufgrund dieser Heterogenität auch bei den NMH eine Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkpotenz für jeden einzelnen Wirkstoff erforderlich. Angegeben wird diese in Form von Anti-Xa-Einheiten.

Durch eine gegenüber UFH deutlich verlängerte Halbwertszeit (~ 4 - 6 Stunden [s. c.]) und einer Bioverfügbarkeit von etwa 90 % (s. c.) wird bei der Anwendung von NMH eine einmal tägliche Applikation ermöglicht (37). Unter der Behandlung mit beiden Heparin-Arten sind verschiedene Nebenwirkungen bekannt. Hierbei handelt es sich zum Beispiel um Blutungskomplikationen, reversible Haarausfälle oder – im Fall einer Langzeittherapie – auch um Osteoporose. Des Weiteren besteht für einen Patienten unter Heparin das Risiko eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) zu entwickeln. Diese Gefahr ist unter NMH deutlich geringer als unter UFH (0,2 % vs. 2,6 %) (38). Die ersten Fälle von HIT wurden im Jahr 1973 sowohl von Curry et al. als auch von Rhodes et al. in Form von Fallberichten publiziert (39). Heute werden zwei Formen der HIT unterschieden. Zum

einen die HIT-Typ I mit einem mäßigen Abfall der Thrombozyten, welcher ein bis drei Tage nach Therapiebeginn einsetzt und sich auch unter Fortführung der Therapie nach wenigen Tagen normalisiert. Zum anderen die immunologisch bedingte HIT-Typ II, welche durch einen deutlich späteren Abfall der Thrombozyten im Bereich des fünften bis 21sten Tages nach Therapiebeginn charakterisiert wird (28). Letztere endet durch Gefäßverschlüsse arterieller oder venöser Natur häufig letal, wenn nicht sofort das auslösende Agens abgesetzt wird (37).

Für die vorliegende Arbeit waren folgende Präparate aus dem Bereich der niedermolekularen Heparine relevant (Angabe: Fertigarzneimittel-, Wirkstoffname):

- Mono-Embolex<sup>®</sup>, Certoparin(-Natrium)
- Fragmin<sup>®</sup>, Dalteparin(-Natrium)
- Clexane<sup>®</sup>, Enoxaparin(-Natrium)
- Fraxiparin<sup>®</sup>, Nadroparin(-Calcium)
- Innohep<sup>®</sup>, Tinzaparin(-Natrium)

### 1.1.3 Medikamentöse VTE-Prophylaxe – neue Wirkstoffe

---

Zu den bisher bekannten Wirkstoffen sind in den letzten Jahren Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) und Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) als neue, oral verfügbare Optionen hinzugekommen. Neben ihrem Applikationsweg zeichnen sich die Arzneistoffe durch hoch selektive, direkte Wirkmechanismen aus, welche eine gute Vorhersage der Wirksamkeit ohne erforderliches Routinemonitoring ermöglichen. Als Zielstrukturen hatten sich, bereits vor der Erforschung dieser Wirkstoffe, zwei Moleküle der Gerinnungskaskade als besonders geeignet herauskristallisiert. Hierbei handelt es sich zum einen um den Faktor Xa und zum anderen um Thrombin (Faktor II). Welche Struktur unter Abwägung aller Behandlungsaspekte die geeignetere ist, wird von verschiedenen Autoren diskutiert, eine abschließende Beurteilung ist jedoch bisher noch nicht möglich (40; 41; 42). Auch wenn für die vorliegende Arbeit jeweils nur ein Inhibitor der genannten Zielstrukturen relevant ist, soll an dieser Stelle kurz auf weitere verfügbare Alternativen eingegangen werden.

Im Bereich der Thrombininhibitoren erhielten zuvor bereits mehrere Wirkstoffe eine Zulassung für den deutschen Markt. Hierbei handelt es sich neben dem natürlichen Wirkstoff Hirudin aus dem Blutegel *Hirudo medicinalis* auch um dazugehörige rekombinanten Substanzen, zum Beispiel: Desirudin, Lepirudin und Bivalirudin. Ebenso zu den direkten Thrombininhibitoren zu zählen ist der Wirkstoff Agatroban, welcher eine Zulassung zur VTE-Prophylaxe bei Zustand nach HIT II innehat. Für eine perorale

Applikation sind die soeben genannten Wirkstoffe aufgrund ihrer molekularen Eigenschaften jedoch nicht verfügbar. Einzig der Arzneistoff Ximelagatran (Prodrug) konnte zuvor bei vergleichbarem Wirkmechanismus oral verabreicht werden. Hierbei wurde ein kombinierter Behandlungsansatz verfolgt und unter dem Handelsnamen Exanta<sup>®</sup> vertrieben. Nach einer parenteralen Therapieinitiierung (s. c.) mit dem eigentlichen Wirkstoff Melagatran wurde die Prophylaxe peroral mit dem Prodrug Ximelagatran fortgeführt. Exanta<sup>®</sup> stand dem Markt jedoch nur für kurze Zeit zur Verfügung (2004 - 2006), da die Zulassung wegen vermuteter Lebertoxizität widerrufen wurde (43).

Bezogen auf Arzneistoffe mit direkter und selektiver Faktor Xa-Inhibition ist der hier vorgestellte Wirkstoff Rivaroxaban der erste orale Vertreter, welcher die Marktreife erreicht hat. Seit 2002 erhielt zuvor lediglich das parenteral verfügbare Fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) eine entsprechende Zulassung. Dieses hemmt als Variation der Pentasaccharid-Struktur der Heparine zwar ebenfalls selektiv den Faktor Xa, ist jedoch wie die Heparine in seiner Wirkung von Antithrombin abhängig. Aus pharmakologischer Sicht konnte daher dem Wirkstoff Rivaroxaban bei der Bewertung des Innovationscharakters nach Fricke und Schwabe die Zugehörigkeit zur Bewertungsgruppe A bescheinigt werden (44). Diese wird vergeben für innovative Strukturen mit therapeutischer Relevanz, und ist somit die höchste Kategorie jenes Bewertungssystems. Dabigatran hingegen wurde der Bewertungsgruppe B zugeteilt, welche lediglich eine Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften anerkennt. Bei Betrachtung der bereits verfügbaren Vorgängersubstanzen ist dies durch den gleichen Wirkungsmechanismus begründbar. Hierdurch hat alleinig die orale Verfügbarkeit der neuen Substanz als innovativer Aspekt Bestand (44).

**Dabigatran** (Vgl. (45))

Als erster für diese Arbeit relevanter Vertreter der neuen VTE-Prophylaktika ist Pradaxa<sup>®</sup> zu nennen, ein Arzneimittel, welches im März 2008 die Zulassung für den deutschen Markt erhielt. Bei dem aktiven Wirkstoff dieses Präparates handelt es sich um Dabigatran, einen direkten, selektiven Thrombininhibitor. Durch die Wirkung auf freies sowie fibrin gebundenes Thrombin wird der letzte Schritt in der Gerinnungskaskade – und somit die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin – unterbunden. Um eine perorale Applikation zu ermöglichen erfolgt die Einnahme von Dabigatran in Form des doppelten Prodrugs Dabigatranetexilat. Hierbei handelt es sich um ein kleines, nicht-peptidisches Molekül, aus welchem nach der Resorption über eine Esterase-katalysierte Hydrolyse im Plasma und in der Leber der aktive Wirkstoff freigesetzt wird. Für die Anwendung im Bereich der VTE-Prophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz stehen zwei Wirkstärken zur Verfügung: Zum einen Kapseln mit 75 mg und zum anderen solche mit 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). (Es sei an dieser Stelle drauf hingewiesen, dass das Präparat nachfolgend entweder unter dem Namen des Fertigarzneimittels [Pradaxa<sup>®</sup>] oder des aktiven Wirkstoffes [Dabigatran] aufgeführt wird.) Zur Ermittlung der für die Prophylaxe geeigneten Dosierungen erfolgten zunächst Dosisfindungsstudien mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin als Vergleichssubstanz (45; 46). Auf Basis jener Ergebnisse wurden randomisierte, kontrollierte Studien zum Nachweis der nicht-Unterlegenheit gegen die Standardtherapie in der genannten Indikation durchgeführt. Für den deutschen Markt relevant sind insbesondere die Studien gegen das hier gängige Dosierungsschema von einmal täglich 40 mg Enoxaparin (47; 48). Zudem wurden weitere Phase-III-Studien zur Anwendung in dieser Indikation durchgeführt. Jedoch erfolgte die Veröffentlichung einer dieser Studien erst nach der hiesigen Zulassung (49) und eine weitere prüfte gegen ein in Deutschland nicht gängiges Dosierungsschema (50).

Durch die zu 85 % renal erfolgende Elimination ergibt sich für Dabigatran eine deutliche Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Erniedrigt sich durch altersbedingte Funktionsverluste oder andere Faktoren (z. B. Hypovolämie, toxische Schädigungen) die Leistungsfähigkeit der Niere, so geht dies mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Daher wird für Patienten über 75 Jahre und/oder mit verminderter Nierenfunktion ausdrücklich eine Dosisreduktion empfohlen. Für diese verminderte Dosis konnte, bezogen auf das entsprechende Patientenkollektiv, eine vergleichbare Wirksamkeit bei geringerem Blutungsrisiko nachgewiesen werden (51).

Bisher konnten keine Interaktionen mit Nahrungsmitteln beobachtet werden. Allerdings ergibt sich ein Wechselwirkungspotential mit Substanzen, welche einen Einfluss auf das permeability Glykoprotein (p-GP) haben (52). Als Substrat dieses Transportproteins wird das Prodrug Dabigatranetexilat in seiner Bioverfügbarkeit durch weitere Substrate sowie Induktoren und Inhibitoren von p-GP beeinflusst.

Ein Monitoring ist bei der routinemäßigen Anwendung von Pradaxa<sup>®</sup> nicht erforderlich (52). Trotzdem kann es unter der Behandlung mit Dabigatran zu Abweichungen verschiedener Gerinnungstests kommen (53; 54). Die beobachteten Effekte sind jedoch, sowohl im Fall der INR (International Normalized Ratio) als auch der aPTT, für eine sichere Einschätzung des Gerinnungsstatus nicht ausreichend sensitiv (55). In Notfallsituationen kann eine Überprüfung beispielsweise anhand der 1995 von Nowak und Bucha vorgestellten Ecarin Clotting Time (ECT) erfolgen. Im Gegensatz zu den standardmäßig bestimmten Parametern der Gerinnung wird hier ein weitgehend linearer Dosis-Wirkungsverlauf beobachtet (56).

#### **Rivaroxaban** (Vgl. (57))

Das zweite Hauptzielpräparat im Rahmen dieser Arbeit ist das von der Bayer Schering Pharma AG entwickelte Xarelto<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Rivaroxaban. Es handelt sich hierbei um einen direkten, selektiven Faktor Xa-Inhibitor, welcher im September 2008 erstmalig eine Zulassung für den deutschen Markt erhielt. Dem Kaskadenmodell der Blutgerinnung entsprechend wird durch die Hemmung des Faktors Xa sowohl der intrinsische als auch der extrinsische Weg unterbrochen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist das Arzneimittel in verschiedenen Dosierungen für folgende Indikationen zugelassen: Thromboembolieprophylaxe bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz (seit 09/2008), Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren (seit 2011), Behandlung von tiefen Venenthrombosen, sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach akuten TVT bei Erwachsenen (seit 2011). Bezogen auf die Zulassung für den Einsatz im Rahmen von Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen sind insbesondere zwei Phase-III-Studien für Deutschland relevant: Zum einen die RECORD1 Studie, welche insgesamt 4.591 Patienten mit geplantem Hüftgelenkersatz einschloss, und zum anderen die RECORD3 Studie mit 2.556 Probanden bei elektivem Kniegelenkersatz (57; 58). In beiden Studien konnte – bezogen auf die Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse – bei vergleichbarer Sicherheit der Therapie die Überlegenheit des neuen Präparates nachgewiesen werden. Zusätzlich wurden weitere Studien

durchgeführt, welche unter anderem verschiedene Anwendungsdauern verglichen oder abweichende Therapieschemata als Referenz heranzogen (59; 60).

Die Standarddosierung von Rivaroxaban beträgt einmal 10 mg täglich und entspricht somit der Einnahme von einer Tablette Xarelto<sup>®</sup>. In mehreren Dosisfindungsstudien erwies sich diese Wirkstoffmenge, bezogen auf Sicherheit und Wirksamkeit, im Vergleich zu weiteren Dosierungen zwischen 2,5 mg und 30 mg als Effektivste (61; 62).

Der Arzneistoff führt in der genannten Dosierung zu einer reversiblen, direkten Hemmung des Faktors Xa, welche – der terminalen HWZ (bei älteren Probanden) entsprechend – für etwa 11 - 13 Stunden anhält. Diese Wirkung ist Studien zu Folge hoch selektiv, da kein Einfluss auf weitere Gerinnungsfaktoren wie z. B. Faktor II (Thrombin) oder auf Thrombozyten nachweisbar war (63). Ein Drittel der resorbierten Dosis wird unverändert ausschließlich über die Nieren eliminiert. Die verbleibenden zwei Drittel werden zunächst metabolisiert, wobei die Metaboliten anschließend hälftig über Nieren und Fäzes ausgeschieden werden. Für diese Biotransformation sind zwei Enzyme der Cytochrom P450-Familie (CYP 3A4 und CYP 2J2) sowie zusätzliche, davon unabhängige Abbauewege verantwortlich. Bezogen auf die Pharmakokinetik ergibt sich hieraus im Fall von Rivaroxaban eine gewisse Abhängigkeit sowohl von der Leber- als auch von der Nierenfunktion. Die Anwendung des Präparates ist daher entsprechend der Fachinformation bei massiven Funktionseinschränkungen dieser Organe kontraindiziert bzw. wird nicht empfohlen.

(Für die vollständigen detaillierten Informationen zu den angegebenen Arzneimitteln sei auf die entsprechenden Fachinformationen in der jeweils aktuellen Version verwiesen.)

## 1.2 Pharmakovigilanz

---

Dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) entsprechend muss für jedes Präparat vor der Marktzulassung die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen werden (64). Im Rahmen entsprechender Zulassungsstudien können jedoch nicht alle Risiken vollumfänglich eruiert werden. Dies ist unter anderem bedingt durch die verhältnismäßig kleinen Populationen, bei welchen das Arzneimittel in jenen Studien zur Anwendung kommt (65), sowie durch eine begrenzte Gesamtbeobachtungsdauer. Zudem werden Zulassungsstudien an einem in Teilaspekten selektierten Patientengut durchgeführt, welches damit nicht gänzlich die realen Zielpopulationen repräsentieren kann (66).

Um die verbleibenden Informationslücken zu schließen bedient man sich unterschiedlicher Instrumente. Aus diesen Maßnahmen zur Risikoüberwachung von Medikamenten nach ihrer Marktzulassung ergibt sich übergeordnet das Themengebiet der Pharmakovigilanz. Hierzu ist auch das Spontanmeldesystem zu zählen, welches der Erkennung und Bewertung von UAW dient. Sowohl Ärzte als auch Apotheker sind durch ihre jeweiligen Berufsordnungen zur Meldung von Verdachtsfällen verpflichtet (67; 68). Jedoch bleiben auf Basis der so gewonnenen Daten beispielsweise Einschätzungen von UAW-Häufigkeiten problematisch, da weder genaue Informationen über die Verordnungshäufigkeit des jeweiligen Arzneimittels, noch über die Gesamthäufigkeit der UAW vorliegen. Dies stellt neben dem sogenannten *underreporting* eine Limitation des Spontanmeldesystems dar. Laut Schätzungen auf Basis einer Meta-Analyse werden im Mittel nur 6 % aller beobachteten UAW gemeldet (69). Der Literatur zu Folge lassen sich in speziell darauf ausgerichteten Pharmakovigilanzzentren (PVZ) deutlich höhere Melde-raten von bis zu 20 % erzielen (70). Mit der 12. Novelle des AMG (in Kraft getreten am 06. August 2004) wurden die nationalen Pharmakovigilanzzentren in § 62, Satz 2 als zusätzliches unterstützendes Element bei der Verhütung von Gefahren durch Arzneimittel aufgenommen.

Bereits seit dem Jahr 1997 förderte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Forschungsvorhaben zum Aufbau eines Netzwerks regionaler Pharmakovigilanzzentren. Ziel des geförderten Projektes waren die Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, welche zu Krankenhausaufnahmen führen. Die Bearbeitung konkreter Fragestellungen der Behörde stellte, basierend auf einer Erweiterung des Aufgabenbereiches, einen neuen Aspekt der PVZ-Tätigkeiten dar. Im Jahr 2008 wurde in diesem Zusammenhang eine Studie, mit dem Ziel erweiterte Erkenntnisse

zu neu zugelassenen Arzneimitteln im Bereich der oralen Antikoagulantien zu generieren, in Auftrag gegeben. Zur Beantwortung erfolgte die Planung und Durchführung einer Anwendungsbeobachtung (AWB) in Form einer prospektiven Kohortenstudie. Dieser nicht-interventionelle Studientyp ist als Teil der epidemiologischen Forschung anzusehen und ermöglicht die Abschätzung von Inzidenzen und Risikofaktoren (71). Im Rahmen entsprechender Forschungsvorhaben bietet sich die Möglichkeit zuvor nicht evaluierbare Sicherheitsaspekte zu eruieren. Sie stellen somit ein wichtiges Element von Pharmakovigilanzaktivitäten dar (72). In den vergangenen Jahren geriet dieser Studientyp in Verruf, da er missbräuchlich als Bestandteil von Marketingstrategien Einsatz fand (73). Zum Schutz vor dieser fehlgeleiteten Instrumentalisierung sowie zur allgemeinen Qualitätssicherung wurden daher für die Planung, Durchführung und Auswertung entsprechender AWB Empfehlungen der Behörden herausgegeben (74). Des Weiteren wird zunehmend die Durchführung unabhängiger Studien auf diesem Gebiet angestrebt, um gänzlich getrennt von finanziellen Interessen systematische Informationen über zugelassene Arzneimittel zu sammeln (75).

Neben den Möglichkeiten zur Detektion unbekannter oder seltener UAW können im Rahmen von nicht-interventionellen Studien weitere wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden. So kann auf diesem Wege das Anwendungsverhalten der behandelnden Personengruppen – beispielsweise in Bezug auf die Einhaltung der Anweisungen der entsprechenden Herstellerinformationen – analysiert werden (76). Wie das Beispiel der Pharmakovigilanzaktivitäten um Pradaxa<sup>®</sup> zeigt, können Sicherheitslücken bei registrierten Abweichungen von den Angaben der Fachinformation durch nachträgliche Auflagen geschlossen werden (77).



## 2 Zielsetzung

---

Venöse thromboembolische Ereignisse sind schon seit langer Zeit als Komplikationen mit teils letalem Ausgang bekannt. Insbesondere in der Hüft- und Kniegelenksendoprothetik besteht postoperativ ein sehr hohes Risiko. Daraus resultiert die Empfehlung zur regelhaften Durchführung verschiedener prophylaktischer Maßnahmen.

Arzneimittel werden vor der Marktzulassung im Rahmen kontrollierter, randomisierter Studien gegen die bewährte Standardtherapie in der jeweiligen Indikation getestet. Die Durchführung direkter Vergleichsstudien neuer Medikamente untereinander wird von den beteiligten Firmen jedoch nicht regelhaft avisiert. Begründet durch Kosten und Aufwand werden daher häufig lediglich indirekte Vergleichsstudien – auf Basis verfügbarer Daten – durchgeführt. Diese sind bezogen auf die Aussagekraft ihrer Ergebnisse deutlich den direkten Vergleichen unterlegen (78). Ziel der AWB war es, erweiterte Kenntnisse zu verschiedenen Aspekten der Anwendung neuer Antikoagulantien im Stationsalltag zu gewinnen. Die vorliegende Dissertationsschrift soll auf Basis der gewonnenen Daten nachfolgende Fragestellungen beantworten:

1. Ist im Rahmen von elektiven Operationen zum Ersatz des Hüft- und Kniegelenkes die Dauer der Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse den aktuellen Empfehlungen (Leitlinien/Fachinformationen) entsprechend?
2. Unterscheidet sich die behandelte Patientenpopulation nach der Marktzulassung von der Studienpopulation in den Phase-III-Studien der Hersteller?
3. Können im Vergleich der Substanzen Unterschiede bezüglich der registrierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt werden und ergeben sich Hinweise auf bisher unbekannte Reaktionen?
4. Bestätigen sich auch unter Routinebehandlung die Aussagen der klinischen Prüfungen zu Effektivität und Sicherheit der verwendeten Präparate?
5. Sind im Zusammenhang mit Blutungen oder venösen thromboembolischen Ereignissen Faktoren festzustellen, welche im Stationsalltag eine risikoadaptierte Behandlungsstrategie zur Folge haben sollten?

### 3 Methoden

---

#### 3.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung

---

Im Rahmen des zuvor beschriebenen Projektes vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte wurde die Anwendungsbeobachtung am Universitätsklinikum Rostock sowie am Klinikum Südstadt Rostock durchgeführt. Der Zeitraum der Patientenrekrutierung erstreckte sich vom 10.07.2009 bis zum 31.12.2011. Durchführung und Auswertung der Studie erfolgte hierbei entsprechend eines detaillierten Beobachtungsplanes unter dem Titel „Anwendungsbeobachtung (AWB) von Arzneimitteln zur Vermeidung von Blutgerinnseln (Thrombosen, Embolien) bei Patienten nach chirurgischem Knie- oder Hüftgelenkersatz“. Vor Beginn wurde das Forschungsvorhaben von der Ethikkommission der Universität Rostock positiv votiert (Registriernummer A - 2009 41). Alle Patienten, die sich in dem genannten Zeitraum einem elektiven Eingriff zum Ersatz des Hüft- oder Kniegelenks unterzogen, waren geeignet, an der Studie teilzunehmen. Pro Patient erfolgten mindestens zwei persönliche Kontakte mit einem Mitarbeiter (Arzt/Apotheker) des Institutes für Klinische Pharmakologie (IKP) sowie ein telefonisches Abschlussgespräch. Die erste Kontaktaufnahme mit einem potentiellen Teilnehmer fand im Verlauf des postoperativen Krankenhausaufenthaltes statt. In diesem Rahmen erfolgte die Aufklärung über das Studienvorhaben. Jenen Besuch abschließend händigte der Mitarbeiter eine ausführliche Patienteninformation sowie die dazugehörige Einwilligungserklärung aus. Bei dem zweiten persönlichen Kontakt konnten Fragen zum Ablauf der AWB geklärt werden und es erfolgte die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Die Patienten wurden ausführlich darüber informiert, dass die Teilnahme durch den nicht-interventionellen Charakter der Studie keinen Einfluss auf ihre Behandlung habe. Des Weiteren erfolgte eine Belehrung darüber, dass die Einwilligung jederzeit und ohne Konsequenzen zurückgezogen werden könne.

War der Patient zur Teilnahme bereit, wurde dieser während des zweiten Besuches in Form eines Patienteninterviews zu seiner Person (u. a. Geburtsdatum, Gewicht, Größe, Kontaktdaten) sowie bestehenden Vorerkrankungen (inkl. Allergien, Alkohol-, Nikotinkonsum) und eingenommenen Arzneimitteln befragt. Zur Vervollständigung jener Angaben erfolgte eine Aktenkonsultation im Archiv der jeweiligen chirurgisch tätigen Institution.

Die Dokumentation umfasste hierbei detaillierte Angaben zu folgenden Aspekten des Klinikaufenthaltes:

- Antikoagulation (Präparat, Dosis, Applikationsweg, Beginn/Ende der Behandlung, Unterbrechungen inkl. Begründung)
- Operation (Datum, Art/Gelenk, Dauer, Narkoseverfahren, Komplikationen, Verwendung von Knochenzement)
- Begleitmedikation während des Aufenthaltes (Präparat, Wirkstoff, Beginn/Ende der Behandlung, Indikation, Dosierung, Applikationsweg)
- Befunde und Auffälligkeiten während des stationären Krankenhausaufenthaltes mit Datum und Beschreibung (z. B. dokumentierte Befindlichkeitsstörungen, Wundabsonderungen, erfolgte Transfusionen, durchgeführte Untersuchungen)
- Durchgeführte Laboruntersuchungen (Wert, Einheit, Abnahmedatum, Abnahmezeit)

Teilnehmer der Studie wurden ab dem Operationsdatum drei Monate lang beobachtet. In diesem Zeitraum absolvierte ein Großteil der Patienten eine ambulante oder stationäre rehabilitative Maßnahme. Die verfügbaren Informationen zur Anschlussheilbehandlung (AHB) wurden nach dem Vorbild des Klinikaufenthaltes dokumentiert. Wenn möglich erfolgte dies durch eine persönliche Akteneinsicht im jeweils behandelnden Zentrum. War ein solches Vorhaben nicht realisierbar, so wurde zur Sicherung einer möglichst hohen Datendichte der Entlassungsbrief der Rehabilitationseinrichtung angefordert. Die Beobachtungsphase abschließend erfolgte durch einen Arzt oder Apotheker des IKP eine telefonische Kontaktaufnahme. Im Rahmen des Gespräches wurden zur Detektion weiterer Ereignisse Fragen zum allgemeinen Heilungsverlauf gestellt. Bei Patienten, welche telefonisch nicht zu erreichen waren, erfolgte eine erneute Akteneinsicht im behandelnden Klinikum. Ergaben sich Hinweise auf zuvor unbekannte Erkrankungen, interkurrente Befindlichkeitsstörungen oder im Verlauf aufgetretene Komplikationen, so wurde bei Bedarf Kontakt mit dem behandelnden Arzt (Hausarzt/Klinikarzt) zur Verifizierung und Dokumentation der Ereignisse aufgenommen.

### 3.2 Beurteilung der Daten

---

Erst wenn für den jeweiligen Patienten die Informationen aus allen Behandlungsabschnitten komplett vorlagen erfolgte die Einschätzung und Bewertung der erhobenen Daten. Für eine möglichst hohe Objektivität wurden diese anhand verschiedener Systeme und Skalen beurteilt, welche in den folgenden Unterkapiteln dargestellt werden.

### 3.2.1 Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse

Vor der Beurteilung der Thromboembolieprophylaxe wurde zunächst die Vergleichbarkeit der Kohorten untereinander sowie die Häufigkeit der durchgeführten Präparatewechsel überprüft. Anschließend erfolgte eine intensive Betrachtung der Dauer der Antikoagulation. Diese wurde sowohl präparatespezifisch als auch präparateübergreifend analysiert. Die Tabellen 3.1 und 3.2 geben zunächst Aufschluss über die offiziellen Empfehlungen der relevanten Fachinformationen und der AWMF-Leitlinien.

**Tab. 3.1:** Zusammenfassende Darstellung der Empfehlungen zur Anwendungsdauer der oralen Präparate zur VTE-Prophylaxe sowie Angaben der entsprechenden Leitlinien zum Vergleich (10; 52; 63)

	Dabigatran (75 mg/110 mg)	Rivaroxaban (10 mg)	AWMF- Leitlinien
<b>Hüft-TEP</b>	Eingeleitet am OP-Tag, dann für <b>28 - 35 Tage</b> postoperativ	Behandlungsdauer von 5 Wochen <b>(= 35 Tage)</b>	Für <b>28 - 35 Tage</b> postoperativ
<b>Knie-TEP</b>	Eingeleitet am OP-Tag, dann für <b>10 Tage</b> postoperativ	Behandlungsdauer von 2 Wochen <b>(= 14 Tage)</b>	Für <b>11 - 14 Tage</b> postoperativ

**Tab. 3.2:** Zusammenfassende Darstellung der Empfehlungen zur Anwendungsdauer der für die AWB relevantesten parenteralen Präparate zur VTE-Prophylaxe (79; 80; 81; 82)

	Certoparin (3.000 I.E.)	Enoxaparin (40 mg)	Dalteparin (2.500 I.E./ 5.000 I.E.)
<b>Hüft-TEP und Knie-TEP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei chirurgischen Patienten postoperativ für <b>7 - 10 Tage</b></li> <li><b>*Seit 10/2011:</b> Bei Patienten mit perioperativ hohem thromboembolischem Risiko wird eine medikamentöse Prophylaxe für die Dauer von <b>28 - 35 Tagen</b> empfohlen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (insbes. wenn der Patient weitgehend immobilisiert ist)</li> <li>Dauer <b>im Mittel 7 bis 10 Tage</b> nach der Operation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bis zur vollen Mobilisation</li> <li>Dauer wird individuell vom Arzt festgelegt</li> <li>Die Anwendungsdauer beträgt <b>in der Regel 7 bis 10 Tage</b></li> <li>*Es liegen Erfahrungen mit einer Therapiedauer von bis zu fünf Wochen (nach Hüft-TEP) vor</li> </ul>

Bei der präparatebezogenen Beurteilung der verschiedenen Antikoagulantien wurden die niedermolekularen Heparine als Gruppe den beiden oral verfügbaren Antikoagulantien gegenübergestellt. Dies erfolgte unter zwei Annahmen:

- I. Die erst zwei Monate vor Rekrutierungsende (10/2011) eingefügte Empfehlung der Fachinformation von Mono-Embolex<sup>®</sup> (in Tab. 3.2 mit \* gekennzeichnet) hat einen vernachlässigbaren Einfluss
- II. Der Kommentar in der Fragmin<sup>®</sup> Fachinformation (in Tab. 3.2 mit \* gekennzeichnet) hat keinen bindenden Charakter

Mögliche Gründe für Abweichungen von den Empfehlungen der Fachinformation fanden bei der Einschätzung Berücksichtigung. Es ergaben sich in Summe zehn Kategorien für die Beurteilung der Therapiedauer anhand der entsprechenden Fachinformationen. Diese werden in Tabelle 3.3 zusammenfassend wiedergegeben.

**Tab. 3.3: Verwendete Beurteilungskriterien zur Entscheidung, ob die bei einem Patienten durchgeführte VTE-Prophylaxe entsprechend der jeweils dazugehörigen Fachinformation erfolgte**

Entspricht die durchgeführte VTE-Prophylaxe der jeweils dazugehörigen Fachinformation?		
Antwort	Kürzel	Begründung
<b>JA</b>	1.	Die Therapie erfolgte entsprechend der Fachinformation
	2.	Aus unbekanntem Grund
<b>NEIN, zu kurz</b>	3.	Begründbar durch das Auftreten einer UE/UAW bzw. erwünschte Pause
	4.	Ende der Therapie bei eindeutig dokumentierter voller Mobilisation
	5.	Wegen erfolgter Umstellung auf ein anderes Antikoagulanz
<b>NEIN, zu lang</b>	6.	Aus unbekanntem Grund
	7.	Begründbar durch das Auftreten einer UE/UAW/OP/Komplikation
	8.	Fortführung der Therapie bei eindeutiger Dokumentation einer noch nicht erreichten vollen Mobilisation
	9.	Verlängerung der Prophylaxe bei Patienten mit dauerhafter Antikoagulation
<b>unbekannt</b>	<b>leer</b>	Bei unbekannter Dauer

In vergleichbarer Art wurde die Gesamtdauer der Thromboseprophylaxe (präparateübergreifend) anhand der AWMF-Leitlinien eingeschätzt. Auch diese Beurteilung berücksichtigte bekannte klinische Einflussfaktoren. Die angewendeten Kriterien werden mit den dazugehörigen Kürzeln in Tabelle 3.4 dargestellt.

**Tab. 3.4: Verwendete Beurteilungskriterien zur Entscheidung, ob die bei einem Patienten durchgeführte VTE-Prophylaxe entsprechend der Leitlinien erfolgte**

Entspricht die durchgeführte VTE-Prophylaxe den aktuellen AWMF-Leitlinien?		
Antwort	Kürzel	Begründung
<b>JA</b>	1.	Die Therapie erfolgte entsprechend der Leitlinien
	2.	Aus unbekanntem Grund
<b>NEIN, zu kurz</b>	3.	Begründbar durch das Auftreten einer UE/UAW bzw. erwünschte Pause
	4.	Ende der Therapie bei eindeutig dokumentierter voller Mobilisation
	5.	Aus unbekanntem Grund
<b>NEIN, zu lang</b>	6.	Begründbar durch das Auftreten einer UE/UAW bzw. eine erfolgte erneute Operation (mit nachfolgender Verlängerung der Immobilisation)
	7.	Fortführung der Therapie bei eindeutiger Dokumentation einer noch nicht erreichten vollen Mobilisation
	8.	Verlängerung der Prophylaxe bei Patienten mit dauerhafter Antikoagulation
<b>unbekannt</b>	<b>9</b>	Die Dauer der VTE-Prophylaxe ist nicht beurteilbar, da Ende nicht bekannt

### 3.2.2 Unerwünschte Ereignisse

---

Alle gesammelten Daten eines Patientenfalles wurden nach dem Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) analysiert. Der Beobachtungsplan definiert ein UE wie folgt:

*„Unerwünschte Ereignisse sind alle im Rahmen der Anwendungsbeobachtung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektiven und objektiven Krankheits-symptome einschließlich pathologischer, klinisch relevanter Laborwertver-änderungen sowie interkurrente Erkrankungen und Unfälle unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit den beobachteten Arzneimitteln möglich ist. Als UE sind auch generell solche Ereignisse zu bezeichnen, die im Rahmen der AWB in medikationsfreien Vor- und Nachperioden auftreten.“*

Mehrere Vorkehrungen sicherten hierbei eine möglichst einheitliche Beurteilung der verschiedenen Patientenfälle. So wurde jedes unerwünschte Ereignis bei der ersten Registrierung definiert und erhielt einen Code zur Erleichterung der Zuordnung. Nach Möglichkeit erfolgte dies unter Berücksichtigung international anerkannter Beurteilungs-systeme. Alle im Studienverlauf verwendeten UE-Terms sind unter Angabe der dazugehörigen Definitionen in Anhang I aufgeführt. Die Sichtung der Daten wurde einheitlich für alle Patienten durch eine Apothekerin durchgeführt. Eine Verifizierung aller Einschätzungen erfolgte anschließend durch eine Fachärztin für Klinische Pharmakologie.

Entsprechend des Beobachtungsplanes wurde jedem Ereignis eine, den Definitionen der ICH-GCP-Richtlinien (International Conference on Harmonisation – Guideline for Good Clinical Practice) entsprechende, Intensität (*intensity, severity*) zugewiesen (83). Diese gibt den Einfluss des Ereignisses auf die Befindlichkeit des Patienten wieder und kann definitionsgemäß die nachfolgenden Werte annehmen:

- Leicht = Ereignis wird bemerkt, doch gut toleriert
- Mäßig = Ereignis beeinträchtigt tägliche normale Tätigkeiten
- Stark = Ereignis verhindert normale Tätigkeiten

### 3.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

---

Nach der abschließenden Beurteilung aller Patientenfälle hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse erfolgte die Einschätzung möglicher Kausalzusammenhänge mit den verabreichten Arzneimitteln. Hierbei fand das Kausalitätsassessment in Anlehnung an die Kriterien des WHO-UMC Systems (84) sowie unter Berücksichtigung der entsprechenden Anleitung (85) Anwendung. Demnach ergaben sich folgende mögliche Werte für einen Zusammenhang zwischen Ereignis und Medikament, wobei unwahrscheinliche und ausgeschlossene Ereignisse nicht in die Datenbank aufgenommen wurden:

- gesichert (*definite*) = Vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels. Das unerwünschte Ereignis kann nicht durch den klinischen Zustand des Patienten oder andere Medikamente erklärt werden. Bereits als Begleiterscheinung im Zusammenhang mit der Substanz bekannt oder zu erwarten. Rückgang bzw. Verschwinden nach Absetzen des Medikamentes (Auslassversuch) oder Verminderung der Dosis; Wiederauftreten der Symptome bei Reexposition.
- wahrscheinlich (*probable*) = Vernünftiger zeitlicher Zusammenhang. Unerwünschtes Ereignis, welches bereits als UE der Substanz beschrieben ist oder erwartet werden kann. Das unerwünschte Ereignis kann nicht ausreichend durch den klinischen Zustand des Patienten erklärt werden. Rückgang bzw. Verschwinden nach Absetzen des Medikamentes oder Verminderung der Dosis.
- möglich (*possible*) = Vernünftiger zeitlicher Zusammenhang. Unerwünschtes Ereignis ist bereits als UE der Substanz beschrieben oder kann erwartet werden. Das unerwünschte Ereignis kann auch durch den klinischen Zustand des Patienten oder eine andere Therapie erklärt werden.
- unwahrscheinlich, zweifelhaft (*unlikely*) = Es besteht kein ernstzunehmender Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels.
- ausgeschlossen, keine Beziehung (*not related*) = Es besteht keinerlei Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang mit dem eingenommenen Arzneimittel.

Als einheitliche Basis für die symptomatologische Beurteilung potentieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie die Frage, inwieweit diese bereits als bekannt vorausgesetzt werden können, wurden die jeweiligen Fachinformationen gewählt.

Durch ihre Funktion als offizielles Informationsinstrument für Fachkreise darf davon ausgegangen werden, dass sie zur Absicherung der Entscheidungen des Klinikpersonals herangezogen wurde. Daher erfolgte vorab ein Vergleich der im Studienzeitraum aktuellen Fachinformationen aller angewendeten Antikoagulantien. Für die verwendeten niedermolekularen Heparine (Mono-Embolex<sup>®</sup>, Clexane<sup>®</sup>, Fragmin<sup>®</sup>, Innohep<sup>®</sup>, Fraxiparin<sup>®</sup>) konnten, bezogen auf die angegebenen Nebenwirkungen, keine relevanten Unterschiede in den verschiedenen Versionen identifiziert werden. Bei den neu zugelassenen Arzneimitteln Pradaxa<sup>®</sup> und Xarelto<sup>®</sup> erfolgten deutlich häufiger Änderungen dieser Informationen für Fachkreise. Somit standen von Beginn der AWB bis zu ihrer Auswertung im Fall von Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) pro Wirkstärke (75 mg und 110 mg) jeweils sieben und bei Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) insgesamt sieben Versionen zur Verfügung. Die unterschiedlichen Fassungen enthielten im Bereich der angegebenen Nebenwirkungen keine Änderungen in Bezug auf die Nennung der für die AWB relevanten Ereignisse sondern lediglich bezogen auf die Häufigkeiten jener. Somit darf davon ausgegangen werden, dass den behandelnden Ärzten über die gesamte Dauer der Studie vergleichbare Hinweise auf mögliche unerwünschte Arzneimittelreaktionen zur Verfügung standen.

Konnte eine mögliche unerwünschte Wirkung eines Antikoagulanzes identifiziert werden, so erfolgte eine nähere Klassifizierung des Ereignisses. Dies beinhaltete zur Einschätzung des Schweregrades der UAW die Zuordnung eines UAW-Levels nach Hartwig et al. (86). Folgende Differenzierungen wurden vorgenommen:

- Level 1: Keine Veränderung der Behandlung mit verdächtigem Medikament
- Level 2: Unterbrechung, Abbruch oder andere Änderung der Behandlung mit verdächtigem Medikament notwendig, aber weder Antidot noch Krankenhausaufenthalt erforderlich
- Level 3: Level 2 und Antidot, andere spezifische Behandlung und/oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes notwendig
- Level 4: Level 3, bei dem die UAW Grund der Krankenhausaufnahme ist oder der Aufenthalt um mindestens einen Tag verlängert wird
- Level 5: Jede Level 4-UAW, die Intensivpflege notwendig macht
- Level 6: Dauerhafte Schädigung des Patienten
- Level 7: UAW, die direkt oder indirekt zum Tode des Patienten führt



Des Weiteren wurden der Ausgang des Ereignisses sowie der zu vermutende Bezug zum verdächtigten Arzneimittel festgehalten. Der Medikamentenbezug wurde hierbei in Form des UAW-Typs nach Edwards und Aronson wie folgt unterteilt (84):

- Typ A = *augmented* – UAW durch verstärkte Wirkung (dosisabhängig)
- Typ B = *bizarre* – konzentrationsunabhängige, unerwartete UAW
- Typ C = *chronic* – UAW erst nach chronischer Exposition (Langzeiteffekte)
- Typ D = *delayed* – verzögerte UAW
- Typ E = *end of use* – UAW durch Entzug
- Typ F = *failure* – UAW durch Verlust der Wirkung
- Typ nicht beurteilbar

Zusätzlich dazu wurde analysiert, ob die beobachtete UAW als schwerwiegend zu klassifizieren ist. Diese Einstufung erfolgte anhand der Kriterien der ICH-GCP-Leitlinien (87), welche ein serious adverse event (SAE) bzw. eine serious adverse drug reaction (serious ADR) als ein Ereignis definiert, welches:

- den Tod zur Folge hat
- lebensbedrohlich ist
- die Wiederaufnahme in das Krankenhaus erfordert oder den Krankenhausaufenthalt verlängert
- bleibende oder erhebliche Schäden zur Folge hat oder
- einen Geburtsdefekt bedingt

Eine UAW, welche mindestens einen der soeben genannten Aspekte erfüllte, wurde innerhalb von sieben Tagen nach Kenntnisnahme elektronisch (via Vigilance One™) an das BfArM gemeldet.

#### 3.2.4 Major bleeding

---

Bei der Behandlung eines Patienten mit Antikoagulantien stellen Blutungsereignisse einen wichtigen Sicherheitsaspekt dar. Aufgrund dieser Relevanz wurden innerhalb der Studie sogenannte schwerwiegende Blutungsereignisse (*major bleeding*) getrennt von den nicht-schwerwiegenden Blutungsereignissen beurteilt und ausgewertet. Zur Festlegung, ob ein Blutungsereignis als *major bleeding* (MB) einzuordnen war, orientierte man sich an den 2009 formulierten Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) zu *major bleeding* bei chirurgischen Patienten (88).

Diese gehen bei der Erfüllung einer der nachfolgenden Aspekte von einem schwerwiegenden Blutungsereignis aus:

- (1) tödliche Blutung
- (2) symptomatische Blutung in ein kritisches Organ (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, in ein nicht operiertes Gelenk, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom)
- (3) Blutung außerhalb des Operationsgebietes, die mit einem Hämoglobinabfall von  $\geq 1,24$  mmol/L verbunden ist oder zu einer Transfusion von  $\geq 2$  Einheiten Vollblut/Erythrozytenkonzentrat innerhalb von 24 - 48 Stunden führt
- (4) Blutung im Operationsgebiet, die eine Revisionsoperation (offen/arthroskopisch) erfordert, oder das Vorliegen eines Hämarthros (mit ausreichender Größe um die Rehabilitation oder die Wundheilung zu behindern, mit den Folgen der Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes oder einer tiefen Wundinfektion)
- (5) Blutung im Operationsgebiet, die unerwartet und verlängert ist und/oder ausreichend groß ist, um eine hämodynamische Instabilität zu verursachen (verbunden mit einem Hämoglobinabfall von  $\geq 1,24$  mmol/L oder durch die Blutung notwendige Transfusionen von  $\geq 2$  Einheiten Vollblut/Erythrozytenkonzentrat innerhalb von 24 Stunden)

### 3.2.5 Venöse thromboembolische Ereignisse

---

Aufgrund des nicht-interventionellen Charakters konnten im Rahmen der AWB ausschließlich symptomatische venöse thromboembolische Ereignisse bewertet werden. Es galten sowohl tiefe Venenthrombosen, als auch Lungenembolien als VTE. Die Einschätzung, ob ein solches Ereignis bei einem Patienten aufgetreten ist, erfolgte allein durch das behandelnde Personal. Es wurden keine Vorgaben zu den eingesetzten diagnostischen Verfahren oder nachfolgenden Therapien gemacht. Die Dokumentation eines reinen VTE-Verdachts war hingegen nicht ausreichend für die Wertung eines unerwünschten Ereignisses.

---

### 3.3 Datenbank

---

Zur Speicherung und Auswertung wurden die erhobenen Daten in eine Datenbank überführt. Aus Gründen des Datenschutzes fanden die Patientenfälle ausschließlich in pseudonymisierter Form Eingang in diese Datenbank. Die Konzeption erfolgte speziell für die betrachtete Anwendungsbeobachtung durch das Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universitätsmedizin Rostock. Zur Qualitätssicherung erfolgte eine doppelte Dateneingabe durch eine Apothekerin sowie eine medizinische Dokumentarin. Im Anschluss an die Eingabe durch beide Personen wurden die doppelten Datensätze verglichen und mit Hilfe von *queries* (Abfragen, Rückfragen) berichtigt. Erst bei Vorliegen aller Daten und finaler Bearbeitung der Rückfragen wurde die Datenbank geschlossen.

---

### 3.4 Auswertung der Daten

---

Die Beschreibung der gewonnenen Daten erfolgte zunächst anhand von Parametern der allgemeinen deskriptiven Statistik. Mittelwerte bzw. Durchschnittswerte gewisser Aspekte der Patientenpopulation wurden hierbei durch das arithmetische Mittel als Lagemaß der Verteilung dargestellt. Dies erfolgte in der Regel unter Angabe der dazugehörigen Standardabweichung, sowie der Spannweite der Einzelwerte, welche der näheren Einschätzung in Bezug auf das Streuungsverhalten der Einzelwerte dienen. Des Weiteren wurde die Berechnung prozentualer Verhältnisse von Merkmalen oder Ereignissen im Vergleich der einzelnen Kohorten durchgeführt.

Zur Einschätzung von Risikoverhältnissen und Risikofaktoren bediente man sich im Rahmen der Auswertung verschiedener Verfahren. So wurde – insbesondere für die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Bezug zum dreimonatigen Beobachtungszeitraum – die jeweilige Inzidenzrate (Anzahl beobachteter Ereignisse : Anzahl behandelter Patienten) bestimmt. Anhand dieser lässt sich einschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass eine zufällige Person der Gesamtpopulation bzw. der betrachteten Kohorte im Beobachtungszeitraum ein solches Ereignis erleidet. Je höher die resultierende Inzidenzrate (IR), desto höher ist die entsprechende Wahrscheinlichkeit für das UE. Ein direkter Vergleich des Risikos von zwei verschiedenen Kohorten für ein bestimmtes Ereignis fand hingegen auf Basis des relativen Risikos (RR) statt. Es bezeichnet die jeweilige Veränderung des Risikos unter Berücksichtigung eines Risikofaktors und errechnet sich entsprechend der nachfolgenden Formel (Formel S. 36) aus den Inzidenzraten der zu vergleichenden Gruppen (89). Der Aspekt der „Exposition“

bezieht sich hierbei in den vorliegenden Auswertungen auf jeweils eines der betrachteten Antikoagulantien. Je deutlicher das Resultat der Berechnung von dem Wert 1 abweicht, desto ausgeprägter ist der Unterschied zwischen den Vergleichsparteien bezüglich der Erkrankungswahrscheinlichkeit. Ein über 1 gelegenes RR deutet im Fall des betrachteten Ereignisses auf ein erhöhtes Risiko für die Patienten hin, welche dem Antikoagulant im Dividenden ausgesetzt waren. Das vergleichsweise geringere Risiko ergibt sich somit folgerichtig für die Patienten, welche in diesem Beispiel im Divisor aufgeführt sind.

$$\text{Relatives Risiko } RR = \frac{\frac{\text{Anzahl der erkrankten Exponierten}}{\text{Anzahl der Exponierten}}}{\frac{\text{Anzahl der erkrankten Nichtexponierten}}{\text{Anzahl der Nichtexponierten}}}$$

Die bisher genannten Verfahren können ausschließlich Ereignisraten beurteilen, berücksichtigen jedoch keine weiteren Aspekte der Studienpopulation. Daher wurde zur Überprüfung möglicher Einflussgrößen bezüglich des Auftretens einzelner Ereignisse auf logistische Regressionsverfahren zurückgegriffen. Diese Analysen erfolgten nicht für alle registrierten Terms, sondern lediglich für Ereignisse oder Ereignisgruppen von besonderem Interesse. In den zunächst durchgeführten univariaten Berechnungen wurde der Einfluss einzelner, potentieller Risikofaktoren in Bezug auf die entsprechenden Ereignisse untersucht. Insbesondere interessierte hier die Fragestellung, ob die Gabe eines bestimmten Antikoagulanzes im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen mit einer erhöhten Ereignisrate einhergeht. Die Aspekte müssen in diesen Analysen kategorial betrachtet werden, da in logistischen Regressionsmodellen keine Möglichkeit besteht stetige Faktoren als abhängige Variablen zu berücksichtigen (90). Es ergibt sich für je zwei Ausprägungen (Kategorien) eines Faktors ein sogenanntes Odds Ratio (OR = Chancenverhältnis). Je deutlicher das OR für die Patienten der einen Kategorie über dem Wert 1 liegt, umso ausgeprägter ist das Risiko bzw. die Chance zu erkranken gegenüber der Referenzkategorie. Liegt der Wert unter 1, so kann die jeweilige Ausprägung des Faktors im Sinne einer Risikoverminderung bezogen auf das betrachtete Ereignis gewertet werden. Bei dieser singulären Betrachtungsweise ergeben sich jedoch Probleme durch mögliche Auswirkungen weiterer Einflussfaktoren sog. *Confounder* (Störfaktoren). Insbesondere bei AWB ist die Problematik des *Confounding*s relevant, da bei der Patientenrekrutierung kein Einfluss auf die Verteilung der Basischarakteristika in den verschiedenen Kohorten genommen werden kann (91). Zur Einschätzung der gegenseitigen Beeinflussung betrachteter potentieller Risikofaktoren wurden adjustierte OR mittels multivariaten logistischen Regressionsanalysen ermittelt. Die Adjustierung stellt hierbei ein Verfahren dar, welches die Betrachtung einzelner

Faktoren unter Modellierung potentieller Störfaktoren erlaubt. Rechnerisch ergeben sich auf diesem Weg Populationen, welche bezogen auf den möglichen *Confounder* als einheitlich angesehen werden können (90). In die multivariaten Modelle wurden nicht nur eindeutig evidente Faktoren einbezogen ( $p\text{-Wert} \leq 0,05$ ), sondern bezüglich der Signifikanz erweiterte Einschlussgrenzen gesetzt ( $p\text{-Wert} < 0,20$ ). Als Resultate der Berechnungen ergeben sich adjustierte Odds Ratios, welche ansonsten analog zu den zuvor genannten nicht-adjustierten OR zu interpretieren sind.

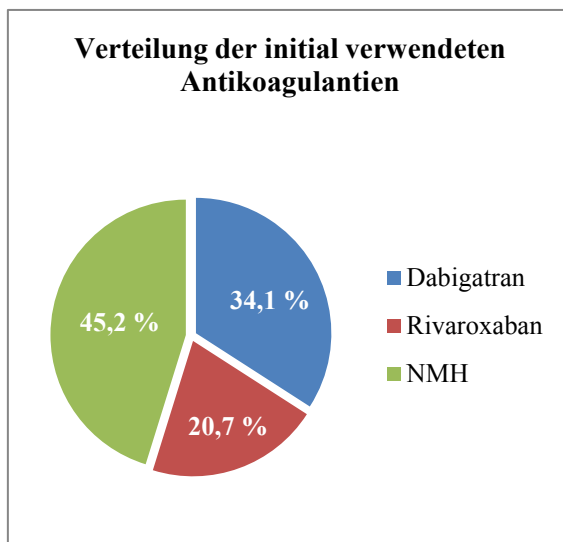
Zur Einschätzung der Aussagekraft, sowohl von OR als auch von adjustierten OR, erfolgt die Angabe des sogenannten p-Wertes sowie des dazugehörigen Konfidenzintervalls (KI). Ersterer gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit das errechnete Ergebnis richtig ist. Dies ist erforderlich, da es sich bei dem beobachteten Patientengut lediglich um eine Stichprobe der Grundgesamtheit handelt. Somit ergibt sich die Frage, ob nur diese Teilpopulation zufällig das angegebene Ergebnis erbrachte oder, ob jenes auf die Gesamtpopulation übertragbar ist. Der p-Wert wurde in den vorliegenden Betrachtungen auf Basis einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % berechnet. Bei den angegebenen Werten darf daher ab einem  $p\text{-Wert} \leq 0,05$  eine statistisch signifikante Schätzung der wahren Risikoverhältnisse angenommen werden. Das KI hingegen definiert den Vertrauensbereich um das berechnete Ergebnis. Für die beschriebenen Analysen wurde eine Wahrscheinlichkeit von 95 % gewählt. Somit beinhaltet das für die jeweiligen geschätzten OR (adjustiert und nicht-adjustiert) angegebene Intervall mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % den wahren Wert. Je breiter die angegebene Spanne ist, desto unwahrscheinlicher ist eine korrekte Schätzung des Parameters. Ein kleines Intervall hingegen deutet auf eine genauere Schätzung des Risikos hin. Beinhaltet das angegebene Konfidenzintervall eines OR den Wert 1 nicht, so kann von einem statistisch signifikanten Ergebnis ausgegangen werden (89). Sehr ausgeprägt beeinflusst wird das KI durch Anzahl und Streubreite der eingeschlossenen Werte. Je weniger Werte in die Berechnung eingehen und je uneinheitlicher diese sind, desto größer und somit unzuverlässiger wird der resultierende Vertrauensbereich. Es ist abschließend darauf hinzuweisen, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis nicht zwangsläufig mit einer klinischen Relevanz einhergeht (92). Entsprechende Abwägungen erfolgen bei der Diskussion der jeweiligen Resultate. Alle Berechnungen wurden mit der Statistiksoftware SPSS<sup>®</sup> Statistics (Version 15) für Microsoft<sup>™</sup> Windows<sup>®</sup> durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

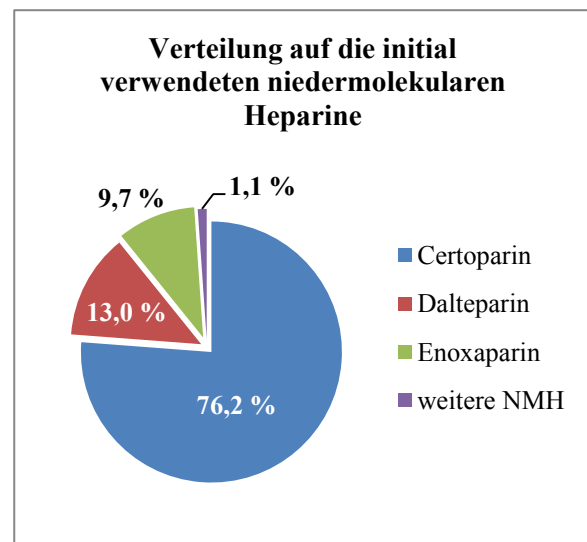
Im genannten Zeitraum wurden gesammelt über beide Kliniken 1.120 Patienten kontaktiert. 613 Patienten (54,7 %) willigten hiervon insgesamt ein, an der Anwendungsbeobachtung teilzunehmen. Im Folgenden wird diese Population zunächst hinsichtlich der durchgeführten Thromboembolieprophylaxe (s. Kapitel 4.1) charakterisiert, da diese für die nachfolgenden Auswertungen die Zuordnung zu den Kohorten bestimmt. Anschließend werden die Patienten der einzelnen Kohorten in Hinblick auf verschiedene Aspekte näher beschrieben (s. Kapitel 4.2).

### 4.1 Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse

Alle Patienten (n = 613, 100 %) erhielten im Verlauf eine medikamentöse Thromboseprophylaxe. Die Abbildungen 4.1 und 4.2 geben die Verteilung auf die verschiedenen Optionen zur Thromboembolieprophylaxe wieder.



**Abb. 4.1:** Relative Häufigkeit der initial verwendeten Antikoagulantien zur Thromboembolieprophylaxe (NMH = niedermolekulare Heparine) (n = 613 Patienten)



**Abb. 4.2:** Relative Verteilung auf die initial verwendeten niedermolekularen Heparine (weitere NMH = selten verwendete Arzneistoffe: Nadroparin und Tinzaparin) (n = 277 NMH-Patienten)

Den Darstellungen entsprechend wurde bei einem Anteil von 54,8 % der Patienten (336 Fälle) initial ein oral verfügbares Antikoagulant (Pradaxa® [Dabigatran], Xarelto® [Rivaroxaban]) zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse eingesetzt. Hierbei wurde Dabigatran mit 34,1 % der Patienten (209 Fälle) häufiger als Rivaroxaban (20,7 %; 127 Fälle) eingesetzt. Die verbliebenen 45,2 % (277 Fälle) erhielten eines der alternativ

verfügbaren parenteralen Antikoagulantien, bei welchen es sich um verschiedene niedermolekulare Heparine handelte. Die Verteilung dieser Patienten auf die einzelnen Fertigarzneimittel aus der Gruppe der NMH fällt mit 76,2 % (211 Patienten) deutlich zu Gunsten des Präparates Mono-Embolex<sup>®</sup> aus. Mit großem Abstand folgen in der Anwendungshäufigkeit die Präparate Fragmin<sup>®</sup> (13,0 %; 36 Patienten) und Clexane<sup>®</sup> (9,7 %; 27 Patienten). Unter dem Ausdruck „weitere NMH“ werden die in insgesamt lediglich drei Fällen (1,1 %) initial verwendeten Fertigarzneimittel Innohep<sup>®</sup> und Fraxiparin<sup>®</sup> zusammengefasst. Aufgrund der deutlichen Vorherrschaft von Mono-Embolex<sup>®</sup> wird zu Gunsten einer erhöhten Übersichtlichkeit nachfolgend auf die Differenzierung der unterschiedlichen Präparate verzichtet. Es erfolgt somit die gesammelte Darstellung der parenteral zu applizierenden Antikoagulantien unter dem Überbegriff „NMH“.

#### 4.1.1 Wechsel zwischen Antikoagulantien

Begründet durch das nicht-interventionelle Studiendesign konnten Wechsel zwischen den Antikoagulantien im Verlauf nicht ausgeschlossen werden. Die Wechselhäufigkeiten werden in Tabelle 4.1 dargestellt. Es zeigt sich, dass bei 70,5 % der Patienten (432 Fälle) das initial verordnete Präparat über die gesamte Dauer der VTE-Prophylaxe beibehalten wurde. Bei 25,6 % der Patienten (157 Fälle) erfolgte hingegen ein einmaliger Wechsel des Arzneimittels und bei 2,9 % (18 Patienten) wurde ein solcher zweimalig durchgeführt. Nur 1,0 % der Patienten (6 Fälle) wies häufigere Änderungen des Prophylaktikums im Beobachtungszeitraum auf. Wie aus der Aufstellung ebenfalls hervorgeht, ist die Verteilung der Wechselhäufigkeiten bezogen auf die Lokalisation des operativen Eingriffs als weitestgehend vergleichbar anzusehen.

**Tab. 4.1:** Anzahl der im Beobachtungszeitraum (drei Monate) aufeinanderfolgend verwendeten unterschiedlichen Antikoagulantien (AK) pro Patient (Anzahl [%])

Anzahl der im Beobachtungszeitraum verwendeten Antikoagulantien pro Patient			
Anzahl der Antikoagulantien	Gesamtpopulation	Hüft-TEP	Knie-TEP
1	432 [70,5]	279 [69,9]	153 [71,5]
2	157 [25,6]	104 [26,1]	53 [24,8]
3	18 [2,9]	11 [2,8]	7 [3,3]
4	6 [1,0]	5 [1,3]	1 [0,5]
<b>Gesamt</b>	613 [100]	399 [100]	214 [100]

Graphik 4.3 stellt die Menge verschiedener Antikoagulantien pro Patient zur Veranschaulichung graphisch dar. Für die 181 Patienten (29,5 %) mit mindestens einmaligem Wechsel des Antikoagulanzes sollen nachfolgend differenziertere Betrachtungen erfolgen.

Durch die zum Teil mehrmaligen Änderungen des Prophylaktikums ergeben sich für diese Analyse insgesamt 211 durchgeführte Wechsel zwischen verschiedenen Präparaten. Unterscheidet man die erfolgten Wechsel in Bezug auf den Applikationsweg (oral vs. parenteral), ergibt sich folgende Verteilung (Abb. 4.4).

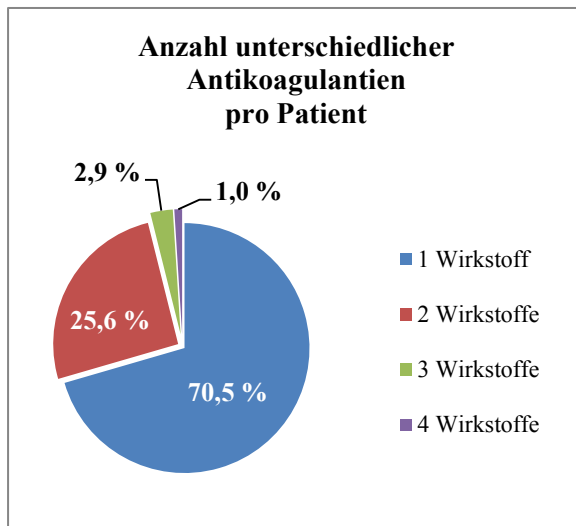


Abb. 4.3: Anzahl unterschiedlicher Antikoagulantien pro Patient im Beobachtungszeitraum von drei Monaten (%)

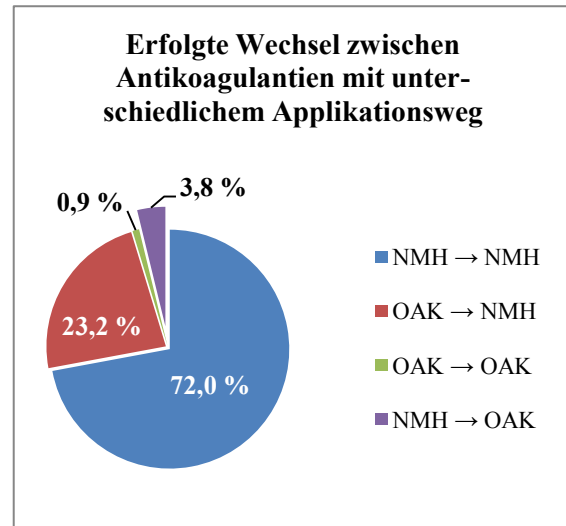


Abb. 4.4: Erfolgte Wechsel zwischen Antikoagulantien mit unterschiedlichem Applikationsweg (NMH = niedermolekulare Heparine [s. c.], OAK = orale Antikoagulantien [p. o.] (%)

Es zeigt sich, dass die Majorität der Wechsel (72,0 %; n = 152) innerhalb der Gruppe der niedermolekularen Heparine erfolgt ist. Bei weiteren 23,2 % (n = 49) wurde ein Wechsel von einem der neuen oralen Antikoagulantien (OAK) auf ein NMH vorgenommen. Mit einem Anteil von 0,9 % (OAK → OAK: 2 Fälle) und 3,8 % (NMH → OAK: 8 Fälle) betrafen die seltensten Änderungen in der VTE-Prophylaxe einen Wechsel von einem NMH auf ein OAK bzw. einen Wechsel innerhalb der neuen oral verfügbaren Wirkstoffe.

#### 4.1.2 Dauer der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse

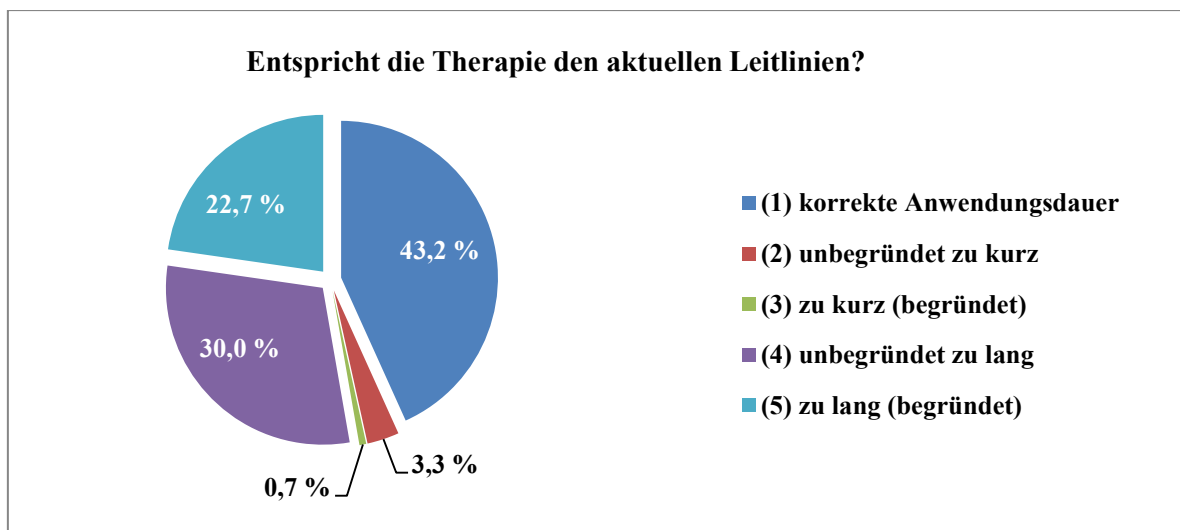
Über alle teilnehmenden Patienten gemittelt ergab sich in der Studienpopulation eine durchschnittliche Prophylaxedauer von 33 Tagen. Patienten mit Operationen im Bereich des Hüftgelenks haben mit im Mittel 34 Tagen ( $33,9 \pm 12,0$  Tage) eine um zwei Tage längere VTE-Prophylaxe erhalten, als Patienten nach einem Eingriff am Kniegelenk ( $31,9 \pm 8,39$  Tage). Die genauen Verhältnisse werden anhand zweier Maßstäbe näher betrachtet und differenziert dargestellt.



## Überprüfung der Anwendungsdauer anhand der AWMF-Leitlinien

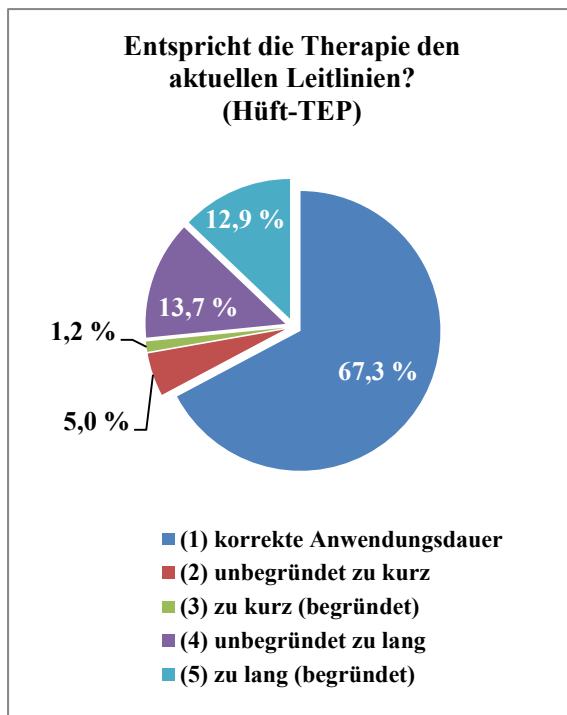
Zunächst wurde bei der Studienpopulation überprüft, ob die Dauer der VTE-Prophylaxe den Leitlinien zu dieser Thematik entsprach. Im Methodenkapitel sind die angewendeten Beurteilungskriterien zu dieser Betrachtung hinterlegt (Tab. 3.1 S. 28 und Tab. 3.4 S. 29). Die Daten von 10,9 % der Patienten (67 Fälle) waren bezogen auf diesen Aspekt nicht ausreichend aussagekräftig. Jene konnten in den folgenden Auswertungen daher keine Berücksichtigung finden.

Die Betrachtung der genannten Kriterien erfolgte mit Fokus auf die Fälle, bei welchen ohne ersichtliche Begründung von den Empfehlungen abgewichen wurde. Daher wird auf die detaillierte Ausweisung der verschiedenen Kategorien begründeter Abweichungen verzichtet. Diese Aspekte werden hier gesammelt dargestellt als „(3) zu kurz (begründet)“ und „(5) zu lang (begründet)“. Abbildung 4.5 gibt die Verteilung auf die unter diesen Voraussetzungen resultierenden fünf Kategorien wieder. Eine korrekte Umsetzung der Leitlinien wurde in 43,2 % der beurteilbaren Fälle beobachtet. In 3,3 % der Fälle konnte hingegen eine unbegründete Verkürzung der Prophylaxedauer registriert werden, eine Verlängerung ohne Grund in 30,0 %. Der begründete Anteil beider Fraktionen war jeweils geringer. So wurde eine Verkürzung der Prophylaxe unter Angabe eines Grundes nur in 0,7 % der Fälle durchgeführt. Die verbliebenen 22,7 % der beurteilbaren Patienten erhielten, bezogen auf die Empfehlungen der AWMF-Leitlinien, eine begründet verlängerte Prophylaxe.

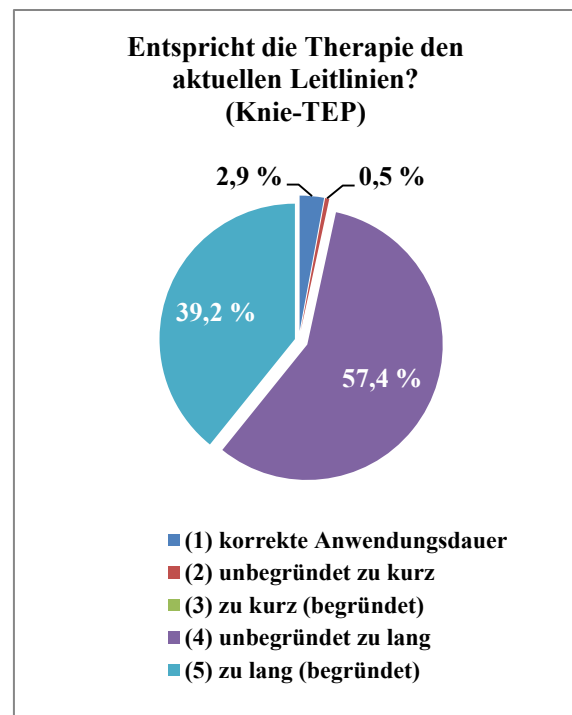


**Abb. 4.5:** Relative Verteilung der Patienten (n = 546 bei 67 unb.) auf die entsprechenden Kriterien der Beurteilung Prophylaxedauer anhand der Leitlinien (Kriterien s. Tab. 3.4; S. 29)

Stratifiziert nach der Lokalisation des operativen Eingriffes ergaben sich deutliche Unterschiede in den Verteilungen. Diese werden in Abbildung 4.6 und 4.7 dargestellt.



**Abb. 4.6:** Rel. Verteilung der Hüft-TEP-Patienten auf die entsprechenden Kriterien der Beurteilung der Prophylaxedauer nach Leitlinien (n = 342 bei 57 unb.)



**Abb. 4.7:** Relative Verteilung der Knie-TEP-Patienten auf die entsprechenden Kriterien der Beurteilung der Prophylaxedauer nach Leitlinien (n = 204 bei 10 unb.)

Eine korrekte Anwendungsdauer konnte bei Patienten nach Hüft-TEP in 67,3 % der Fälle, bei Patienten mit Eingriff im Bereich eines Kniegelenkes jedoch nur in 2,9 % beobachtet werden. Die Anteile der Probanden mit zu kurzer VTE-Prophylaxe waren in beiden Subpopulationen vergleichsweise klein. Im Fall der Kniepatienten wurde lediglich einmalig eine unbegründet verkürzte Prophylaxe (0,5 %) registriert und keine Person erhielt eine verkürzte mit Begründung. Bei den Hüftgelenkspatienten ist der Prozentsatz der unbegründet zu kurzen Anwendungsdauern demgegenüber zwar um das 10fache erhöht (5,0 %; 17 Fälle), ist jedoch insgesamt weiterhin als gering anzusehen. Ebenso verhält es sich bei den zu kurzen Behandlungen unter dokumentierter Begründung, deren Anteil mit 1,2 % (4 Patienten) in dieser Subgruppe ebenfalls klein ist. Die verbliebenen Patienten verteilen sich auf die beiden Kategorien der verlängerten Anwendungsdauer. Bei den Patienten nach Knie-TEP ergeben die Unterarten der Verlängerung somit 96,6 % der behandelten Personen. Der größere Teil hiervon betrifft die Patienten mit unbegründet verlängerter Prophylaxe (57,4 % der Patienten nach Knie-TEP). Bezogen auf die Hüftgelenkspatienten ist der unbegründet verlängerte Anteil ebenfalls größer als der begründete, jedoch mit lediglich 13,7 % in dieser Subpopulation deutlich geringer. Es verbleiben 12,9 % der Patienten, bei welchen im Rahmen einer Operation am Hüftgelenk eine verlängerte VTE-Prophylaxe unter Angabe eines Grundes festgestellt werden konnte.

## Überprüfung der Anwendungsdauer anhand der entsprechenden Fachinformationen

Auf der zweiten Vergleichsebene wurde anhand der jeweiligen Fachinformationen eine präparatebezogene Auswertung der Anwendungsdauer durchgeführt. Analog zu den Auswertungen auf Basis der Leitlinien wird im Folgenden auf die detaillierte Darstellung der Fälle mit Abweichung bei dokumentierter Begründung verzichtet. Eine vollständige Wiedergabe aller Beurteilungskriterien mit den entsprechenden Häufigkeiten in den unterschiedlichen Kohorten erfolgt für beide Lokalisationen in tabellarischer Form in Anhang II (a und b). Untersucht wurden an dieser Stelle die initial angesetzten Arzneimittel. 34 der 613 Patienten (5,5 %) konnten in den folgenden Betrachtungen keine Berücksichtigung finden, da die genaue Anwendungsdauer des eingangs angesetzten Antikoagulanzes nicht festgestellt werden konnte. Es ergibt sich somit eine Anzahl von 579 betrachteten Patienten, bestehend aus 369 Personen nach chirurgischer Intervention an der Hüfte und 210 Personen mit vorhergegangenen Operationen am Knie.

Gelenkunabhängig konnte in der Gesamtpopulation bei nur 19,0 % der bewertbaren Patienten (110 Fälle) eine korrekte Anwendungsdauer beobachtet werden. Eine zu lange Prophylaxe erfolgte bei 66,7 % dieser Population (386 Patienten). Von den Patienten mit zu langer Prophylaxe entfielen 42,7 % (165 Fälle) auf Therapieverlängerungen ohne ersichtliche Begründung. Die verbliebenen 14,3 % dieser Population (83 Fälle) erhielten hingegen eine verkürzte Prophylaxe, welche bei 36 Patienten hiervon unbegründet erfolgte. Die nachfolgenden Graphiken stellen aufgeteilt nach der Lokalisation des operativen Eingriffes die Verteilungen auf die Kriterien dar (Abb. 4.8 und 4.9).

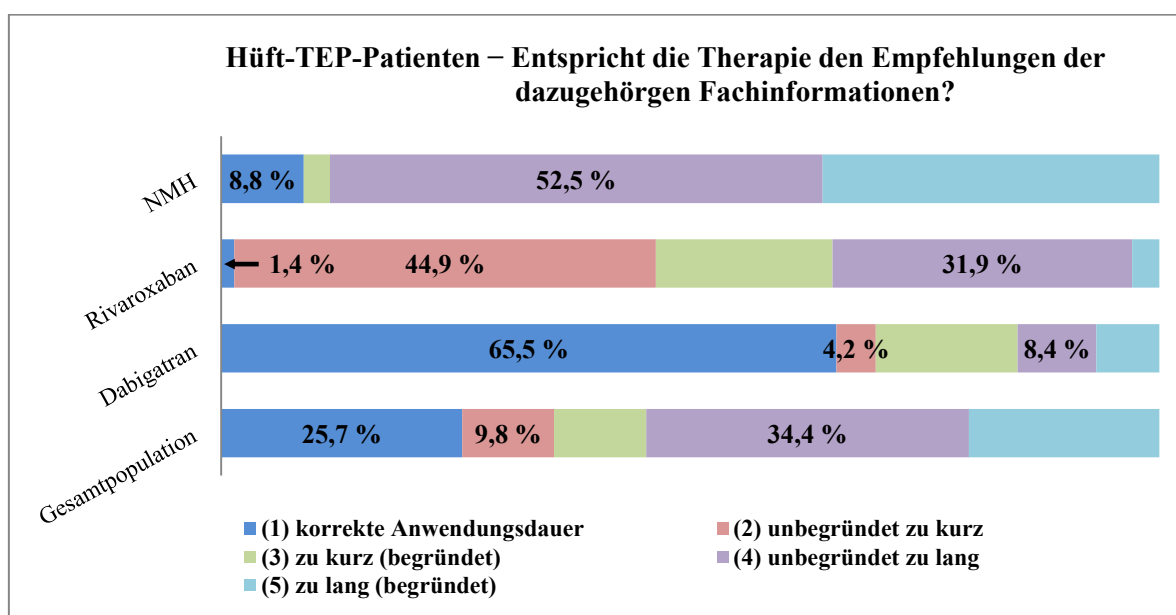
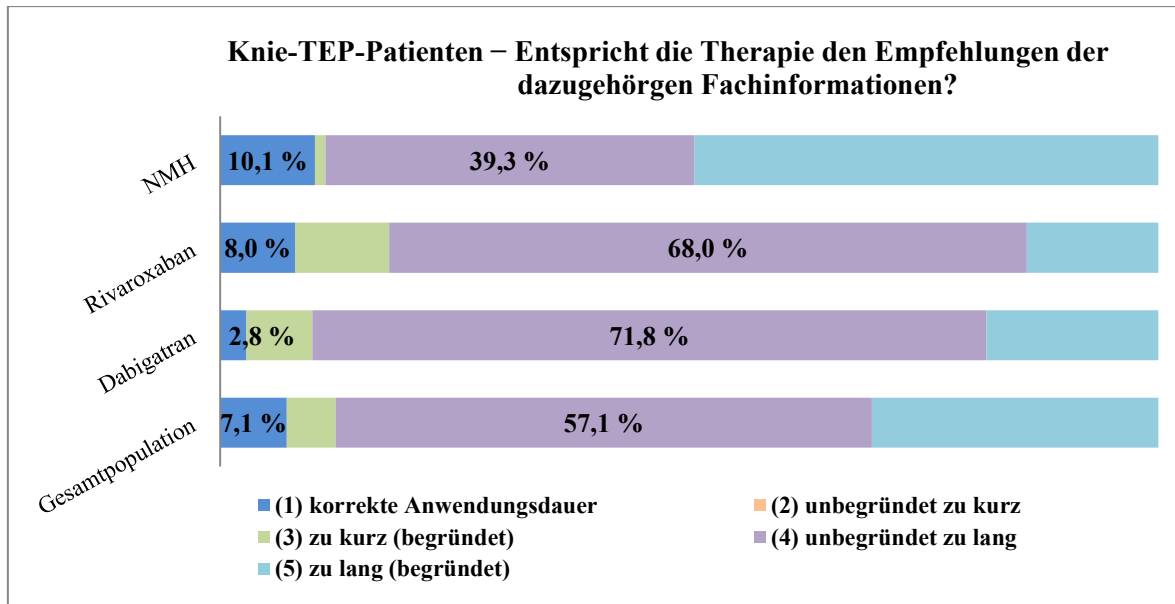


Abb. 4.8: Relative Verteilung der Hüft-TEP-Patienten (n = 369 bei 30 unb.) auf die entsprechenden Beurteilungskriterien der Prophylaxedauer anhand der dazugehörigen Fachinformationen im Vergleich zur Gesamtpopulation der Hüft-TEP-Patienten (Kriterien s. Tab. 3.3; S. 29)

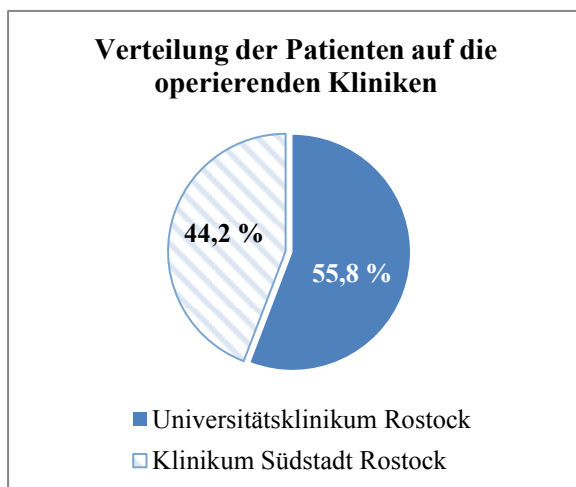


**Abb. 4.9:** Relative Verteilung der Knie-TEP-Patienten (n = 210 bei 4 unb.) auf die entsprechenden Beurteilungskriterien der Prophylaxedauer anhand der dazugehörigen Fachinformationen im Vergleich zur Gesamtpopulation der Knie-TEP-Patienten (Kriterien s. Tab. 3.3; S. 29)

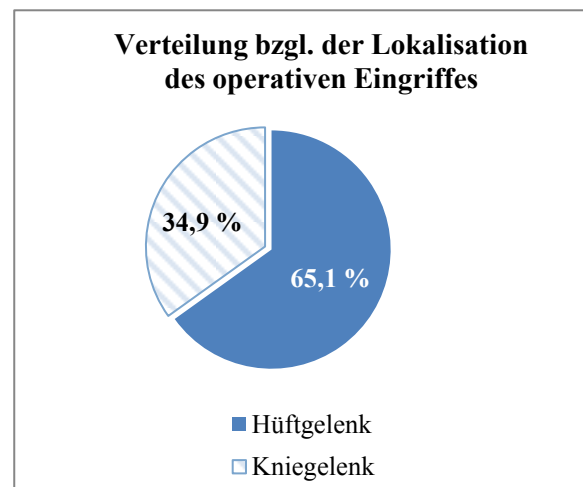
Bei Betrachtung der Diagramme werden deutliche Diskrepanzen im Vergleich der Operationsorte offenkundig. So kann bei 9,8 % der Patienten nach Hüft-TEP eine unbegründet verkürzte Prophylaxe beobachtet werden. Die Verteilung auf die einzelnen Präparate ist hierbei sehr unterschiedlich (NMH 0 %; Rivaroxaban 44,9 %; Dabigatran 4,2 %). Im Fall der Patienten nach Kniegelenkersatz ist die genannte Kategorie gänzlich fehlend. Ebenfalls zeigen sich starke Variationen bezogen auf die Menge korrekter Anwendungen. Nach einem Eingriff am Knie ist dieser Anteil über alle Kohorten eher gering ausgeprägt (NMH 10,1 %; Rivaroxaban 8,0 %; Dabigatran 2,8 %). Deutlichere Schwankungen in Abhängigkeit des verwendeten Präparates ergeben sich hier bei den Patienten nach Hüftgelenkoperationen. Mit einem Anteil von 65,5 % waren korrekte Anwendungen am häufigsten unter Verwendung von Dabigatran zu beobachten (NMH 8,8 %; Rivaroxaban 1,4 %). Aus diesen Unterschieden resultierend ergibt sich auch bei den unbegründet zu langen Anwendungen der verschiedenen Antikoagulantien kein einheitliches Bild. Dieses ist insbesondere bei den Hüft-TEP-Patienten sehr ausgeprägt (NMH 52,5 %; Rivaroxaban 31,9 %; Dabigatran 8,4 %). Bei den Knie-TEP-Patienten hingegen war die Spanne zwischen den Kohorten etwas geringer, insgesamt konnte jedoch deutlich häufiger eine Verlängerung der Anwendung beobachtet werden (NMH 39,3 %; Rivaroxaban 68,0 %; Dabigatran 71,8 %).

## 4.2 Charakterisierung der Studienpopulation

Im diesem Unterkapitel erfolgt unter verschiedenen Gesichtspunkten die nähere Beschreibung der Studienpopulation. Bei 55,8 % des Kollektivs (342 Fälle) handelte es sich um Patienten des Universitätsklinikums Rostock. Die weiteren 271 Patienten (44,2 %) wurden im Klinikum Südstadt Rostock behandelt. Beide Institutionen führten im Beobachtungszeitraum häufiger Prozeduren an der Hüfte als am Knie durch. Bezogen auf die Lokalisation des operativen Eingriffs ergab sich in der gesamten Studienpopulation somit ein Verhältnis der Prozeduren von etwa 2:1 (65,1 % Hüft-TEP vs. 34,9 % Knie-TEP). Die Abbildungen 4.10 und 4.11 verdeutlichen die genannten Aspekte.



**Abb. 4.10:** Relative Verteilung der behandelten Patienten auf die operativ tätigen Krankenhäuser (%)



**Abb. 4.11:** Relative Verteilung der erfolgten Prozeduren in Bezug auf die durch Prothesen ersetzten Gelenke (%)

Während der Studie mussten insgesamt zwei Todesfälle zur Kenntnis genommen werden, welche von den behandelnden Ärzten nicht in Verbindung mit der Studienmedikation gebracht wurden. Ein weiterer Todesfall ereignete sich innerhalb von sechs Tagen nach Ende des individuellen Beobachtungszeitraumes. Zur Vollständigkeit werden die Eckdaten aller drei Fälle tabellarisch in Anhang III wiedergegeben. Nachfolgend werden relevante Aspekte der Studienpopulation im Einzelnen dargestellt.

### 4.2.1 Demographische Aspekte

Das betrachtete Kollektiv bestand zu 59,5 % (365 Patienten) aus weiblichen Patienten und wies ein durchschnittliches Lebensalter von  $67,3 \pm 9,96$  Jahren auf. Die Altersverteilung in der Gesamtpopulation wird in Abbildung 4.12 dargestellt. Hier zeigt sich eine deutliche Häufung von Patienten in der zweiten Lebenshälfte mit einer verminderten Präsenz jüngerer Personen (< 55 Lebensjahre).

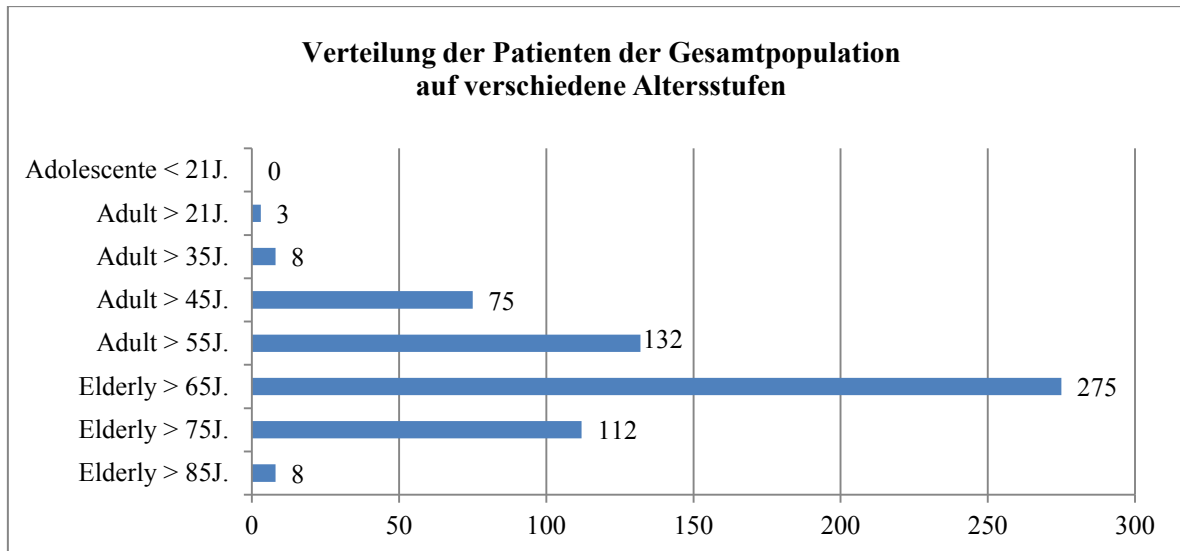


Abb. 4.12: Altersverteilung in der Gesamtpopulation (Anzahl der Patienten pro Altersstufe)

Für das Durchschnittsalter ergaben sich leichte geschlechtsbezogene Unterschiede. So konnte bei den männlichen Patienten ein Mittelwert von 66 Jahren ( $\pm 10,4$  Jahre, Spanne: 24 - 85 Jahre) beobachtet werden. Die weiblichen Patienten hingegen waren mit etwa 68 Jahren ( $68,1 \pm 9,55$  Jahre, Spanne: 34 - 90 Jahren) durchschnittlich 2 Jahre älter.

Tabelle 4.2 gibt nachfolgend das mittlere Alter sowie die Geschlechterverteilung stratifiziert nach den Gruppen der verwendeten Antikoagulantien wieder.

Tab. 4.2: Alter und Geschlecht stratifiziert nach den initial verwendeten Antikoagulantien  
Angaben: n= Patientenzahl in der Gruppe, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max)  
OAK = orale Antikoagulantien, NMH = niedermolekulare Heparine

Antikoagulanz	Alter in Jahren Mittelwert $\pm$ SD	Geschlecht	
		männlich [%]	weiblich [%]
<b>Patienten insgesamt</b> (n = 613)	67,3 $\pm$ 9,96 (24 - 90)	248 [40,5]	365 [59,5]
<b>OAK insgesamt</b> (n = 336)	66,6 $\pm$ 9,61 (24 - 90)	126 [37,5]	210 [62,5]
<b>Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>)</b> (n = 209)	65,7 $\pm$ 9,89 (24 - 90)	78 [37,3]	131 [62,7]
<b>Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>)</b> (n = 127)	68,0 $\pm$ 8,96 (45 - 87)	48 [37,8]	79 [62,2]
<b>NMH insgesamt</b> (n = 277)	68,1 $\pm$ 10,30 (34 - 89)	122 [44,0]	155 [56,0]

Anhand der Tabelle wird offenkundig, dass die mit Dabigatran behandelten Patienten im Mittel etwas jünger waren ( $65,7 \pm 9,89$  Jahre) als die Patienten, welche Rivaroxaban ( $68,0 \pm 8,96$  Jahre) oder ein niedermolekulares Heparin ( $68,1 \pm 10,3$  Jahre) erhalten haben. In dieser Gruppe ist sowohl der mit 24 Jahren jüngste Patient der Studienpopulation zu finden, als auch der mit 90 Jahren älteste Patient. Bei den parenteralen Antikoagulantien

zeigt sich mit 56,0 % ein gegenüber der Gesamtpopulation sowie im Vergleich zu den anderen Kohorten (Dabigatran: 62,7 %; Rivaroxaban: 62,2 %) verringerter weiblicher Anteil. Stratifiziert nach der Lokalisation der erfolgten Prozeduren konnte ebenfalls keine Gleichmäßigkeit bezüglich der Geschlechterverteilung beobachtet werden. So zeigen die Abbildungen 4.13 und 4.14, dass der weibliche Anteil bei Eingriffen am Kniegelenk mit 67,3 % (144 Patienten von 214 Patienten) über den 59,5 % in der Gesamtpopulation lag. Bei den Patienten mit erfolgten Hüftgelenkoperationen ist demnach der Anteil von Patienten weiblichen Geschlechts gegenüber dem Gesamtanteil auf 55,4 % reduziert (221 Patienten von 399 Patienten).

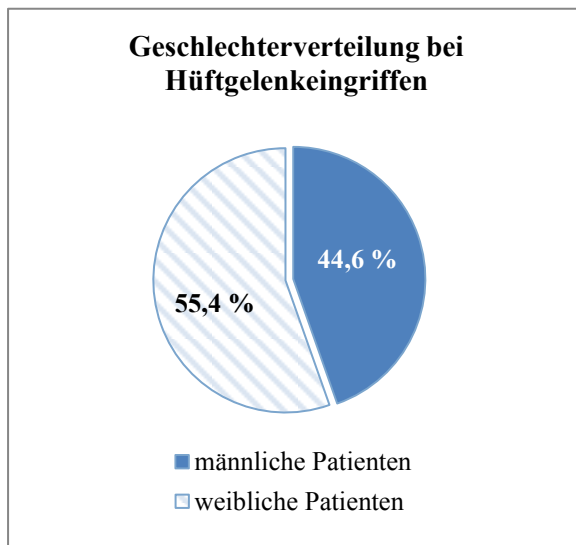


Abb. 4.13: Prozentuale Geschlechterverteilung bei Hüftgelenkeingriffen (n = 399)

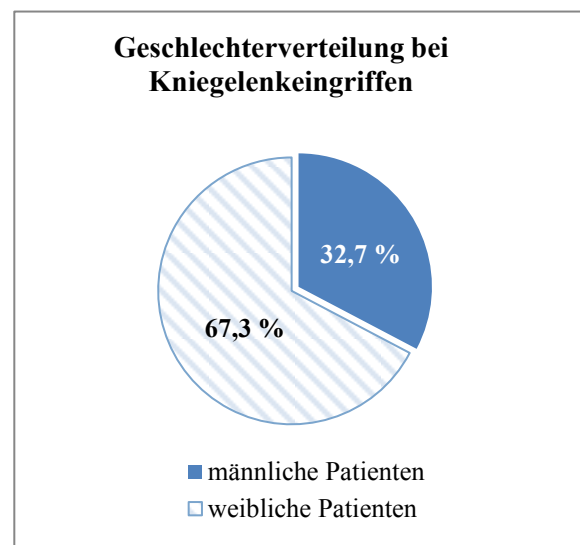


Abb. 4.14: Prozentuale Geschlechterverteilung bei Kniegelenkeingriffen (n = 214)

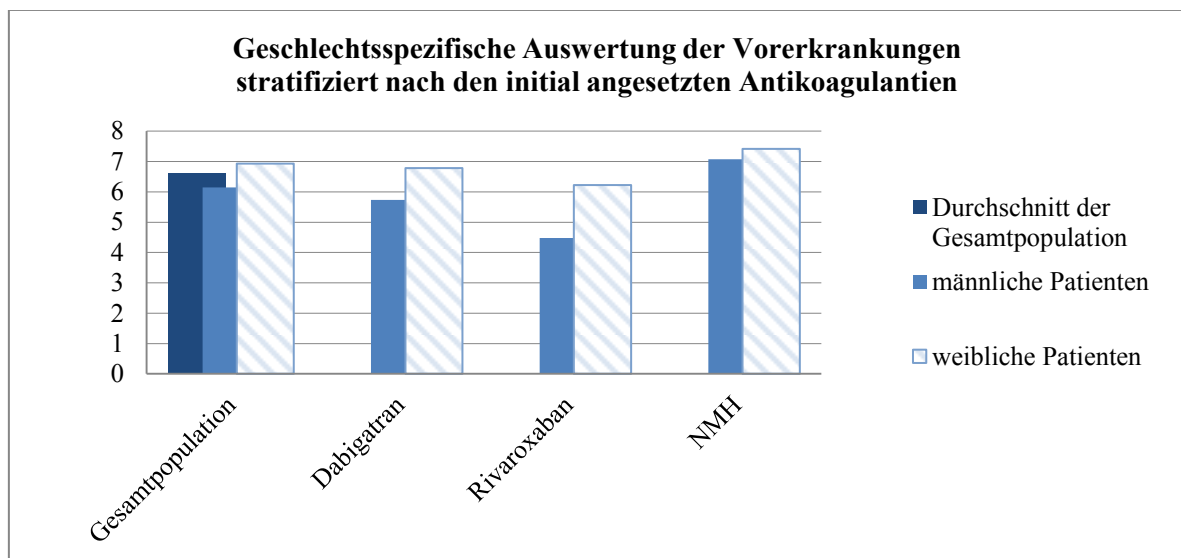
#### 4.2.2 Registrierte Vorerkrankungen in der Patientenpopulation

Bei den in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossenen Patienten wurden im Mittel 6,61 Vorerkrankungen ( $\pm 3,52$  [0 - 22]) pro Patient dokumentiert. Der Spanne entsprechend wiesen die einzelnen Patienten zwischen 0 - 22 Vorerkrankungen auf. Es zeichnete sich hier bei Personen mit einem Eingriff am Kniegelenk ( $7,09 \pm 3,36$  [1 - 22]), im Vergleich zu jenen mit Hüftgelenkoperationen ( $6,35 \pm 3,58$  [0 - 19]) ein geringfügiger Trend zu einer erhöhten Krankheitslast ab. Patienten weiblichen Geschlechts gaben gelenkunabhängig mehr Vordiagnosen an als die männlichen Patienten. Insgesamt ist die Anzahl der registrierten Vorerkrankungen in den verschiedenen Kohorten des beobachteten Patientengutes als vergleichbar anzusehen und wird zusammenfassend in Tab. 4.3 wiedergegeben.

**Tab. 4.3:** Anzahl dokumentierter Vorerkrankungen insgesamt, sowie stratifiziert nach den operierten Gelenken (Angaben: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, [Min - Max], n = Patientenzahl in der Gruppe)

Anzahl Vorerkrankungen (geschlechtsunabhängig)		Geschlecht	Anzahl Vorerkrankungen
<b>Gesamtpopulation</b>	6,61 $\pm$ 3,52 [0 - 22]	männlich	6,15 $\pm$ 3,43 [0 - 19] (n = 248)
		weiblich	6,93 $\pm$ 3,55 [0 - 22] (n = 365)
<b>Patienten mit Hüftgelenkersatz</b>	6,35 $\pm$ 3,58 [0 - 19]	männlich	6,06 $\pm$ 3,60 [0 - 19] (n = 178)
		weiblich	6,59 $\pm$ 3,55 [0 - 18] (n = 221)
<b>Patienten mit Kniegelenkersatz</b>	7,09 $\pm$ 3,36 [1 - 22]	männlich	6,37 $\pm$ 2,97 [1 - 14] (n = 70)
		weiblich	7,44 $\pm$ 3,49 [1 - 22] (n = 144)

Zudem wurde die Anzahl der Vorerkrankungen stratifiziert nach den verschiedenen Antikoagulantien analysiert. Abbildung 4.15 stellt die Mittelwerte dieser Auswertung im Vergleich zur Gesamtpopulation graphisch dar.



**Abb. 4.15:** Geschlechtsspezifische Auswertung der Vorerkrankungen (Anzahl) stratifiziert nach den initial angesetzten Antikoagulantien (auf der Ordinate ist die Anzahl der Vorerkrankungen angetragen)

Auch hier wird ersichtlich, dass bei den weiblichen Patienten konstant über alle Kohorten mehr Vorerkrankungen dokumentiert wurden. Ebenfalls deutlich zeigt sich, dass Personen, die mit NMH behandelt wurden, eine im Vergleich erhöhte Anzahl an Vorerkrankungen aufwiesen. Bei Patienten unter Rivaroxaban zeigte sich hingegen eine dem Durchschnitt gegenüber verminderte Last an Vorerkrankungen.



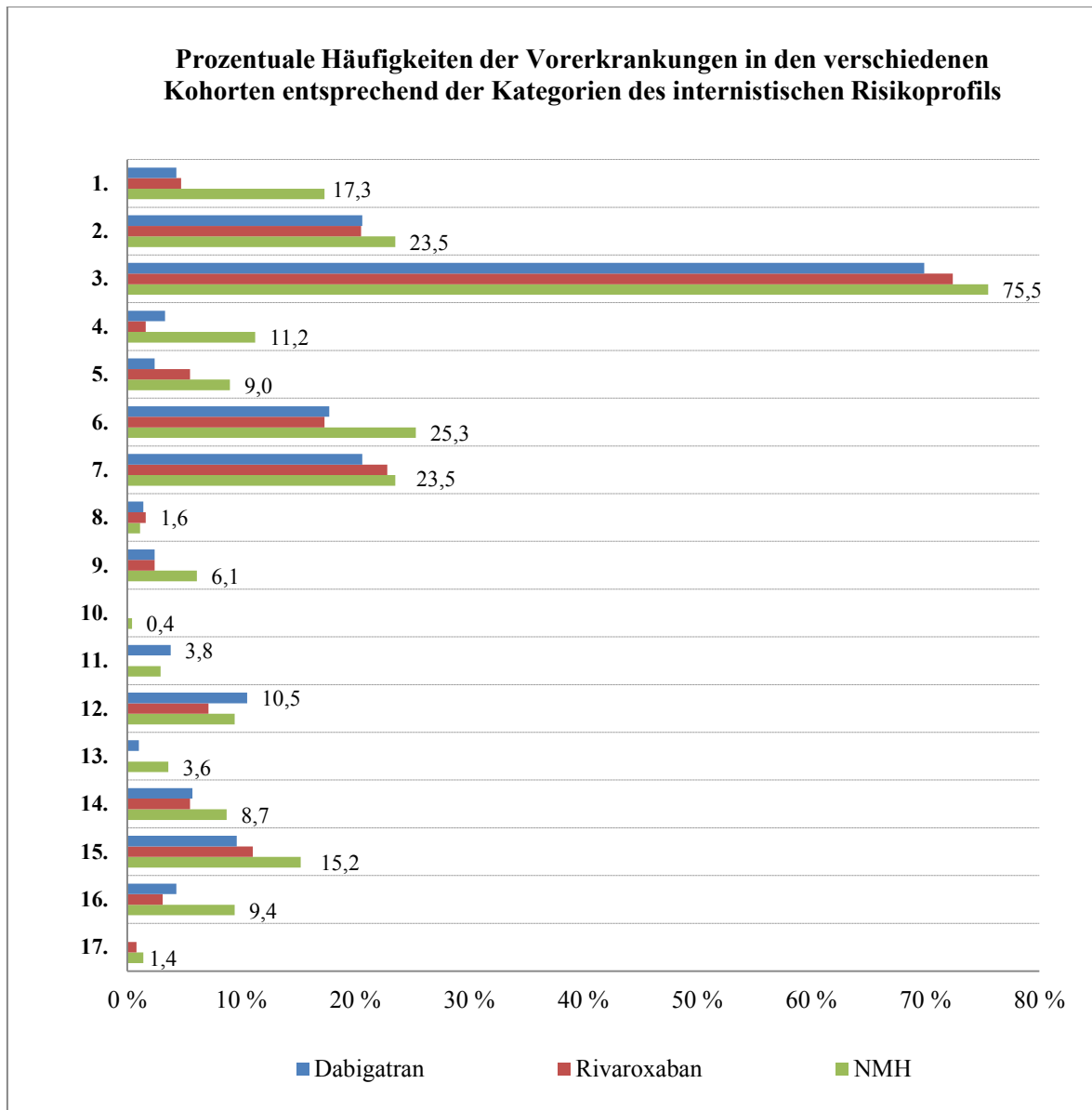
Die Aussagekraft der reinen Anzahl registrierter Vorerkrankungen ist aufgrund einer stark variierenden Relevanz der unterschiedlichen Diagnosen begrenzt. Daher wurde zusätzlich ein internistisches Risikoprofil erstellt. Es erfolgte hierzu eine thematische Gruppierung verschiedener Diagnosen zu insgesamt 17 Kategorien von Vorerkrankungen. Anhang IVa gibt Aufschluss über die Zuordnung einzelner Diagnosen zu den entsprechenden Gruppen des internistischen Risikoprofils. In Tabelle 4.4 werden die registrierten Häufigkeiten der einzelnen Risikokategorien in Bezug auf die Gesamtpopulation wiedergegeben.

**Tab. 4.4: Darstellung des internistischen Risikoprofils der Gesamtpopulation (Anzahl [%])**

Internistisches Risikoprofil der Gesamtpopulation		
1.	Koronare Herzkrankheit	63 [10,3]
2.	Fettstoffwechselstörung	134 [21,9]
3.	Hypertonie	447 [72,9]
4.	Vorhofflimmern/Arrhythmie	40 [6,5]
5.	Herzklappenerkrankungen	37 [6,0]
6.	Diabetes mellitus	129 [21,0]
7.	Erkrankung der Leber und der Gallenwege (SOC)	137 [22,3]
8.	Pankreatitis	8 [1,3]
9.	Niereninsuffizienz	25 [4,1]
10.	Dialyse	1 [0,2]
11.	Ulcus ventriculi/duodeni	16 [2,6]
12.	Dyspepsie, Gastritis, Duodenitis, Refluxösophagitis, Sodbrennen	57 [9,3]
13.	Anämie	12 [2,0]
14.	Erkrankung des Zentralnervensystems	43 [7,0]
15.	Obstruktive Atemwegserkrankung	76 [12,4]
16.	Schlaganfall, Transitorische ischämische Attacke	39 [6,4]
17.	Gerinnungsfaktormangel	5 [0,8]

Die nachfolgende Graphik (Abb. 4.16) stellt die prozentualen Häufigkeiten der dokumentierten Vorerkrankungen in den verschiedenen Kohorten entsprechend der Kategorien des internistischen Risikoprofils dar. In vielen Fällen zeigt sich hier eine Tendenz zu einem erhöhten Vorkommen von Risikofaktoren in der Gruppe der Patienten, welche mit NMH behandelt wurden. Die deutlichsten Häufungen konnten hier bei folgenden Kategorien beobachtet werden: koronare Herzerkrankung (Kategorie 1: n = 48; 17,3 %), bestehendes Vorhofflimmern (Kategorie 4: n = 31; 11,2 %), stattgehabter Schlaganfall (Kategorie 16: n = 26; 9,4 %). Ein überdurchschnittlich häufiges Vorliegen

gastrointestinaler Ulcerationen sowie entzündlicher Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt (Kategorie 11 und 12) wurde hingegen bei Patienten unter Dabigatran dokumentiert. Die Häufigkeiten aller Risikokategorien in den jeweiligen Kohorten erfolgt in tabellarischer Form in Anhang IVb.



**Abb. 4.16:** Prozentuale Häufigkeiten der Vorerkrankungen in den verschiedenen Kohorten entsprechend der Kategorien des internistischen Risikoprofils (die Zahlen der Ordinate entsprechen den Kategorien in Tab. 4.4, der angegebene Prozentsatz bezieht sich auf die Kohorte mit der höchsten Rate)

### 4.2.3 Aspekte des operativen Eingriffs

Die Auswertung der Kerndaten der jeweiligen Operationen erfolgte stratifiziert nach dem jeweils initial verwendeten Antikoagulanz und getrennt für die behandelten Gelenke. Es wurden folgende Parameter untersucht: Anästhesieverfahren (Allgemeinanästhesie, Rückenmarksnahe Anästhesieverfahren, kombinierte Verfahren), Dauer der Operation

(OP), Einsatz von Knochenzement (zementiert = beide Komponenten zementiert, teilzementiert = nur eine Komponente zementiert, nicht zementiert = kein Einsatz von Knochenzement). Unter dem Punkt der „Rückenmarksnahen Anästhesieverfahren“ werden nach Vorbild der Zulassungsstudien die reinen Verfahren der Spinal- oder Epiduralanästhesie zusammengefasst. Alle Kombinationen von peripheren Nervenblockaden mit einer Technik der Allgemeinanästhesie oder Rückenmarksnahen Anästhesie werden unter dem Punkt „kombinierte Verfahren“ aufgeführt. Die nachfolgenden Tabellen 4.5 und 4.6 geben getrennt für die operierten Gelenken die angegebenen Aspekte in den unterschiedlichen Kohorten wieder.

**Tab. 4.5: Aspekte des operativen Eingriffs bei Hüft-TEP-Patienten stratifiziert nach initial verwendetem Antikoagulanz (Anzahl [%]) (n= 399 Patienten)**

Hüft-TEP	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Anästhesieverfahren</b>	n = 138	n = 75	n = 186
Allgemeinanästhesie	75 [54,3]	39 [52,0]	101 [54,3]
Rückenmarksnahe Anästhesie	61 [44,2]	34 [45,3]	69 [37,1]
Kombinierte Verfahren	1 [0,7]	2 [2,7]	16 [8,6]
Unbekannt	1 [0,7]	-	-
<b>OP-Dauer [Minuten] (± SD, Spanne)</b>	64,1 ± 20,2 (40 - 135)	70,3 ± 22,5 (30 - 175)	77,7 ± 32,4 (32 - 260)
<b>Einsatz von Knochenzement</b>	n = 136 (2 unbekannt)	n = 68 (7 unbekannt)	n = 174 (12 unbekannt)
Zementiert	32 [23,5]	12 [17,6]	49 [28,2]
Teilzementiert	14 [10,3]	17 [25,0]	48 [27,6]
Nicht zementiert	90 [66,2]	39 [57,4]	77 [44,3]

Bezogen auf die Wahl des Anästhesieverfahrens bei Hüftgelenkersatzoperationen wurde gleichmäßig in etwas über 50 % der Fälle aller Kohorten ein Verfahren der Allgemeinanästhesie angewendet. Die verbliebenen Fälle verteilten sich uneinheitlich auf Rückenmarksnahe Verfahren und kombinierten Verfahren mit deutlich häufigerer Anwendung der Rückenmarksnahen Verfahren. In Bezug auf den Einsatz von Knochenzement ergab sich bei den Hüft-TEP-Operationen insgesamt eine Präferenz für unzementierte Endoprothesen. Die Operationsdauer differiert deutlich zwischen den verschiedenen Optionen der VTE-Prophylaxe. So konnte bei den Dabigatran-Patienten mit im Mittel 64,1 Minuten (± 20,2 [40 - 135] min) eine um 13,6 Minuten verkürzte durchschnittliche OP-Dauer im Vergleich zu den Patienten unter NMH (77,7 ± 32,4 [32 - 260] min) beobachtet werden.

Die mit Rivaroxaban behandelten Patienten nehmen in diesem Fall somit eine mittlere Stellung ein ( $70,3 \pm 22,5$  [30 - 175] min).

**Tab. 4.6: Aspekte des operativen Eingriffs bei Knie-TEP-Patienten stratifiziert nach initial verwendetem Antikoagulanz (Anzahl [%]) (n = 214 Patienten)**

Knie-TEP	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Anästhesieverfahren</b>	n = 71	n = 52	n = 91
Allgemeinanästhesie	30 [42,3]	15 [28,8]	30 [33,0]
Rückenmarksnahe Anästhesie	32 [45,1]	8 [15,4]	19 [20,9]
Kombinierte Verfahren	9 [12,7]	29 [55,8]	41 [45,1]
Unbekannt	-	-	1 [1,1]
<b>OP-Dauer [Minuten] (± SD, Spanne)</b>	60,4 ± 17,1 (35 - 145)	81,4 ± 21,4 (48 - 150)	78,3 ± 23,1 (31 - 160)
<b>Einsatz von Knochenzement</b>	n = 70 (1 unbekannt)	n = 50 (2 unbekannt)	n = 85 (6 unbekannt)
Zementiert	46 [65,7]	46 [92,0]	80 [94,1]
Teilzementiert	24 [34,3]	2 [4,0]	5 [5,9]
Nicht zementiert	-	2 [4,0]	-

Im Fall der Kniegelenkoperationen ist das Bild bezüglich der verwendeten Anästhesieverfahren uneinheitlicher. So wurden sowohl bei Patienten unter Rivaroxaban als auch unter NMH Rückenmarksnahe Verfahren am seltensten eingesetzt (Rivaroxaban: n = 8; 15,4 %, NMH: n = 19; 20,9 %). Im Fall der Dabigatran-Patienten war hingegen der Einsatz kombinierter Verfahren am geringsten (n = 9; 12,7 %). Auch bei Eingriffen dieser Lokalisation konnten im Verhältnis zu Dabigatran verlängerte Operationsdauern unter Rivaroxaban und NMH beobachtet werden. Der Einsatz von Knochenzement wurde in allen Kohorten deutlich der zementfreien Variante vorgezogen, wobei Unterschiede darin bestehen, ob nur eine oder beide Komponenten der Prothese mit Knochenzement fixiert wurden.

Insgesamt zeigten sich somit grundsätzliche gelenkbezogene Unterschiede bei den betrachteten Aspekten der Operationen. Während bei über 50 % der Hüftgelenkprothesen Knochenzement keine Anwendung fand (n = 206 [21 unbekannt]; 54,5 %), wurde dieser in fast allen Kniegelenkoperationen bei mindestens einer Komponente eingesetzt (n = 203 [9 unbekannt]; 99,0 %). Weitere Unterschiede ergeben sich in Bezug auf die angewendeten Anästhesieverfahren. Hier zeigt sich bei den Eingriffen am Kniegelenk eine Verschiebung zu Gunsten der kombinierten Verfahren (Knie: n = 79; 36,9 % – Hüfte: n = 19; 4,8 %). Die Operationsdauer unterscheidet sich im Mittel zwischen den beiden Gelenken nur geringfügig (Hüfte: 71,6 Minuten – Knie: 73,1 Minuten), wobei die Spanne bei den Eingriffen zum Hüftgelenkersatz deutlich weiter ausfällt (30 - 260 min).

#### 4.2.4 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und in der Anschlussheilbehandlung

Im Krankenhaus verbrachten die Patienten operationsbedingt durchschnittlich etwa 14 Tage ( $13,9 \pm 5,22$  [8 - 87] Tage). Über beide Gelenke ergab sich hier eine Spanne von acht bis 87 Tagen. Sowohl der längste Aufenthalt als auch der kürzeste Aufenthalt waren bei männlichen Patienten nach erfolgtem Hüftgelenkersatz zu beobachten. Bezogen auf das Geschlecht der Patienten ließen sich, bis auf die erhöhte Schwankungsbreite bei männlichen Patienten, keine relevanten Unterschiede in Hinblick auf die Aufenthaltsdauer feststellen. Das operierte Gelenk hatte ebenfalls einen lediglich geringfügigen Einfluss auf die Länge des Aufenthaltes. Bei Patienten nach Eingriffen am Hüftgelenk konnte demnach eine längere Aufenthaltsdauer als bei Knie-TEP-Patienten beobachtet werden. Tabelle 4.7 gibt die Dauer des Aufenthaltes unter Berücksichtigung des operierten Gelenkes sowie des Geschlechtes wieder.

**Tab. 4.7: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen (n = 613 Patienten)**  
Angaben: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung [Spanne] (n = Patientenzahl in der Gruppe)

	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	
	männliche Patienten	weibliche Patienten
<b>Gesamtpopulation</b>	13,9 $\pm$ 5,22 [8 - 87] (n = 613)	
<b>Gelenkunabhängig</b>	13,9 $\pm$ 6,65 [8 - 87] (n = 248)	13,9 $\pm$ 3,97 [9 - 36] (n = 365)
<b>Hüft-Patienten</b>	14,1 $\pm$ 7,60 [8 - 87] (n = 178)	14,1 $\pm$ 4,59 [9 - 36] (n = 221)
<b>Knie-Patienten</b>	13,5 $\pm$ 3,18 [9 - 32] (n = 70)	13,7 $\pm$ 2,75 [10 - 31] (n = 144)

Bei 589 von 613 Patienten (96,1 %) wurde nach Abschluss des Krankenhausaufenthaltes eine Maßnahme zur Rehabilitation dokumentiert. 38,0 % dieser Patienten (224 Fälle) absolvierten einen zwischenzeitlichen Aufenthalt in der Häuslichkeit, wobei dieser bei einem Großteil (67,9 %; 152 Fälle) maximal sieben Tage andauerte. Die durchgeführten Anschlussheilbehandlungen wurden hinsichtlich ihrer Dauer, getrennt nach stationären und ambulanten Verfahren, ausgewertet (Tab. 4.8). Ein geringer Anteil von 15 Patienten der Gesamtpopulation (2,4 %) absolvierte eine ambulante AHB. Die verbliebenen 574 Patienten (93,6 %) unterzogen sich hingegen stationären Behandlungen. Letztere Maßnahmen zur Rehabilitation wurden einheitlich über beide Geschlechter im Mittel 20 Tage ( $20,1 \pm 2,80$  [4 - 49] Tage) in Anspruch genommen. Für die ambulant durchgeführten AHB ergab sich eine deutliche Verschiebung hin zu einer im Mittel längeren Behandlungsdauer von etwa 32 Tagen ( $31,8 \pm 12,4$  [18 - 65] Tage). Nach Geschlechtern getrennt betrachtet erfolgte hier bei weiblichen Patienten mit durchschnitt-

lich 36 Tagen ( $\pm 13,2$  [18 - 65] Tage) eine längere rehabilitative Nachbehandlung als bei männlichen ( $25,5 \pm 8,22$  [19 - 41] Tage).

**Tab. 4.8: Dauer der Anschlussheilbehandlung in Tagen (n = 589 Patienten)**  
Angaben: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung [Spanne] (n = Patientenzahl in der Gruppe)

	Dauer der Anschlussheilbehandlung	
<b>Stationäre Anschlussheilbehandlung</b>	20,1 $\pm$ 2,80 [4 - 49] (n = 574)	
	<b>männliche Patienten</b>	<b>weibliche Patienten</b>
	20,1 $\pm$ 3,24 [6 - 49] (n = 231)	20,1 $\pm$ 2,47 [4 - 34] (n = 343)
<b>Ambulante Anschlussheilbehandlung</b>	31,8 $\pm$ 12,4 [18 - 65] (n = 15)	
	<b>männliche Patienten</b>	<b>weibliche Patienten</b>
	25,5 $\pm$ 8,22 [19 - 41] (n = 6)	36,0 $\pm$ 13,2 [18 - 65] (n = 9)

### 4.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im Studienzeitraum wurden insgesamt 3.053 unerwünschte Ereignisse (UE) beobachtet, welche 612 der 613 eingeschlossenen Patienten betrafen. Bei 1.272 der UE (41,7 %) wurde ein mindestens möglicher Zusammenhang mit einem der verwendeten Arzneimittel zur VTE-Prophylaxe angenommen und eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) dokumentiert. Zur Darstellung des UAW-Spektrums der unterschiedlichen Antikoagulantien erfolgte die Gruppierung aller registrierten UAW-Terms entsprechend der übergeordneten system organ classes (SOC). Die relative Verteilung der beobachteten UAW auf die dazugehörigen SOC wird für die einzelnen Antikoagulantien in Abbildung 4.17 dargestellt. Auf die differenzierte Wiedergabe selten vertretener Organklassen mit weniger als insgesamt zehn Ereignissen wurde zu Gunsten der Übersichtlichkeit verzichtet. Diese werden unter dem Begriff „andere SOC“ in Summe aufgeführt. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Häufigkeiten einzelner Terms je Kohorte erfolgt in Anhang V.

Die Graphik zeigt, dass in allen Kohorten hauptsächlich UAW der SOC „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ registriert wurden. Die Verteilungen der UAW auf die weiteren Organklassen weisen hingegen unterschiedlich stark ausgeprägte Abweichungen auf. In Relation zu den 20 möglichen SOC kann anhand der hier aufgeführten häufigsten Klassen jedoch ein im weitesten Sinne vergleichbares UAW-Spektrum der drei Kohorten beobachtet werden.

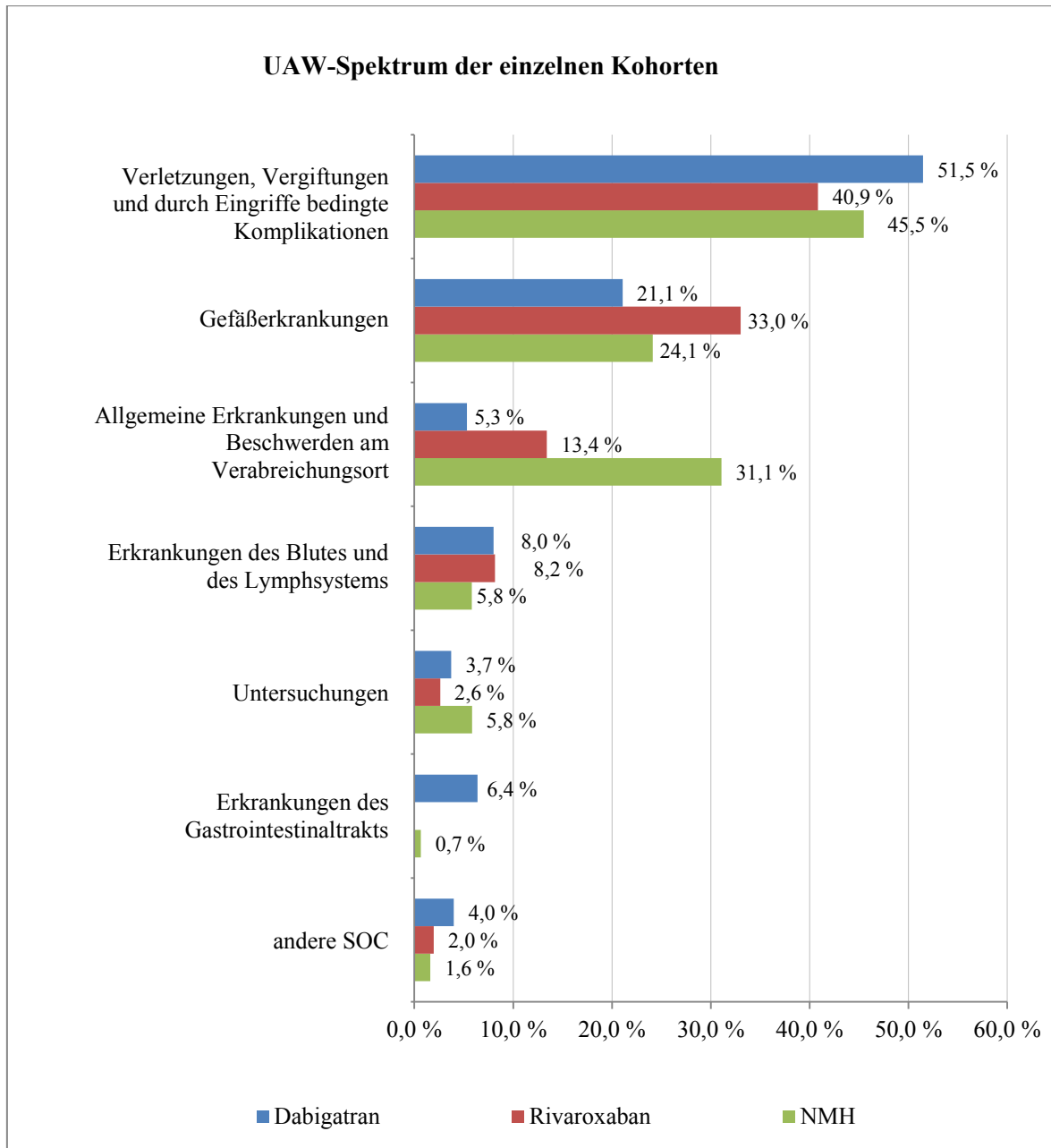


Abb. 4.17: Prozentuale Verteilung der in den einzelnen Kohorten registrierten UAW auf die dazugehörigen SOC (%)

Die beobachteten Ereignisse verteilen sich auf 574 der 613 Patienten (93,6 %), welche demnach im Beobachtungszeitraum zwischen einer und acht unerwünschte Arzneimittelwirkungen erlitten haben. Nachfolgende Tabelle 4.9 stellt das Verhältnis von Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu jenen ohne UAW in verschiedenen Altersgruppen dar. Es zeigt sich, dass der Anteil an Patienten mit registrierten UAW unabhängig vom Geschlecht mit zunehmendem Alter tendenziell steigt: Während bei den unter 65-jährigen mit 8,7 % noch überdurchschnittlich viele Patienten keine UAW aufwiesen, war dies bei den über 75-jährigen nur noch bei 4,6 % der Patienten der Fall. Bei der geschlechtsbezogenen Auswertung ergibt sich kein gänzlich einheitliches Bild. So blieben

bei den männlichen Patienten insgesamt nur 4,0 % im Verlauf ohne UAW und bei den Frauen lag dieser Anteil mit 7,9 % etwa doppelt so hoch. Diese Ungleichmäßigkeit konnte in allen Altersgruppen in unterschiedlichem Ausmaß beobachtet werden. Am deutlichsten ist die Abweichung in der Altersgruppe ab 75 Jahren zu erkennen. In dieser Gruppe entwickelte jeder der beobachteten Männer mindestens eine UAW.

Tab. 4.9: Verhältnis von Patienten mit bzw. ohne UAW in verschiedenen Altersgruppen unter Berücksichtigung des Geschlechtes (Patientenanzahl [Prozentualer Anteil pro Altersgruppe])

	< 65 Jahre (n = 206)		≥ 65 - 74 Jahre (n = 255)		≥ 75 Jahre (n = 152)	
	Ohne UAW	Mit UAW	Ohne UAW	Mit UAW	Ohne UAW	Mit UAW
<b>Gesamt- population (n = 613)</b>	18 [8,7 %]	188 [91,3 %]	14 [5,5 %]	241 [94,5 %]	7 [4,6 %]	145 [95,4 %]
<b>Frauen (n = 365)</b>	11 [9,8 %]	101 [90,2 %]	11 [6,8 %]	151 [93,2 %]	7 [7,7 %]	84 [92,3 %]
<b>Männer (n = 248)</b>	7 [7,4 %]	87 [92,6 %]	3 [3,2 %]	90 [96,8 %]	0	61 [100 %]

#### 4.3.1 Schwerwiegende Ereignisse nach ICH-GCP

Insgesamt 48 der 3.053 unerwünschten Ereignisse (1,57 %) mussten als schwerwiegende Begebenheiten eingestuft werden. Bezogen auf die unerwünschten Arzneimittelwirkungen traf dieser Aspekt auf 18 der insgesamt 1.272 UAW-Verdachtsfälle (1,42 %) zu. Tabelle 4.10 stellt zusammenfassend die Eckdaten der von schwerwiegenden UAW (engl. *serious ADR*) betroffenen Patienten dar. Solche Ereignisse wurden numerisch häufiger bei Patienten nach Hüft-TEP beobachtet. In dieser Subpopulation konnte neben einem erhöhten männlichen Anteil auch ein – gegenüber dem Durchschnitt in der Gesamtpopulation ( $67,3 \pm 9,96$  Jahre) – geringfügig erhöhtes mittleres Alter festgestellt werden.

Tab. 4.10: Allgemeine Daten der Patienten mit registrierten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeteilt nach dem jeweils verdächtigten Arzneimittel (Anzahl [%])

	Patienten insgesamt	Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> )	Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )	NMH	andere Arzneimittel
<b>Insgesamt</b>	18 [100]	5 [27,8]	4 [22,2]	7 [38,9]	2 [11,1]
<b>Männlich</b>	10	4	2	3	1
<b>Weiblich</b>	8	1	2	4	1
<b>Alter in Jahren (Spanne)</b>	71 (52 - 85)	65 (52 - 79)	73 (67 - 84)	72 (56 - 85)	77 (76 - 77)
<b>Hüft-TEP</b>	13	3	4	5	1
<b>Knie-TEP</b>	5	2	0	2	1

Tabelle 4.11 gibt die Kriterien in Übersicht wieder, welche im Einzelnen zur Einstufung als schwerwiegende UAW geführt haben. In zwei Fällen führte ein lebensbedrohliches Ereignis zur Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Hierbei



handelt es sich zum einen um eine Lungenembolie (unter Pradaxa<sup>®</sup>) und zum anderen um einen akuten Myokardinfarkt (unter Xarelto<sup>®</sup>). Für eine einheitliche Darstellung werden in Tab. 4.11 beide Fälle nur einmalig (unter dem Kriterium „Lebensbedrohlich“) aufgeführt.

**Tab. 4.11: Verteilung der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Angabe der entsprechenden ICH-GCP-Kriterien (87)**

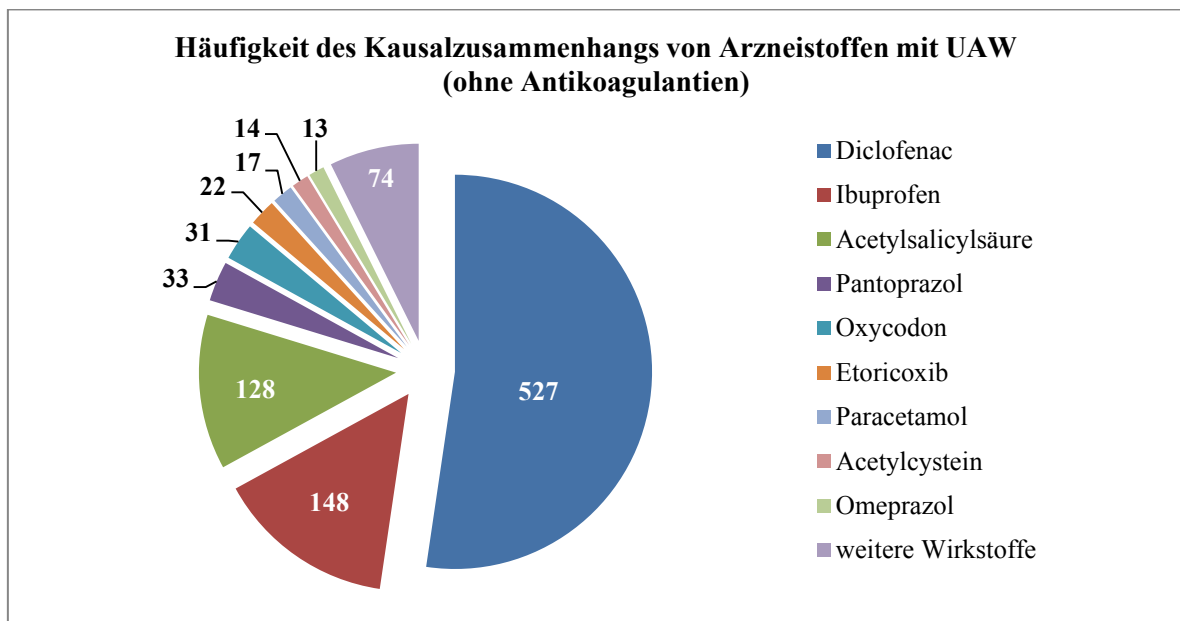
SAE-Kriterien	Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> )	Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )	NMH	andere Arzneimittel
<b>Insgesamt betroffene Patienten</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>2</b>
<b>Tödlich</b>	---	---	---	---
<b>Lebensbedrohlich</b>	1	1	---	---
<b>Wiederaufnahme in das Krankenhaus</b>	---	---	3	---
<b>Bleibende Schäden zur Folge</b>	---	---	---	---
<b>Geburtsdefekt bedingt</b>	---	---	---	---
<b>Krankenhausaufenthalt verlängert</b>	4	3	4	2

Keine der registrierten schwerwiegenden UAW hat bei einem Patienten zum Tode geführt oder bleibende Schäden hinterlassen. Erwartungsgemäß gab es bei diesem Patientengut mit einem Alter über 50 Jahren kein Ereignis, welches einen Geburtsdefekt bedingt hat. Es zeigt sich deutlich, dass in den meisten Fällen eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes ursächlich für die Einstufung als schwerwiegend war. Unter der Behandlung mit niedermolekularen Heparinen war in drei Fällen die Wiederaufnahme in ein Krankenhaus erforderlich. Die weiteren schwerwiegenden Ereignisse mit Kausalbezug zu den Antikoagulantien betrafen ausgeprägte Komplikationen im Wundbereich. Ohne Bezug zur VTE-Prophylaxe mussten zwei weitere Fälle schwerwiegender UAW dokumentiert werden. In beiden Fällen handelte es sich um Clostridium difficile-assoziierte Erkrankungen (eine Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe, eine Pseudomembranöse Colitis), welche vermutlich im Zusammenhang mit der Applikation von Cefuroxim standen.

#### 4.3.2 Verdächtige Arzneimittel

Wie in Kapitel 3.2.3 (S. 31 ff.) beschrieben wurden in die weiteren Betrachtungen nur unerwünschte Arzneimittelreaktionen aufgenommen, bei welchen die Beteiligung von mindestens einem Antikoagulantium angenommen werden konnte. Zudem muss berücksichtigt werden, dass bei 29,5 % der Patienten (181 Fälle) mindestens einmalig ein Wechsel des VTE-Prophylaktikums vorgenommen wurde. Bedingt durch die damit einhergehenden Überschneidungen zweier Antikoagulantien wurde bei den registrierten 1.272 UAW insgesamt 1.299mal eines dieser Arzneimittel verdächtig. In einem Anteil von 47,6 % (618 Fälle) musste eine ursächliche Beteiligung der niedermolekularen

Heparine vermutet werden. Die oralen Antikoagulantien (Dabigatran: 28,9 % [375 Fälle], Rivaroxaban 23,6 % [306 Fälle]) wurden hingegen seltener als potentiell verursachend angesehen. Der Einfluss eines Arzneimittels, welches nicht zu den Hauptzielpräparaten zu zählen war, musste in 1.007 Fällen angenommen werden. Alle verdächtigten Wirkstoffe, die häufiger als zehnmals potentiell an der Ausbildung einer UAW beteiligt waren, werden in Abbildung 4.18 dargestellt.



**Abb. 4.18:** Häufigkeit der kausalen Beteiligung verschiedener Wirkstoffe an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (n = 1.007)

Mit einem Anteil von 52,3 % der Fälle wurde hierbei Diclofenac am häufigsten als beteiligt vermutet. An den Stellen zwei und drei liegen mit Ibuprofen (14,7 %; 148 Fälle) und Acetylsalicylsäure (12,7 %; 128 Fälle) weitere Arzneistoffe aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika. In den nachfolgenden Analysen wird der Fokus entsprechend des formulierten Studienziels auf die Präparate zur Thromboembolieprophylaxe gelegt.

#### 4.3.3 Beurteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges zwischen einem aufgetretenen UE und dem entsprechenden Arzneimittel wurde anhand des WHO-Kausalitätsassessments (84) beurteilt. Da unwahrscheinliche, ausgeschlossene und nicht bewertbare Zusammenhänge nicht in die Datenbank aufgenommen wurden, werden diese im Folgenden außer Acht gelassen. Tabelle 4.12 gibt die Häufigkeiten von möglichen, wahrscheinlichen und gesicherten Kausalitäten in den verschiedenen Kohorten sowie in der Gesamtpopulation an. Bei der Majorität (98,8 %) konnte demzufolge ein möglicher Zusammenhang mit den jeweils verdächtigten Medikamenten festgestellt werden. Ein wahrscheinlicher Zusam-

menhang ergab sich in lediglich 13 Fällen (1,0 %) und zwar ausschließlich unter Dabigatran. Entsprechen der Kriterien konnte ein gesicherter Kausalzusammenhang hingegen nur zweimalig (0,2 %) im Kontext mit niedermolekularen Heparinen beobachtet werden.

**Tab. 4.12: Kausalitätsbewertung von UAW-Verdachtsfällen (n = 1.299 mind. mögliche Beteiligungen von Antikoagulantien an insgesamt 1.272 verschiedenen unerwünschten Arzneimittelreaktionen)**

Kausalitätsbewertung	Gesamt-population	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Bewertungen insgesamt</b>	<b>1.299 [100 %]</b>	<b>375 [100 %]</b>	<b>306 [100 %]</b>	<b>618 [100 %]</b>
<b>Möglich</b>	1.284 [98,8 %]	362 [96,5 %]	306 [100 %]	616 [99,7 %]
<b>Wahrscheinlich</b>	13 [1,0 %]	13 [3,5 %]	0	0
<b>Gesichert</b>	2 [0,2 %]	0	0	2 [0,3 %]

Die folgenden Betrachtungen beziehen sich auf das jeweilige Ereignis, welches als unerwünschte Arzneimittelwirkung von einem oder mehreren Medikamenten identifiziert wurde. Bei einer Beteiligung mehrere Antikoagulantien an einer UAW erfolgt die Eingruppierung entsprechend des vorrangig verdächtigten VTE-Prophylaktikums. Somit ergibt sich für die nachfolgenden Tabellen eine Anzahl von n = 1.272 beobachteten Ereignissen.

Alle UAW-Verdachtsfälle wurden entsprechend der Definitionen von Edwards und Aronson (84) hinsichtlich des zugrundeliegenden UAW-Typs bewertet. Tabelle 4.13 stellt stratifiziert nach den Antikoagulantien die Ergebnisse dieser Zuordnung dar.

**Tab. 4.13: Verteilung der UAW-Verdachtsfälle auf die UAW-Typen (Anzahl [%]) (n = 1.272 UAW)**

UAW-Typ	Gesamt-population	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Insgesamt</b>	<b>1.272 [100 %]</b>	<b>375 [100 %]</b>	<b>304 [100 %]</b>	<b>593 [100 %]</b>
<b>Typ A</b>	1.148 [90,3 %]	347 [92,5 %]	248 [81,6 %]	553 [93,3 %]
<b>Typ B</b>	117 [9,2 %]	25 [6,7 %]	56 [18,4 %]	36 [6,1 %]
<b>Typ C</b>	0	0	0	0
<b>Typ D</b>	0	0	0	0
<b>Typ E</b>	0	0	0	0
<b>Typ F</b>	4 [0,3 %]	3 [0,8 %]	0	1 [0,2 %]
<b>Nicht beurteilbar</b>	3 [0,2 %]	0	0	3 [0,5 %]

Reaktionen des Typs A waren mit insgesamt 90,3 % der Ereignisse am häufigsten vertreten. Auch innerhalb der einzelnen Kohorten ist dieser Typ, der für UAW durch verstärkte (engl. *augmented*) Wirkungen eines Arzneimittels steht, mit Abstand vorherrschend (Dabigatran: 92,5 %; Rivaroxaban: 81,6 %; NMH: 93,3 %). Im Fall von Rivaroxaban liegt der Anteil an Typ A Reaktionen niedriger als bei den anderen Antikoagulantien. Diese Verschiebung erfolgte zu Gunsten von Typ B UAW (engl. *bizarre*) den kon-

zentrationen unabhängigen, unerwarteten UAW (Rivaroxaban: 18,4 %; Dabigatran: 6,7 %; NMH: 6,1 %). Der am seltensten vertretene Typ entsprechend dieser Klassifizierung ist mit insgesamt vier Ereignissen (0,3 %) Typ F (engl. *failure* = UAW durch Verlust der Wirkung). Dieser konnte hauptsächlich unter der Behandlung mit Dabigatran beobachtet werden. Des Weiteren trat ein einzelner Fall unter einem niedermolekularen Heparin auf. Insgesamt drei der registrierten Ereignisse (0,2 %) konnten anhand der verfügbaren Daten nicht sicher hinsichtlich ihres UAW-Typs beurteilt werden.

In Bezug auf den Ausgang der registrierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Tabelle 4.14) konnte in insgesamt 91,5 % der Fälle (1.164 von 1.272 UAW) eine komplette Wiederherstellung beobachtet werden. Deutlich seltener war das entsprechende Ereignis bei Entlassung noch nicht beendet (noch nicht wiederhergestellt: n = 41; 3,2 %) oder der Ausgang unbekannt (n = 67; 5,3 %). Zwischen den unterschiedlichen Kohorten ergaben sich geringfügige Verschiebungen. So wurde unter Rivaroxaban seltener eine komplette Wiederherstellung beobachtet (wiederhergestellt: n = 252; 82,9 %). Entsprechend häufiger waren in dieser Kohorte fortbestehende Ereignisse und UAW unbekanntem Ausganges. Die den UAW-Ausgang betreffenden Verteilungen waren unter NMH und Dabigatran weitestgehend vergleichbar.

Tab. 4.14: Verteilung der UAW-Verdachtsfälle bezogen auf den UAW-Ausgang (Anzahl [%]) (n = 1.272 UAW)

UAW-Ausgang	Gesamt-population	Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> )	Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )	NMH
<b>Ereignisse insgesamt</b>	<b>1.272 [100 %]</b>	<b>375 [100 %]</b>	<b>304 [100 %]</b>	<b>593 [100 %]</b>
<b>Wiederhergestellt</b>	1.164 [91,5 %]	359 [95,7 %]	252 [82,9 %]	553 [93,3 %]
<b>Wiederhergestellt mit Defekt</b>	0	0	0	0
<b>Noch nicht wiederhergestellt</b>	41 [3,2 %]	7 [1,9 %]	15 [4,9 %]	19 [3,2 %]
<b>Exitus</b>	0	0	0	0
<b>Unbekannt</b>	67 [5,3 %]	9 [2,4 %]	37 [12,2 %]	21 [3,5 %]

Als weiterer Aspekt wurde jedem Ereignis ein Schweregrad zugewiesen (nach einer Klassifikation von Hartwig et al. (86)). Dieser konnte der Definition entsprechend insgesamt sieben Werte annehmen. Von den möglichen Level wurden in der Anwendungsbeobachtung die Level 1 bis 5 beobachtet. Die in der AWB nicht registrierten Level 6 und 7 bezeichnen Ereignisse mit einer nachfolgenden dauerhaften Schädigung des Patienten und solche, die direkt oder indirekt zum Tod des Betroffenen führen. Tab. 4.15 gibt einen Überblick über die Verteilung der UAW entsprechend ihres Levels. Mit insgesamt 98,0 %

(n = 1.247) wurde in den meisten Fällen der geringste Schweregrad einer UAW (Level 1) ermittelt. Der Anteil solcher Ereignisse war bei Dabigatran mit 94,9 % geringer als in den anderen Kohorten (Rivaroxaban 99,0 %; NMH 99,5 %). In dieser Behandlungsgruppe traten dafür häufiger UAW des Levels 2 oder 3 auf. Die Ereignisse mit einem hohen Schweregrad (Level 4 und 5) sind pro Kohorte jeweils einmalig aufgetreten und dürfen dementsprechend als Einzelfälle gewertet werden.

**Tab. 4.15:** Verteilung der UAW-Verdachtsfälle auf das UAW-Level (nach Hartwig et al. (86)) (Anzahl [%]) (n = 1.272 UAW)

UAW-Level	Gesamt-population	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Ereignisse insgesamt</b>	<b>1.272 [100 %]</b>	<b>375 [100 %]</b>	<b>304 [100 %]</b>	<b>593 [100 %]</b>
<b>Level 1</b>	1.247 [98,0 %]	356 [94,9 %]	301 [99,0 %]	590 [99,5 %]
<b>Level 2</b>	19 [1,49 %]	15 [4,00 %]	2 [0,66 %]	2 [0,34 %]
<b>Level 3</b>	3 [0,24 %]	3 [0,80 %]	0	0
<b>Level 4</b>	1 [0,08 %]	0	0	1 [0,17 %]
<b>Level 5</b>	2 [0,16 %]	1 [0,27 %]	1 [0,33 %]	0

#### 4.4 Blutungsereignisse

Als besonders relevantes Sicherheitsmerkmal im Rahmen der Anwendung gerinnungshemmender Arzneimittel werden im folgenden Abschnitt die aufgetretenen Blutungsereignisse genauer betrachtet. Im Verlauf der Studie fanden 19 verschiedene Termini zur Beschreibung Blutungs-assoziiertes UE Verwendung. In Summe ergeben diese Ereignisse einen Anteil von 34,4 % der insgesamt beobachteten 3.053 UE. Separiert von der Beurteilung der UE und UAW erfolgte zusätzlich die Einschätzung, ob es sich bei einem Blutungsereignis um ein sogenanntes *major bleeding* gehandelt hat (Vgl. Kap. 3.2.4, S. 33 f.). Abb. 4.19 veranschaulicht zunächst die Gesamthäufigkeiten der Blutungs-UE in den jeweiligen Kohorten. Die Inzidenzraten der drei häufigsten Ereignisse dieser Kategorie werden in Abb. 4.20 nach Kohorten getrennt dargestellt. Pro Patient wurden an dieser Stelle alle gegeneinander abgrenzbaren Episoden einzeln in die Berechnungen miteinbezogen. Insgesamt zeigt sich, dass bei den Patienten, welche initial Dabigatran erhalten haben, durchschnittlich am wenigsten unerwünschte Ereignisse dieser Art registriert wurden ( $\bar{O}$  1,35 UE/Patienten). Die höchste Quote hingegen war bei Patienten unter NMH zu beobachten ( $\bar{O}$  1,92 UE/Patienten). Patienten unter Rivaroxaban bewegten sich diesbezüglich geringfügig darunter ( $\bar{O}$  1,85 UE/Patienten).

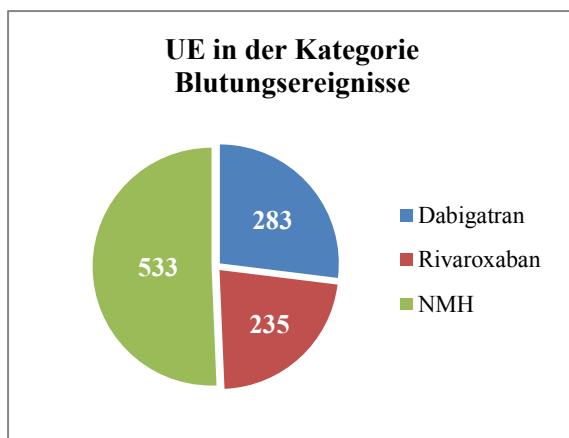


Abb. 4.19: Anzahl der unerwünschte Ereignisse (UE) in der Kategorie Blutungsereignisse bezogen auf die initial angesetzten Antikoagulantien (n = 1.051 beobachtete UE)

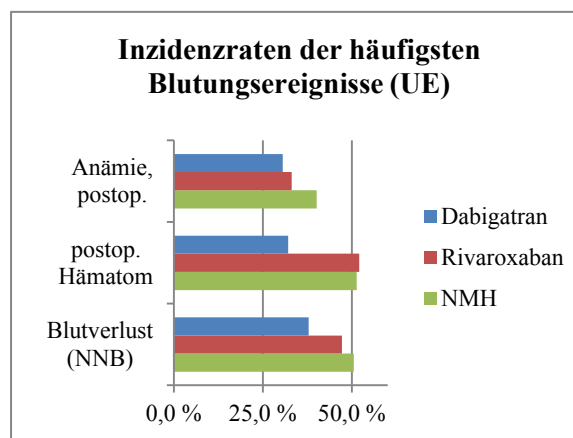


Abb. 4.20: Drei-Monats-Inzidenzraten der häufigsten UE in der Kategorie Blutungsereignisse [Inzidenzrate = Anzahl Ereignisse/Anzahl Behandelte \* 100 in Prozent]

Insgesamt wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes somit 1.051 Blutungsereignisse identifiziert. Bei 1.025 dieser Ereignisse (97,5 %) wurde der kausale Zusammenhang mit einem Antikoagulant als mindestens möglich angesehen und resultierte in der Dokumentation einer unerwünschten Arzneimittelwirkung. Bedingt durch die mögliche Beteiligung mehrerer Antikoagulantien an derselben UAW, wurde bei den 1.025 dokumentierten Blutungs-UAW insgesamt 1.046mal ein Antikoagulant verdächtigt. Ins Verhältnis gesetzt zu den insgesamt 1.299 hergestellten Kausalzusammenhängen zwischen Antikoagulantien und UAW, bedeutet dies einen Anteil von 80,5 %. Wie Tab. 4.16 zeigt, ist dieser Prozentsatz über alle Kohorten hoch. Insbesondere bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch niedermolekulare Heparine, wurde nur in weniger als 10 % der vermuteten Zusammenhänge ein Ereignis ohne Blutungskomponente mit diesen Medikamenten in Verbindung gebracht. Unter den OAK liegt der Anteil von UAW ohne Blutungskomponente gleichmäßig bei etwa 30 %.

Tab. 4.16: Anteil der Blutungs-assoziierten Kausalzusammenhänge bezogen auf die insgesamt beurteilten Kausalzusammenhänge mit Antikoagulantien (Anzahl [%])

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Kausalzusammenhänge insgesamt (n = 1.299)</b>	375 [100 %]	306 [100 %]	618 [100 %]
<b>Anteil Blutungs-assoziierten Kausalzusammenhänge (n = 1.046)</b>	264 [70,4 %]	215 [70,3 %]	567 [91,7 %]

Eine detaillierte Aufstellung der Blutungs-assoziierten UAW-Termini ist – unter Angabe der Häufigkeiten eines mindestens möglichen Kausalzusammenhanges mit den verschiedenen Antikoagulantien – Anhang VI zu entnehmen. Nachfolgend wird auf relevante Untergruppen der Blutungskomplikationen näher eingegangen.

#### 4.4.1 Anämien

Als erste Untergruppe der Blutungs-assoziierten unerwünschten Ereignisse werden in diesem Kapitel die registrierten Anämien genauer dargestellt. Von einer bestehenden Anämie wurde im Rahmen der AWB bei einer dokumentierten Transfusion ausgegangen. Insgesamt fanden folgende vier Anämie-termini Verwendung: Blutungsanämie (UE 0003), postoperative Anämie (UE 0005), Anämie NNB (UE 0028), sekundäre Anämie (UE 0151) (Definitionen s. Anhang I). Für die weiteren Auswertungen werden diese gesammelt betrachtet. Tabelle 4.17 gibt Auskunft über Häufigkeiten und Intensitäten der registrierten Anämien in den verschiedenen Kohorten. Insgesamt konnten dementsprechend 302 Episoden unterschiedlicher Intensität beobachtet werden. Da ein Patient von mehreren, gegeneinander abgegrenzten Anämie-Episoden betroffen sein konnte, ist die reine Anzahl der Ereignisse nicht direkt mit der Patientenzahl gleich zu setzen. Daher werden betroffene Patienten und registrierte Anämien getrennt voneinander angegeben. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, traten mehrfache Anämien nur in wenigen Ausnahmen auf (insgesamt 8 zusätzliche Anämie-Episoden). Die ausgewiesenen Inzidenzraten sind daher – insbesondere bei den leichten Anämien – im Wissen einer geringfügigen Überschätzung zu interpretieren.

**Tab. 4.17:** Verteilung der Anämie-UE versch. Intensitäten auf die einzelnen Kohorten (Anzahl [Inzidenzrate = Anzahl Ereignisse/Anzahl Behandelte \* 100 in Prozent])

Intensität der Anämie	Gesamt-population (n = 613)		Dabigatran (Pradaxa®) (n = 209)		Rivaroxaban (Xarelto®) (n = 127)		NMH (n = 277)	
	Patienten	Anämien	Patienten	Anämien	Patienten	Anämien	Patienten	Anämien
<b>Leicht</b>	207	214 [34,91]	72	74 [35,41]	46	48 [37,80]	89	92 [33,21]
<b>Mäßig</b>	49	49 [7,99]	11	11 [5,26]	10	10 [7,87]	28	28 [10,11]
<b>Schwer</b>	38	39 [6,36]	11	11 [5,26]	4	4 [3,15]	23	24 [8,66]

Leichte Anämien traten numerisch am häufigsten unter niedermolekularen Heparinen (92 Episoden) auf. Basierend auf den Inzidenzraten ist das Risiko für Anämien dieser Intensität jedoch sowohl unter Rivaroxaban (Inzidenzrate 37,80 %) als auch unter Dabigatran (Inzidenzrate 35,41 %) im Vergleich als erhöht zu bezeichnen. Im Fall der mäßigen und schweren Anämien konnten im Verlauf unter den NMH ebenfalls mehr Ereignisse registriert werden (mäßige Episoden: 28 Fälle, Inzidenzrate 10,11 %; schwere Episoden: 24 Fälle, Inzidenzrate 8,66 %). Deutlich geringere und insgesamt nahezu vergleichbare Raten sind bei den OAK zu beobachten. Auf Basis dieser Daten wurde das relative

Risiko (RR) für das Auftreten einer Anämie unter den entsprechenden Antikoagulantien errechnet. Dieses gibt Tabelle 4.18 in der Zusammenschau wieder.

**Tab. 4.18: Relatives Risiko (RR) für das Auftreten der Anämie-UE verschiedener Intensitäten im Vergleich der Kohorten ( $RR_{[AK1 \text{ vs. } AK2]} = \text{Inzidenzrate AK1} / \text{Inzidenzrate AK 2}$ )**

	Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> )		Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )		NMH	
	vs. Xarelto <sup>®</sup>	vs. NMH	vs. Pradaxa <sup>®</sup>	vs. NMH	vs. Pradaxa <sup>®</sup>	vs. Xarelto <sup>®</sup>
<b>Leicht</b>	0,94	<b>1,07</b>	<b>1,07</b>	<b>1,14</b>	0,94	0,88
<b>Mäßig</b>	0,67	0,52	<b>1,49</b>	0,78	<b>1,91</b>	<b>1,28</b>
<b>Schwer</b>	<b>1,71</b>	0,61	0,58	0,36	<b>1,64</b>	<b>2,81</b>

Der deutlichste Risikounterschied zeigt sich in diesem Vergleich mit einem Faktor von 2,81 bei der Gegenüberstellung der Inzidenzraten für schwere Anämien unter NMH und den entsprechenden Ereignissen unter Rivaroxaban. Insgesamt wird deutlich, dass das Risiko für mäßige beziehungsweise schwere Anämien unter den niedermolekularen Heparinen verglichen mit beiden oralen Antikoagulantien deutlich erhöht war ( $RR_{[NMH \text{ vs. } Pradaxa^{\circledast}]}$  1,91 bzw. 1,64;  $RR_{[NMH \text{ vs. } Xarelto^{\circledast}]}$  1,28 bzw. 2,81). Ebenso wurden unterschiedliche Risikoverhältnisse beim direkten Vergleich der OAK offenkundig. Aufgrund der höheren Relevanz sowie der deutlicheren Unterschiede beziehen sich die nachfolgenden Analysen allein auf mäßige und schwere Anämie-Episoden. Die insgesamt geringen Ereignisraten wurden zum Anlass genommen, die Anämien mit einem hohen Intensitätsgrad (= mäßige und schwere Intensität) für die weiteren Analysen in Summe zu betrachten. Somit ergeben sich für Dabigatran 22 Ereignisse (Inzidenzrate: 10,53 %), für Rivaroxaban 14 Ereignisse (Inzidenzrate: 11,02 %) und für die niedermolekularen Heparine 52 Ereignisse (Inzidenzrate: 18,77 %). Da Blutungskomplikationen in ihrer Ausprägung von mehreren Faktoren abhängig sein können, wurden zunächst univariate logistische Regressionsanalysen zur Bestimmung möglicher Risikofaktoren durchgeführt. Tabelle 4.19 gibt die entsprechenden Resultate wieder.



**Tab. 4.19:** Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung von Risikofaktoren für das Auftreten des UE „mäßige bzw. schwere Anämie“ (signifikante p-Werte [ $\leq 0,05$ ] in Fettdruck, auffällige p-Werte [ $< 0,02$ ] unterstrichen)

Faktor	Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Zentrum</b> Klinikum Südstadt Rostock vs. Universitätsklinikum Rostock*	1,11	0,676	0,693 - 1,76
<b>Intraoperative Komplikationen</b> ja vs. nein*	1,96	<u>0,197</u>	0,704 - 5,48
<b>Geschlecht</b> weiblich vs. männlich*	0,849	0,456	0,531 - 1,36
<b>Alter</b> > 60 vs. $\leq 60$ Jahre*	2,09	<b>0,025</b>	1,10 - 3,97
<b>Anzahl von Vorerkrankungen</b> 5 bis 7 vs. $\leq 4$ *	1,66	<u>0,145</u>	0,840 - 3,29
$\geq 8$ vs. $\leq 4$ *	2,93	<b>0,001</b>	1,54 - 5,36
<b>Operationsdauer</b> > 60 bis $\leq 90$ min vs. $\leq 60$ min*	1,99	<b>0,021</b>	1,11 - 3,56
> 90 min vs. $\leq 60$ min*	4,13	<b>&lt; 0,001</b>	2,21 - 7,73
<b>Gelenk</b> Knie vs. Hüfte*	0,742	0,251	0,447 - 1,23
<b>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b> > 2 Wochen vs. $\leq 2$ Wochen*	1,46	<u>0,151</u>	0,873 - 2,43
<b>Raucher</b> ja vs. nein*	1,48	<u>0,104</u>	0,923 - 2,36
<b>Antikoagulanz</b> Rivaroxaban vs. Dabigatran*	1,08	0,842	0,516 - 2,25
NMH vs. Dabigatran*	2,03	<b>0,012</b>	1,17 - 3,54

\* Referenzkategorie

In dieser Betrachtungsweise zeigte sich bei mehreren der Faktoren ein Einfluss auf das Risiko eine mäßige oder schwere Anämie zu erleiden. So haben demnach Patienten über 60 Jahre im Vergleich zu jüngeren Probanden ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko (OR 2,09;  $p = 0,025$ ). Des Weiteren ist ein deutlicher Risikoanstieg um etwa das dreifache (OR 2,93;  $p = 0,001$ ) für Patienten mit mehr als acht Vorerkrankungen im Vergleich zu solchen mit weniger als vier Vorerkrankungen zu beobachten. Als ein zusätzlicher, hochsignifikanter Einflussfaktor auf die Rate mäßiger und schwerer Anämien wurde die Operationsdauer identifiziert. So konnte für eine OP-Dauer zwischen 60 - 90 Minuten gegenüber einer OP-Dauer unter 60 Minuten bereits eine Risikosteigerung um das zweifache (OR 1,99;  $p = 0,021$ ) festgestellt werden. Bei Gegenüberstellung von Patienten mit einer OP-Dauer über 90 Minuten und jenen mit einer Dauer von unter 60 Minuten verdoppelte sich dieser Einfluss. Es ergab sich ein hochsignifikantes OR von 4,13 ( $p < 0,001$ ). In diesem Zusammenhang konnte auch die Anwendung der verschiedenen Antikoagulantien als Einflussfaktor belegt werden ( $p = 0,019$ ). Während die Gegenüberstellung der beiden oralen Antikoagulantien ein nahezu vergleichbares Risiko für

mäßige bis schwere Anämien ergab, zeigte sich beim Vergleich der niedermolekularen Heparine mit Dabigatran eine Verdoppelung des Risiko (OR 2,03;  $p = 0,012$ ).

Auf Basis der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen erfolgte im nächsten Schritt die Durchführung einer multivariaten Analyse zur Darstellung unabhängiger Einflussfaktoren. Berücksichtigt wurden hierbei auch Faktoren mit lediglich auffälligem Ergebnis, welches in der univariaten Analyse ab einem  $p$ -Wert von  $< 0,20$  angenommen wurde. Somit fanden zusätzlich folgende, nicht streng signifikante Faktoren Eingang in die multivariate Analyse: intraoperative Komplikationen (OR 1,96;  $p = 0,197$ ), Dauer des Krankenhausaufenthaltes (OR 1,46;  $p = 0,151$ ) und Raucher (OR 1,48;  $p = 0,104$ ). Die verbliebenen Faktoren Zentrum (OR 1,11;  $p = 0,676$ ), Geschlecht (OR 0,849;  $p = 0,456$ ) und Gelenk (OR 0,742;  $p = 0,251$ ) wurden hingegen nicht berücksichtigt. Alle Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse sind in Tabelle 4.20 dargestellt.

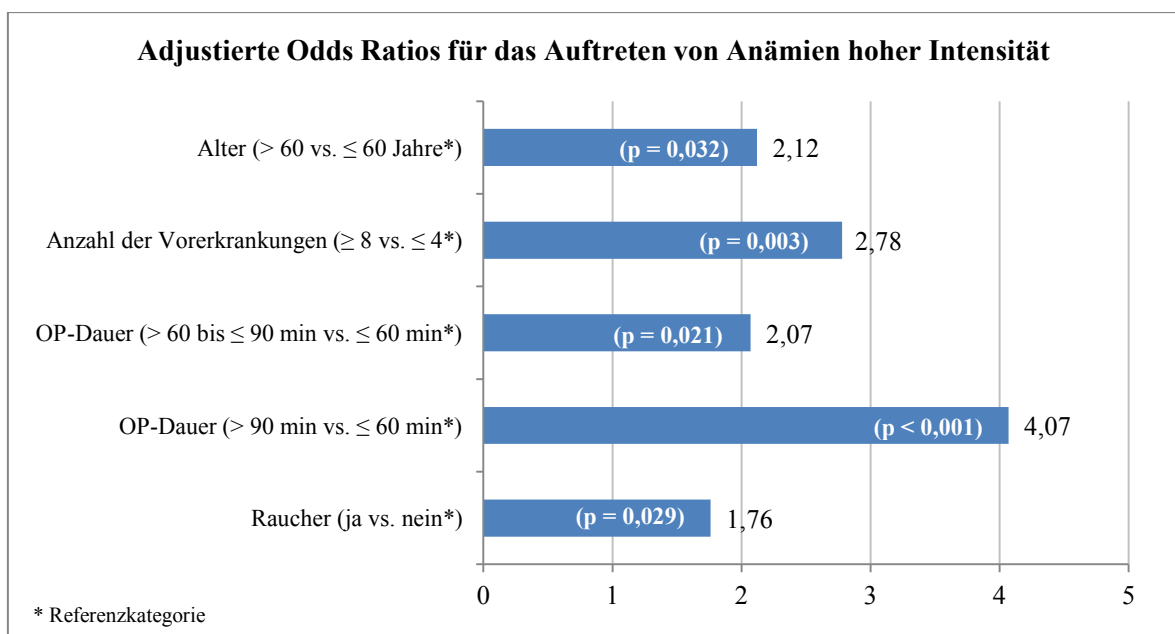
**Tab. 4.20:** Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung von unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten des UE „mäßige bzw. schwere Anämie“ (signifikante  $p$ -Werte [ $\leq 0,05$ ] in Fettdruck)

Faktor	adjustiertes Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Zentrum</b> Klinikum Südstadt Rostock vs. Universitätsklinikum Rostock*	-	-	-
<b>Intraoperative Komplikationen</b> ja vs. nein*	1,76	0,305	0,598 - 5,19
<b>Geschlecht</b> weiblich vs. männlich*	-	-	-
<b>Alter</b> > 60 vs. $\leq 60$ Jahre*	2,12	<b>0,032</b>	1,07 - 4,22
<b>Anzahl von Vorerkrankungen</b> 5 bis 7 vs. $\leq 4$ *	1,61	0,195	0,784 - 3,30
$\geq 8$ vs. $\leq 4$ *	2,78	<b>0,003</b>	1,41 - 5,47
<b>Operationsdauer</b> > 60 bis $\leq 90$ min vs. $\leq 60$ min*	2,07	<b>&lt; 0,001</b>	1,12 - 3,83
> 90 min vs. $\leq 60$ min*	4,07	<b>&lt; 0,001</b>	2,06 - 8,03
<b>Gelenk</b> Knie vs. Hüfte*	-	-	-
<b>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b> > 2 Wochen vs. $\leq 2$ Wochen*	1,43	0,192	0,834 - 2,47
<b>Raucher</b> ja vs. nein*	1,76	<b>0,029</b>	1,06 - 2,92
<b>Antikoagulanz</b> Rivaroxaban vs. Dabigatran*	0,772	0,340	0,353 - 1,69
NMH vs. Dabigatran*	1,26	0,449	0,689 - 2,32

\* Referenzkategorie

Anhand der Werte bestätigt sich in dieser Betrachtung das hochsignifikante Ergebnis für die Operationsdauer als Einflussfaktor ( $p < 0,001$ ). Bezogen auf die zuvor gesetzten Stufen ergibt sich eine etwa zweifache Risikoerhöhung beim Vergleich einer mittleren OP-

Dauer von  $> 60$  bis  $\leq 90$  Minuten mit einer kurzen OP-Dauer von weniger als 60 Minuten (OR 2,07;  $p = 0,021$ ). Die Gegenüberstellung von Patienten mit einer kurzen Operationsdauer ( $< 60$  Minuten) und solchen mit einer langen Operation ( $> 90$  Minuten) zeigt sogar eine hochsignifikante etwa vierfache Erhöhung des Risikos (OR 4,07;  $p < 0,001$ ). Keine Signifikanz konnten in dieser Analyse die Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie das Auftreten intraoperativer Komplikationen erreichen. Auch der univariat noch eindeutige Einfluss verschiedener Antikoagulantien fand multivariat keine Bestätigung. Die ermittelten, signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) unabhängigen Risikofaktoren bei mäßigen und schweren Anämien werden in der nachfolgenden Abbildung (Abb. 4.21) dargestellt. Hier zeigt sich, dass der deutlichste Einfluss auf das Risiko für Anämien hoher Intensität der Operationsdauer zukommt und der geringste dem Faktor des Rauchens.



**Abb. 4.21:** Graphischer Vergleich der adjustierten Odds Ratios für das Auftreten der Anämie-UE hoher Intensität unter Angabe der dazugehörigen p-Werte

#### 4.4.2 Postoperative Hämatom

Mit den postoperativen Hämatomen widmet sich der folgende Abschnitt einer weiteren Fraktion der Blutungsereignisse. Es konnten insgesamt 275 unerwünschte Ereignisse dieser Art registriert werden. Dies entspricht 9,0 % der insgesamt erfassten UE. Entsprechend der Wirkungsweise der Hauptzielpräparate, musste in allen Fällen ein Zusammenhang mit den Antikoagulantien angenommen werden. Daher wurde in diesem Rahmen insgesamt 275mal eine mindestens mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung dokumentiert. Bezogen auf die Anzahl der UAW insgesamt (1.272 UAW) ergibt dies einen Anteil von 21,6 %. Ihrer Intensität entsprechend aufgeteilt sowie unter Zuweisung zu den Kohorten wer-

den die registrierten unerwünschten Ereignisses des Terms postoperatives Hämatom in Tab. 4.21 mit den dazugehörigen Inzidenzraten dargestellt. Es zeigt sich, dass die Inzidenzrate sowohl unter Rivaroxaban (51,97 %) als auch unter den niedermolekularen Heparinen (51,26 %) gegenüber den Dabigatran-Patienten in der Studienpopulation (32,06 %) deutlich erhöht war.

**Tab. 4.21:** Häufigkeit des UE-Terms postoperatives Hämatom der verschiedenen Intensitäten in den einzelnen Kohorten (Anzahl [Inzidenzrate = Anzahl Ereignisse/Anzahl Behandelte \* 100 in Prozent])

Intensität des Hämatoms	Gesamtpopulation (n = 613)	Dabigatran (Pradaxa®) (n = 209)	Rivaroxaban (Xarelto®) (n = 127)	NMH (n = 277)
<b>Ereignisse insgesamt</b>	<b>275 [44,86]</b>	<b>67 [32,06]</b>	<b>66 [51,97]</b>	<b>142 [51,26]</b>
<b>Leicht</b>	131 [21,37]	30 [14,35]	31 [24,41]	70 [25,27]
<b>Mäßig</b>	134 [21,86]	35 [16,75]	34 [26,77]	65 [23,47]
<b>Schwer</b>	10 [1,63]	2 [0,96]	1 [0,79]	7 [2,53]

Nachfolgend stellt nun Tabelle 4.22 die relativen Risiken dar, welche sich beim Vergleich der einzelnen Inzidenzraten ergeben. Die Auswertungen erfolgten hierbei sowohl für die Ereignisse insgesamt, als auch getrennt nach den jeweiligen Intensitäten.

**Tab. 4.22:** Relatives Risiko (RR) für das Auftreten des UE postoperatives Hämatom verschiedener Intensitäten unter den einzelnen Antikoagulantien im Vergleich ( $RR_{[AK1 \text{ vs. } AK2]} = \text{Inzidenzrate } AK1 / \text{Inzidenzrate } AK2$ )

	Dabigatran (Pradaxa®)		Rivaroxaban (Xarelto®)		NMH	
	vs. Xarelto®	vs. NMH	vs. Pradaxa®	vs. NMH	vs. Pradaxa®	vs. Xarelto®
<b>Ereignisse insgesamt</b>	0,62	0,63	<b>1,62</b>	<b>1,01</b>	<b>1,60</b>	0,99
<b>Leicht</b>	0,59	0,57	<b>1,70</b>	0,97	<b>1,76</b>	<b>1,04</b>
<b>Mäßig</b>	0,63	0,71	<b>1,60</b>	<b>1,14</b>	<b>1,40</b>	0,88
<b>Schwer</b>	<b>1,22</b>	0,34	0,82	0,31	<b>2,64</b>	<b>3,20</b>

Beide Tabellen deuten auf ein – über alle Intensitätsstufen – erhöhtes Risiko für die Ausbildung von postoperativen Hämatomen unter NMH im Vergleich zu Dabigatran ( $RR_{[NMH \text{ vs. } Pradaxa^{\circledR}]} 1,60$ ) hin. Bei Gegenüberstellung der Gesamthäufigkeiten unter niedermolekularen Heparinen und unter Rivaroxaban zeigt sich hingegen ein näherungsweise vergleichbares Risiko ( $RR_{[NMH \text{ vs. } Xarelto^{\circledR}]} 0,99$ ), wobei dies in den einzelnen Kategorien nicht bestätigt werden kann. Hier konnte für die Hämatome mäßiger Intensität ein leicht erhöhtes Risiko unter Anwendung von Rivaroxaban ( $RR_{[Xarelto^{\circledR} \text{ vs. } NMH]} 1,14$ ) nachgewiesen werden. Bei den leichten und insbesondere den schweren Formen jedoch, war das Risiko unter NMH höher. Der Vergleich beider oraler Antikoagulantien deutet insgesamt auf ein

geringeres Risiko unter Dabigatran hin ( $RR_{[\text{Pradaxa}^{\text{®}} \text{ vs. Xarelto}^{\text{®}}]}$  0,62). Diese Beobachtung gilt mit Ausnahme der Hämatome schwerer Intensität ( $RR_{[\text{Pradaxa}^{\text{®}} \text{ vs. Xarelto}^{\text{®}}]}$  1,22). Einschränkend ist hier auf die geringen Fallzahlen unter den OAK hinzuweisen, welche eine kritische Interpretation dieser Risikoverhältnisse erforderlich werden lassen.

Auch bezüglich des Auftretens postoperativer Hämatome ist ein Einfluss weiterer Faktoren auf die UE-Häufigkeiten nicht auszuschließen. Daher wurden zur Bestimmung möglicher Einflussfaktoren univariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die Resultate dieser Analyse werden in Tabelle 4.23 wiedergegeben.

**Tab. 4.23:** Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung von Risikofaktoren für das Auftreten des UE-Terms „postoperatives Hämatom“ (signifikante p-Werte [ $\leq 0,05$ ] in Fettdruck, auffällige p-Werte [ $< 0,02$ ] unterstrichen)

Faktor	Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Zentrum</b> Klinikum Südstadt Rostock vs. Universitätsklinikum Rostock*	0,316	<b>&lt; 0,001</b>	0,225 - 0,443
<b>Intraoperative Komplikationen</b> ja vs. nein*	5,85	<b>0,002</b>	1,96 - 17,5
<b>Geschlecht</b> weiblich vs. männlich*	0,832	0,265	0,601 - 1,15
<b>Alter</b> > 60 vs. $\leq 60$ Jahre*	1,09	0,683	0,716 - 1,66
<b>Anzahl von Vorerkrankungen</b> 5 bis 7 vs. $\leq 4$ *	1,22	0,555	0,822 - 1,82
$\geq 8$ vs. $\leq 4$ *	1,20	0,366	0,807 - 1,79
<b>Operationsdauer</b> > 60 bis $\leq 90$ min vs. $\leq 60$ min*	1,63	<b>0,002</b>	1,14 - 2,33
> 90 min vs. $\leq 60$ min*	2,04	<b>0,002</b>	1,30 - 3,21
<b>Gelenk</b> Knie vs. Hüfte*	0,747	<u>0,089</u>	0,533 - 1,05
<b>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b> > 2 Wochen vs. $\leq 2$ Wochen*	0,917	0,650	0,632 - 1,33
<b>Raucher</b> ja vs. nein*	1,01	0,978	0,723 - 1,40
<b>Antikoagulanz</b> Rivaroxaban vs. Dabigatran*	2,29	<b>&lt; 0,001</b>	1,46 - 3,61
NMH vs. Dabigatran*	2,23	<b>&lt; 0,001</b>	1,53 - 3,24

\* Referenzkategorie

Mehrere der überprüften Faktoren zeigen sich in dieser Berechnung als statistisch signifikante Einflussfaktoren. Dies trifft insbesondere für das operierende Zentrum sowie das verwendete Antikoagulanz zu. In beiden Fällen handelt es sich um hochsignifikante Ergebnisse ( $p < 0,001$ ). Bei den Berechnungen zu den verschiedenen Antikoagulantien ergibt sich etwa eine Verdoppelung des Risikos gegenüber der jeweiligen Referenzkategorie ( $OR_{[\text{Rivaroxaban vs. Dabigatran}]}$  2,29;  $OR_{[\text{NMH vs. Dabigatran}]}$  2,23). Ebenfalls signifikante

Ergebnisse erbrachten hier die berücksichtigten Operationsfaktoren intraoperative Komplikationen (OR 5,85;  $p = 0,002$ ) sowie die Operationsdauer ( $p = 0,002$ ). Während die Auswirkungen beim Vergleich einer OP-Dauer von  $> 60$  bis  $\leq 90$  min und  $\leq 60$  min mit einem Faktor von 1,63 ( $p = 0,007$ ) noch als moderat zu bezeichnen sind, fällt die Risikoerhöhung beim Vergleich der Extremwerte ( $> 90$  min vs.  $\leq 60$  min) mit einem OR von 2,04 ( $p = 0,002$ ) bereits deutlicher aus. Die genannten Faktoren, sowie der vom Signifikanzniveau als auffällig geltende Faktor des operierten Gelenks (OR 0,747;  $p = 0,089$ ), wurden zur Überprüfung möglicher gegenseitiger Beeinflussungen in eine multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Nachfolgend stellt Tab. 4.24 die entsprechenden Resultate in der Zusammenschau dar.

**Tab. 4.24:** Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung von unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten des UE-Terms „postoperatives Hämatom“ (signifikante p-Werte [ $\leq 0,05$ ] in Fettdruck)

Faktor	adjustiertes Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Zentrum</b> Klinikum Südstadt Rostock vs. Universitätsklinikum Rostock*	0,333	<b>&lt; 0,001</b>	0,205 - 0,539
<b>Intraoperative Komplikationen</b> ja vs. nein*	4,41	<b>0,010</b>	1,44 - 13,5
<b>Geschlecht</b> weiblich vs. männlich*	-	-	-
<b>Alter</b> > 60 vs. $\leq 60$ Jahre*	-	-	-
<b>Anzahl von Vorerkrankungen</b> 5 bis 7 vs. $\leq 4$ * $\geq 8$ vs. $\leq 4$ *	- - -	- - -	- - -
<b>Operationsdauer</b> > 60 bis $\leq 90$ min vs. $\leq 60$ min* > 90 min vs. $\leq 60$ min*	1,19 1,25	0,574 0,360 0,383	0,814 - 1,76 0,760 - 2,04
<b>Gelenk</b> Knie vs. Hüfte*	0,711	0,059	0,498 - 1,01
<b>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b> > 2 Wochen vs. $\leq 2$ Wochen*	-	-	-
<b>Raucher</b> ja vs. nein*	-	-	-
<b>Antikoagulanz</b> Rivaroxaban vs. Dabigatran* NMH vs. Dabigatran*	0,975 0,938	0,965 0,931 0,808	0,544 - 1,75 0,560 - 1,57

\* Referenzkategorie

Wie aus Tabelle 4.24 ersichtlich wird, verbleiben nach Adjustierung lediglich das operierende Klinikum sowie das Auftreten intraoperativer Komplikationen als unabhängige Risikofaktoren. Nach einer solchen Komplikation besteht dementsprechend ein 4,41fach erhöhtes Risiko ( $p = 0,010$ ) für die Entwicklung eines postoperatives Hämatoms im Verlauf. Der Einfluss des Zentrums ist zwar deutlich geringer, jedoch hochsignifikant (adjustiertes  $OR_{[\text{Klinikum Südstadt vs. Universitätsklinikum Rostock}]}$  0,333;  $p < 0,001$ ). So kann – den

Daten entsprechend – bei einer Behandlung im Universitätsklinikum Rostock von einem erhöhten Risiko für das genannte unerwünschte Ereignis ausgegangen werden. Das angewendete Antikoagulanz hingegen, sowie die verlängerte Operationsdauer stellten in diesem Fall keine unabhängigen Risikofaktoren dar. Der Faktor des Gelenks wurde zwar mit einem p-Wert von 0,059 relevanter, erreichte jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz.

#### 4.4.3 Major bleeding

Im Verlauf der Anwendungsbeobachtung konnte bei insgesamt 36 Patienten ein *major bleeding* (MB) beobachtet werden. Dies entspricht einem Anteil von 5,9 % der Gesamtpopulation. In nur einem Fall trat jenes Ereignis bereits vor der ersten Applikation eines Antikoagulanzes auf. Bei den weiteren Patienten muss von einem Zusammenhang mit Arzneimitteln aus dieser Gruppe ausgegangen werden. Der größte Anteil an MB begann bereits am Operationstag (17 Fälle; 47,2 %), weitere 22,2 % (8 Fälle) in den ersten drei Tagen postoperativ und in nur 5,6 % der Fälle (2 Fälle) im Bereich des vierten bis siebten postoperativen Tages. Die verbleibenden ausgeprägten Blutungsereignisse (9 Fälle; 25,0 %) wurden erst ab dem achten Tag nach der Operation beobachtet. Bezogen auf die verschiedenen Antikoagulantien wurde eine Beteiligung von Dabigatran in zehn Fällen angenommen (Inzidenzrate 4,78 %), von Rivaroxaban in vier Fällen (Inzidenzrate 3,15 %) und bei den restlichen 22 Fällen die Beteiligung eines niedermolekularen Heparins (Inzidenzrate 7,94 %). Kurz vor dem MB erfolgte in einem Fall der Wechsel des VTE-Prophylaktikums, daher mussten für diesen Fall zwei Präparate als möglicherweise ursächlich beteiligt angenommen werden. Tabelle 4.25 stellt die demographischen Eckdaten der Patienten mit *major bleeding* in den verschiedenen Kohorten gegenüber.

**Tab. 4.25:** Darstellung der demographischen Eckdaten von Patienten mit registriertem *major bleeding* in den unterschiedlichen Kohorten [Inzidenzrate = Anzahl Ereignisse/Anzahl Behandelte \* 100 in Prozent]

	Ereignisse insgesamt (n = 613)	Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> ) (n = 209)	Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> ) (n = 127)	NMH (n = 277)
<b>Patienten</b> [Inzidenzrate]	36 [5,87]	10 [4,78]	4 [3,15]	22 [7,94]
<b>Alter (Jahre)</b> (MW ± SD [Spanne])	65,67 ± 12,14 [24 - 81]	60,60 ± 15,18 [24 - 75]	73,25 ± 5,06 [67 - 79]	67,14 ± 11,23 [45 - 81]
<b>Weiblich (%)</b>	52,8	50,0	50,0	54,5

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Es zeigt sich, dass knapp über die Hälfte der betroffenen Patienten (52,8 %) weiblichen Geschlechts waren. Das durchschnittliche Alter der hier betrachteten Subpopulation lag bei etwa 66 Jahren ( $65,67 \pm 12,14$  Jahre), wobei eine Gesamtspanne von 24 bis 81 Jahren zu verzeichnen war. Insgesamt konnte unter Rivaroxaban ein etwas erhöhter Altersdurchschnitt ( $73,25 \pm 5,06$  Jahre) im Vergleich zu den anderen beiden Untergruppen beobachtet werden. Der jüngste Patient (24 Jahre) mit einem schwerwiegenden Blutungsereignis stand unter der Behandlung mit Dabigatran, der älteste hingegen (81 Jahre) erhielt ein niedermolekulares Heparin.

Entsprechend der Angaben in Kapitel 3.2.4 (S. 33 f.) erfolgte anhand verschiedener Kriterien eine Unterteilung der schwerwiegenden Blutungsereignisse. Die Häufigkeiten in den fünf Kategorien werden unter Berücksichtigung der einzelnen Kohorten in Tab. 4.26 wiedergegeben.

Tab. 4.26: Art des *major bleeding*, Verteilung auf die verwendeten Antikoagulantien (Anzahl [Inzidenzrate = Anzahl Ereignisse/Anzahl Behandelte \* 100 in Prozent])

	Gesamt (n = 613)	Dabigatran (Pradaxa®) (n = 209)	Rivaroxaban (Xarelto®) (n = 127)	NMH (n = 277)
<b>Major bleeding insgesamt</b>	36 [5,87]	10 [4,78]	4 [3,15]	22 [7,94]
<b>(1) Tödliche Blutung</b>	0	0	0	0
<b>(2) Symptomatische Blutung in ein kritisches Organ [...]</b>	0	0	0	0
<b>(3) Blutung außerhalb des Operationsgebietes, die mit einem Hämoglobinabfall von <math>\geq 1,24</math> mmol/L verbunden ist oder zu einer Transfusion von <math>\geq 2</math> Einheiten Vollblut / Erythrozytenkonzentrat innerhalb von 24 - 48h führt</b>	3 [0,49]	2 [0,96]	0	1 [0,36]
<b>(4) Blutung im Operationsgebiet, die eine Revisionsoperation erfordert, oder das Vorliegen eines Hämarthros</b>	11 [1,79]	3 [1,44]	1 [0,79]	7 [2,53]
<b>(5) Blutung im Operationsgebiet die unerwartet und verlängert ist und/oder ausreichend groß ist um eine hämodynamische Instabilität zu verursachen</b>	22 [3,59]	5 [2,39]	3 [2,36]	14 [5,05]

**Anmerkung:** Es trat bei 36 Patienten im Verlauf ein *major bleeding* auf. Bei einem Patienten war zum Zeitpunkt des *major bleeding* noch kein Antikoagulanzen verabreicht worden. Bei einem weiteren Patienten waren hingegen zwei Antikoagulantien (Rivaroxaban und Dalteparin) appliziert worden

Ereignisse in den Kategorien eins und zwei (tödlichen Blutungen und symptomatische Blutungen in ein kritisches Organ) konnten den Daten nach nicht beobachtet werden. Die am meisten vertretene Gruppe stellt mit insgesamt 22 Ereignissen (Inzidenzrate 3,59 %) die fünfte Kategorie dar. Es handelt sich somit um ausgeprägte Blutungen im Operationsgebiet unerwarteter oder verlängerter Natur mit oder ohne nachfolgende hämodynamische



Instabilität. 14 dieser Fälle (63,6 %) traten davon unter NMH auf, deutlich weniger hingegen unter Dabigatran (22,7 %; 5 Fälle) oder Rivaroxaban (13,6 %; 3 Fälle). Unter der Behandlung mit parenteralen Antikoagulantien konnten ebenfalls numerisch häufiger Blutungen der Kategorie vier beobachtet werden (7 Fälle; Inzidenzrate 2,53 %). In der Gesamtpopulation war diese Unterart der *major bleeding* mit insgesamt 11 Episoden vertreten (Inzidenzrate 1,79 %). Die verbliebenen drei Ereignissen (Inzidenzrate 0,49 %) waren der dritten Kategorie zuzuordnen und ereigneten sich mit zwei Fällen mehrheitlich unter Dabigatran.

Auch für diese Gruppe unerwünschter Ereignisse wurden verschiedene Faktoren mittels logistischer Regressionsanalysen auf einen möglichen Einfluss überprüft. Tab. 4.27 gibt die Ergebnisse der univariaten Berechnungen wieder.

**Tab. 4.27:** Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung von Risikofaktoren für das Auftreten von einem *major bleeding* (signifikante p-Werte [ $\leq 0,05$ ] in Fettdruck, auffällige p-Werte [ $< 0,02$ ] unterstrichen)

Faktor	Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Zentrum</b> Klinikum Südstadt Rostock vs. Universitätsklinikum Rostock*	1,43	0,304	0,726 - 2,80
<b>Intraoperative Komplikationen</b> ja vs. nein*	2,64	<u>0,133</u>	0,744 - 9,38
<b>Geschlecht</b> weiblich vs. männlich*	0,738	0,377	0,375 - 1,45
<b>Alter</b> > 60 vs. $\leq 60$ Jahre*	0,745	0,432	0,358 - 1,55
<b>Anzahl von Vorerkrankungen</b> 5 bis 7 vs. $\leq 4$ *	0,936	0,306	0,372 - 2,36
$\geq 8$ vs. $\leq 4$ *	1,64	0,245	0,712 - 3,77
<b>Operationsdauer</b> > 60 bis $\leq 90$ min vs. $\leq 60$ min*	2,65	<b>0,004</b>	1,07 - 6,56
> 90 min vs. $\leq 60$ min*	4,93	<b>0,035</b>	1,91 - 12,7
<b>Gelenk</b> Knie vs. Hüfte*	0,438	<u>0,055</u>	0,188 - 1,02
<b>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b> > 2 Wochen vs. $\leq 2$ Wochen*	1,84	<u>0,090</u>	0,909 - 3,74
<b>Raucher</b> ja vs. nein*	1,55	0,204	0,788 - 3,05
<b>Antikoagulanz</b> Rivaroxaban vs. Dabigatran*	0,666	<u>0,140</u>	0,204 - 2,17
NMH vs. Dabigatran*	1,72	<u>0,170</u>	0,794 - 3,71

\* Referenzkategorie

Als einzig signifikanter Risikofaktor zeigte sich hierbei die Dauer der Operation ( $p = 0,004$ ). So konnte für Patienten mit einer mittleren Operationsdauer von > 60 bis  $\leq 90$  Minuten gegenüber solchen mit einem weniger als eine Stunde andauernden Eingriff eine Risikoerhöhung um etwa das 2,7fache (OR 2,65;  $p = 0,035$ ) beobachtet werden. Für die Gegenüberstellung der Extremversionen in Bezug auf die Dauer des Eingriffes

(lang: > 90 Minuten vs. kurz: ≤ 60 Minuten) konnte eine hochsignifikante Erhöhung des Risikos um etwa den Faktor 5 (OR 4,93; p = 0,001) nachgewiesen werden.

Als auffällige Faktoren (p < 0,20) gehen in die nachfolgende multivariate Analyse neben der Operationsdauer zusätzlich folgende Aspekte ein: intraoperative Komplikationen (p = 0,133), Gelenk (p = 0,055), Dauer des Krankenhausaufenthaltes (p = 0,090), Antikoagulanzen (p = 0,140). Die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse werden in Tabelle 4.28 wiedergegeben.

**Tab. 4.28:** Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten von einem *major bleeding* (signifikante p-Werte [≤ 0,05] in Fettdruck)

Faktor	adjustiertes Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Zentrum</b> Klinikum Südstadt Rostock vs. Universitätsklinikum Rostock*	-	-	-
<b>Intraoperative Komplikationen</b> ja vs. nein*	2,01	0,301	0,535 - 7,58
<b>Geschlecht</b> weiblich vs. männlich*	-	-	-
<b>Alter</b> > 60 vs. ≤ 60 Jahre*	-	-	-
<b>Anzahl von Vorerkrankungen</b> 5 bis 7 vs. ≤ 4*	-	-	-
≥ 8 vs. ≤ 4*	-	-	-
<b>Operationsdauer</b>		<b>0,009</b>	
> 60 bis ≤ 90 min vs. ≤ 60 min*	2,60	0,045	1,02 - 6,60
> 90 min vs. ≤ 60 min*	4,76	0,002	1,75 - 12,9
<b>Gelenk</b> Knie vs. Hüfte*	0,438	0,059	0,186 - 1,03
<b>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b> > 2 Wochen vs. ≤ 2 Wochen*	1,82	0,108	0,877 - 3,78
<b>Raucher</b> ja vs. nein*	-	-	-
<b>Antikoagulanzen</b>		0,292	
Rivaroxaban vs. Dabigatran*	0,505	0,270	0,150 - 1,70
NMH vs. Dabigatran*	1,22	0,639	0,536 - 2,76

\* Referenzkategorie

Auch in der multivariaten Analyse zeigt sich lediglich die Operationsdauer als signifikanter unabhängiger Einflussfaktor. Die Auswirkungen in den beiden Subgruppen sind hierbei deutlich verschieden. Es ergibt sich für den Vergleich der mittleren OP-Dauer (> 60 bis ≤ 90 min) zur kurzen OP-Dauer (≤ 60 min) eine Risikoerhöhung um das 2,6fache (p = 0,045). Vergleicht man jedoch die langen Eingriffe von mehr als 90 Minuten Dauer mit den weniger als eine Stunde andauernden Operationen, so erhöht sich das Risiko für *major bleeding* bereits auf das 4,76fache zu Ungunsten der längeren Operationen (p = 0,002). Ein Einfluss durch die Wahl des Antikoagulanzes konnte auch in der multivariaten Analyse nicht nachgewiesen werden.

## 4.5 Venöse thromboembolische Ereignisse

Während der Anwendungsbeobachtung konnten insgesamt 14 symptomatische Ereignisse des venösen thromboembolischen Formenkreises registriert werden. Auf die gesamte Patientenpopulation sowie den jeweiligen Beobachtungszeitraum von drei Monaten postoperativ bezogen entspricht dies einer Inzidenzrate von 2,28 %.

### 4.5.1 Allgemeine Darstellung der VTE

In fünf Fällen der registrierten VTE (35,7 %) handelte es sich um Lungenembolien, in den weiteren neun Fällen (64,3 %) um tiefe Venenthrombosen des Beines. Die registrierten Ereignisse werden in Tabelle 4.29 nach der Lokalisation des zuvor erfolgten operativen Eingriffes aufgeteilt dargestellt.

**Tab. 4.29:** Häufigkeiten des Auftretens venöser thromboembolischer Ereignisse stratifiziert nach dem operierten Gelenk unter Angabe der mittleren Dauer (postoperativ) bis zum Auftreten des Ereignisses (Anzahl [Inzidenzrate = Anzahl Ereignisse/Anzahl Behandelte \* 100 in Prozent])

	Hüftgelenk	Kniegelenk
<b>Beobachtete Patienten insgesamt</b>	n = 399	n = 214
<b>Aufgetretene VTE</b>	6 [1,50]	8 [3,74]
<b>LE</b>	3 [0,75]	2 [0,93]
<b>TVT</b>	3 [0,75]	6 [2,80]
<b>Tag des Auftretens der VTE (Mittelwert [Spanne])</b>	49ster Tag postoperativ [0 - 89]	14ter Tag postoperativ [3 - 36]

VTE = venöses thromboembolisches Ereignis, LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose

Es zeigt sich, dass bei etwa 4 % der Eingriffe am Kniegelenk ein thromboembolisches Ereignis im Beobachtungszeitraum aufgetreten ist. Hierbei handelte es sich mit sechs Ereignissen (Inzidenzrate 2,80 %) häufiger um eine tiefe Venenthrombose als um eine Lungenembolie. Hingegen traten bei den Patienten nach Hüftgelenkoperation mit einer Inzidenzrate von 1,50 % (sechs Patienten) deutlich seltener venöse Thromboembolien auf. In diesem Patientengut verteilten sich die Ereignisse gleichmäßig auf beide Ausprägungen des Krankheitsbildes. Insgesamt ergibt sich beim Vergleich des lokalisationsbezogenen Risikos ein, um etwa den Faktor 2,5 ( $RR_{[Knie-TEP \text{ vs. Hüft-TEP}]} 2,49$ ), erhöhtes Risiko nach Eingriffen am Knie. Die VTE traten bei Patienten mit erfolgter Kniegelenkoperation im Mittel bereits 14 Tage nach der Operation auf (Spanne: 3 - 36ster postop. Tag). In der Gruppe der Hüft-TEP-Patienten liegt der Mittelwert bis zum Auftreten des VTE bei 49 Tagen postoperativ (Spanne: OP-Tag - 89ster postop. Tag). Somit ist hier im Mittel eine

deutlich größere Latenzzeit bis zum Einsetzen der Symptome bzw. zur eindeutigen Diagnose zu attestieren.

Die beobachtete Altersverteilung wird in Tabelle 4.30 im Vergleich zur Studienpopulation wiedergegeben. Mit durchschnittlich 71,2 Jahren zeigt sich bei den betroffenen Patienten ein gegenüber dem Gesamtdurchschnitt erhöhtes Alter. Bezogen auf die verschiedenen Ereignisse kann zudem festgestellt werden, dass die Patienten mit stattgehabter Lungenembolie im Mittel älter waren als die Patienten, welche eine tiefe Venenthrombose erlitten haben (75,8 Jahre vs. 68,7 Jahre).

**Tab. 4.30:** Darstellung des Alters der Patienten mit stattgehabter symptomatischer VTE im Vergleich zur Gesamtpopulation sowie aufgeteilt auf TVT und LE (Angaben in Jahren)

	Gesamtpopulation (n = 613)	VTE (n = 14)	TVT (n = 9)	LE (n = 5)
<b>Durchschnittsalter</b>	67,3	71,2	68,7	75,8
<b>Altersspanne</b>	24 - 90	56 - 83	56 - 77	66 - 83

VTE = venöse thromboembolische Ereignisse, LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose

#### 4.5.2 Risikofaktoren für das Auftreten von VTE

Nachstehende Tab. 4.31 gibt die numerischen Häufigkeiten der VTE in den einzelnen Kohorten, sowie die berechneten Inzidenzraten bezogen auf den Beobachtungszeitraum von drei Monaten wieder. Die höchste Inzidenz für beide Ereignisse gemeinsam ist mit 3,25 % in der Gruppe der NMH zu finden. Der Hauptteil hiervon begründet sich auf sieben registrierten tiefen Venenthrombosen (Inzidenzrate 2,53 %). Bei Patienten unter Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) ist mit 1,44 % die geringste Inzidenzrate angesiedelt. In dieser Gruppe konnten zwei Lungenembolien und eine tiefe Venenthrombose beobachtet werden. Bezogen auf die Gesamtinzidenz liegt die mit Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) behandelte Patientengruppe zwischen den beiden anderen Kohorten. Hier wurden insgesamt zwei Ereignisse (Inzidenzrate 1,57 %) beobachtet, wobei es sich jeweils um eine Lungenembolie und eine tiefe Venenthrombose handelte.

**Tab. 4.31:** Auftreten symptomatischer venöser thromboembolischer Ereignisse (Inzidenzrate = Anzahl Ereignisse/Anzahl Behandelte \* 100 in Prozent) (VTE = venöse thromboembolische Ereignisse)

	Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> , n = 209)		Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> , n = 127)		NMH (n = 277)	
	Anzahl	Inzidenzrate	Anzahl	Inzidenzrate	Anzahl	Inzidenzrate
<b>VTE insgesamt</b>	3	1,44	2	1,57	9	3,25
<b>Lungenembolie</b>	2	0,96	1	0,79	2	0,72
<b>Tiefe Venenthrombose</b>	1	0,48	1	0,79	7	2,53

Berechnet man basierend auf diesen Inzidenzraten die entsprechenden relativen Risiken, so zeigt sich auch hier ein deutlich erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombosen

unter niedermolekularen Heparinen ( $RR_{[NMH \text{ vs. Dabigatran}]}$  5,27;  $RR_{[NMH \text{ vs. Rivaroxaban}]}$  3,20). Bezogen auf das Auftreten einer Lungenembolie scheint das Risiko hingegen unter NMH im Gegensatz zu den oralen Antikoagulantien mäßig verringert ( $RR_{[NMH \text{ vs. Dabigatran}]}$  0,75;  $RR_{[NMH \text{ vs. Rivaroxaban}]}$  0,91). Der Vergleich beider OAK lässt keine relevanten Unterschiede erkennen. Die letztgenannten Betrachtungen sind jedoch unter Berücksichtigung der insgesamt geringen Ereignishäufigkeiten von untergeordneter Relevanz.

Die Bestimmung von Risikofaktoren erfolgte auch bei diesen Ereignissen zunächst über univariate logistische Regressionsanalysen. Entsprechende Resultate werden in der Tab. 4.32 aufgeführt. Aufgrund der erhöhten Ereignisrate unter NMH in der rein deskriptiven Betrachtung, diente diese Analyse insbesondere der Überprüfung jener Kohorte. Es galt zu ermitteln, ob unter NMH ein höheres Risiko für das Auftreten von VTE (im Sinne eines geringeren Therapieeffektes) besteht oder ob die Häufung durch weitere Risikofaktoren bedingt war. Entsprechende Faktoren könnten erstens bei diesen Patienten zufällig vermehrt vorgelegen haben (*Confounding*), oder zweitens waren entsprechenden Risikofaktoren möglicherweise der Grund für die Entscheidung ein NMH als Prophylaktikum anzuwenden (*Confounding by indication*).

**Tab. 4.32:** Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung von Risikofaktoren für das Auftreten „venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)“ (signifikante p-Werte  $\leq 0,05$ ] in Fettdruck, auffällige p-Werte  $< 0,02$ ] unterstrichen)

Faktor	Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Zentrum</b> Klinikum Südstadt Rostock vs. Universitätsklinikum Rostock*	0,956	0,918	0,324 - 2,76
<b>Intraoperative Komplikationen</b> ja vs. nein*	4,83	<b>0,048</b>	1,01 - 23,0
<b>Geschlecht</b> weiblich vs. männlich*	4,18	<u>0,063</u>	0,928 - 18,8
<b>Alter</b> > 60 vs. $\leq 60$ Jahre*	4,38	<u>0,156</u>	0,568 - 33,8
<b>Anzahl von Vorerkrankungen</b> 5 bis 7 vs. $\leq 4$ *	1,72	0,748	0,425 - 6,99
$\geq 8$ vs. $\leq 4$ *	1,43	0,629	0,337 - 6,06
<b>Operationsdauer</b> > 60 bis $\leq 90$ min vs. $\leq 60$ min*	0,772	0,849	0,242 - 2,47
> 90 min vs. $\leq 60$ min*	0,675	0,627	0,138 - 3,30
<b>Gelenk</b> Knie vs. Hüfte*	2,54	<u>0,088</u>	0,871 - 7,43
<b>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b> > 2 Wochen vs. $\leq 2$ Wochen*	1,76	0,312	0,584 - 5,36
<b>Raucher</b> ja vs. nein*	0,457	0,233	0,126 - 1,65
<b>Antikoagulanz</b> Rivaroxaban vs. Dabigatran*	1,10	0,365	0,181 - 6,67
NMH vs. Dabigatran*	2,31	0,214	0,616 - 8,63

\* Referenzkategorie

Es zeigt sich, dass bei den überprüften allgemeinen Faktoren lediglich ein Auftreten intraoperativer Komplikationen als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden konnte. Trat eine solche Komplikation auf, so erhöht sich das Risiko für ein venöses thromboembolisches Ereignis um etwa das 4,8fache (OR 4,83;  $p = 0,048$ ). Die restlichen der allgemeinen Aspekte erbrachten keine signifikanten Ergebnisse.

Neben diesen aus den vorhergegangenen Regressionsanalysen bekannten, allgemeinen Störgrößen wurden weitere potentielle Faktoren für venöse thromboembolische Ereignisse auf einen möglichen Einfluss überprüft. Die Resultate werden in Tabelle 4.33 aufgeführt.

**Tab. 4.33:** Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Bestimmung weiterer Risikofaktoren für das Auftreten „venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)“ (signifikante p-Werte [ $\leq 0,05$ ] in Fettdruck)

Weitere potentielle Faktoren	Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Frühere TVT oder LE</b>			
ja vs. nein*	4,11	<b>0,010</b>	1,44 - 23,6
<b>Maligne Erkrankung</b>			
ja vs. nein*	0,955	0,953	0,210 - 4,34
<b>Chronische Herzinsuffizienz</b>			
ja vs. nein*	2,02	0,508	0,253 - 16,1
<b>Zustand nach Herzinfarkt<sup>+</sup></b>			
ja vs. nein*	-	-	-
<b>Adipositas</b>			
BMI > 30 vs. BMI $\leq 30$ *	0,985	0,977	0,337 - 2,87
<b>Ausgeprägte Varikosis</b>			
ja vs. nein*	0,492	0,497	0,063 - 3,81

\* Referenzkategorie; <sup>+</sup>Bestimmung des Odds Ratio nicht möglich, da kein VTE aufgetreten ist bei „Patienten nach Herzinfarkt“; LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose, BMI = Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

Unter diesen zusätzlichen Einflussfaktoren konnte nur ein relevanter Parameter identifiziert werden. Es handelt sich hierbei um anamnestisch bekannte Episoden von venösen Thromboembolien (TVT und LE) bei den betroffenen Patienten. War mindestens ein thromboembolisches Ereignis anamnestisch bekannt, so konnte ein 4,11fach erhöhtes Risiko für eine neuerliche Episode festgestellt werden ( $p = 0,010$ ).

In die nachfolgende multivariate Analyse wurden Einflussgrößen mit mindestens auffälligem Signifikanzniveau ( $p < 0,20$ ) eingeschlossen. In diesem Fall betraf dies zusätzlich die folgenden Aspekte: Geschlecht ( $p = 0,063$ ), Alter ( $p = 0,156$ ) und Gelenk ( $p = 0,088$ ). Das jeweils höhere Risiko konnte hierbei den folgenden Ausprägungen dieser Faktoren zugeordnet werden: weibliches Geschlecht (OR 4,18), Alter > 60 Jahre (OR 4,38) sowie Operationen zum Kniegelenkersatz (OR 2,54). Aufgrund der hohen Relevanz wurde trotz fehlender statistischer Signifikanz zusätzlich der Faktor des verwendeten Antikoagulanzes in jene weiterführende Analyse aufgenommen ( $p = 0,365$ ). Die entsprechenden Ergebnisse gibt Tabelle 4.34 wieder.

**Tab. 4.34:** Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung von unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten „venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)“ (signifikante p-Werte [ $\leq 0,05$ ] in Fettdruck)

Faktor	adjustiertes Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Zentrum</b> Klinikum Südstadt Rostock vs. Universitätsklinikum Rostock*	-	-	-
<b>Intraoperative Komplikationen</b> ja vs. nein*	6,32	<b>0,032</b>	1,17 - 34,0
<b>Geschlecht</b> weiblich vs. männlich*	3,53	0,109	0,755 - 16,5
<b>Alter</b> > 60 vs. $\leq 60$ Jahre*	4,30	0,167	0,542 - 34,1
<b>Anzahl von Vorerkrankungen</b> 5 bis 7 vs. $\leq 4$ *	-	-	-
$\geq 8$ vs. $\leq 4$ *	-	-	-
<b>Operationsdauer</b> > 60 bis $\leq 90$ min vs. $\leq 60$ min*	-	-	-
> 90 min vs. $\leq 60$ min*	-	-	-
<b>Gelenk</b> Knie vs. Hüfte*	2,70	0,086	0,868 - 8,37
<b>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b> > 2 Wochen vs. $\leq 2$ Wochen*	-	-	-
<b>Raucher</b> ja vs. nein*	-	-	-
<b>Antikoagulanz</b> Rivaroxaban vs. Dabigatran*	0,947	0,602	0,147 - 6,09
NMH vs. Dabigatran*	1,79	0,406	0,454 - 7,04
Weitere potentielle Faktoren	adjustiertes Odds Ratio	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall
<b>Frühere TVT oder LE</b> ja vs. nein*	3,34	<b>0,050</b>	1,00 - 11,2
<b>Maligne Erkrankung</b> ja vs. nein*	-	-	-
<b>Chronische Herzinsuffizienz</b> ja vs. nein*	-	-	-
<b>Zustand nach Herzinfarkt</b> ja vs. nein*	-	-	-
<b>Adipositas</b> BMI > 30 vs. BMI $\leq 30$ *	-	-	-
<b>Ausgeprägte Varikosis</b> ja vs. nein*	-	-	-

\* Referenzkategorie; LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose, BMI = Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

In der multivariaten Analyse bestätigten sich zwei Aspekte als unabhängige Risikofaktoren. Dies waren zum einen Patienten mit anamnestisch bekannten früheren tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien, welche ein 3,34fach erhöhtes Risiko ( $p = 0,050$ ) für neue VTE aufwiesen, und zum anderen Patienten mit intraoperativen Komplikationen mit einem 6,32fach erhöhten Risiko ( $p = 0,032$ ). Die Auswahl des Antikoagulanzes stellte auch in dieser Betrachtung keinen eigenständigen Risikofaktor dar.

---

## 5 Diskussion

---

### 5.1 Allgemeine Limitationen der Studie

---

Die Durchführung der Anwendungsbeobachtung erfolgte ausschließlich durch die Mitarbeiter des Pharmakovigilanzentrums Rostock. Im Zeitraum von insgesamt 30 Monaten kamen alle Patienten für die Teilnahme in Frage, welche sich – begründet durch die genannten Indikationen – in einer der Rostocker Kliniken behandeln ließen. Eine weitergehende Selektion des Patientenkollektives zu Gunsten einer höheren Homogenität erfolgte nicht. Zum einen hätte dies die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung vermindert und zum anderen wäre, durch die nachfolgend kleinere Studienpopulation die Wahrscheinlichkeit gesunken, seltenere Ereignisse zu detektieren (66). In ausgeprägter Form trifft dies auch auf Revisionseingriffe zu, welche in Bezug auf Komplikationsraten (z. B. Infektionen) und den allgemeinen Nachsorgeaufwand als deutlich risikobehafteter anzusehen sind als primäre Gelenkersatzoperationen (93; 94). Ein Ausschluss von Patienten mit Operationen zum TEP-Wechsel wäre insbesondere bedingt durch den in Zukunft zu erwartenden prozentualen Anstieg dieser Eingriffe als verzerrend anzusehen (95). Den Forderungen einiger Autoren, die Ausschlusskriterien für AWB sollten entsprechend der formulierten Kontraindikationen und Gegenanzeigen der zu untersuchenden Präparate formuliert werden, wurde nicht nachgekommen (76). Ein solches Vorgehen würde eine realistische Abbildung des Einsatzes der Arzneimittel unter Routinebedingungen nicht erlauben.

Durch die erforderliche aktive Einwilligung jedes Patienten ergibt sich unabhängig vom weiteren Studiendesign ein potentieller Einfluss auf die resultierende Population, da sich das Patientenverhalten im Bewusstsein der Studienteilnahme verändern kann (73). Eine mögliche Suggestion durch die entsprechenden Mitarbeiter bei der Befragung der Patienten (Aufklärungsgespräch, Patienteninterview, abschließendes Telefonat) insbesondere bezogen auf die unerwünschten Ereignisse galt es gering zu halten. Um einen solchen Interviewbias möglichst zu vermeiden, wurde neutral nach „Auffälligkeiten und Beobachtungen“ gefragt, ohne Hinweise auf eventuelle Nebenwirkungen zu geben (96). Ein Einfluss persönlicher Erfahrungen der Patienten im Hinblick auf arzneimittelbezogene unerwünschte Wirkungen, kann hingegen weder vermieden werden noch ist das Ausmaß rechnerisch eruiert. Auswirkungen auf die Studienpopulation hatten des Weiteren bestehende Sprachbarrieren sowie Einschränkungen des Hör- oder Sehvermögens potentieller



Teilnehmer. In diesem Fall ist von einem reinen Effekt auf die Größe der Studienpopulation auszugehen. Das Vorliegen von Infektionen im Bereich des zu operierenden Gelenkes kann hingegen durch damit einhergehende Hygiene- und Isolationsmaßnahmen zu einer Unterrepräsentation dieser Patientengruppe mit genuin höherem Komplikationsrisiko geführt haben. Vergleichbare Effekte sind auch für die durchgeführten Zulassungsstudien anzunehmen, obwohl es sich laut den vorliegenden Publikationen nicht um Ausschlusskriterien dieser Studien handelte (47; 48; 57; 58).

Ein weiterer Bias ist durch die geringe Anzahl teilnehmender Zentren zu erwarten. Ursprünglich war das Forschungsvorhaben als multizentrische Studie im Rahmen der Aktivitäten des Netzwerkes regionaler Pharmakovigilanzzentren geplant. Eine erhöhte Anzahl teilnehmender Kliniken hätte Zentrumsseffekte vermindern und gegebenenfalls zum Teil gänzlich verhindern können. Insbesondere bei Studien, welche überwiegend auf Daten aus Patientenakten basieren, ergeben sich Probleme durch Unterschiede und Mängel in der Verlaufsdocumentation. Dies betrifft neben dem Klinikaufenthalt auch die erfolgten Maßnahmen zur Rehabilitation. Ein Einfluss durch die Dauer der jeweiligen Aufenthalte (Krankenhaus, AHB) muss ebenfalls angenommen werden, da diese Zeiträume detaillierter dokumentiert sind als zwischenzeitliche Aufenthalte in der Häuslichkeit. Durch die Präferenzen der Kliniken bezüglich der Auswahl der Antikoagulantien muss von einer Verstärkung dieser Zentrumsseffekte ausgegangen werden. So zeigte sich bei einer klinikbezogenen Aufschlüsselung deutlich, dass 91,4 % der initial mit Dabigatran behandelten Patienten (191 Fälle) im Klinikum Südstadt behandelt wurden. Entsprechend gegenläufig sind die Beobachtungen bei den Rivaroxaban-Patienten, welche sich zu einem Anteil von 81,1 % (103 Patienten) einer Operation im Universitätsklinikum Rostock unterzogen. Begründet durch diesen direkten Einfluss auf die Kohorten gewinnen klinikbezogene Unterschiede in Behandlung, Diagnostik und Dokumentation deutlich an Relevanz. Diese werden an gegebener Stelle weiterführend diskutiert.

---

## 5.2 Aspekte der Studienpopulation und der VTE-Prophylaxe

---

### 5.2.1 Basischarakteristika der Studienpopulation

---

In die vorliegende Studie konnten insgesamt 613 Patienten eingeschlossen werden, welche sich relativ gleichmäßig auf beide Kliniken verteilten. In diesem Kollektiv wurden häufiger Prozeduren am Hüftgelenk durchgeführt (65,1 %). Vergleichbare Studien in Deutschland wiesen bezogen auf die Lokalisation der Eingriffe ebenfalls eine Tendenz zu mehr Operationen im Bereich der Hüfte auf (Vgl. McBride et al. (97): 59,0 % vs. 41,0 %).

Des Weiteren wurde ein erhöhter weiblicher Anteil im Patientengut beobachtet. Auch dies konnte bei Erhebungen in Deutschland sowie im Ausland in verschiedenem Ausmaß beobachtet werden. In der zuvor genannten deutschlandweiten Studie von McBride et al. lag der Patientenanteil weiblichen Geschlechts bei 59 % (97). Das dargestellte Durchschnittsalter der Population ist mit 67,3 Jahren ( $\pm$  9,96 Jahre) als der Indikation entsprechend zu werten. Für die vorliegende Studie ist anzumerken, dass das weibliche Patientengut im Mittel 2 Jahre älter war als das männliche. Ähnliches konnte in weiteren Studien beobachtet werden (98). Eine mögliche Erklärung ist, dass Frauen aus Angst vor chirurgischen Eingriffen sowie einer bestehenden Sorge um das Umfeld erst bei Erreichen eines deutlich geringeren Funktionslevels und einem damit einhergehenden höheren Alter einer Operation zustimmen. Eine US-amerikanische Studie stützt diese Vermutung (99). Wie Tabelle 5.1 zeigt, ist sowohl der Anteil weiblicher Patienten als auch das beobachtete mittlere Alter der Population weitestgehend mit den Daten der Zulassungsstudien vergleichbar. Auch hier war ein überdurchschnittlich hoher Anteil an Frauen sowie ein hohes Durchschnittsalter zu beobachten. Das mittlere Alter lag in den meisten dieser Studien jedoch etwas unter dem des hier beschriebenen Patientenkollektives.

**Tab. 5.1: Basischarakteristika (Alter, Geschlecht) der Patienten in den Zulassungsstudien der neuen oralen Antikoagulantien (Die angegebenen Werte beziehen sich jeweils auf die in die Sicherheitsanalysen eingeschlossenen Patienten der Studien.)**

	Operiertes Gelenk	Eingeschlossene Patienten	Durchschnittsalter (Jahre)	Weibliches Geschlecht (%)
<b>RE-NOVATE (48)</b>	Hüfte	3.463	64,0	56,4
<b>RE-NOVATEII (49)</b>	Hüfte	2.013	62,0	51,8
<b>RE-MODEL (47)</b>	Knie	2.076	67,7	66,0
<b>RECORD1 (58)</b>	Hüfte	4.433	63,2	55,5
<b>RECORD3 (57)</b>	Knie	2.459	67,6	68,2

Bezogen auf die registrierten Vorerkrankungen ist ein vollumfänglicher Vergleich mit den Populationen der Zulassungsstudien aufgrund fehlender Angaben nicht möglich. Der Fachinformation des Hauptzielpräparates Pradaxa<sup>®</sup> entsprechend, wies die Population der Studien RE-MODEL und RE-NOVATE (insges. 5.539 Patienten) folgende Vorerkrankungen in den angegebenen Häufigkeiten auf (52): 51 % Hypertonie, 9 % Diabetes, 9 % koronare Herzkrankheit. Bei den in der AWB beobachteten Patienten wurde hingegen mit 72,9 % deutlich häufiger das Vorliegen eines Hypertonus angegeben. Mit 21,0 % ist

auch der Anteil der Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus deutlich gegenüber dieser Vergleichspopulation erhöht. Lediglich das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit kann mit 10,3 % als nahezu übereinstimmend mit den Angaben der Zulassungsstudien angesehen werden. Eine direkte Vergleichbarkeit der Häufigkeiten bestehender Vorerkrankungen wird zudem durch die in der AWB variierenden Datenquellen erschwert. Bei den registrierten deutlichen Abweichungen ist allerdings ein eher geringer Einfluss durch diesen Aspekt anzunehmen. Bezüglich der Krankheitslast konnten auch bei den verschiedenen Kohorten leichte Unterschiede festgestellt werden. Um eventuelle Auswirkungen der Vorerkrankungsmenge zu berücksichtigen wurde diese als Faktor in die logistischen Regressionsanalysen eingebracht. Trotz dessen kann ein Einfluss nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

### 5.2.2 Krankenhausaufenthalt und Anschlussheilbehandlung

---

Wie bereits bei den allgemeinen Limitationen der Studie erwähnt wurde, ist die Länge der Aufenthalte in Kliniken und Anschlussheilbehandlungen durch ihren Einfluss auf die Datendichte relevant. Zudem können mögliche Auswirkungen eines verlängerten Aufenthaltes auf unerwünschte Ereignisse wie insbesondere venöse Thromboembolien nicht ausgeschlossen werden (100). Die in der AWB beobachtete mittlere Aufenthaltsdauer von 13,9 ( $\pm$  5,22 [8 - 87]) Tagen ist bei einem lediglich geringfügigen gelenkbezogenen Unterschied deutlich länger als in den Zulassungsstudien der neuen Präparate (mittlere Aufenthaltsdauer 8 - 9 Tage) (47; 48; 49). Bei Betrachtung von Standardabweichung und Spanne ist von einem davon nach unten abweichenden Median der Aufenthaltsdauer auszugehen. Zudem ist anzunehmen, dass regionalen Differenzen der Behandlung für diese Abweichungen zusätzlich verantwortlich sind. Durch einen Vergleich mit ebenfalls auf Deutschland begrenzten Studien wird diese These gestützt. So fand die Arbeitsgruppe um Wilke et al. bei denselben Indikationen eine vergleichbare Aufenthaltsdauer von durchschnittlich 12,9 Tagen (101). Die Daten von McBride et al. wiesen im Mittel sogar eine darüber hinausgehende Länge des Krankenhausaufenthaltes von 17,4 Tagen auf (97).

Für die erfolgten operativen Eingriffe kann an dieser Stelle nur ein Vergleich mit den verfügbaren Daten der Zulassungsstudien von Dabigatran durchgeführt werden, da nicht alle möglicherweise relevanten Faktoren in den Publikationen angegeben wurden. Die extrahierbaren Daten stellt Tabelle 5.2 zusammenfassend für zwei Studien dar.

**Tab. 5.2: Verfügbare Angaben zu den operativen Eingriffen aus den Zulassungsstudien von Dabigatran (Pradaxa®) (Anzahl [%])**

	Hüft-TEP RE-NOVATE Studie (48)	Knie-TEP RE-MODEL Studie (47)
<b>Anästhesieverfahren</b>	n = 3.463	n = 2.056
Allgemeinanästhesie	847 [24,7]	468 [22,8]
Rückenmarksnahe Anästhesie	2.285 [66,5]	986 [48,0]
Kombinierte Verfahren	228 [8,6]	601 [29,2]
Unbekannt	8 [0,2]	1 [0,0]
<b>Operationsdauer (Minuten)</b>	86	91

Die angewendeten Anästhesieverfahren weisen, sowohl in den Zulassungsstudien als auch in der AWB, gelenkbezogene Unterschiede auf. Im Fall der Implantationseingriffe von Knie-TEP ergibt sich mit der Präferenz für lokale oder kombinierte Verfahren eine deutliche Übereinstimmung. Für die Hüft-TEP-Operationen hingegen wurden abweichende Schwerpunkte beobachtet. So bevorzugten die Operateure in der AWB Verfahren der Allgemeinanästhesie, während in den Zulassungsstudien Rückenmarksnahe Verfahren vornehmlich eingesetzt wurden. Entsprechend der Einschätzungen des CHMP (Committee for medicinal products for human use) der EMA sind Einflüsse dieser Aspekte auf das Outcome der Patienten zu vermuten (102). Die genannten Unterschiede sind allerdings lediglich im Vergleich zur Population der Zulassungsstudien von relevantem Ausmaß. Bei der Gegenüberstellung der Kohorten der AWB zeigten sich sowohl in Bezug auf die Anästhesieverfahren als auch bei der Prothesenzementierung deutlich mildere Unterschiede. Aufgrund dieser relativen Einheitlichkeit fanden die genannten Aspekte keine weitere Berücksichtigung.

Bei einem Vergleich der Operationsdauern zeigen sich geringe Unterschiede. So war der Eingriff bei der betrachteten Population (Hüft-TEP  $71,6 \pm 27,5$  [30 - 260] min, Knie-TEP  $73,1 \pm 22,6$  [31 - 160] min) gegenüber jenen der Phase-III-Studien um etwa 15 - 20 Minuten verkürzt. Diese Abweichung kann in Anbetracht der ausgeprägten Spanne als vernachlässigbar angesehen werden. An dieser Stelle müssen jedoch auch die krankenhausesbezogenen Unterschiede bei den erfolgten operativen Eingriffen kurz näher beleuchtet werden. Tabelle 5.3 gibt die mittleren Operationsdauern in einer klinikbezogenen Auswertung – stratifiziert nach dem jeweils behandelten Gelenk – wieder.

**Tab. 5.3: Darstellung der Operationsdauer bezogen auf die operierenden Kliniken  
Angaben [Minuten]: OP-Dauer  $\pm$  Standardabweichung (Spanne)**

Operiertes Gelenk	Universitätsklinikum Rostock	Klinikum Südstadt Rostock
<b>Hüfte</b>	$76,4 \pm 26,9$ (30 - 194)	$65,8 \pm 27,3$ (35 - 260)
<b>Knie</b>	$82,1 \pm 22,4$ (31 - 160)	$60,7 \pm 16,3$ (35 - 145)

Anhand dieser Daten werden deutliche Unterschiede zwischen den Kliniken offenkundig. In Zusammenschau mit der in Kap. 5.1 (s. S. 80 f.) genannten ungleichmäßigen Verteilung der Antikoagulantien auf die Kliniken, werden die im Ergebniskapitel (s. Kap. 4.2.3; S. 50 ff.) dargestellten unterschiedlichen Operationsdauern in den einzelnen Kohorten nachvollziehbar. So zeigte sich dort über beide Gelenke eine Tendenz zu längeren Eingriffen unter NMH und Rivaroxaban. Diese wiederum fanden vornehmlich im Universitätsklinikum Anwendung. Die beobachteten Unterschiede weisen somit nicht auf eine Auswirkung der Antikoagulation auf die OP-Dauer, sondern auf einen reinen Zentrumseffekt durch die behandelnden Kliniken, hin. Vergleichbare Effekte in den Populationen der Zulassungsstudien sind einer Überprüfung nicht zugänglich, allerdings deuten die Standardabweichungen in den entsprechenden Publikationen (zw. 28 - 30 min je nach Studie und Kohorte) ebenfalls auf teils deutliche Unterschiede hin (47; 48). Aufgrund der genannten Diversitäten wurde die Operationsdauer bei den logistischen Regressionsanalysen als möglicher Einflussfaktor berücksichtigt. Die Festlegung der Grenzen erfolgte hierbei in Anlehnung an die in der AWB dokumentierten Werte, da auch die Leitlinien für diesen Aspekt keinen genauen Grenzwert benennen (10).

Bezogen auf die Anschlussheilbehandlung konnte lediglich die Dauer analysiert werden. Diese stellte sich deutlich homogener dar als die des Krankenhausaufenthaltes. So konnte bei den stationär durchgeführten AHB eine durchschnittliche Länge von 21 Tagen beobachtet werden. Die Standardabweichung von  $\pm 2,8$  Tagen deutet trotz der bestehenden deutlichen Spanne (4 - 49 Tage) auf eine insgesamt geringe Abweichung vom errechneten Durchschnittswert hin. Dies ist deckungsgleich mit den zuvor zitierten deutschlandweiten Studien, welche ebenfalls lediglich geringfügig von 21 Tagen abweichen (97; 101). Als Erklärung hierfür können die gesetzlichen Rahmenbedingungen des fünften Sozialgesetzbuches herangezogen werden (SGB V, § 20, Absatz 2). Diese legen den Regelsatz auf 21 Tage fest, welcher nur bei entsprechend begründetem Antrag erhöht werden kann. Neben der insgesamt längeren Dauer ist bei den ambulanten Rehabilitationsmaßnahmen auch eine größere Schwankungsbreite zu beobachten. Dies ist zum einen durch die geringe Patientenzahl in dieser Gruppe und zum anderen durch die flexiblere Aufteilung der Behandlungen im genannten Zeitraum zu erklären.

### 5.2.3 Aspekte der Thromboseprophylaxe

Alle Patienten erhielten im Studienverlauf entsprechend der Empfehlungen anerkannter deutscher und internationaler Leitlinien eine medikamentöse Thromboseprophylaxe (10; 13; 19). Anhand der initial angesetzten Antikoagulantien erfolgte die Bildung der einzelnen Kohorten. Entsprechend geltender Vorschriften wurde die Entscheidung, einen Patienten in die AWB aufzunehmen, vollständig getrennt von den jeweils verwendeten Präparaten getroffen (74). Auf die Auswahl des VTE-Prophylaktikums wurde zu keinem prä- oder postoperativen Zeitpunkt innerhalb der Beobachtungszeit Einfluss genommen. Unter anderem durch die postoperative Kontaktaufnahme mit dem Patienten konnte dies sichergestellt werden. Die präoperativ erfolgte Entscheidung der behandelnden Ärzte kann jedoch auch unabhängig von der Anwendungsbeobachtung verschiedenen Variationen unterliegen (66). Insbesondere bei der Verordnung neuer Arzneimittel spielen hier neben dem persönlichen Informationsstand des Arztes auch patienteneigene Faktoren eine große Rolle.

Die Verteilung auf die verfügbaren Präparate ist, bedingt durch den nicht-interventionellen Charakter der Studie, nicht einheitlich. Etwas über 50 % der Patienten erhielten eines der neuen oralen Antikoagulantien. Dementsprechend entfallen geringfügig weniger als die Hälfte der Patienten auf eines der fünf initial verwendeten NMH. Hiervon wurde in mehr als 75 % der Fälle der Wirkstoff Certoparin-Natrium (Mono-Embolex<sup>®</sup>) verwendet. Das in den Zulassungsstudien der neuen OAK verwendete Referenzpräparat Enoxaparin-Natrium (Clexane<sup>®</sup>) fand hingegen bei einem deutlich geringeren Anteil (9,7 %) Anwendung. Diese Präferenz ist für deutsche Verhältnisse nicht ungewöhnlich. So erhielt im Rahmen einer großen Kohortenstudie mit 3.896 Patienten bei gleicher Indikation ein ebenfalls überdurchschnittlich hoher Anteil der Patienten Certoparin (62,3 %) und nur ein vergleichsweise geringer Enoxaparin (8,5 %) als Prophylaktikum (100).

Die Darstellung der niedermolekularen Heparine in Form einer Gruppe kann als problematisch angesehen werden, da es sich durch die unterschiedlichen Herstellungsverfahren und Spezifikationen um verschiedene Wirkstoffe handelt (37). Ob ein Austausch der NMH untereinander ohne Einfluss auf Risiken und/oder Effektivität möglich ist, konnte bisweilen nicht zweifelsfrei beantwortet werden. Eine Metaanalyse von insgesamt 16 Studien zu sieben verschiedenen NMH konnte, bezogen auf diese zwei Aspekte, keine Unterschiede nachweisen (103). Der Vergleich verschiedener Studienergebnisse einzelner Wirkstoffe aus der Gruppe der NMH bezüglich Blutungswahrscheinlichkeit und VTE-Risikoreduktion lässt jedoch schlussfolgern, dass keine vollständige Austauschbarkeit der

Wirkstoffe vorliegen kann. In diesem Zusammenhang müssen auch die bei 29,5 % der Patienten mindestens einmalig durchgeführten Wechsel zwischen zwei Prophylaktika kurz betrachtet werden. Bei einem Anteil von 72,0 % der erfolgten Wechsel wurde zwischen zwei verschiedenen Wirkstoffen aus der Gruppe der NMH gewechselt. Durch diese hohe Quote wird offenkundig, dass die behandelnden Ärzte einen Austausch niedermolekularer Heparine innerhalb dieser Indikation als unproblematisch ansehen. Zusammenfassend ist die Datenlage zum Austausch der NMH somit uneinheitlich. Eine einzelne Darstellung der Ergebnisse für jedes niedermolekulare Heparin stellte jedoch bei der Auswertung der vorliegenden Studie, begründet durch die zum Teil geringen Anwendungshäufigkeiten einzelner Wirkstoffe sowie die damit einhergehende verringerte Aussagekraft, keine Alternative dar.

Zusätzlich zu den genannten Aspekten kann diskutiert werden, inwieweit eine differenzierte Auswertung der verwendeten Dosierungen hätte vorgenommen werden müssen. Durch die gruppierte Auswertung bestand diese Möglichkeit für die Heparine nicht. Da bei den Patienten, welche mit Rivaroxaban behandelt wurden, indikationsbedingt nur eine Dosierung zu Anwendung kommen kann, ist auch hier die Lage eindeutig. Lediglich im Fall der mit Dabigatran behandelten Subpopulation konnten zwei verschiedene Dosierungen eingesetzt werden. Die verringerte Dosis (150 mg täglich) wurde initial jedoch bei nur 29 Patienten angeordnet – dies entspricht 13,9 % der Dabigatran-Patienten. Zudem waren die Sicherheits- und Effektivitätspunkte in den Zulassungsstudien bei beiden Dosierungen weitestgehend vergleichbar (104). Daher erfolgte, bezogen auf die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse keine weitere Differenzierung der verwendeten Dosierungen.

In Kapitel 4.1.2 wurde die Dauer der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse anhand zweier Maßstäben betrachtet. Hier erfolgte bei beiden Ansätzen eine Kategorisierung der beobachteten Therapieverläufe. Durch diese Vorgehensweise ergeben sich verschiedene Fehlerquellen. Beispielsweise sind zusätzliche Einflussfaktoren auf die Behandlung denkbar, welche in den festgelegten Kategorien nicht berücksichtigt wurden. Des Weiteren könnten Patienten auf Basis der Dokumentation in den Akten (Krankenhaus/AHB) fälschlicherweise einer nicht-korrekten Kategorie zugewiesen worden sein. Auch die Entscheidung für ein VTE-Prophylaktikum aufgrund bestehender Vorerkrankungen des Patienten (*Confounding by indication*) kann möglicherweise deutliche Auswirkungen gehabt haben. Demgemäß erhöhten Patienten, welche unter dauerhafter Antikoagulation stehen, den Anteil der Fälle mit „begründet verlängerter Prophylaxe“ und verringern nachfolgen die Anteile der weiteren Kategorien. Ebenfalls zu berücksichtigen

ist an dieser Stelle ein gewisser Unsicherheitsfaktor. So absolvierten nur 589 der 613 Patienten eine Anschlussheilbehandlung (96,1 %) und in 226 Fällen davon wurde vor Aufnahme der AHB eine häusliche Zwischenperiode absolviert. Es ergibt sich daher für insgesamt 250 Patienten (40,8 % der Gesamtpopulation) eine Informationslücke variabler Dauer. In diesem Zeitraum ist die ununterbrochene Fortführung der VTE-Prophylaxe nicht mit eindeutiger Sicherheit zu belegen, da die verfügbaren Informationen vollständig von den korrekten Aussage der einzelnen Patienten abhängig waren. Es stellt sich die Frage, ob Probanden basierend auf der Applikationsform einen Unterschied in der Therapietreue erwarten lassen. Eine internationale Studie überprüfte den Einfluss der Anwendungsart bei der Thromboseprophylaxe unter anderem auch in Bezug auf die Compliance der Patienten. Die Frage, wie häufig der Patient bei einer einmonatigen Behandlung die Applikation des Arzneimittels auslassen würde, führte bei beiden Applikationsformen (sub cutan vs. peroral) zu ähnlichen Ergebnissen. So gaben 73 % der Patienten an, dass sie nie eine Injektion auslassen würden und 71 % gaben an, dass sie keine Einnahme eines oral verfügbaren VTE-Prophylaktikums auslassen würden (105). Es kann somit bei der Betrachtung der Studienpopulation unabhängig vom Applikationsweg von ähnlichen Einflüssen dieses Aspektes ausgegangen werden.

Verglichen mit den aktuellen Leitlinien, konnte bei den Patienten nach Knie-TEP eine – entgegen den Empfehlungen von 11 - 14 Tagen (10) – verlängerte Anwendungsdauer der Antikoagulantien beobachtet werden. Diese betrug in der AWB im Mittel 31,9 Tage. Entsprechende Abweichungen auch in anderen nicht-interventionellen Studien im deutschen Raum beobachtet werden. Mit einer mittleren Gesamtdauer von 41,7 Tagen bei Patienten nach Kniegelenkersatz stellte die Arbeitsgruppe um McBride sogar eine deutlichere Verschiebung fest (97). Die ausgeprägte Neigung zur Verlängerung der Prophylaxe begründet auch die gänzlich fehlenden Fälle verkürzter Anwendung nach Knie-TEP. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtungen kann in einer scheinbaren Kontroverse für die behandelnden Mediziner liegen. So legen insbesondere Studien mit routinemäßigem TVT-Screening (Venographie o. ä. Verfahren) ein teils deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko nach der Implantation von Knie-TEP im Vergleich zu Hüft-TEP nahe (106). Trotzdem befürworten die Leitlinien eine verlängerte VTE-Prophylaxe von 28 - 35 Tagen routinemäßig lediglich nach Hüftgelenkersatzoperationen (10). Diese Empfehlungen liegen jedoch maßgeblich in der zeitlichen Komponente bis zum Auftreten eines venösen thromboembolischen Ereignisses begründet und nicht in den möglichen gelenkbezogenen Häufigkeitsunterschieden. So tritt die Majorität der VTE nach Knie-



gelenkseingriffen bereits innerhalb der ersten zwei Wochen postoperativ auf (10). Auch Warwick et al. bestätigen dies und ermittelten einen mittleren Abstand zum operativen Eingriff von  $9,7 (\pm 14,1)$  Tagen nach Knie-TEP und  $21,5 (\pm 22,5)$  Tagen nach Hüft-TEP (21). Ein grundsätzlicher Unterschied in der zeitlichen Komponente kann auch durch die Daten dieser AWB gestützt werden (s. Tab. 4.29; S. 75). Verschiedene Studien konnten folgerichtig einen Nutzen einer bis zu fünf Wochen langen Prophylaxe nach Hüft-TEP nachweisen, wobei das Ausmaß der Risikoreduktion nicht gänzlich unumstritten ist (107). In einer Metaanalyse zur verlängerten Prophylaxe nach beiden Gelenkersatzoperationen wurde für Knie-TEP-Patienten ein vergleichsweise geringerer Nutzen nachgewiesen (108). Doch auch in dieser Indikation ergeben sich zunehmend Hinweise auf Vorteile durch die Verlängerung der Prophylaxe (19; 109). In vergleichbaren Krankenhäusern Deutschlands können für die VTE-Prophylaxe nach beiden TEP-Operationen bereits direkte Empfehlungen für eine einheitliche Dauer von 35 Tagen gefunden werden (100).

Auch die erfolgten Auswertungen der Prophylaxedauer anhand der Fachinformationen konnten deutliche Abweichungen von den Vorgaben nachweisen. Ein Teil der Ergebnisse kann hierbei analog zu den bezüglich der Leitlinien diskutierten Aspekten erklärt werden, wobei an dieser Stelle weitere Gesichtspunkte Berücksichtigung finden müssen. So werden für die Prophylaxedauer nach Knie-TEP, sowohl bei den einzelnen NMH als auch bei Dabigatran, Anwendungsdauern vorgegeben, welche noch unter den Empfehlungen der Leitlinien liegen (52; 79; 81; 82). Diese Vorgehensweise, welche zwar im Einklang mit den Empfehlungen des CHMP für die Zulassungsstudien entsprechender Präparate erfolgt (102), erhöht die Kontroversen für die behandelnden Ärzte zusätzlich. Als weiterer direkter Einflussfaktor ist die Genauigkeit der Angaben zur Prophylaxedauer in den Fachinformationen zu sehen. Bei manchen Präparaten wird die Dauer in Form einer exakten Angabe von Tagen und bei anderen hingegen als Zeitspanne angegeben (s. S. 28 Tab 3.1 u. 3.2). Die Abweichungswahrscheinlichkeit ist bei den Prophylaktika ohne Zeitspanne im Vergleich deutlich erhöht und wurde in den entsprechenden Auswertungen offenkundig. Bei der Betrachtung der Population nach Eingriffen am Hüftgelenk konnten hierbei ausgeprägte Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Kohorten beobachtet werden. Diese sind insbesondere dadurch bedingt, dass die verlängerte Prophylaxe in dieser Indikation bisher nicht regelhaft Eingang in die Fachinformationen der unterschiedlichen NMH gefunden hat. Lediglich bei Mono-Embolex<sup>®</sup> wurden die Angaben für große orthopädische Eingriffe an den unteren Extremitäten kurz vor Ende des Studienzeitraumes angepasst (80; 81). Begründet durch zwei Aspekte wurde die genannte Änderung bei der Beurteilung der

Patientenfälle nicht berücksichtigt: 1. war die Rekrutierungsrate in den letzten zwei Studienmonaten in Relation zur Größe der Gesamtpopulation gering und 2. ist nicht zu erwarten, dass die behandelnden Mediziner die entsprechende Änderung umgehend registriert und mit sofortiger Wirkung umgesetzt haben.

### 5.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

---

#### 5.3.1 Kausalzusammenhang

---

Unerwünschte Ereignisse wurden im Verlauf bei fast allen Patienten (99,8 %) registriert. Vergleichbare Informationen konnten nicht aus allen Zulassungsstudien extrahiert werden. Eine Gegenüberstellung der Angaben für die Patienten der RE-NOVATE Studie sei an dieser Stelle beispielhaft angeführt. Bei diesem Kollektiv trat über alle Kohorten in insgesamt 77 % der Fälle ein UE auf (48). Der vergleichsweise erhöhte Wert der vorliegenden AWB kann verschiedenen Umständen geschuldet sein. So ist davon auszugehen, dass bei einer gänzlich unvoreingenommenen Beurteilung häufiger UE dokumentiert werden. Ebenso könnte das Fehlen des klinischen Bildes, welches eine exakte Beurteilung der Situation ermöglicht hätte, zu Fehleinschätzungen geführt haben. Die UE und somit nachfolgend auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden basierend auf den dokumentierten Informationen bewertet. Die Beurteilung des möglichen Zusammenhanges erfolgte hierbei in Abhängigkeit von den Angaben der jeweils aktuellsten Versionen der Fachinformationen (52; 63).

Die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Arzneimittelbeteiligung erfolgte bei jedem Ereignis in Anlehnung an die WHO-Methode zum Kausalitätsassessment (84). Dieses Verfahren wurde bereits bei der Planung der Anwendungsbeobachtung festgelegt und im Beobachtungsplan verankert. Ebenso wären andere Systeme wie zum Beispiel die Verfahren nach Begaud (110) oder Naranjo (111) mögliche Alternativen gewesen. Durch die Auswahl eines Beurteilungssystems ist insbesondere bei fraglichen UAW ein deutlicher Einfluss möglich, da die verschiedenen Algorithmen nicht immer zu deckungsgleichen Ergebnissen führen (112). Das WHO-Verfahren wurde aufgrund seiner breiten Anerkennung in den Dokumenten von EMA und ICH innerhalb des Themenkomplexes der Pharmakovigilanz gewählt. Auf der Basis dieses Kausalitätsassessments konnten unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 93,6 % der Patienten mindestens einmalig identifiziert werden. Bedenkt man den großen Anteil der Blutungs-assoziierten UAW (80,5 %) so wird diese hohe UAW-Quote nachvollziehbar. In der Studie konnte ein lediglich minimaler Einfluss des Alters auf das Auftreten von Nebenwirkungen festgestellt werden.

Es wurde beobachtet, dass der Prozentsatz an Patienten ohne UAW mit steigendem Alter geringfügig abnahm. Unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren konnte ein solcher Zusammenhang jedoch nicht regelhaft in statistisch relevantem Ausmaß nachgewiesen werden (113). Aus diesem Grund wurde der Faktor des Alters zur Überprüfung in die durchgeführten logistischen Regressionsanalysen eingeschlossen.

Für den Hauptteil der Ereignisse konnte lediglich ein möglicher Zusammenhang (98,8 %) ermittelt werden. Die wenigen gesicherten UAW (2 UAW; 0,2 %) waren ausschließlich in Bezug auf lokale Nadelstichreaktionen nach NMH-Applikation zu beobachten. Wahrscheinliche Kausalzusammenhänge (13 UAW; 1,0 %) hingegen betrafen ausnahmslos Dabigatran-Patienten. Dies war in den meisten Fällen durch das Absetzen des Medikamentes nach der unerwünschten Reaktion begründet. Ein solches Vorgehen der behandelnden Personen beeinflusst entsprechend der verschiedenen Kategorien des Assessments (s. Kap. 3.2.3; S. 31) deutlich die resultierende Kausalität. Nur offensichtliche Fehleinschätzungen des Personals wurden bei jenen Beurteilungen außer Acht gelassen. In allen anderen Fällen mussten entsprechende Gegebenheiten miteinbezogen werden. Durch die Fokussierung auf mindestens mögliche Ereignisse reduzierte sich nachfolgend die Wahrscheinlichkeit sowohl unbekannte als auch seltene UAW zu entdecken. Derlei Reaktionen auf ein Arzneimittel zu beobachten, war jedoch bedingt durch die Anzahl der eingeschlossenen Patienten per se als unwahrscheinlich anzusehen. Bei der Beurteilung der Komedikation konnte in allen Fällen ein lediglich möglicher Zusammenhang und keine höhere Wahrscheinlichkeitsstufe beobachtet werden. Dies hängt ebenfalls mit der o. g. Fokussierung auf mindestens mögliche Zusammenhänge mit den Antikoagulantien zusammen. So führt eine hoch wahrscheinliche Alternativbegründung (z. B. durch Reexposition, Absetzen eines Arzneimittels, Dosisreduktion eines Arzneimittels) nachfolgend zur Abstufung der Wahrscheinlichkeit anderer Aspekte.

### 5.3.2 Weitere Beurteilungskriterien

---

In Tabelle 4.13 (S. 59) erfolgte die Darstellung der verschiedenen UAW-Typen bezogen auf die verdächtigten Antikoagulantien. Es zeigte sich im Fall von Rivaroxaban ein vergleichsweise hoher Anteil an Typ B Ereignissen. Dieser ist maßgeblich durch den UE-Term des Lymphödems (UE 0009) zu begründen, welcher der Kategorie B zuzurechnen ist. Das Lymphödem im Bereich der Beine stellt eine häufige Komplikation im Rahmen der betrachteten Operationen dar. Auch in den Zulassungsstudien von Pradaxa<sup>®</sup> konnte unter Dabigatran eine gegenüber Enoxaparin etwas erhöhte Rate festgestellt werden

(114). Jedoch wird dieses Ereignis lediglich in der Fachinformation von Rivaroxaban zu den potentiellen Nebenwirkungen des Arzneimittels gezählt (63). Durch das vornehmlich fachinformationsbasierte Vorgehen bei der UAW-Beurteilung musste es daher in diesem Fall als UAW berücksichtigt werden. Berechnet man die Verteilung auf die UAW-Typen unter Ausklammerung der 43 registrierten Lymphödeme, so ergibt sich für Rivaroxaban ein Anteil von 95,7 % Typ A Reaktionen. Dieser kann als weitestgehend vergleichbar mit den Ergebnissen der anderen Kohorten angesehen werden (Dabigatran 92,5 %; NMH 93,3 %). Folgerichtig nähert sich der verbleibende Anteil an Typ B Reaktionen (13 Ereignisse unter Rivaroxaban; 4,28 %) ebenfalls den Werten der anderen Kohorten an.

Die lymphödematöse Schwellung der unteren Extremitäten wirkt sich ebenso deutlich auf den UAW-Ausgang (Tab. 4.14; S. 60) aus. So erhöht sich dadurch sowohl der Anteil an Ereignissen mit unbekanntem Ausgang als auch die Menge der persistierenden UAW. Ersteres ist durch eine mangelhafte Dokumentation dieses postoperativ häufigen klinischen Bildes zu erklären. Letzteres kann durch das teils langsame Abklingen der Ödeme begründet werden. Die Majorität der insgesamt beobachteten Ereignisse konnte hingegen am Ende des Beobachtungszeitraumes als wiederhergestellt bezeichnet werden.

Das letzte Kriterium mit Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen war die Klassifikation des Schweregrades. Es konnten insgesamt 5 Level beobachtet werden, wobei der Großteil der Ereignisse der niedrigsten Stufe (Level 1) zugeordnet wurde. Hierbei führte das Ereignis zu keiner Veränderung der Behandlung mit dem verdächtigten Medikament. Das nächste Level (Level 2) wurde unter der Behandlung mit Dabigatran deutlich häufiger beobachtet als bei den anderen Patientengruppen. Es handelte sich hierbei überwiegend um gastrointestinale und allergische Reaktionen, welche ein Absetzen des Arzneimittels zur Folge hatten. Somit steht auch dieses Kriterium in deutlicher Abhängigkeit von den Reaktionen des behandelnden Personals. Entgegen der Daten der Zulassungsstudien konnte in der vorliegenden AWB bei Patienten unter Dabigatran häufiger ein UAW-bedingter Therapieabbruch beobachtet werden als unter NMH (115). Dies ist am ehesten den entsprechenden Empfehlungen der Fachinformation bei auftretenden Komplikationen (52) und dem geringeren Erfahrungsschatz mit den neuen Medikamenten zuzuschreiben. Des Weiteren könnte an dieser Stelle das Fehlen eines nachweislich wirksamen Antidots die Therapieentscheidungen beeinflusst haben.

---

## 5.4 Blutungsereignisse

---

Blutungsereignisse stellen im Rahmen von operativen Eingriffen grundsätzlich eine besondere Problematik dar. Zum einen beeinflussen Blutungen potentiell die Dauer des postoperativen Aufenthaltes sowie die Kosten der Versorgung (116; 117). Zum anderen konnten Studien negative Einflüsse auf die Wundheilung sowie eine erhöhte Infektionsrate im Zusammenhang mit verlängerten und/oder ausgeprägten postoperativen Blutungen feststellen (118). Durch die Applikation antikoagulativer Arzneimittel mit dem Ziel der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse nimmt die Relevanz dieser Thematik zu. Mehrere Autoren konnten nachweisen, dass auch die Auswahl des Antikoagulanzes einen Einfluss auf das Ausmaß sowie die Dauer der Blutungsereignisse hat (94; 119). Auch die Auswirkungen unterschiedlicher Zeitpunkte des Prophylaxebeginns (prä-, peri-, postoperativ) wurden bereits durch verschiedene Autoren kontrovers diskutiert (120; 121; 122).

### 5.4.1 Anämien

---

Die in Kapitel 4.4.1 analysierten Anämien können, diesen Informationen entsprechend, sowohl einen Einfluss auf das generelle Patientenoutcome als auch auf die Infektionsrate haben. So sind anämische Patienten aufgrund der einhergehenden körperlichen Schwäche beispielsweise schlechter postoperativ zu mobilisieren. Des Weiteren ergaben sich in Studien Hinweise darauf, dass erforderliche allogene Transfusionen von Blutbestandteilen einen Einfluss auf das Immunsystem und nachfolgend die Infektions- und Komplikationsraten haben (116). Auf dieser Basis wird die Betrachtung der Anämien mit zunehmendem Schweregrad relevanter.

Postoperative Anämien zählten mit insgesamt 302 beobachteten Episoden unterschiedlicher Intensität zu den häufigen UE in der vorliegenden Studie. Mit Blick auf die errechneten relativen Risiken für die betrachteten Anämie-Intensitäten ergab sich der Eindruck, dass die Auswahl des Wirkstoffs zur VTE-Prophylaxe einen ausgeprägten Einfluss auf das Blutungsgeschehen hatte. Ein *Confounding* durch das Vorliegen unterschiedlicher Voraussetzungen in den Kohorten wurde mittels logistischer Regressionsanalysen überprüft. Die Resultate dieser Analysen zeigten deutlich, dass unter anderem längere Operationen ein erhöhtes Anämierisiko zur Folge haben. Vergleichbare Einflüsse wurden auch in anderen Arbeiten bereits nachgewiesen (123). Ebenso konnten für Patienten mit einem höheren Lebensalter sowie überdurchschnittlich vielen Vorerkrankungen Auswirkungen auf das Anämierisiko gezeigt werden. Aufgrund ihrer Konstitution weisen jene Personen meist früher klinische Symptome einer Anämie auf und

erhalten daher im Verhältnis häufiger Transfusionen. Da die Definitionen der Anämie-termini vornehmlich von den stattgehabten Transfusionen abhängig waren, ist hier ein direkter Zusammenhang nachvollziehbar. Vergleichbares wäre geschlechtsabhängig ebenso denkbar gewesen, da bei Frauen der (Ausgangs-)Hämoglobinwert physiologischerweise meist niedriger liegt als bei Männern. In einer anderen Studie gelang in diesem Zusammenhang der Nachweis geschlechtsbezogener Unterschiede in den Transfusionsraten (124), für das betrachtete Studienkollektiv konnte hingegen kein Einfluss des Geschlechtes gezeigt werden. Durch die bereits präoperativ initiierte Prophylaxe, wäre des Weiteren ein höheres Risiko unter niedermolekularen Heparinen im Vergleich zu den oralen Antikoagulantien denkbar gewesen. Dieser zunächst anhand des relativen Risikos und den univariaten Analysen vermutete Zusammenhang bestätigte sich unter Berücksichtigung weiterer Störfaktoren in den multivariaten Berechnungen jedoch nicht.

#### 5.4.2 Postoperative Hämatome

---

Die nähere Betrachtung registrierter postoperativer Hämatome in Kapitel 4.4.2 (siehe S. 67 ff.) erfolgte insbesondere begründet durch die möglichen Einflüsse auf die Häufigkeit des Auftretens von Wundinfektionen. Die reinen Inzidenzraten für dieses unerwünschte Ereignis legten einen scheinbar deutlichen Vorteil bei der Anwendung von Dabigatran nahe. In den folgenden univariaten logistischen Regressionsanalysen hierzu wurden mehrere hochsignifikante Einflussfaktoren identifiziert. Darunter waren sowohl die operationsbezogenen Faktoren (Operationsdauer, intraoperative Komplikationen) als auch das behandelnde Zentrum und das verwendete Antikoagulanz. Multivariat konnte anschließend jedoch ein deutlicher Zentrumseffekt nachgewiesen werden, welcher mit einer geringen, aber hochsignifikanten, Risikoverringerung (adj. OR 0,333;  $p < 0,001$ ) durch Operationen im Klinikum Südstadt einherging. Sowohl das verwendete Antikoagulanz als auch die Operationsdauer erreichten unter Berücksichtigung weiterer *Confounder* keine statistische Signifikanz mehr. Der in diesem Fall eindeutige Effekt des behandelnden Klinikums lässt sich durch mehrere Faktoren erklären. Die Basis bildet hierbei die deutlich ungleichmäßige Anwendung der Antikoagulantien in den betrachteten Kliniken (s. Kap. 5.1; S. 81). Darauf aufbauend gewinnen zum einen die Unterschiede in der Dokumentation sowie zum anderen die Diversitäten in der Operationsdauer (s. Tab. 5.3, S. 84) an Relevanz. Der verbleibende ebenfalls unabhängige Risikofaktor der intraoperativen Komplikationen ist durch die, mit der Operation einhergehenden, Gewebsverletzungen nachvollziehbar.

### 5.4.3 Major bleeding

Eine gesonderte Stellung bei den unerwünschten Ereignissen nehmen die *major bleeding* ein. Ausgeprägte Blutungsereignisse dieser Art stellen in den Zulassungsstudien neuer VTE-Prophylaktika in der Regel einen der Sicherheitsendpunkte dar. Direkte Vergleiche jener Studien sind jedoch häufig nicht möglich (125). Bedingt ist dies maßgeblich durch die uneinheitlichen Definitionen in den Studienprogrammen (126; 127). Die Auswirkungen jener Unterschiede werden bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse des – als Goldstandard geltenden – Vergleichswirkstoffs Enoxaparin aus verschiedenen Studienprogrammen deutlich sichtbar (127). Als besonders kritisch ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass die Abweichungen bei den verwendeten Definitionen von einem Großteil der Ärzte unbemerkt bleiben. Laut einer Studie verzichteten diese in vielen Fällen auf das genaue Lesen der in den Publikationen angegebenen Definitionen (128). Das Studienprogramm zur Zulassung von Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) berücksichtigte in allen Phase-III-Studien die ausgeprägten Blutungen im Operationsgebiet unter dem Oberbegriff *major bleeding* (47; 48; 49). Hingegen wurden in den Zulassungsstudien von Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) ausgeprägte Blutungsereignisse im Operationsgebiet von den *major bleeding* ausgeschlossen. Die Erfassung und Auswertung jener Ereignisse erfolgte lediglich unter dem Aspekt der „hämorrhagischen Wundkomplikationen“ und somit getrennt von den eigentlichen *major bleeding* (57; 58). Umfragen zufolge sind jedoch gerade die schwerwiegenden Blutungsereignisse im Operationsgebiet für die behandelnden Ärzte der relevanteste Typ (128).

Bedingt durch die genannten Aspekte konnte auf Basis der Zulassungsstudien für die vorliegende AWB keine einheitliche Definition für *major bleeding* festgelegt werden. Im europäischen Raum wurden jedoch in jüngerer Zeit allgemeine Empfehlungen etabliert. So gab das CHMP der EMA im Jahr 2007 eine Richtlinie für angemessene Definitionen von *major bleeding* heraus (102). Die Autoren bezogen sich in dem genannten Dokument auf die 2005 publizierten Kriterien der ISTH für nicht-chirurgische Patienten (129). Dies war erforderlich, da zu jenem Zeitpunkt noch keine entsprechenden Empfehlungen für Patienten im zeitlichen Umfeld einer Operation verfügbar waren. In der Zwischenzeit wurde diese Lücke durch analoge Empfehlungen für Patienten nach chirurgischer Intervention geschlossen (88). In der durchgeführten Studie fanden die letztgenannten Kriterien Anwendung, da diese für das vorliegende Patientengut als kompatibler angesehen werden müssen. Limitierend bei der Verwendung der angegebenen Kriterien ist, dass diese vornehmlich für die Anwendung im Rahmen interventioneller Studien konzipiert worden

sind. Die Übertragung auf rein beobachtende Studien musste daher zum Teil unter Adaptionen erfolgen. So definiert sich ein Teilkriterium beispielsweise über einen festgelegten Hämoglobinabfall pro Zeiteinheit (s. Kap. 3.2.4; S.33 f.). Durch die, in ihrer Häufigkeit nicht standardisierte, Bestimmung der entsprechenden Laborparameter, war dieser Aspekt einer Beurteilung nicht regelhaft zugänglich. Aus diesem Grund wurde das Teilkriterium zu Einschätzung der Blutungen nur untergeordnet herangezogen. Eine Unterschätzung der realen Häufigkeit von *major bleeding* wäre auf dieser Basis denkbar. Ebenso bestanden Probleme bei Blutungsereignissen mit eindeutigem Bezug zur erfolgten Operation. So waren die verfügbaren Operationsberichte oftmals in ihren Ausführungen nicht detailliert genug, um zu bewerten, ob das Ausmaß der Blutung in diesem Zusammenhang als erwartet anzusehen war oder eventuell durch das Antikoagulanz beeinflusst wurde. Der Effekt der chirurgischen Intervention auf die Menge des intraoperativen Blutverlustes wird ersichtlich, wenn man die in Studien angegebenen hohen Blutungsraten unter Placebo betrachtet (13; 130). Um Verfälschungen vorzubeugen, konnten ausgeprägte Blutungsereignisse im direkten zeitlichen Umfeld des operativen Eingriffs, somit ebenfalls nicht regelhaft als *major bleeding* berücksichtigt werden. Folgerichtig wurde für die Anwendung der weiteren Kriterien der erste postoperative Hämoglobinwert als Referenz für die Beurteilungen herangezogen. Das Modifizieren entsprechender Kriterien aus den genannten Gründen wird durch das Vorgehen in vergleichbaren Studien gestützt (100). Eine letzte Fehlerquelle birgt die Identifizierung von Blutungsereignissen via Aktenstudium. Dies konnten Lagor et al. im Rahmen einer Untersuchung nachweisen. In dieser wurde zwei Ärzten zur Beurteilung von Blutungsereignissen ausschließlich die jeweilige Krankenakte zur Verfügung gestellt. Beim anschließenden Vergleich der identifizierten Ereignisse beider Mediziner zeigte sich eine lediglich moderate Übereinstimmungsquote. Als häufigster Grund für die beobachteten Diskrepanzen konnten Fehlinterpretationen verfügbarer Daten identifiziert werden (131). Entsprechende Einflüsse können für die vorliegende AWB nicht ausgeschlossen werden und müssen bei Vergleichen Berücksichtigung finden.

Mit 36 *major bleeding* Ereignissen in der Gesamtpopulation (Inzidenzrate 5,87 %) wurde im Vergleich zu den Zulassungsstudien eine erhöhte Rate festgestellt. Die entsprechenden Häufigkeiten aus diesen Studien stellt Tab. 5.4 in Übersicht dar. Bei der Betrachtung jener Daten werden auch die bereits diskutierten Diskrepanzen zwischen den Studienprogrammen offenkundig. So wurden insgesamt durch die weitergefasste Definition in den Zulassungsstudien von Dabigatran (RE-NOVATE, RE-NOVATEII, RE-



MODEL) deutlich häufiger schwerwiegende Blutungsereignisse registriert als im Studienprogramm von Rivaroxaban (RECORD1, RECORD3).

**Tab. 5.4:** Häufigkeit des Auftretens von *major bleeding* in den relevanten Zulassungsstudien der neuen oralen Antikoagulantien (bezogen auf die in die Sicherheitsanalysen eingeschlossenen Patienten der Studien) (Inzidenzrate = Anzahl Ereignisse/Anzahl Behandelte \* 100 in Prozent)

	operiertes Gelenk	eingeschlossene Patienten	Anzahl der <i>major bleeding</i> (insges.)	Inzidenzrate (%)
<b>RE-NOVATE (48)</b>	Hüfte	3.463	56	1,61
<b>RE-NOVATEII (49)</b>	Hüfte	2.013	23	1,14
<b>RE-MODEL (47)</b>	Knie	2.076	28	1,35
<b>RECORD1 (58)</b>	Hüfte	4.433	8	0,18
<b>RECORD3 (57)</b>	Knie	2.459	13	0,53

52,8 % der Patienten mit MB waren weiblichen Geschlechts. Somit zeigt sich verglichen mit der Gesamtpopulation (59,5 % weiblich) eine geringe Verschiebung bezüglich der Geschlechterverhältnisse. Das mittlere Alter von etwa 66 Jahren ist ebenfalls etwas unter dem Durchschnitt der Gesamtpopulation (67,3 Jahren) angesiedelt. Durch die beobachtete Altersspanne der betroffenen Patienten (24 - 81 Jahren) ergeben sich jedoch keine Hinweise auf einen Einfluss des Patientenalters. In den Zulassungsstudien von Dabigatran konnte hingegen ein Trend zu mehr MB bei zunehmendem Alter (insbes. > 75 Jahre) festgestellt werden, welcher durch die vorliegenden Daten nicht bestätigt werden kann (114).

Die reinen Inzidenzraten zeigten teils ausgeprägte Unterschiede zwischen den verschiedenen Kohorten. Deutlich stellte sich ein erhöhtes Risiko unter NMH heraus. Vergleichbares konnte in den Zulassungsstudien nicht gezeigt werden (127). Es ergibt sich somit die Fragestellung, ob insbesondere in diesem Fall durch die fehlende Randomisierung oder weitere *Confounder* eine Beeinflussung der Resultate vorlag. Anhand der univariaten logistischen Regressionsanalysen konnte nur für die Operationsdauer ein möglicher Einfluss festgestellt werden. Die übrigen Faktoren wie beispielsweise der Status der Vorerkrankungen, welcher in anderen Studien einen signifikanten Einfluss hatte (132), fanden keine Bestätigung. Ebenso ohne statistische Signifikanz verblieben die Aspekte des Zentrums sowie der Antikoagulation. Im multivariaten Modell konnte ein Einfluss der Operationsdauer bestätigt werden. Dieser ist durch den potentiell erhöhten Blutverlust sowie zunehmende Gewebstraumata als nachvollziehbar anzusehen. Auch die zeitliche Komponente bis zum Auftreten eines MB legt einen Zusammenhang nahe, da die Majorität der Ereignisse bereits am Operationstag bzw. innerhalb der ersten drei Tage postoperativ begonnen hat.

---

## 5.5 Venöse thromboembolische Ereignisse

---

### 5.5.1 Generelle Aspekte

---

Informationen zu venösen thromboembolischen Ereignissen stellten im Rahmen der vorliegenden Anwendungsbeobachtung eines der sekundären Studienziele dar. Da aufgrund des nicht-interventionellen Designs keine zusätzlichen Untersuchungen angeordnet werden konnten (133), kann es sich hierbei ausschließlich um die Betrachtung symptomatischer VTE handeln.

Die Zulassungsstudien der neuen OAK definierten ihre Wirksamkeitsendpunkte hingegen entsprechend der Anforderungen der CHMP-Guideline für diese Gruppe von Arzneimitteln (102). Somit bestand der primäre Wirksamkeitsendpunkt dort aus den kombinierten Faktoren: tiefe Beinvenenthrombosen (symptomatisch und asymptomatisch), symptomatische nicht-tödliche Lungenembolien, VTE-assoziiierter Tod und Tod jeglicher Ursache. Die asymptomatischen Ereignisse sind jedoch in diesem Setting – nach derzeitigem Kenntnisstand – als Surrogat-Parameter anzusehen. So fehlen bisher exakte Daten zu den genauen Zusammenhängen zwischen asymptomatischen und symptomatischen tiefen Venenthrombosen (134). Dies bezieht sich zum einen auf die allgemeinen Häufigkeiten und zum anderen auf eventuelle Risikofaktoren, welche die Entwicklung symptomatischer Ereignisse bedingen. Quinlan und Kollegen untersuchten die Häufigkeiten von symptomatischen und asymptomatischen TVT in Studien nach Hüft- und Kniegelenkersatz. Beim Vergleich von Studien mit routinemäßigem Screening auf asymptomatische VTE und solchen, welche nur symptomatische Ereignisse betrachtet haben, fanden sie ausgeprägte Unterschiede bei den beiden Lokalisationen. Bezogen auf die Ereignisraten bei Hüft-TEP-Patienten ergab sich ein Verhältnis von etwa 5:1 ( $\text{TVT}_{[\text{asympt.}]} 13,2 \% : \text{TVT}_{[\text{sympt.}]} 2,7 \%$ ). Für die Ereignisse nach Knie-TEP konnte hingegen ein Verhältnis von circa 21:1 ( $\text{TVT}_{[\text{asympt.}]} 38,1 \% : \text{TVT}_{[\text{sympt.}]} 1,8 \%$ ) festgestellt werden (106). Der Nachweis asymptomatischer Thrombi ist somit je nach Lokalisation von unterschiedlicher Relevanz und ist nicht mit einer direkten Gefährdung des Patienten gleichzusetzen. Neben diesen nicht gänzlich geklärten Zusammenhängen ergeben sich für den direkten Vergleich der unterschiedlichen Studien weitere Probleme. So ist anzunehmen, dass (in Studien mit routinemäßig erfolgreicher Venographie) beim Nachweis eines asymptomatischen Thrombus ab einer gewissen Größe in der Regel Maßnahmen gegen eine weitere Progredienz ergriffen werden (100; 106). Diese vermindern die Häufigkeit nachfolgender symptomatischer Ereignisse und verfälschen somit die (für den Patienten)

relevanteren Endpunkte (134). Hierzu ist auch die valide Schätzung der Häufigkeit des Auftretens eines postthrombotischen Syndroms zu zählen. Eine solche kann anhand dieser Studien nicht erfolgen. So entwickelt sich die genannte Komplikation zum einen in der Regel aus symptomatischen Ereignissen. Zum anderen ergeben sich durch die allgemein geringe Prävalenz (1,1 %) (1), sowie die zum Teil deutlich verspätete Manifestation (auch nach Jahren möglich) (135), bei einer Beobachtungsdauer im Bereich von Monaten grundsätzlich deutlich eingeschränkte Aussagemöglichkeiten.

Insgesamt ist die Aussagekraft des Parameters der asymptomatischen Ereignisse somit als fraglich anzusehen. Der Endpunkt bleibt trotz dessen sinnvoll, da, durch die begrenzten Studienpopulationen sowie die deutlich selteneren symptomatischen Ereignisse, Signifikanznachweise ohne diese Lösung schwer realisierbar wären und ein grundsätzlicher Zusammenhang als nachgewiesen angesehen werden kann (136; 137). Des Weiteren konnte auch bei asymptomatischen Ereignissen ein Anstieg der 90-Tages-Mortalität nachgewiesen werden, welcher bei proximaler Thrombuslokalisation statistische Signifikanz gegenüber den Patienten ohne entsprechendes Ereignis erreichte (138). Durch die genannten Aspekte darf angenommen werden, dass – begründet durch die unklare Bedeutsamkeit des Surrogat-Endpunktes – auf Basis entsprechender Studien auch der Vergleich verschiedener Präparate nur eingeschränkt möglich ist. Ebenfalls ungeklärt ist die Relevanz der Reduktion thromboembolischer Ereignisse in Relation zu der – durch die VTE-Prophylaxe steigenden – Blutungshäufigkeit sowohl für den Patienten als auch für Arzt und Gesundheitssystem (139).

Die in dieser Anwendungsbeobachtung verzeichnete Inzidenzrate (IR) von 2,28 % (14 symptomatische venöse Thromboembolien in der Gesamtpopulation) ist vergleichbar mit weiteren Studien (136; 140). Auch eine ungleichmäßige Verteilung der Ereignisse zu Ungunsten der Knie-TEP-Patienten (IR: Hüft-TEP 1,50 %; Knie-TEP 3,74 %) wurde bereits in anderen Erhebungen beobachtet (vgl. McBride et al. (21) IR: Hüft-TEP 1,7 %; Knie-TEP 2,3 %). In einer weiteren Studie konnte für Eingriffe am Knie mit einem OR von 4,89 (KI 2,3 - 10,1) eine deutliche Risikoerhöhung im Vergleich zu Hüft-TEP-Patienten festgestellt werden (141). Allerdings sind solche gelenkbezogenen Unterschiede nicht in allen Studien beobachtet worden und auch die Ergebnisse der Zulassungsstudien der entsprechenden Arzneimitteln sind diesbezüglich uneinheitlich (97; 106; 140). Insgesamt ist die Häufigkeit der beobachteten symptomatischen thromboembolischen Ereignisse innerhalb der AWB ( $IR_{[TVT]}$ : 1,5 %;  $IR_{[LE]}$ : 0,8 %) im Vergleich zu den Zulassungsstudien

als erhöht zu bezeichnen. Die diesbezüglich publizierten Daten werden in der nachfolgenden Tab. 5.5 zusammenfassend dargestellt.

**Tab. 5.5: Häufigkeit des Auftretens symptomatischer thromboembolischer Ereignisse in den relevanten Zulassungsstudien (Quellenangaben vgl. erste Spalte)**

	Symptomatische TVT des Beines			Lungenembolie		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Enoxaparin	Dabigatran	Rivaroxaban	Enoxaparin
<b>RE-NOVATE (Hüfte) (48)</b>	0,5 %	---	0,1 %	0,4 %	---	0,3 %
<b>RE-NOVATE II (Hüfte) (49)</b>	0 %	---	0,4 %	0,1 %	---	0,2 %
<b>RE-MODEL (Knie) (47)</b>	0,1 %	---	1,2 %	0,1 %	---	0,1 %
<b>RECORD1 (Hüfte) (58)</b>	----	0,3 %	0,5 %	---	0,3 %	0,1 %
<b>RECORD3 (Knie) (57)</b>	----	0,7 %	2,0 %	---	0 %	0,3 %

TVT = tiefe Venenthrombose

Ein direkter Vergleich dieser Resultate unterliegt jedoch mehreren Limitationen. Der in den Zulassungsstudien beider Präparate einheitlich verwendete Vergleichswirkstoff Enoxaparin(-Natrium) wurde in dieser AWB nur bei insgesamt 27 Patienten initial eingesetzt. Mit Certoparin-Natrium (211 Patienten) kam somit vornehmlich ein abweichendes Hauptvergleichspräparat zur Anwendung. Dies muss unter dem Gesichtspunkt der fraglichen Vergleichbarkeit verschiedener niedermolekularer Heparine als problematisch angesehen werden. Ebenso muss, wie zuvor bereits beschrieben, durch das in jenen Studien regelhaft erfolgte Screening auf Thrombosen, von therapeutischen Konsequenzen bei dem Nachweis eines asymptomatischen Thrombus ausgegangen werden. Daraus resultierend sind verminderte Raten symptomatischer Ereignisse zu erwarten. Hingegen ist die Aussagekraft der für die Population der Rostocker Studie berechneten Inzidenzraten durch die geringen Ereigniszahlen sowie die vergleichsweise kleine Studienpopulation (n = 613 Patienten) als potentiell geringer anzusehen. Ein zusätzlicher Einfluss der in Kapitel 4.1.2 analysierten Abweichungen bzgl. der Prophylaxedauer von den genannten Empfehlungen (AWMF-Leitlinien, Fachinformationen) muss ebenfalls vermutet werden. Im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien ist – bedingt durch die erforderlichen Studienprotokolle – von einer demgegenüber erhöhten Adhärenz entsprechender Regularien auszugehen. Die teils gegenläufigen Auswirkungen dieser Diversitäten sind nicht pauschal beurteilbar, müssen jedoch bei der Interpretation der Daten Berücksichtigung finden.

### 5.5.2 Analyse möglicher Risikofaktoren

Zusätzlich zu den bei vorherigen Ereignissen berücksichtigten allgemeinen Einflussfaktoren wurden in Bezug auf die beobachteten VTE weitere potentielle Risikofaktoren in die Analysen eingeschlossen. Die Auswahl dieser Faktoren erfolgte in Anlehnung an die entsprechenden Angaben der AWMF-Leitlinien zu dieser Thematik (10). Begründet durch die verfügbaren Daten sowie die Zusammensetzung der Studienpopulation fanden folgende der dort genannten Risikofaktoren keine Berücksichtigung: thrombophile Hämostasedefekte, VTE bei Verwandten 1. Grades, akute Infektionen/entzündliche Erkrankungen mit Immobilisation, Schwangerschaft und Postpartalperiode, Nephrotisches Syndrom. Des Weiteren wurde der aufgeführte Punkt einer „Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen [...]“ aufgrund der ausgeprägten Substanzabhängigkeit des jeweils resultierenden Risikos ebenfalls nicht in die Analysen eingeschlossen. Viele Publikationen diskutieren weitere mögliche Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (11; 142; 143). Insbesondere begründet durch die Größe der Studienpopulation, war es in diesen Auswertungen jedoch nicht sinnvoll, alle weiteren potentiellen Faktoren zu betrachten. Kontrovers diskutiert werden Einflüsse des Geschlechts sowie des Nikotinkonsums auf das Thromboembolierisiko. Obwohl die Relevanz dieser Faktoren laut AWMF ungeklärt ist, fanden sie durch die allgemein betrachteten Einflussfaktoren Eingang in die logistischen Regressionsanalysen (10). Es zeigte sich beim Vergleich von Rauchern und Nicht-Rauchern in der vorliegenden Studienpopulation kein signifikanter Einfluss auf das VTE-Risiko (OR 0,457;  $p = 0,233$ ). Allerdings konnten ausgeprägte Einflüsse des Nikotinkonsums in Abhängigkeit von Dauer und Menge in anderen Populationen eindeutig belegt werden (144; 145). Auch das Geschlecht der Patienten erwies sich in dieser AWB übereinstimmend mit den Einschätzungen der Leitlinien nicht als ein eigenständiger Risikofaktor. Während in der univariaten Analyse noch ein „statistisch auffälliger Wert“ mit erhöhtem Risiko für das weibliche Geschlecht zu beobachten war (OR 4,18;  $p = 0,063$ ; KI 0,928 - 18,8), bestätigte sich dies in der multivariaten Betrachtung nicht (OR 3,53;  $p = 0,109$ ; KI 0,755 - 16,5). In anderen Studien konnte hingegen – sowohl bezogen auf Erstthrombosen als auch auf Rezidive – ein eindeutiger jedoch teils gegenläufiger Einfluss des Patientengeschlechtes nachgewiesen werden (136; 145; 146).

Die betrachteten weiteren potentiellen Risikofaktoren für das Auftreten venöser Thromboembolien ergaben in den meisten Fällen keine relevanten Ergebnisse. Trotz der mehr als doppelt so hohen Inzidenzrate von VTE bei Patienten nach Eingriff am Kniegelenk im Vergleich zum Hüftgelenk konnte für die Lokalisation des Eingriffes kein

Einfluss mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden. Dies entspricht der beschriebenen kontroversen Studienlage zum gelenkabhängigen VTE-Risiko nach TEP-Implantation (s. S. 98 f.). Auch der häufig genannte Faktor einer bestehenden Adipositas war im vorliegenden Kollektiv nicht zu bestätigen (OR 0,985;  $p = 0,977$ ; KI 0,337 - 2,87). Studien belegten zwar zum Teil einen ausgeprägten Einfluss des Körpergewichtes auf das VTE-Risiko (147), jedoch wird auch diese Assoziation bezüglich ihrer Stärke kontrovers diskutiert (148). Betrachtet man das mittlere Alter der betroffenen Patienten, so war dies im Vergleich zu der Gesamtpopulation als erhöht zu bezeichnen (71,2 Jahre vs. 67,3 Jahre in der Gesamtpopulation). Jedoch konnte auch das Alter – bezogen auf die Grenze von 60 J. – weder univariat noch multivariat als eigenständiger Risikofaktor identifiziert werden (univariat: OR 4,38;  $p = 0,156$ ; KI 0,568 - 33,8; multivariat: OR 4,30;  $p = 0,167$ ; KI 0,542 - 34,1). Die Altersgrenze von 60 Jahren wurde hierbei in Anlehnung an die in den Leitlinien genannten Kriterien gewählt (10). Andere Autoren stellten hingegen ab einem Alter  $\geq 70$  Jahren einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu jüngeren Patienten fest (149). Ebenso konnten Spencer et al. in ihren Untersuchungen einen  $> 7$  - 10fachen Anstieg des Risikos in Abhängigkeit verschiedener Altersstufen darstellen (150). Basierend auf den Ergebnissen dieser und weiterer Publikationen muss hinterfragt werden, ob der Bezug auf die von der AWMF-Leitlinie gesetzte Grenze für die vorliegende AWB sinnvoll war, bzw. ob eine Differenzierung in weitere Altersgruppen erforderlich gewesen wäre, um einen Einfluss auf das Risiko entsprechend nachzuweisen.

Lediglich die Aspekte der vorherigen venösen thromboembolischen Ereignisse und der intraoperativen Komplikationen stellten sich sowohl univariat als auch multivariat für das vorliegende Studienkollektiv als relevante Risikofaktoren heraus. Komplikationen während der Operationen führten hierbei zu einem signifikanten Risikoanstieg um das 6,32fache ( $p = 0,032$ ). Durch die möglichen Einflüsse auf die nachfolgende Mobilisation der Patienten ist dieses Resultat als nachvollziehbar anzusehen. Ein erhöhtes Risiko nach einer venösen Erstthrombose wurde bereits durch viele Studien belegt und findet daher auch in Risikoscores für Rezidivthrombosen auf breiter Ebene Berücksichtigung (142; 146). Dies stimmt mit den Ergebnissen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse auf Basis der Daten des vorliegenden Patientenkollektivs überein. Demnach haben Personen mit mindestens einer anamnestisch bekannten VTE-Episode (TVT oder LE) ein um den Faktor 3,34 erhöhtes Risiko ( $p = 0,050$ ; KI 1,00 - 11,2) für ein neuerliches thromboembolisches Ereignis. Bei allen vorgelegten Ergebnissen der logistischen Regressionsanalysen ist grundsätzlich ein Einfluss weiterer nicht berücksichtigter *Confounder* möglich.

## 6 Zusammenfassung

---

Die vorliegend ausgewertete Anwendungsbeobachtung zu den oralen Antikoagulantien Dabigatran und Rivaroxaban im Rahmen ihres Einsatzes zur Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz konnte verschiedene Erkenntnisse zum routinemäßigen Einsatz der neuen Arzneimittel generieren. Auf dieser Basis sollen die eingangs formulierten Fragestellungen im Folgenden Beantwortung finden.

### **1. Ist im Rahmen von elektiven Operationen zum Ersatz des Hüft- und Kniegelenkes die Dauer der Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse den aktuellen Empfehlungen (Leitlinien/Fachinformationen) entsprechend?**

Den AWMF-Leitlinien entsprechend wurde bei allen beobachteten Patienten eine VTE-Prophylaxe initiiert. In etwa der Hälfte der Fälle erfolgte die Durchführung mit einem der neuen oralen Antikoagulantien. Gelenkbezogen konnten bei der Einhaltung der Regularien teils deutliche Unterschiede im Hinblick auf die Prophylaxedauer beobachtet werden. Insbesondere nach Operationen zum Ersatz des Kniegelenkes wurde mit einer Anwendung über vier bis fünf Wochen eine deutlich über die Empfehlungen hinausreichende Prophylaxedauer festgestellt. Ein solches Vorgehen wird derzeit weder durch die Leitlinien noch durch die Fachinformationen regelhaft gedeckt und ist somit kritisch zu hinterfragen. Für Patienten nach Hüftgelenkersatzoperationen sind die Empfehlungen uneinheitlich. So befürworten sowohl die Leitlinien als auch die Fachinformationen der neuen oralen Antikoagulantien ausdrücklich jene verlängerte Prophylaxe. Bei den niedermolekularen Heparinen hingegen, wird unabhängig vom operierten Gelenk eine Prophylaxedauer von max. zehn Tagen postoperativ angegeben. Lediglich bei Mono-Embolex<sup>®</sup> (Certoparin) wird seit Oktober 2011 eine generell verlängerte Prophylaxe bei Eingriffen dieser Art empfohlen.

Die beobachteten Abweichungen von den genannten Empfehlungen verdeutlichen die teils ausgeprägten Widersprüche zwischen den verfügbaren Informationen verschiedener Quellen (Leitlinien, Fachinformationen, aktuelle Studien). Um die Durchführung einer adäquaten Prophylaxe venöser Thromboembolien grundsätzlich zu ermöglichen müssten daher diese Empfehlungen vereinheitlicht und der aktuellen Datenlage angepasst werden.

### **2. Unterscheidet sich die behandelte Patientenpopulation nach der Marktzulassung von der Studienpopulation in den Phase-III-Studien der Hersteller?**

Verschiedene Aspekte der beobachteten Population wurden den Daten der dazugehörigen Kollektive aus den Zulassungsstudien der neuen oralen Antikoagulantien gegenüber-

gestellt. In Bezug auf Alter und Geschlechterverteilung konnte hier insgesamt eine Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen attestiert werden. Analoge Überprüfungen der patientenbezogenen Krankheitslast sowie der Eckdaten der erfolgten chirurgischen Interventionen gestalteten sich aufgrund der Zugänglichkeit entsprechender Daten schwieriger. Basierend auf den verfügbaren Informationen muss davon ausgegangen werden, dass das reale Patientengut eine gegenüber den Zulassungsstudien erhöhte Anzahl an Vorerkrankungen aufweist. Es stellt sich daher die Frage, ob bei dem Einschluss der Patienten in jene Phase-III-Studien ein Selektionsbias bestand. Bezogen auf die registrierten Unterschiede bei den operativen Eingriffen ist von regionalen Abweichungen auszugehen, welche hinsichtlich ihrer Auswirkungen nicht abzuschätzen sind.

### **3. Können im Vergleich der Substanzen Unterschiede bezüglich der registrierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt werden und ergeben sich Hinweise auf bisher unbekannt Reaktionen?**

Durch die Gruppierung der registrierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprechend der dazugehörigen Organklassen (nach SOC), wurden Unterschiede zwischen den Kohorten offenkundig. Diese können jedoch unter Berücksichtigung der in den Fachinformationen benannten Ereignisse sowie den unterschiedlichen Applikationswegen weitestgehend als erwartet angesehen werden. Die dokumentierten Reaktionen waren in allen Kohorten – dem Wirkmechanismus der beobachteten Substanzen entsprechend – vorrangig im Bereich der Blutungskomplikationen angesiedelt. Nur wenige Ereignisse erforderten eine Veränderung in der Dosierung des Prophylaktikums oder gar eine Unterbrechung der Thromboembolieprophylaxe. Im Studienverlauf konnten mit ausreichender Sicherheit keine bis dato unbekannt und somit seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt werden. Dies ist maßgeblich durch die vergleichsweise kleine Studienpopulation (613 Patienten) bedingt, welche die Wahrscheinlichkeit für seltenere Ereignisse deutlich reduziert. Des Weiteren unterliegt das erforderliche Kausalitätsassessment unter anderem bedingt durch das nicht-interventionelle Studiendesign deutlichen Limitationen.

### **4. Bestätigen sich auch unter Routinebehandlung die Aussagen der klinischen Prüfungen zu Effektivität und Sicherheit der verwendeten Präparate?**

Wie in den Zulassungsstudien wurde die Effektivität der Prophylaxe anhand des Auftretens thromboembolischer Ereignisse überprüft. Die Auswahl des verwendeten Antikoagulanzes hatte hierbei keinen Einfluss auf das Risiko eine tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie zu erleiden. Der rein beobachtende Charakter der Anwendungsbeobachtung bedingt, dass in diesem Setting ausschließlich symptomatische Episoden beurteilt



werden konnten. Begründet durch das Vorliegen verschiedener Limitationen ist ein direkter Vergleich mit den Resultaten der Zulassungsstudien jedoch nur begrenzt möglich. Insgesamt ergaben sich keine Hinweise auf eine verminderte Effektivität der neuen Antikoagulantien im Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen in dieser Studie.

Bezogen auf die Sicherheit der antikoagulativen Therapie erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Analyse relevanter Blutungsereignisse. Hier konnte in den logistischen Regressionsanalysen keine Beeinflussung der Risiken durch die Auswahl des Antikoagulanzes festgestellt werden. Insgesamt wurde verglichen mit den Zulassungsstudien in allen Kohorten einheitlich eine erhöhte Inzidenzrate schwerwiegender Blutungsereignisse beobachtet. Die Häufigkeit der *major bleeding* als primärer Sicherheitsendpunkt in den klinischen Prüfungen ist mit den präsentierten Ergebnissen jedoch nicht direkt vergleichbar. Begründet liegt dies zum einen in den variierenden Definitionen der Ereignisse in den Zulassungsstudien der verschiedenen Antikoagulantien und zum anderen im nicht-interventionellen Design der vorliegenden Anwendungsbeobachtung. Dementsprechend können die Studiendaten anhand der vorliegenden Ergebnisse weder valide verifiziert noch falsifiziert werden. Ausgeprägte Unterschiede zwischen den Therapieoptionen in Bezug auf die Sicherheit der einzelnen Prophylaktika konnten jedoch nicht beobachtet werden.

##### **5. Sind im Zusammenhang mit Blutungen oder venösen thromboembolischen Ereignissen Faktoren festzustellen, welche im Stationsalltag eine risikoadaptierte Behandlungsstrategie zur Folge haben sollten?**

Insgesamt konnten weder im Hinblick auf die betrachteten Blutungskomplikationen noch bezüglich des Auftretens venöser Thromboembolien Faktoren festgestellt werden, die im Sinne einer Maßnahme zur Risikoreduktion regelhaft beeinflussbar wären. Jedoch wurden Patientengruppen mit erhöhtem Risiko für die genannten Ereignisse identifiziert, welche im postoperativen Verlauf besonders stringent überwacht werden sollten.

Bezogen auf das Auftreten von Blutungen müssen Patienten mit deutlich verlängerter Operationsdauer sowie solche mit stattgehabten intraoperativen Komplikationen zu dieser Hochrisikogruppe gezählt werden. Ebenso ergab sich eine Steigerung des Blutungsrisikos in Abhängigkeit von Patientenalter und Vorerkrankungsstatus. Auch bezüglich der venösen thromboembolischen Ereignisse musste eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Patienten mit registrierten intraoperativen Komplikationen festgestellt werden. Hier zeigte sich zudem bei Personen mit anamnestisch bekannten Thrombosen oder Embolien eine deutliche Zunahme des Risikos. Letztgenannter Faktor ist jedoch als hinlänglich bekannt anzusehen und kann an dieser Stelle durch die vorliegenden Daten lediglich erneut bestätigt werden.

## I. Literaturverzeichnis

---

1. **Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Schuldt K, Stang A, Poncar Ch, Wittenhorst M, Bock E, Jöckel K-H.** Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie - Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *In: Phlebologie.* 2003, 32: 1-14.
2. **Hach, W.** Die Geschichte der venösen Thrombose. *In: Phlebologie.* 2002, 31: 56-62.
3. **Agutter PS, Malone PC.** Deep Venous Thrombosis: Hunter, Curveilhier, Virchow, and Present-Day Understanding and Clinical Practice. *In: Int J Hist Philos Med.* 2011, 1: 7-14.
4. **Mannucci PM, Poller L.** Venous Thrombosis and Anticoagulant Therapy (Historical Review). *In: BJH.* 2001, 114: 258-270.
5. **Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC.** Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *In: BJH.* 2010, 149: 824-833.
6. **Kumar DR, Hanlin ER, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH.** Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. *In: CM&R.* 2010, Vol. 8 (3/4): 168-172.
7. **Hach, W.** Armand Trousseau, die Phlegmasia alba und das Magenkarzinom. *In: Hämostasiologie.* 2005, 25: 376-379.
8. **Rabe E, Bauersachs RM, Pannier F, List SM.** *Gesundheitsberichtserstattung des Bundes - Heft 44 - Venenerkrankungen der Beine.* Berlin : Robert Koch-Institut (Hrsg.), 2009. ISBN 978-33-89606-195-9.
9. **Prandoni, P.** Healthcare burden associated with the post-thrombotic syndrome and potential impact of the new oral anticoagulants. *In: European Journal of Haematology.* 2012, 88: 185-194.
10. **AWMF.** S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2009. <http://www.awmf-leitlinien.de> [Online] Version vom 18. März 2009 mit Addendum vom 08. Mai 2010. [Zitat vom: 20. Februar 2013.] [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-0011\\_S3\\_Thromboembolie-Prophylaxe\\_2010.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010.pdf)
11. **Kroegel C, Reissig A.** Principle Mechanisms Underlying Venous Thromboembolism: Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis. *In: Respiration.* 2003, 70: 7-30.
12. **Esmon, CT.** Basic Mechanisms and Pathogenesis of Venous Thrombosis. *In: Blood Rev.* 2009, 23(5):225-229.
13. **National Institute for Health and Clinical Evidence (NICE).** Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. <http://www.nice.org.uk>. [Online] Januar 2010. [Zitat vom: 20. Februar 2013.] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG92FullGuideline.pdf>

14. **AQUA.** Qualitätsbericht 2011. <http://www.sgg.de>. [Online] August 2012. [Zitat vom: 20. Februar 2013.]  
<http://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2011/AQUA-Qualitaetsreport-2011.pdf>. ISBN-13: 978-3-9809434-4-4.
15. **Kurtz SM et al.nach Schmitt JM.** Qualitätskontrolle fürs Kunstgelenk. Gesundheit und Gesellschaft, 2011, Ausg. 4/11 (Jhg. 14).
16. **Singh, JA.** Epidemiology of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review. In: *The Open Orthopaedics Journal*. 2011, 5: 80-85.
17. **Murray DW, Carr AJ, Bulstrode CJK.** Pharmacological thromboprophylaxis and total hip replacement. In: *J Bone Joint Surg [Br]*. 1995, 77-B (1):3-5.
18. **Quante M, Pauschert R, Gogarten W.** Orale Thromboseprophylaxe mit Rivaroxaban und Dabigatran: Sind die Neuzulassungen Innovationen für die operative Orthopädie und Unfallchirurgie? In: *Z Orthop Unfall*. 2010, 148 (5): 532-41.
19. **Guyatt GH, Alk EA, Crowther M, Gutterman DD, Schönemann HJ.** Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. In: *CHEST*. 2012, 141 (2)(Suppl): 7S-47S.
20. **Agu O, Hamilton G, Baker D.** Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. In: *British Journal of Surgery*. 1999, 86: 992-1004.
21. **Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, Turibio FM.** Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events. In: *J Bone Joint Surg [Br]*. 2008, 89-B (6): 799-807.
22. **Davie EW, Ratnoff OD.** Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. In: *Science*. 1964, 145: 1310-1312.
23. **Macfarlane, RG.** An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. In: *Nature*. 1964, 202: 498-499.
24. **Turpie AGG, Esmon C.** Venous and arterial thrombosis - pathogenesis and the rationale for anticoagulation. In: *Thromb Haemost*. 2011, 105: 586-596.
25. **Hoffman M, Monroe DM.** A Cell-based Model of Hemostasis. In: *Thromb Haemost*. 2001, 85: 958-65.
26. **Darius H, Haas S, Kemkes-Matthes B, Stürmer M.** Antikoagulation - ein Update. In: *Klinikerzt*. 2009, 38 (12): 2-38.
27. **Wardrop D, Keeling D.** The story of the discovery of heparin and warfarin. In: *BJH*. 2008, 141: 757-763.
28. **Haas S, Amann S.** *Antithrombotika - Neues und Bewährtes*. Eschborn : Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 2004. ISBN 3-7741-1004-2.
29. **Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M.** *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001. ISBN 3-8047-1763-2.

30. **Pschyrembel, W.** *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin : De Gruyter, 2013. ISBN-13: 978-3110277883.
31. **Hirsh J, Raschke R.** Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. *In: CHEST*. 2004, 126 (3): 188S-203S.
32. **Wagner H, Vollmar A, Bechthold A.** *Pharmazeutische Biologie 2 - Biogene Arzneistoffe und Grundlagen von Gentechnik und Immunologie*. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2007. ISBN: 978-3-8047-1997-2.
33. **Guder WG, Nolte J.** *Das Laborbuch. Für Klinik und Praxis*. München : Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2005. ISBN-13: 978-3437233401.
34. **Hirsh, J.** Low-molecular-weight heparin: a review of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina. *In: Circulation*. 1998, 98:1575-1582.
35. **Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA.** Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *In: Lancet*. 2008, 371: 387-394.
36. **Alban, S.** Antikoagulantien: Der Thrombosegefahr vorbeugen. *In: Pharm. Ztg*. 2002, 147 (24): 2508-2515.
37. **Schrör K, Darius H.** Therapie mit Antikoagulantien, Plättchenfunktionshemmern und Thrombolytika. [Buchverf.] Björn Lemmer und Kay Burne. *Pharmakotherapie*. Heidelberg : Springer-Verlag, 2004.
38. **Martel N, Lee J, Wells PS.** Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *In: Blood*. 2005, 106: 2710-2715.
39. **Rhodes GR, Dixon RH, Silver D.** Heparin induced thrombocytopenia: Eight Cases with Thrombotic-Hemorrhagic Complications. *In: Ann. Surg*. 1977, Vol. 189 (6): 752-758.
40. **Michota, FA.** Prevention of venous thromboembolism after surgery. *In: Cleve Clin J Med*. 2009, 76(Suppl. 4): 45-52.
41. **Weitz, JI.** Factor Xa or thrombin: Is thrombin a better target? *In: J Thromb Haemost*. 2007, 5 (Suppl. 1): 65-67.
42. **Ansell, J.** Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *In: J Thromb Haemost*. 2007, 5 (Suppl. 1): 60-4.
43. **Testa L, Andreotti F, Biondi Zoccai GGL, Burzotta F, Bellocchi F, Crea F.** Ximelagatran/Melagatran against conventional anticoagulation: A meta-analysis based on 22,639 patients. *In: Int J Cardiol*. 2007, 122: 117-124.
44. **A.T.I. (Becker-Brüser W).** Neue Arzneimittel 2008. *In: Der Arzneimittelbrief*. 44 Nr. 1, 2010, 1-3.

45. **Eriksson BI, Dahl OE, Brüller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, Ahnfelt L, Piovella F, Stangier J, Kalebo P, Reilly P.** A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for the prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *In: J Thromb Haemost.* 2005, 3: 103-111.
46. **Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kalebo P, Stangier J, Nehmiz G, Hermansson K, Kohlbrenner V.** Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *In: J Thromb Haemost.* 2004, 2: 1573-1580.
47. **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kruth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, Kalebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Brüller HR.** Oral dabigatran vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *In: J Thromb Haemost.* 2007, 5: 2178-2185, S. 2178-2185.
48. **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick S, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Brüller HR.** Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial (RE-NOVATE). *In: Lancet.* 2007, 370: 949-956, S. 949-956.
49. **Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ.** Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). *In: Thromb Haemost.* 2011, 105: 721-729.
50. **Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee J, Caprini JA.** Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs North American Enoxaparin Regime for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *In: J Arthroplasty.* 2009, 24(1): 1-9.
51. **Dahl OE, Kurth AA, Rosencher N, Noack H, Clemens A, Eriksson BI.** Thromboprophylaxis with dabigatran etexilate in patients over seventy-five years of age with moderate renal impairment undergoing hip or knee replacement. *In: International Orthopaedics.* 2012, 36: 741-748.
52. **Boehringer Ingelheim.** Fachinformation - Pradaxa® 110mg Hartkapseln. 09. Februar 2012.
53. **Freyburger G, Macouillard G, Labrousse S, Sztark F.** Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *In: Thromb Res.* 2011, 127:457-465.
54. **Liesenfeld K-H, Schäfer HG, Troconiz IF, Tillmann C, Eriksson BI, Stangier J.** Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *In: J Clin Pharmacol [Br].* 2006, 62(5):527-537.
55. **Van Ryn J, Stangier J, Haerttner S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A.** Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *In: Thromb Haemost.* 2010, 103: 1116-1127.

56. **Spannagl M, Calatzis A, Lison S.** Neuere Methoden und Testsysteme in der Haemostasediagnostik - Messmethoden und klinische Überwachung relevanter Therapien. *In: Klinikarzt.* 2009, 38 (10): 438-442.
57. **Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AGG.** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD3). *In: N Engl J Med.* 2008, 358: 2776-2786, S. 2776-2786.
58. **Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W.** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty (RECORD1). *In: N Engl J Med.* 2008, 358: 2765-75, S. 2765-2775.
59. **Kakkar AK, Brener B, Dahl OE, Eriksson BI, Mauret P, Muntz J, Sogliani AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S.** Extended duration rivaroxaban versus short term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial (RECORD2). *In: Lancet.* 2008, 372: 31-39, S. 31-39.
60. **Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz AD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD.** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *In: Lancet.* 2009, 373: 1673-1680, S. 1673-1680.
61. **Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, Kwong LM, Irwin MW, Kälebo P, Misselwitz F, Gent M.** BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *In: J Thromb Haemost.* 2006, 3: 2479-2486.
62. **Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Misselwitz F, Kälebo P.** Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) - an oral, direct Factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *In: Thromb Res.* 2007, 120: 685-693.
63. **Bayer.** Fachinformation - Xarelto® 10mg Filmtabletten. Mai 2012.
64. **Bundesministerium für Justiz.** Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). <http://www.juris.de>. [Online] 24. August 1976. [Zitat vom: 20. Februar 2013.] [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg\\_1976/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf).
65. **Shorr AF, Kwong LM, Sarnes M, Happe L, Farrelly E, Mody-Patel N.** Venous thromboembolism after orthopedic surgery: Implications of the choice of prophylaxis. *In: Thromb Res.* 2007, 121: 17-24.
66. **Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, Normand SLT, Anderson GM, Rochon PA.** Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *In: BMJ.* 2005, 330: 895-7.
67. **Bundesärztekammer.** (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte. <http://www.bundesaerztekammer.de> [Online] 2011. [Zitat vom: 20. Februar 2013.] [http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/mbo\\_08\\_20111.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/mbo_08_20111.pdf)
68. **Apothekerkammer Mecklenburg-Vorpommern.** Berufsordnung für Apotheker der Apothekerkammer Mecklenburg-Vorpommern. <http://www.akmv.de> [Online] 16. Dezember 2009. [Zitat vom: 20. Februar 2013.] <http://www.akmv.de/download.php?f=59e60f2a41298b41c81cad255be10f85>.

69. **Hazell L, Shakir SAW.** Under-Reporting of Adverse Drug Reaktionen. *In: Drug Safety.* 2006, 29 (5): 385-396.
70. **International Society of drug bulletins (ISDB).** ISDB EU: Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz. <http://www.isdbweb.org/> [Online] Januar 2005. [Zitat vom: 20. Februar 2013.]  
[http://www.isdbweb.org/documents/uploads/Declaration/BerlinDeklaration\\_G.pdf](http://www.isdbweb.org/documents/uploads/Declaration/BerlinDeklaration_G.pdf)
71. **Röhring B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M.** Studientypen in der medizinischen Forschung. *In: Dtsch Arztebl Int.* 2009, 106 (15): 262-8.
72. **Krappweis J, Strassmann V, Hillen H.** Bedeutung von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien im Rahmen von Post-authorisation safety studies (PASS) - Aspekte der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung. *In: Bulletin der Arzneimittelsicherheit.* 2012, 3: 30-35.
73. **Bruhn, C.** Anwendungsbeobachtungen - Pro und Contra. *In: Dtsch med Wochenschr.* 2009, 134(33):29.
74. **BfArM, PEI.** Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. <http://www.bfarm.de> [Online] 07. Juli 2010 [Zitat vom: 20. Februar 2013.]  
[http://www.bfarm.de/SharedDocs/5\\_Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/klinPr/bm-KlinPr-20100707-NichtinterventePr-pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/5_Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/klinPr/bm-KlinPr-20100707-NichtinterventePr-pdf.pdf?__blob=publicationFile) :
75. **Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA.** Pharmacovigilance in Perspective. *In: Drug Safety.* 1999, 21 (6): 429-447.
76. **Kori-Lindner C, Eberhardt R.** Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen). *In: Pharm Ind.* 2006, 68 (5): 542-550.
77. **Flügge I, Brixius U.** Risikominimierungsmaßnahmen und ihre Wirksamkeit am Beispiel von Pradaxa® (Dabigatranetexilat). *In: Bulletin zur Arzneimittelwirksamkeit.* 2012, 2: 10-14.
78. **Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R.** Indirect comparisons of competing interventions. *In: Health Technol Assess.* 2005, 9: 1-134.
79. **PFIZER PHARMA GmbH.** Fachinformation - Fragmin® 10ml Multidose. August 2012.
80. **Novartis Pharma GmbH.** Fachinformation - Mono-Embolex® multi. Oktober 2011.
81. —. Fachinformation - Mono-Embolex® 3.000I.E. Dezember 2010.
82. **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.** Fachinformation - Clexane® 20 mg, - Duo, - Klinik, - Praxis, Clexane® 40 mg, - Duo, - Klinik, - Praxis. Juli 2011.
83. **European Medicines Agency (EMA).** ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. <http://www.ema.europa.eu> [Online] Juni 1995. [Zitat vom: 20. Februar 2013.]  
[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002749.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf)
84. **Edwards IR, Aronson JK.** Adverse drug reactions: definition, diagnosis, and management. *In: Lancet.* 2000, 356: 1255-1259.

85. **The Uppsala Monitoring Centre (UMC).** The Use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. <http://who.umc.org> [Online] n.b. [Zitat vom: 20. Februar 2013.]  
<http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>.
86. **Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ.** Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *In: Am J Health Syst Pharm.* 1992, 49: 2229-2232, S. 2229-32.
87. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline for Good Clinical Practice. <http://www.emea.europa.eu> [Online] July 2002. [Zitat vom: 20. Februar 2013.]  
[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf).
88. **Schulman S, Angeras U, Bergquist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W.** Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in surgical patients. *In: J Thromb Haemost.* 2009, 8: 202-204, S. 202-204.
89. **Ressing M, Blettner M, Klug SJ.** Auswertung epidemiologischer Studien. *In: Dtsch Arztebl Int.* 2010, 107 (11): 187-92.
90. **Schneider A, Hommel G, Blettner M.** Lineare Regressionsanalyse. *In: Dtsch Arztebl Int.* 2010, 107(44): 776-82.
91. **Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand S-LT, Streiner DL, Austin PC, Rochon PA, Anderson GM.** Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential confounding. *IN: BMJ.* 2005, 330: 960-962.
92. **Du Prel JB, Hommel G, Röhring B, Blettner M.** Konfidenzintervall oder p-Wert? *In: Dtsch Arztebl.* 2009, 106 (19): 335-339.
93. **Hanssen AD, Rand JA.** Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *In: J Bone Joint Surg [Am].* 1998, 80-A(6):910-22.
94. **Jensen CD, Steval A, Partington PF, Reed MR, Muller SD.** Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after introduction of rivaroxaban: a retrospective cohort study. *In: J Bone Joint Surg [Br].* 2011, 93-B: 91-95, S. 91-95.
95. **Lakemeier S, Peterlein CD, Belz A, Timmesfeld N, Fuchs-Winkelmann S, Schofer MD.** Aktueller Stand der Hüftgelenksrevisionsendoprothetik in Deutschland. *In: Biomed Tech.* 2010, 55: 219-227.
96. **Hammer GP, du Prel JB, Blettner M.** Vermeidung verzerrender Ergebnisse in Beobachtungsstudien. *In: Dtsch Arztebl Int.* 2009, 106(41): 664-8.
97. **McBride D, Brüggjenjürgen B, Roll S, Quante M, Willich SN.** Management patterns of thrombosis prophylaxis and related costs in hip and knee replacement in Germany. *In: CEJMed.* 2007, 2 (1): 47-65.
98. **Hawker GA, Wright JG, Coyte PC, Williams JI, Harvey B, Glazier R, Badley EM.** Differences between men and women in the rate of use of hip and knee arthroplasty. *In: N Engl J Med.* 2000, 342: 1016 - 22.
99. **Karlson EW, Daltroy LH, Liang MH, Eaton HE, Katz JN.** Gender Differences in Patient Preferences May Underlie Differential Utilisation of Elective Surgery. *In: Am J Med.* 1997, 102: 524-530.



100. **Donath L, Lützner J, Werth S, Kuhlisch E, Hartmann A, Günther KP, Weiss N, Beyer-Westendorf J.** Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis with fondaparinux or low-molecular weight heparin in a large cohort of consecutive patients undergoing major orthopaedic surgery - findings from the ORTHO-TEP registry. *In: Br J Clin Pharmacol.* 2012, 74 (6): 947–958.
101. **Wilke T, Neumann K, Klapper U, Meßner I, Werner A, Seidel U, Röleke D.** Orale Antikoagulation bei Hüft- und Kniegelenkersatzpatienten - Prozessanalyse in Akut- und Rehabilitationskliniken. *In: Der Orthopäde.* 2008, 37: 448-456.
102. **CHMP.** Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and postoperative venous thromboembolic risk. <http://www.emea.europa.eu> [Online]. November 2007. [Zitat vom: 20. Februar 2013.] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003301.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003301.pdf)
103. **Van der Heijden JF, Orins MH, Büller HR.** Low-Molecular-Weight Heparins: Are The Interchangeable? *In: Haemostasis.* 2000, 30(suppl 2): 148-157.
104. **Trkulja V, Kolundzic R.** Rivaroxaban vs Dabigatran for Thromboprophylaxis after Joint-replacement Surgery: Exploratory Indirect Comparison Based on Metaanalysis of Pivotal Clinical Trials. *In: Croat Med J.* 2010, 51: 113-23.
105. **Cimminiello C, Anderson FA.** Physician and patient perceptions of the route of administration of venous thromboembolism prophylaxis: Results from an international survey. *In: Thrombosis Research.* 2012, 129: 139-145.
106. **Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sindu PS, Hirsh J.** Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. *In: J Thromb Haemost.* 2007, 5: 1438-43.
107. **O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, Julian J, Hirsh J.** Reduction of Out-of-Hospital Symptomatic Venous Thromboembolism by Extended Thromboprophylaxis With Low-Molecular-Weight Heparin Following Elective Hip Arthroplasty. *In: Arch Intern Med.* 2003, 163:1362-1366.
108. **Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD.** Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *In: Lancet.* 2001, 358: 9-15.
109. **Barrellier M-T, Lebel B, Parienti J-J, Mismetti P, Dutheil J-J, Vielpeau C.** Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: A randomized comparison. *Thromb Res.* 2010, 126(4): e298-304.
110. **Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Begaud B, Boismare F.** Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *In: Lancet.* 1985, 2: 1056-1058.
111. **Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ.** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *In: Clin Pharmacol Ther.* 1981, 30: 239–245.
112. **Benahmed S, Picot MC, Hillaire-Buys D, Balyac JP, Dujols P, Demoly P.** Comparison of pharmacovigilance algorithms in drug hypersensitivity reactions. *In: Eur J Clin Pharmacol.* 2005, 61: 537-541.

113. **Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Van der Vliet M, Leape LL.** Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *In: Arch Intern Med.* 1999, 159: 2553-2560.
114. **CHMP.** *Assessment Report for Pradaxa.* London UK : European Medicines Agency, 2008. Doc.Ref.: EMEA/174363/2008.
115. **Schulman S, Majeed A.** A Benefit-Risk Assessment of Dabigatran in the Prevention of Venous Thromboembolism in Orthopaedic Surgery. *In: Drug Saf.* 2011, 34(6):494-463.
116. **Weber EWG, Slappendel R, Prins MH, Van der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D.** Perioperative Blood Transfusions and Delayed Wound Healing After Hip Replacement Surgery: Effects on Duration of Hospitalization. *In: Anest Analg.* 2005, 100:1416-21.
117. **Vera-Llonch M, Hagiwara M, Oster G.** Clinical and economic consequences of bleeding following major orthopedic surgery. *In: Thromb Res.* 2006, 117:569-577.
118. **Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T, Robinson H, Schmidt R, McElfresh E.** Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *In: J Orthopaed Res.* 2002, 20: 506-515.
119. **Patel VP, Walsh M, Shegal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE.** Factors Associated with Prolonged Wound Drainage After Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *In: J Bone Joint Surg.* 2007, 89 (1): 33-38.
120. **Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, Ghali WA, Butcher MS, Brant RF, Bergquist D, Hamulyak K, Francis CW, Marder VJ, Raskob GE.** Timing of Initial Administration of Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis in Patients Following Elective Hip Arthroplasty. *In: Arch Intern Med.* 2001, 161:1952-1960.
121. **Warwick D, Rosencher N.** The "Critical Thrombosis Period" in Major Orthopedic Surgery: When to Start and When to Stop Prophylaxis. *In: Clin Appl Thromb Hemost.* 2010, 16(4):394-405.
122. **Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR.** Preoperative or Postoperative Start of Prophylaxis for Venous Thromboembolism With Low-Molecular-Weight-Heparin in Elective Hip Surgery? *In: Arch Intern Med.* 2002, 162:1451-1456.
123. **Hardt, S.** *Einfluss unterschiedlicher Antikoagulantien auf den perioperativen Blutverlust nach primärer Hüft- oder Knieendoprothesenimplantation (Dissertation).* Wiesbaden 2011.
124. **Bell TH, Berta D, Ralley F, MacDonald SJ, McCalden RW, Bourne RB, Rorabeck CH, Naudie DDR.** Factors affecting perioperative blood loss and transfusion rates in primary total joint arthroplasty: a prospective analysis of 1642 patients. *In: Can J Surg.* 2009, 52(4): 295-301.
125. **Meijer K, Schulman S.** Determinants of Bleeding Risk in Patients on Antithrombotic and Antifibrinolytic Drugs. *In: Semin Thromb Hemost.* 2008, 34:762–771.
126. **Hull RD, Yussen RD, Bergquist D.** Assessing the safety profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis. *In: Clin Appl Thromb Hemost.* 2009, 15 (4): 377-388, S. 15: 377-388.

127. **Dahl OE, Quinlan DJ, Bergqvist D, Eikelboom JW.** A critical appraisal of bleeding events reported in venous thromboembolism prevention trials of patients undergoing hip and knee arthroplasty. *In: J Thromb Haemost.* 2010, 8: 1966-75.
128. **Ginzburg E, Dujardin F.** Physicians' Perception of the definition of major bleeding in major orthopaedic surgery: results of an international survey. *In: J Thromb Thrombolysis.* 2011, 31: 188-195.
129. **Schulman S, Kearon C.** Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *In: J Thromb Haemost.* 2005, 3: 692-694.
130. **Deitelzweig SB, McKean SC, Amin AN, Brotman DJ, Jaffer AK, Spyropoulos AC.** Prevention of venous thromboembolism in the orthopedic surgery patient. *In: Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2008, 75 (Suppl. 3): S27-S36.
131. **Lagor C, Elliot CG, Stoddard GJ, Haug PJ.** Weaknesses in the classification criteria for antithrombotic-related major bleeding events. *In: Thromb Haemost.* 2005, 94: 997-1003.
132. **Wells PS, Borah BJ, Sengupta N, Supina D, McDonalds HP, Kwong LM.** Analysis of Venous Thromboprophylaxis Duration and Outcomes in Orthopaedic Patients. *In: Am J Manag Care.* 2010, 16 (11): 857-863.
133. **Das Europäische Parlament und der Rat der EU.** Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. (*Amtsblatt*) <http://eur-lex.europa.eu/de/index.htm>. [Online] 01.05.2001 [Zitat vom: 20. Februar 2013.]  
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20070126:DE:PDF>.
134. **Kearon, C.** Duration of Venous Thromboembolism Prophylaxis after Surgery. *In: CHEST.* 2003, 124: 386S-392S.
135. **Hach, W.** Das postthrombotische Syndrom. [Buchverf.] Wohlfagng Hach. *VenenChirurgie - Leitfaden für Gefäßchirurgen, Angiologen, Dermatologen und Phlebologen.* Stuttgart : Schattauer, 2008.
136. **White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS.** Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *In: N Engl J Med.* 2000, 343: 1758-64.
137. **Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M.** Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *In: Thromb Haemost.* 2007, 98: 756-764.
138. **Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Goldhaber SZ.** Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *In: Thromb Haemost.* 2005, 93: 76-9.
139. **Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, Garcia DA, Crowther M, Murad HM, Kahn SR, Falck-Ytter Y, Francis CW, Lansberg MG, Akl EA, Hirsh J.** Approach to Outcome Measurement in the Prevention of Thrombosis in Surgical and Medical Patients: Antothrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *In: CHEST.* 2012, 141(2)(Suppl):e185S-e194S.

140. **Howie C, Hughes H, Watts AC.** Venous thromboembolism associated with hip and knee replacement over a ten-year period. *In: J Bone Joint Surg [Br]*. 2005, 87-B:1675-80.
141. **Schiff RL, Kahn SR, Shrier I, Strukovitch C, Hanmouda W, Cohen E, Zukow D.** Identifying Orthopedic Patients at High Risk for Venous Thromboembolism Despite Thromboprophylaxis. *In: Chest*. 2005, 128: 3364-3371.
142. **Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N.** Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *In: Haematologica*. 2003, 88: 1410-1421.
143. **Lowe, GDO.** Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *In: British Journal of Haematology*. 2008, 140: 488-495.
144. **Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM.** Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *In: Am J Hematol*. 2008, 83:97-102.
145. **Holst AG, Jensen G, Prescott E.** Risk Factors for Venous Thromboembolism - Results From the Copenhagen City Heart Study. *In: Circulation*. 2010, 121: 1896-1903.
146. **Lindhoff-Last, E.** Bewertung des Rezidivthromboserisikos venöser Thromboembolien. *In: Hämostaseologie*. 2011, 31: 7-12.
147. **Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL.** Risk Factors for Clinically Relevant Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Patients Undergoing Primary Hip or Knee Arthroplasty. *In: Anesthesiology*. 2003, 99: 552-60.
148. **Anderson FA, Spencer FA.** Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003, 107: I-9 - I-16.
149. **Kikura M, Takada T, Sato S.** Preexisting Morbidity as an Independent Risk Factor for Perioperative Acute Thromboembolism Syndrome. *In: Arch Surg*. 2005, 140: 1210-1217.
150. **Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, Gore JM, Goldberg RJ.** Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *in: J Thromb Thrombolysis*. 2009, 28: 401-409.

## **II. Eidesstattliche Erklärung**

---

Hiermit erkläre ich, Susanne Nehls, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dabei habe ich keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt. Die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Rostock, den 01. März 2013

Susanne Nehls

---

### III. Danksagung

---

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Drewelow möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas sowie seine kritischen Anmerkungen danken. Bei der Bearbeitung der Thematik wurde ich insbesondere durch Frau Dr. med. Silke Müller unterstützt, welche jederzeit für Fragen und Diskussionen zur Verfügung stand und durch ihre konstruktiven Anmerkungen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Die Patientenrekrutierung im Rahmen der Anwendungsbeobachtung erfolgte anteilig durch Frau Dr. rer. hum. A. Zachow, Frau G. Hase und Frau Dipl.-Pharm. S. Möller geb. König – auch hier möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit herzlich bedanken. Ebenso richtet sich mein Dank an die Orthopädische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock sowie die Klinik für Chirurgie (Zentrum für Unfallchirurgie, Orthopädie und Handchirurgie) des Klinikums Südstadt für die Möglichkeit auf den entsprechenden Stationen zu arbeiten. Meine Dankbarkeit gilt hierbei in gleichem Maße den beteiligten Einrichtungen zur Rehabilitation und den Mitarbeitern aller dazugehörigen Archive.

Ausdrücklich danken möchte ich des Weiteren Herrn Prof. Dr.-Ing. G. Kundt und seinen Kollegen des Institutes für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung für ihre Unterstützung bei der Auswertung der Daten. Insbesondere geht dieser Dank an Frau Dipl.-Math. Ä. Glass und Herrn Prof. Dr.-Ing. G. Kundt für die Durchführung der gewünschten statistischen Berechnungen und an Herrn Dipl.-Ing. F. Thiesen für die Konzeption sowie das Auslesen der Datenbank.

Meinen medizinischen Dokumentarinnen Frau Sarina Sonnenberg und Frau Tessa Keding danke ich von Herzen sowohl für ihre Unterstützung bei der (doppelten) Dateneingabe als auch für die persönliche Anteilnahme an dieser Dissertation in den besseren und auch den schlechteren Tagen. Gleichmaßen gilt meine Dankbarkeit Frau Jana Spaller für ihre Hilfestellungen bezüglich der Formatierungen und Formalien – die Fertigstellung der Dissertation wäre ohne ihre Einweisung in die Arbeitsabläufe am Institut für Klinische Pharmakologie nicht in diesem zeitlichen Rahmen möglich gewesen.

Zu guter Letzt geht mein besonderer Dank an meine Familie und meine Freunde sowie alle Wegbegleiter (egal ob menschlich oder koffeinhaltig) für die Unterstützung und das entgegengebrachte Verständnis!

---

**IV. Anhang**

---

<b>1. Zuweisung der UE-Nummern und Angabe der dazugehörigen Definitionen (ab S. 123)</b>	<b>120</b>
<b>2. Auswertung der Anwendungsdauer (nach Fachinformationen) für alle Bewertungskriterien</b>	
a. Operationen am Hüftgelenk	145
b. Operationen am Kniegelenk	146
<b>3. Registrierte Todesfälle im Studienverlauf</b>	<b>147</b>
<b>4. Internistisches Risikoprofil</b>	
a. Gruppierung der registrierten Diagnosen entsprechend der 17 Kategorien des internistischen Risikoprofils	148
b. Vollständiges internistisches Risikoprofil der behandelten Patienten stratifiziert nach den initial angesetzten Antikoagulantien	152
<b>5. Häufigkeiten der einzelnen UAW- Terms je Kohorte</b>	<b>153</b>
<b>6. Detaillierte Darstellung der UAW-Terms im Bereich der Blutungskomplikationen</b>	<b>157</b>

## 1. Anhang: Zuweisung der UE-Nummern und Definitionen

UE-Nummer	UE-Term (MedDra™-Code)
UE 0001	Blutung der Wunde (10051386)
UE 0002	Niereninsuffizienz verschlechtert (10063886)
UE 0003	Blutungsanämie (10052293)
UE 0004	GGT erhöht (10056910)
UE 0005	Anämie, postoperativ (10048861)
UE 0006	Blutverlust (NNB) (10005645)
UE 0007	Hypoglykämie (10020993)
UE 0008	Absonderung von der Wunde (10055183)
UE 0009	Lymphödem NNB (10025284)
UE 0010	Muskelschwäche NNB (10028351)
UE 0011	Blutige Absonderung (10057687)
UE 0012	Harnwegsinfektion (10046544)
UE 0013	Hyperkaliämie (10020646)
UE 0014	Schmerz im Bein (10033446)
UE 0015	Rektale Blutung (10038064)
UE 0016	Schlafstörung (10013268)
UE 0017	Blähungen (10005265)
UE 0018	Allergische Reaktion (10020751)
UE 0019	Schwindel (10024461)
UE 0020	Unwohlsein (10025482)
UE 0021	Hypokaliämie (10021015)
UE 0022	Hämatom, postoperativ (10018857)
UE 0023	Schwellung NNB (10042687)
UE 0024	Neuropathischer Schmerz (10054095)
UE 0025	Herzrhythmusstörung NNB (10007520)
UE 0026	Beweglichkeit vermindert (10048334)
UE 0027	Herpes labialis (10019942)
UE 0028	Anämie NNB (10002071)
UE 0029	Erkältung (10009851)
UE 0030	Bradykardie (10006095)
UE 0031	Nekrose NNB (10051383)
UE 0032	Übelkeit (10028813)
UE 0033	Hitzewallungen NNB (10020413)
UE 0034	Erbrechen (10047700)
UE 0035	Muskelkrämpfe (10028295)
UE 0036	Harnstoffspiegel im Blut erhöht (10046349)
UE 0037	Abszess (10000269)
UE 0038	Sturz (10016173)
UE 0039	Harnverhalt postoperativ (10063475)
UE 0040	Wundinfektion (10048037)
UE 0041	Obstipation (10010774)
UE 0042	Sodbrennen (10019326)
UE 0043	Nahtentfernung (10042640)
UE 0044	Thrombozytose (10043563)
UE 0045	Störung der Wundheilung (10048036)
UE 0046	Kopfschmerz (10019198)



UE-Nummer	UE-Term (MedDra™-Code)
UE 0047	Leberenzyme anormal (10062685)
UE 0048	Diarrhoe (10012727)
UE 0049	Bakterien in der Wunde nachweisbar (10004013)
UE 0050	Gastroenteritis (10017888)
UE 0051	Halsschmerzen (10033481)
UE 0052	Knieschmerz (10023477)
UE 0053	Niereninsuffizienz NNB (10038469)
UE 0054	Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe (10012734)
UE 0055	Cholezystolithiasis (10049890)
UE 0056	Virusinfektion NNB (10047463)
UE 0057	Träume absonderlich, ungewöhnlich oder beängstigend (10013633)
UE 0058	Wahnvorstellungen (10012260)
UE 0059	Migräne (10027599)
UE 0060	Hypertonie NNB (10020782)
UE 0061	Delirium (10012218)
UE 0062	Thrombozytopenie (10043554)
UE 0063	Muskelspannung (10049816)
UE 0064	Gastrointestinalbeschwerden (10054209)
UE 0065	Reizbarkeit (10022998)
UE 0066	ALT erhöht (10001845)
UE 0067	Entzündung NNB (10021961)
UE 0068	Hämaturie (10018867)
UE 0069	Cholestase (10008635)
UE 0070	Synkope (10042775)
UE 0071	Bauchschmerzen (10004226)
UE 0072	psychische Störung (10027343)
UE 0073	Transaminasen erhöht (10054889)
UE 0074	Unruhe (10038743)
UE 0075	Tachykardie (10043071)
UE 0076	Tiefe Venenthrombose (10051055)
UE 0077	Osteoporosefraktur (10031290)
UE 0078	Erhöhte Sekretion der oberen Luftwege (10062717)
UE 0079	Epistaxis (10015090)
UE 0080	Entzugssyndrom (10048010)
UE 0081	Rückenschmerzen (10003988)
UE 0082	Subileus (10050396)
UE 0083	Husten (10011224)
UE 0084	Exsikkose (10054198)
UE 0085	Candidose des Mundes (10007156)
UE 0086	Muskelschmerz (10028278)
UE 0087	Hypotonie (10021097)
UE 0088	Lokalisierte Taubheit (10024775)
UE 0089	Appetit fehlend (10003017)
UE 0090	Otitis media (10033078)
UE 0091	Krampfanfall (10039906)
UE 0092	Lumboischialgie (10049756)
UE 0093	Depressive Episode (10012402)
UE 0094	Lungenembolie (10037377)
UE 0095	Makroskopische Hämaturie (10059802)

UE-Nummer	UE-Term (MedDra™-Code)
UE 0096	Tod (10011906)
UE 0097	PTT verlängert (10037276)
UE 0098	AV-Block dritten Grades (10003852)
UE 0099	Restless leg Syndrom (10038741)
UE 0100	Petechien (10034754)
UE 0101	Magenschmerz (10000429)
UE 0102	Hernie (10019909)
UE 0103	Dehydratation (10012174)
UE 0104	Parästhesie (10033775)
UE 0105	Neurologische Störung (10029298)
UE 0106	Skrotumödem (10039755)
UE 0107	Thrombinzeit verlängert (10051390)
UE 0108	Pruritus (10037087)
UE 0109	Hämatemesis (10018830)
UE 0110	Tremor (10044565)
UE 0111	Mundtrockenheit (10013781)
UE 0112	Dyspnoe (10013963)
UE 0113	Leukozytose NNB (10024279)
UE 0114	Hyponatriämie (10005802)
UE 0115	Herpes Zoster (10019974)
UE 0116	Gerinnungsstörung (10064732)
UE 0117	GOT erhöht (10018624)
UE 0118	Hypernatriämie (10020679)
UE 0119	Pneumonie (10035664)
UE 0120	Kardiales Ödem (10049641)
UE 0121	pseudomembranöse Kolitis (10014900)
UE 0122	Luxation des Hüftgelenks postoperativ (10049929)
UE 0123	Brennen NNB (10006790)
UE 0124	Infektion der Atemwege (10021863)
UE 0125	Erysipel (10015145)
UE 0126	Zerrung (10042164)
UE 0127	Hyperglykämie (10020635)
UE 0128	Helicobacter pylori Infektion (10019377)
UE 0129	Hypokalzämie (10020947)
UE 0130	Pleuropneumonie (10059406)
UE 0131	Ödem peripher (10014251)
UE 0132	Schwellung im Genitalbereich (10067639)
UE 0133	Hämorrhoidalblutung (10054787)
UE 0134	Transfusionsreaktion(10044359)
UE 0135	Gelenkinfektion (10023216)
UE 0136	Akuter Myokardinfarkt (10000891)
UE 0137	Pharyngitis (10034835)
UE 0138	Herzdekompensation (10011949)
UE 0139	Korrektur einer Hüftarthroplastik
UE 0140	respiratorische Insuffizienz (10038695)
UE 0141	Gastrointestinale Blutung (10017870)
UE 0142	Schub einer rheumatoiden Arthritis (10060732)
UE 0143	Revision einer totalen Kniearthroplastik (10057129)
UE 0144	Schmerzen Oberbauch (10000087) (349)

UE-Nummer	UE-Term (MedDra™-Code)
UE 0145	Hypertensive Krise (10020802)
UE 0146	Hämarthros (10018829)
UE 0147	Hämatom (10018852)
UE 0148	Leukozytopenie (10068178)
UE 0149	Präsynkope (10036653)
UE 0150	Harnverhaltung (10046542)
UE 0151	Anämie sekundär (10054606)
UE 0152	Hypertonie verschlimmert (10020799)
UE 0153	erhöhter Muskeltonus (10021670)
UE 0154	Bewegung der Beine unwillkürlich (10028043)
UE 0155	CRP erhöht (10011418)
UE 0156	Thoraxschmerzen (10008461)
UE 0157	Candidasepsis (10053166)
UE 0158	Tachyarrhythmia absoluta (10051363)
UE 0159	Schlaganfall (10058010)
UE 0160	Meningoenzephalitis (10027282)
UE 0161	Diabetes mellitus verschlimmert (10012601)
UE 0162	Verbrauchskoagulopathie (10067052)
UE 0163	Desorientiert (10013394)
UE 0164	verschwommenes Sehen (10005889)
UE 0165	Gallenkolik (10004663)
UE 0166	Arthroskopie (10003411)
UE 0167	Atmung anormal NNB (10051382)
UE 0168	Infektion der Katheterstelle (10056520)
UE 0169	Fibrinogen erhöht (10016597)
UE 0170	Entfernung einer Knieprothese (10038340)
UE 0171	Diarrhoe blutig (10055957)
UE 0172	Dressler Syndrom (10013638)
UE 0173	Verhärtung an der Injektionsstelle (10022075)
UE 0174	Tiefe Wundinfektion (10048038)
UE 0175	Reaktion an der Injektionsstelle (10022096)

### Definitionen der UE-Terms

(Reihenfolge entsprechend der zugewiesenen UE-Nummer)

#### **UE 0001 – Blutung der Wunde**

Unterscheidung zur blutigen Wundabsonderung wird durch die Wortwahl bei der krankenhausesinternen Dokumentation getroffen – Term wird bei eindeutigen Blutungsereignissen der OP-Wunde benutzt (z.B. Wundblutung o.ä.). Am ersten und zweiten postoperativen Tag muss es sich um eine „starke“ oder „schwere“ Blutung handeln – kleinere Blutungen sind so kurz postoperativ noch als normal zu betrachten.

#### **UE 0002 – Niereninsuffizienz verschlechtert**

Eindeutige Verschlechterung bei einer bestehenden Niereninsuffizienz. Ein genauer Grenzwert bzw. eine prozentuale Abweichungsgrenze wurde nicht festgesetzt. Eine Verschlechterung der Nierenretentionswerte wird nicht als ein eigenständiges UE gewertet, wenn sie in einem stark zu vermutenden Zusammenhang mit einem anderen UE wie zum Beispiel einer Harnwegsinfektion oder auch einer anämisch bedingten Minderperfusion der Niere steht.

**UE 0003 – Blutungsanämie**

Transfusionspflichtige Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten ab dem 3.ten Tag postoperativ, welche durch ein dokumentiertes Blutungsereignis ausreichend begründbar ist (gilt auch wenn eine Transfusion erfolgte und die Blutwerte vor der Transfusion nicht vorliegen – es ist dann von einer klinisch notwendigen Transfusion auszugehen und/oder ein entsprechender vorhergegangener Abfall der Parameter anzunehmen).

**UE 0004 – GGT erhöht**

Erhöhung des GGT auf mindestens CTCAE Grad 2 (2,5 fache Erhöhung). Bei bereits erhöhtem Vorbefund weiterer Anstieg auf die nächste Stufe der CTCAE Grenzen – in Ausnahmefällen auch bei eindeutigem Anstieg ohne eine Grenze nach den CTCAE-Kriterien überschritten zu haben (bei minimal erhöhtem Vorbefund zum Beispiel).

**UE 0005 – Anämie, postoperativ**

Blutverlust während der OP bzw. eindeutig durch die OP bedingt, welcher direkt am OP-Tag oder am 1.ten bzw. 2.ten Tag postoperativ eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Vollblut erforderlich gemacht hat (Benennung in Ausnahmefällen auch möglich, wenn zuvor keine Laborparameter bestimmt wurden und somit die eindeutig OP-assoziierte Anämie etwas später diagnostiziert und therapiert wird.).

**UE 0006 – Blutverlust (NNB)**

Eindeutige Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit und/oder Erythrozyten (in etwa ab dem 3.ten Tag postoperativ und somit recht eindeutig ohne direkten Zusammenhang mit dem operationsbedingten Blutverlust) ohne dass eine Transfusion durchgeführt wurde und ohne dokumentiertes Blutungsereignis, welches den Abfall der Parameter ausreichend begründen könnte. Wenn es mehrmalig zu geringeren Abfällen der Parameter kommt, ohne dass ein Blutungsereignis dokumentiert wurde und diese auch zu Zeitpunkten zum Beispiel erfolgen, die deutlich nach der OP liegen, dann kann auf dieser Basis auch für beide (alleine nicht ausreichende) Ereignisse ein gemeinsames UE gewertet werden. Leichte Schwankungen sind nicht als UE zu werten – der präoperative Befund ist bei der Beurteilung stets zu beachten.

**UE 0007 – Hypoglykämie**

Eine Abweichung des Laborparameters alleine ist nicht ausreichend – es muss eine Therapie zur Behebung des Zustandes erfolgt sein um ein UE werten zu können (z.B.: Glukosesubstitution oder auch Aussetzen einer Medikation zur Therapie erhöhter Blutzuckerwerte).

**UE 0008 – Absonderung von der Wunde**

Wird vergeben bei serösen Absonderungen (ausdrücklich ohne Erwähnung blutiger Beimengungen) – auch hier erfolgt eine Dokumentation als UE nur, wenn das Ereignis in Bezug auf die Menge der Absonderung außerhalb der Norm liegt oder verlängert ist (ab dem 3.ten postOP Tag = verlängert).

**UE 0009 – Lymphödem NNB**

Wird bei eindeutig dokumentiertem Ödem (meist der Beine) dokumentiert [Abgrenzung zu anderen Ödemen, wie z.B. kardialen Ödemen] – ein notierter „erhöhter Beinumfang“ im Vergleich zum nicht-operierten Bein ist nicht ausreichend. Dieses UE wird außerdem benannt, wenn die Notwendigkeit der Lymphdrainage gesehen wurde egal in welchem Teil des Aufenthaltes (sowie in der Nachbeobachtungszeit).

**UE 0010 – Muskelschwäche NNB**

Wird als UE gewertet, wenn eindeutig eine Abschwächung einer Muskelpartie vermerkt wurde z.B. Quadricepschwäche. Eine Beurteilung ist nicht wirklich möglich, da es sich i.d.R. um Auswirkungen der Operation handelt – ein unerwünschtes Ereignis wird trotzdem vermerkt. Daher werden alle Muskelschwächen unter diesem Begriff zusammengefasst auch die, die plausibel durch die OP hätten verursacht werden können.

**UE 0011 – Blutige Absonderung**

Entspricht einer blutigen bis blutig-serösen Wundabsonderung, welche außerhalb der Norm hinsichtlich ihres Ausmaßes und/oder ihrer Dauer (ab dem 3.ten Tag postoperativ) liegt (u.a. bei Dokumentation von „prolongierter/verlängerter“ WAS o.ä.). Wenn lediglich eine „Träne“ oder „minimale“ Absonderung dokumentiert wurde, so ist abzuwägen ob ein UE beschrieben werden sollte. Wenn abwechselnd blutige und seröse Absonderungen (ohne blutige Beimengungen) dokumentiert wurden, so ist in der Regel dieser UE-Term zu wählen. Bei begründetem Verdacht zweier paralleler Vorgänge sollen beide UEs gewertet werden.

**UE 0012 – Harnwegsinfektion**

Wird dokumentiert sobald eine vorliegende Infektion Erwähnung findet. Eine antibiotische Therapie muss nicht zwingend erfolgt sein. Auch wenn lediglich eindeutige Anzeichen eines Harnwegsinfektes beschrieben wurden kann demnach ein UE gewertet werden, welches von der Intensität her angepasst werden sollte.

**UE 0013 – Hyperkaliämie**

Wird angenommen, wenn der jeweilige obere Grenzwert (unterscheidet sich bei den verschiedenen Kliniken und Reha-Einrichtungen) um 0,5 mmol/L überschritten wird und/oder die behandelnden Ärzte Maßnahmen zur Senkung des Kalium-Spiegels als erforderlich angesehen haben. Am ersten postoperativen Tag erfolgt (wenn keine Therapie erforderlich war) keine Bewertung, da eventuelle Auswirkungen der Narkose/Arzneimittel handeln kann und dies nicht zu differenzieren ist.

**UE 0014 – Schmerz im Bein**

Wird in der Regel vergeben bei TVT-Verdacht aufgrund von Schmerzen im Bein mit den entsprechenden Begleiterscheinungen, welche zur Abklärung einer möglichen TVT geführt haben aber sich der Verdacht nicht bestätigt hat. Auch bei anderweitigen deutlich von der Norm abweichenden Schmerzen im Bein kann ein UE vergeben werden.

**UE 0015 – Rektale Blutung**

Eindeutige Dokumentation eines rektalen Blutabganges jedweder Ursache. Wenn eine erneute Einweisung in ein KH nur zu diagnostischen Zwecken vorgenommen wurde, dann ist das Ereignis auf dieser Basis nicht als schwerwiegend einzuschätzen (es ist dann anzunehmen, dass die Einweisung erfolgte, da in der Reha/Klinik die Möglichkeiten zur genaueren Abklärung nicht bestehen), sondern nur wenn die Einweisung zu Behandlungszwecken erfolgte.

**UE 0016 – Schlafstörung**

Wird dokumentiert, wenn entweder bei den Befunden/Auffälligkeiten im Verlauf eine Schlafstörung beschrieben wurde oder wenn die Einnahme von entsprechenden Arzneimitteln verzeichnet wurde. Wenn anamnestisch Schlafstörungen oder die Einnahme von schlaffördernden Substanzen (egal ob regelmäßig oder nur bei Bedarf) bekannt sind, so ist kein

UE zu dokumentieren. Ebenfalls fraglich ist ein UE wenn Begleitumstände dokumentiert wurden wie z.B. ein stark schnarchender Zimmernachbar, sehr starke Schmerzen, ect. oder wenn die Schlafstörungen ausschließlich am OP-Tag oder den ersten beiden postoperativen Tagen aufgetreten sind.

#### **UE 0017 – Blähungen**

Wird dokumentiert, wenn entweder bei den Befunden/Auffälligkeiten im Verlauf Blähungen beschrieben wurden oder wenn die Einnahme von entsprechenden Arzneimitteln verzeichnet wurde – allerdings mit der Einschränkung, dass am ersten und zweiten postoperativen Tag derartige Vorkommnisse nicht als UE gewertet werden, da dies auch durch die Nachwirkungen der OP (z.B. durch Gastroparese) oder die unregelmäßige Nahrungsaufnahme im Zeitraum um die Narkose zustände kommen kann.

#### **UE 0018 – Allergische Reaktion**

Term wird ohne weitere Einschränkungen vergeben, wenn mehrere Symptome einer allergischen Reaktion aufgetreten sind von lokalen bis hin zu systemischen Reaktionen. Ein isolierter Pruritus ohne weitere Symptome wird mit einem gesonderten Term bezeichnet – eine solche Regelung kann auch für weitere isolierte Symptome getroffen werden um solche gegen die oben genannten komplexeren Ereignisse abgrenzen zu können. Wenn eindeutige Schuldzuweisungen durch die behandelnden Ärzte getätigt werden, so sind diese zu vermerken.

#### **UE 0019 – Schwindel**

UE wird dokumentiert bei eindeutig vermerktem Auftreten von Schwindelgefühlen (und Umschreibungen dessen) – wird allerdings nicht dokumentiert, wenn er im Zeitraum kurz vor einer Transfusion als Auswirkung der Anämie auftritt oder noch ein direkter Bezug zu den Nachwirkungen der OP/Narkose gezogen werden kann.

#### **UE 0020 – Unwohlsein**

Wird in dieser unspezifischen Form nur dokumentiert, wenn keine genauere Beschreibung der Symptome in Akte/CRF vorgenommen wurde – wird allerdings nicht dokumentiert, wenn er im Zeitraum kurz vor einer Transfusion als Auswirkung der Anämie auftritt oder noch ein direkter Bezug zu den Nachwirkungen der OP/Narkose gezogen werden kann.

#### **UE 0021 – Hypokaliämie**

Wird angenommen, wenn der jeweilige untere Grenzwert (unterscheidet sich bei den verschiedenen Kliniken und Reha-Einrichtungen) um 0,5 mmol/L unterschritten wird oder die behandelnden Ärzte Maßnahmen zur Kaliumsubstitution als erforderlich ansehen. Ein erniedrigter Wert wird bei der ersten postoperativen Bestimmung (wenn keine Therapie erforderlich war) nicht als UE gewertet, da dies eine Folge der peri- und postoperativ verabreichten Arzneimittel sowie des perioperativen Blutverlustes sein kann und eine Differenzierung in diesem Fall nicht möglich ist.

Abstufungen der Intensität:

- Leicht: ausschließlich Abweichung des Messwertes
- Mäßig: zusätzlich mussten Maßnahmen zum Anheben des Kaliumspiegels ergriffen werden
- Stark: es bestanden außerdem deutliche körperliche Anzeichen eines Kaliummangels mit erforderlicher Therapie

**UE 0022 – postoperatives Hämatom**

Hämatom im OP-Bereich – es werden alle dokumentierten „Hämatome“ auch als UE klassifiziert. Die Abstufung erfolgt durch die Beurteilung der Intensität des UEs.

Abstufungen der Intensität:

- Leicht: Hämatome ohne Größenangaben, die keine Behandlung erforderlich machten
- Mäßig: großflächige oder ausgedehnte Hämatome und/oder solche bei denen eine lokale (nicht-invasive) Behandlung erforderlich wurde
- Schwer: Hämatome bei denen eine invasive (Ausräumung o. Punktion) Behandlung erforderlich war

**UE 0023 – Schwellung NNB**

Wird dokumentiert bei Schwellungen des Beines oder auch nur des Wundbereiches – bei leichten oder geringen Schwellungen muss abgewogen werden wie lange die OP zurück liegt und ob es sich aufgrund dessen um ein UE oder einen normalen Verlauf handelt. Ein UE ist in der Regel anzunehmen, wenn Maßnahmen ergriffen werden mussten wie z.B. eine erforderliche Hochlagerung.

**UE 0024 – Neuropathischer Schmerz**

Wird nur dokumentiert, wenn anamnestisch keine solche Problematik bekannt ist und diese nun eindeutig dokumentiert wurden. Eine Therapie sollte in der Regel erfolgt sein.

**UE 0025 – Herzrhythmusstörung NNB**

Die Benennung eines UEs erfolgt nur bei eindeutiger Diagnose – wenn der Patient ein „Stolpern“ o.ä. angibt und von Seiten der behandelnden Ärzte und Pflegekräfte keine Therapie oder Beobachtung erforderlich ist, dann ist davon auszugehen, dass es sich nicht um ein relevantes Ereignis handelt. Spezifische Störungen des Herzrhythmus werden als eigenständige UEs bezeichnet (z.B. Tachyarrhythmia absoluta UE 0158).

**UE 0026 – Beweglichkeit vermindert**

Wird zum Beispiel bei einem „Streckdefizit“ oder vergleichbaren Einschränkungen des Patienten in seiner Bewegung mit Bezug auf das operierte Gelenk vermerkt – auch in diesem Fall ist eine nähere Beurteilung meist nicht möglich.

**UE 0027 – Herpes labialis**

Ausbruch eines Herpes labialis egal ob dieser anamnestisch bekannt ist oder es sich um eine Neuinfektion handelt.

**UE 0028 – Anämie NNB**

Transfusionspflichtige Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten ab dem 3.ten Tag postoperativ ohne ein Blutungsereignis, welches die Anämie hinreichend begründen kann (gilt auch wenn eine Transfusion erfolgte und die Blutwerte vor der Transfusion nicht vorliegen – es ist dann von einer klinisch notwendigen Transfusion auszugehen und/oder ein entsprechender vorhergegangener Abfall der Parameter anzunehmen).

**UE 0029 – Erkältung**

Wird vergeben bei Nennung des Begriffes bzw. Therapie entsprechender passender Symptome. In der Regel sollte in irgendeiner Form eine Therapie erfolgt sein, da es sich sonst wahrscheinlich um nicht relevante Befindlichkeitsstörungen handelt.

**UE 0030 – Bradykardie**

Wird nur vergeben bei eindeutigen bradykarden Episoden, die eine Therapie bzw. die Unterbrechung einer bestehenden Therapie oder eine weitergehende Diagnostik erforderlich gemacht haben.

**UE 0031 – Nekrose NNB**

Ein UE wird unabhängig vom Ausmaß der Nekrosen und der erforderlichen Maßnahmen dokumentiert. Die eindeutige Abgrenzung zu dem Begriff „Störung der Wundheilung“ erfolgt durch die Wortwahl bei der Dokumentation durch das behandelnde Personal.

**UE 0032 – Übelkeit**

Am ersten oder auch zweiten postoperativen Tag wird kein UE dokumentiert, da es sich zu dem Zeitpunkt noch um Nachwirkungen der Narkose z.B. handeln kann. Übelkeit in Verbindung mit einer Anämie wird ebenfalls nicht gezählt, da es in diesem Fall eine Begleiterscheinung der Anämie ist.

**UE 0033 – Hitzewallungen NNB**

Dokumentation bei eindeutiger Aktenlage zum Beispiel auch wenn der Begriff „Schweißausbrüche“ verwendet wurde.

**UE 0034 – Erbrechen**

Am ersten oder auch zweiten postoperativen Tag wird kein UE dokumentiert, da es sich zu dem Zeitpunkt noch um Nachwirkungen der Narkose handeln kann. Erbrechen in Verbindung mit einer Anämie wird ebenfalls nicht gezählt, da es in diesem Fall eine Begleiterscheinung der Anämie ist.

**UE 0035 – Muskelkrämpfe**

Für die Benennung eines UEs sollte es sich um therapiebedürftige Krämpfe handeln bei denen zum Beispiel Magnesium substituiert wurde und die Krämpfe dadurch gelindert werden konnten. Dieses UE wird auch vergeben, wenn Magnesium substituiert wurden und zuvor laborchemisch kein Magnesiummangel nachgewiesen wurde, da in dem Fall davon ausgegangen wird, dass Muskelkrämpfe bestanden haben und daher das Magnesium angesetzt wurde und diese Krämpfe nicht in der Akte dokumentiert wurden (oder dies ggf. auch übersehen wurde).

**UE 0036 – Harnstoffspiegel im Blut erhöht**

Nur bei eindeutiger, mehr als einmaliger Erhöhung des Harnstoffwertes, welcher deutlich den jeweiligen Normwert überschreitet und nicht zum Beispiel durch eine geminderte Nierenfunktion (bei Anämie oder Harnwegsinfektion) zu erklären ist. Der Vorbefund muss bei der Entscheidung ob ein UE gewertet werden kann/muss mitbeurteilt werden.

**UE 0037 – Abszess**

Term muss eindeutig aus der Aktenlage hervorgehen um von den anderen Wundproblemen abgegrenzt zu werden.

**UE 0038 – Sturz**

Aufgetretener Sturz ohne erklärendes unerwünschtes Ereignis (z.B. ausgeprägte Hypoglykämie, Schwindel o.ä.). Wenn ein weiteres Ereignis benannt wurde, welches den Sturz erklären kann, so ist dieses zusätzlich als UE zu werten.



**UE 0039 – Harnverhalt postoperativ**

Eindeutig dokumentierter Harnverhalt – nicht ausreichend sind hier eine postoperativ leicht verzögerte oder gehemmte Miktion – die Anlage eines Dauerkatheters oder ähnliches sind eindeutige Hinweise auf dieses UE. (Abgrenzung gegen eigenständige Krankheitsbilder – z.B. UE 0150 Harnverhaltung [bei Fall RO 0417 und folgender Prostata OP bei bestehender BPH])

**UE 0040 – Wundinfektion**

Dieses UE wird dann dokumentiert, wenn ein eindeutiger Keimnachweis (z.B. aus dem intraoperativen Abstrich) vorliegt und außerdem klinische Zeichen einer Wundinfektion vorhanden sind. Ein alleiniger intraoperativer Keimnachweis ist somit nicht ausreichend wohingegen der Keimnachweis aus einem Wundsekret oder von einem direkten Wundabstrich für die Benennung des UEs als hinreichend angesehen wird. Als Hinweise auf ein infektiöses Geschehen werden zum Beispiel klinische Zeichen wie Rötung der Wunde und Wundsekretion oder auch deutliche laborchemische Veränderungen (Leukozytose, CRP-Anstieg über das Normale hinaus oder verlängert) vorliegen ohne das eine andere Erklärung oder Vermutung durch das behandelnde Personal geäußert wurde.

Der jeweils nachgewiesene Keim bzw. die nachgewiesenen Keime werden zusätzlich als UE (Nr. 900xx) in die Datenbank eingegeben.

**UE 0041 – Obstipation**

Jegliche therapiebedürftige Obstipation in etwa ab dem 2ten postoperativen Tag. (Bei der Intensität sind in diesem Fall die Maßnahmen unterschiedlich zu werten – die Anwendung von Hebe-Senk-Einläufen oder Klistieren ist bereits als starke Intensität zu werten.) Wenn eine Obstipation anamnestisch bekannt ist, dann ist kein UE zu werten es sei denn es ist eindeutig eine Verschlimmerung der Problematik ersichtlich.

**UE 0042 – Sodbrennen**

In diesem Fall wird kein UE vergeben, wenn vor dem KH Aufenthalt schon Sodbrennen/saures Aufstoßen bekannt war und therapiert wurde, es sei denn eine eindeutige Verschlimmerung ist eingetreten. Bei einmaligen Ereignissen, die keine außergewöhnlichen Ausmaße angenommen haben und zum Beispiel keinerlei Therapie erforderlich war, ist ein UE fraglich.

**UE 0043 – Nahtentfernung**

Jegliche Entfernung von Nahtmaterial/Klammern die unbeabsichtigt war oder durch den Patienten eigenmächtig vorgenommen wurde. Eine weitere Beurteilung ist in der Regel nicht möglich.

**UE 0044 – Thrombozytose**

Dieses UE wird nur bei starker und/oder lang anhaltender Erhöhung der Thrombozyten gewertet (die maximale Erhöhung sollte in etwa bei mindestens 600 - 700 Gpt/L liegen). Eine reaktive Thrombozytose durch den erfolgten operativ bedingten Blutverlust darf bis zu einer Erhöhung von 150 % des Ausgangswertes erfolgen (lt. „Thomas“) erst darüber hinaus ist von einem UE auszugehen.

**UE 0045 – Störung der Wundheilung**

Bezeichnet allgemeine Störungen der Wundheilung wie zum Beispiel Dehissenzen im Wundbereich. Auch persistierende Wundabsonderungen, welche zusätzliche Maßnahmen wie zum Beispiel Wundreinigungen/-revisionen erforderlich machen, ohne dass ein mikrobiologischer Nachweis von Erregern vorliegt. Eine Abgrenzung zu den anderen genauer benannten Problemen bei der Wundheilung muss ebenfalls erfolgen. (z.B. 0031 Nekrose NNB, 0037 Abszess, ect.). Wenn durch die behandelnden Ärzte ein differenziertere Begriff für das Geschehen verwendet wurde, dann ist dieser UE-Term zu bevorzugen.

**UE 0046 – Kopfschmerz**

Wird bei einem eindeutigen Akten/CRF-Vermerk dokumentiert – eine Abgrenzung zu aufgetretenen Episoden einer Migräne sind vorzunehmen.

**UE 0047 – Leberenzyme anormal**

Dieser Begriff wird verwendet, wenn die Parameter ASAT, ALAT und GGT jeder für sich die erforderliche Grenze für ein UE überschritten haben – diese Wertveränderungen sind dann nicht als einzelne UEs erneut zu dokumentieren. Mindestens zwei der Werte müssen dabei bis in die nächsthöhere CTCAE-Stufe ansteigen und der dritte Wert sollte eindeutig ansteigen muss aber nicht unbedingt die Grenze überschreiten.

**UE 0048 – Diarrhoe**

UE wird bei eindeutig dokumentiertem Auftreten benannt. Eine Therapie sollte erforderlich gewesen sein und einmalige Ereignisse sind als fragwürdig anzusehen. Abgrenzungen zur CDAD sowie leichteren gastrointestinalen Problematiken sollten erfolgen.

**UE 0049 – Bakterien NNB in der Wunde nachweisbar**

UE wird dann dokumentiert, wenn ein Keimnachweis vorliegt, ohne dass klinische Zeichen einer Wundinfektion vorhanden sind. Bezieht sich in der Regel auf einen positiven intraoperativen Abstrich, ohne dass Hinweise auf ein „wirkliches“ infektiöses Geschehen wie Rötung der Wunde, Wundsekretion oder auch laborchemische Veränderungen vorliegen. Der jeweils nachgewiesene Keim bzw. die nachgewiesenen Keime werden zusätzlich als UE (Nr. 900xx) in die Datenbank eingegeben.

**UE 0050 – Gastroenteritis**

Term wird nur verwendet wenn der Begriff eindeutig verwendet wurde und in der Regel eine entsprechende Therapie eingeleitet werden musste.

**UE 0051 – Halsschmerzen**

Wird allgemein bei Nennung dokumentiert. Ausnahme: wenn die Problematik eindeutig einer erfolgten Intubationsnarkose zuzuordnen ist, dann wird kein UE vermerkt. Allgemein sollte auch in diesem Fall eine Therapie erfolgen um ein UE zu werten.

**UE 0052 – Knieschmerz**

Es ist in diesem Fall nicht der normale postoperative Knieschmerz nach erfolgter Knie-TEP mit diesem Term zu bezeichnen, sondern lediglich ein außerhalb des Normalen liegendes Reizknie zum Beispiel d.h. eine eindeutig über die normale Heilungszeit hinausreichende Schmerzsymptomatik.

**UE 0053 – Niereninsuffizienz NNB**

Dieser Term wird bei eindeutiger Verschlechterung der Nierenfunktion vergeben, wenn anamnestisch keine (relevante) Vorschädigung bestand und auch kein Harnwegsinfektion oder ähnliches den Anstieg der Retentionsparameter erklären kann. Ebenfalls zu beachten sind die Blutwerte, die Aufschluss über das mögliche Bestehen sowie das Ausmaß einer Anämie geben können, welche ausreichend stark ist um eventuell eine Minderperfusion der Nieren zur Folge zu haben.

**UE 0054 – Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe**

Zur Benennung dieses UEs muss eine entsprechende Diagnose eindeutig gestellt werden. (Abgrenzung zu UE 0121 pseudomembranöse Kolitis)

**UE 0055 – Cholezystolithiasis**

UE wird nur bei eindeutig gestellter Diagnose vergeben, welche durch das behandelnde Personal diagnostisch eindeutig abgesichert sein sollte.

**UE 0056 – Virusinfektion NNB**

Sammelbegriff für sämtliche (gastrointestinalen) Virusinfektionen. Es sollte ein Erregernachweis vorliegen oder aber wenigstens eine eindeutige Bezeichnung durch die behandelnden Personen.

**UE 0057 – Träume absonderlich, ungewöhnlich oder beängstigend**

Aufgetretene Alpträume – durch die Dokumentation in der Akte wird von einem Ausmaß ausgegangen, welches die Benennung eines UEs rechtfertigt.

**UE 0058 – Wahnvorstellungen**

Benennung dieses UEs nur bei eindeutiger Dokumentation von aufgetretenen Wahnvorstellungen sowie in der Regel erforderlichen Maßnahmen.

**UE 0059 – Migräne**

Wird bei aufgetretenen Migräneepisodes dokumentiert, welche in der Regel eine spezifische Therapie erforderlich gemacht haben. Wenn ein ebenso häufiges Auftreten in der Häuslichkeit angegeben wurde, so ist abzuwägen ob die Benennung eines UEs als gerechtfertigt anzusehen ist.

**UE 0060 – Hypertonie NNB**

Dieser Term wird ausschließlich bei einer neu aufgetretenen Hypertonie verwendet. Eine Abgrenzung gegen die Verschlimmerung einer bestehenden Hypertonie muss erfolgen. (→ UE 0152)

**UE 0061 – Delirium**

Unter diesen Begriff ist insbesondere das postoperative Durchgangssyndrom zu zählen (hingegen ist z. B. ein alkoholbedingtes Delir als Entzugssyndrom UE 0080 zu dokumentieren) – weitere vergleichbare Symptomkomplexe können ebenfalls durch diesen Begriff dokumentiert werden.

**UE 0062 – Thrombozytopenie**

UE-Term wird zum Beispiel nach einer OP unter ASS-Dauertherapie vergeben, wenn eine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erforderlich war. Aber auch wenn normale Vorbefunde vorlagen und eine deutliche und dauerhafte Absenkung der Werte eingetreten ist. Wenn die Werte nur an den ersten zwei postoperativen Tagen leicht erniedrigt sind, ist in der Regel kein unerwünschtes Ereignis anzunehmen.

**UE 0063 – Muskelspannung**

Term für Muskelverspannungen, welche eine Therapie mit Muskelrelaxantien erforderlich gemacht haben. Eine Gabe von Muskelrelaxantien ohne eindeutige Benennung des Grundes für die Therapie, ist ebenfalls ein ausreichendes Indiz zur Benennung dieses UEs. Abzugrenzen ist als bisheriger Sonderfall bei RO 0451 das benannte UE 0153 erhöhter Muskeltonus (10021670) – in dem Fall handelte es sich um Schmerzen beim Einatmen, welche durch ein Schmerzmittel und ein Muskelrelaxanz behandelt werden mussten.

**UE 0064 – Gastrointestinalbeschwerden**

Dieses UE bezieht sich ursprünglich auf eine Sammelbezeichnung für unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Ibuprofen (Fachinformation Imbun<sup>®</sup>): Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Diarrhoe, Obstipation und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste – daher sollte der UE-Term benutzt werden um unspezifische Angaben zu gastrointestinalen Beschwerden zu bezeichnen, bei denen keine genauere Beschreibung und oder Therapie erfolgte und/oder die unter allgemeinen Maßnahmen wie z.B. Gabe von Tee und Zwieback sistierten. Andere unspezifische Erscheinungen wie z.B. (rezidivierendes) Völlegefühl oder dünnflüssiger Stuhl (keine „wirkliche“ Diarrhoe) können ebenfalls mit diesem Term codiert werden.

**UE 0065 – Reizbarkeit**

Term wird nur bei eindeutiger Nennung dieses Begriffs in Bezug auf eine entsprechende Stimmungslage des Patienten benannt – eine weitere genaue Eingrenzung ist nicht möglich.

**UE 0066 – ALT erhöht**

Erhöhung des ALT (ALAT) auf mindestens CTCAE Grad 2 (2,5 fache Erhöhung). Bei bereits erhöhtem Vorbefund weiterer Anstieg auf die nächste Stufe der CTCAE Grenzen – in Ausnahmefällen auch bei eindeutigem Anstieg ohne die nächste Grenze überschritten zu haben.

**UE 0067 – Entzündung NNB**

Wird vergeben bei laborchemischen Zeichen einer Entzündung (ohne klinische Symptome, denn dann handelt es sich um das UE 0040 Wundinfektion o.ä.), die ggf. auch zu einer prophylaktischen Gabe von antibiotisch wirksamen Arzneimitteln geführt hat. (Vgl. Fall RO 0101)

**UE 0068 – Hämaturie**

Wird dokumentiert wenn die Symptomatik eindeutig beschrieben wurde aber keine differenzierteren Angaben zum Ausmaß des Blutanteils im Harn gemacht wurden. Wenn zum Beispiel eindeutig eine „makroskopische Hämaturie“ dokumentiert wurde, so ist dieser Term unter UE 0095 zu verwenden.

**UE 0069 – Cholestase**

Wurde vergeben bei Fall RO 0102 – dort: transiente Gallenwegsstauung mit Erhöhung der Leberwerte (außerdem Hepatomegalie) – da sich die Gallenwege sonographisch als erweitert darstellten und Passag Hindernisse nicht nachweisbar waren V.a. obstruktive Cholestase. Ein weiterer vergleichbarer Fall ist nicht aufgetreten.

**UE 0070 – Synkope**

Wird bei eindeutigem Ereignis benannt. Abgrenzung zu eventuellen Präsynkopen erforderlich.

**UE 0071 – Bauchschmerzen**

Bei eindeutiger Nennung oder auch bei einer entsprechenden Therapie (ohne Nennung einer Indikation), wenn diese ausreichend eindeutig zuzuordnen ist.

**UE 0072 – psychische Störung**

Hierunter werden alle Arten von psychischen Störungen subsumiert (Ausnahmen: Wahnvorstellungen 0058, Delirium/Durchgangssyndrom 0061, Depression 0093), da eine Aufspaltung im Rahmen dieser AWB nicht als sinnvoll anzusehen ist. Eine psychische Störung ist unter anderem auch zu dokumentieren, wenn psychologische Einzelgespräche vorgenommen werden mussten.

**UE 0073 – Transaminasen erhöht**

Dieser Begriff findet Verwendung, wenn die Parameter ASAT und ALAT jeder für sich die erforderliche Grenze für ein UE überschritten haben – diese Wertveränderungen sind dann nicht als einzelne UEs erneut zu dokumentieren. Beide Werte müssen dabei bis in die nächsthöhere CTCAE-Stufe ansteigen.

**UE 0074 – Unruhe**

UE wird nur bei expliziter Erwähnung dokumentiert, wenn der Eindruck eines ungewöhnlichen Ausmaßes entsteht (also kein Bezug zum Beispiel zu der Aufregung bei einem bevorstehendem erneutem operativem Eingriff oder ähnlichem herzustellen ist).

**UE 0075 – Tachykardie**

Bei eindeutiger Benennung des Terms, ohne dass eine solche Problematik anamnestisch bekannt war. Eine Abgrenzung zu anderen ggf. ebenfalls spezifisch benannten Herzrhythmusstörungen ist erforderlich.

**UE 0076 – Tiefe Venenthrombose**

Bei eindeutiger Diagnose durch die erforderlichen diagnostischen Maßnahmen. Ein Verdacht auf eine bestehende Thrombose ohne einen entsprechenden Nachweis ist nicht ausreichend.

**UE 0077 – Osteoporosefraktur**

z.B. zuvor nicht bekannte Sinterungsfrakturen, welche zur anschließenden Abklärung einer vermuteten (zuvor nicht diagnostizierten) Osteoporose geführt haben. Aber auch wenn eine Osteoporose anamnestisch bekannt ist und nur die Fraktur/en neu diagnostiziert werden – egal ob frisch oder alt.

**UE 0078 – Erhöhte Sekretion der oberen Luftwege**

Wird dokumentiert, wenn eine entsprechende Therapie durchgeführt wurde ohne die Angabe einer Diagnose. Wenn keine Therapie erforderlich ist, so wird in der Regel von einem nicht relevanten Ereignis ausgegangen.

**UE 0079 – Epistaxis**

Wird ohne Einschränkungen als UE dokumentiert, wenn sich eindeutige Hinweis in der Akte haben finden lassen oder auch, wenn im Telefonat eindeutig angegeben wurde, dass deutlich häufiger oder mengenmäßig stärkere Episoden von Nasenbluten während der Beobachtungszeit (insbesondere während der Therapie mit den Antikoagulanzen) als vor dem Eingriff aufgetreten sind.

**UE 0080 – Entzugssyndrom**

Term wird gleichermaßen bei Alkohol und Medikamentenentzug benannt. Das Ausmaß der Entzugserscheinungen sollte eine direkte Behandlung erforderlich machen oder zum Beispiel auch das Ausschleichen des verursachenden Arzneimittels.

**UE 0081 – Rückenschmerzen**

Aufgetretene Schmerzen sollten bei einmaliger Erwähnung nicht generell als UE gewertet werden, da eine Abgrenzung in den Fällen zu Schmerzen, die durch das einseitige Liegen oder auch durch die Physiotherapie entstanden sind, nicht möglich ist. Wenn allerdings eine weitergehende Diagnostik oder Therapie vorgenommen werden muss, dann ist ein UE zu werten.

**UE 0082 – Subileus**

Dieser Term wird nur bei einer eindeutigen Diagnose mit nachfolgender Therapie gewertet.

**UE 0083 – Husten**

Bei diesem UE sollte es sich in der Regel nicht um ein einmaliges Ereignis geringer Intensität handeln. Eine Dokumentation sollte erfolgen, wenn eine direkte Therapie des Hustens als notwendig angesehen wurde oder dieser im Ausmaß so gravierend war, dass er zum Beispiel Erbrechen nach sich zog (dann kann auch ein einmaliges Ereignis als UE dokumentiert werden). Wenn kein eindeutiger Husten dokumentiert wurde so kann zum Beispiel auch der Term „Erhöhte Sekretion der oberen Luftwege“ dokumentiert werden. In Kombination mit weiteren Symptomen ist eher eine bestehende „Erkältung“ o.ä. zu werten.

**UE 0084 – Exsikkose**

Wurde vergeben bei Fall RO 0137 – in der Regel Folge-UE anderer Begleitumstände (Diarrhö, Erbrechen) – wurde in diesem Fall als eigenständige Bezeichnung gewählt, da er zur erneuten Krankenhauseinweisung führte und als Aufnahmediagnose eine Exsikkose benannt wurde, welche durch Verabreichung von Infusionen (unter Diuretikapause) therapiert wurde.

**UE 0085 – Candidose des Mundes**

Nur bei eindeutiger Benennung. Normalerweise sollte ein Erregernachweis im Abstrich erfolgt sein, wenn die klinischen Zeichen allerdings auch ohne je erfolgten Abstrich „eindeutig“ sind und eine entsprechende Therapie zur Heilung führte, kann auch bei fehlendem Nachweis dieser Term vergeben werden.

**UE 0086 – Muskelschmerz**

Gemeint ist in diesem Fall kein normaler postoperativer Schmerz (kein UE!) und auch kein Rückenschmerz (UE 0081) oder Reizknie (UE 0052), sondern ein eindeutig auf einen Muskel oder eine Muskelgruppe zurückführbarer Schmerz, welcher zum Beispiel mit Triggerpunkt-massagen oder auch TENS direkt therapiert wurde (Vgl. RO 0161).

**UE 0087 – Hypotonie**

Dieser Term wird bei hypotonen Blutdruckwerten vergeben, die mindestens einmalig eine Therapie erforderlich gemacht haben z.B. Gabe von Infusionen zur Stabilisierung.

**UE 0088 – lokalisierte Taubheit**

Dokumentierte Hypästhesien, welche auf einen bestimmten Nerv oder eine bestimmte Nerven-gruppe zurückgeführt werden können.

**UE 0089 – Appetit fehlend**

Wird nur bei eindeutiger Benennung dokumentiert.

**UE 0090 – Otitis media**

Dieser Term findet ebenfalls nur bei einer eindeutigen Diagnose mit folgender entsprechender Therapie verwendet.

**UE 0091 – Krampfanfall**

Bezeichnet alle Arten eines Krampfanfalles (keine Muskelkrämpfe siehe UE 0035) die Genese des Anfalles ist also nicht ausschlaggebend bzw. es wird nicht weiter differenziert. Sollte anamnestisch eine Neigung zu Krampfanfällen bekannt sein, so sollte das UE in der Regel nur dokumentiert werden, wenn eindeutig eine akute Häufung dokumentiert wurde.

**UE 0092 – Lumboischialgie**

Eindeutige Benennung des Terms einer entsprechenden Ischialgie mit folgender Therapie zur Benennung dieses UEs erforderlich. Wenn eine entsprechende Problematik präoperativ bekannt war, so ist in der Regel kein UE zu dokumentieren.

**UE 0093 – Depressive Episode**

UE wird nur dokumentiert, wenn eine eindeutige Benennung und sowie eine entsprechende Therapie beschrieben wurde. Bei anamnestisch bekannter Depression ist abzuwägen ob wirklich eine Verschlimmerung des Zustandes vorliegt oder es sich um eine normale Schwankung handelt.

**UE 0094 – Lungenembolie**

Eine eindeutige Diagnose und Therapie sind erforderlich. Es ist nicht ausreichend eine LE „anzunehmen“ es muss ein Nachweis geführt werden – vorzugsweise via Lungenszintigraphie.

**UE 0095 – Makroskopische Hämaturie**

Wird dokumentiert, wenn eindeutig eine makroskopisch sichtbare Hämaturie vorlag. Bei mikroskopischen Hämaturien und nicht näher bezeichneten Ereignissen ist der Term unter UE 0068 Hämaturie zu verwenden.

**UE 0096 – Tod**

Tod jeglicher Genese während des Beobachtungszeitraumes.

**UE 0097 – PTT verlängert**

Dieses UE wird nur dann benannt, wenn eine isolierte eindeutige Abweichung der (a)PTT gemessen wurde und die anderen Parameter im relativen Normbereich liegen. Wenn alle Parameter der Blutgerinnung einmalig von der Norm abweichen, so ist wenn es sich nicht anders erklären lässt und keine Therapie auch ein Abnahmefehler (beginnende Gerinnung im Abnehmeröhrchen o.ä.) oder ein Schaden des Blutröhrchens (z.B. Überlagerung, zu starke Sonnenexposition) denkbar. Der Anstieg sollte in der Regel mehr als einmalig gemessen worden sein und der Vorbefund sollte normal oder im Vergleich nur minimal erhöht gewesen sein.

**UE 0098 – AV-Block dritten Grades**

Eindeutiger Nachweis via EKG erforderlich auch wenn die Problematik perioperativ aufgetreten ist. Wenn kein genauer Nachweis erfolgt ist oder die Bezeichnung in der Dokumentation ungenau ist, dann ist eher das allgemeine, unspezifische UE 0025(Herzrhythmusstörung NNB) zu bevorzugen.

**UE 0099 – Restless leg Syndrom**

Bei neuer Diagnose oder Symptomen („Kribbeln & Krabbeln der Beine“ vgl.: RO 0211) sowie eindeutiger zum Krankheitsbild passender Therapie. Abzugrenzen gegen UE 0154 – Bewegung der Beine unwillkürlich (10028043) → bei unspezifischem Zucken der Beine, welches in Fall RO 0457 mit Carbamazepin therapiert wurde.

**UE 0100 – Petechien**

Werden bei eindeutigem Aktenvermerk dokumentiert.

**UE 0101 – Magenschmerz**

Wird dokumentiert, wenn keine weiteren Informationen und Diagnosen verfügbar sind. Insbesondere, wenn es sich „nur“ um die Empfindung des Patienten handelt und keine weiteren Untersuchungen vorgenommen wurden bzw. diese ergebnislos verblieben.

**UE 0102 – Hernie**

Bei der Erstdiagnose einer Hernie – diese muss nicht zwangsläufig direkt operationspflichtig sein um als UE gewertet zu werden.

**UE 0103 – Dehydratation**

Wird definiert über aufgetretene Symptome z.B. Schwindel, Flackern vor den Augen, Schlappeheit oder zum Beispiel trockenen Mund – wenn diese mit dem entsprechenden Verdacht durch die behandelnden Personen verknüpft wurden.

**UE 0104 – Parästhesie**

Eindeutiger Vermerk neu aufgetretener Parästhesien (bei Fall 0260 z.B. Kribbelparästhesien beider Füße) – eine Therapie dieser Symptomatik muss nicht zwangsläufig erfolgen um ein UE werten zu können.



**UE 0105 – Neurologische Störung NNB**

Wird vergeben bei einem neurologischen Symptomkomplex, welcher der diagnostischen Abklärung und ggf. auch der Therapie bedarf (Vgl. Fall RO 0264).

**UE 0106 – Skrotumödem**

Bei eindeutiger Diagnose und ohne vorherige Erwähnung in der Anamnese. In der Regel sollte das Ausmaß des Ödems wenigstens eine entsprechende Hochlagerung zur Folge haben. (Vgl. RO 0265)

**UE 0107 – Thrombinzeit verlängert**

Starke Verlängerung bei sonst (relativ) normalen weiteren Gerinnungsparametern. Bei Abweichung aller Gerinnungsparameter ggf. UE 0116 Gerinnungsstörung

**UE 0108 – Pruritus**

Wird vergeben bei einem bestehenden Juckreiz ohne begleitendes Exanthem – eine Abgrenzung zu einer allergischen Reaktion sollte erfolgen.

**UE 0109 – Hämatemesis**

Erbrechen mit eindeutig dokumentierten Blutbeimengungen – in diesem Fall wird auch ein einmaliges Ereignis am ersten oder zweiten postoperativen Tag als UE dokumentiert (bei einem normalen Erbrechen ist dies nicht der Fall)

**UE 0110 – Tremor**

Wird in der Regel nur bei Neudiagnose oder eindeutige Verschlechterung eines Vorbefundes dokumentiert. Es fällt hierunter nicht eine Verschlimmerung der Parkinsonschen Krankheit. Der Tremor sollte nicht einmalig sondern langwieriger aufgetreten sein und/oder im Ausmaß so bedeutend, dass eine weitergehende Diagnostik und/oder Therapie erfolgen musste.

**UE 0111 – Mundtrockenheit**

Es sollte sich bei Benennung dieses UEs eindeutig nicht um Nachwirkungen der zuvor stattgehabten Narkose handeln. Dieser Term ist zum Beispiel bei opioidbedingten Entzugserscheinungen (Vgl. Fall RO 0276) zu benutzen.

**UE 0112 – Dyspnoe**

UE wird vermerkt bei Atemnot die therapiebedürftig ist bzw. einer weiteren diagnostischen Abklärung bedarf. Grundsätzlich ist die Genese egal – sollte es sich aber nur um ein Begleitsymptom handeln so ist die eigentliche Haupterkrankung zu dokumentieren.

**UE 0113 – Leukozytose NNB**

Begriff wird vergeben bei isolierter Leukozytose, die entweder sehr ausgeprägt ist und daher benannt werden sollte (eine direkte Grenze wird nicht festgesetzt) oder die Anlass zur Therapie gab (z.B. aus diesem Grunde begonnene Antibiose ohne weitere Gründe wie z.B. einen Keimnachweis) (Vgl. u. a. Fall RO 0280 und 291)

**UE 0114 – Hyponatriämie**

Wird angenommen, wenn der jeweilige untere Grenzwert (unterscheidet sich bei den verschiedenen Kliniken und Reha-Einrichtungen) um 0,5 mmol/L unterschritten wird und/oder die behandelnden Ärzte Maßnahmen zur Anhebung des Natriumspiegels als erforderlich ansehen. Am ersten postoperativen Tag erfolgt keine Bewertung, da es sich um eine Auswirkung der peri- und postoperativen Arzneimittel handeln kann und dies nicht zu differenzieren ist.

**UE 0115 – Herpes Zoster**

Wird nur bei eindeutiger Diagnose und Therapie durch die behandelnden Ärzte vergeben.

**UE 0116 – Gerinnungsstörung**

Deutliche Abweichung verschiedener Gerinnungsparameter, welche in der Regel den Einsatz von Arzneimitteln zur Normalisierung erforderlich macht. Wenn keine medikamentöse Therapie erfolgte so sollte vor Benennung eines UEs ein Abnahmefehler (beginnende Gerinnung im Abnehmeröhrchen o.ä.) oder ein Schaden des Blutröhrchens (z.B. Überlagerung, zu starke Sonnenexposition) nach Möglichkeit ausgeschlossen werden.

**UE 0117 – GOT erhöht**

Erhöhung des ASAT auf mindestens CTCAE Grad 2 (2,5 fache Erhöhung). Bei bereits erhöhtem Vorbefund weiterer Anstieg auf die nächste Stufe der CTCAE Grenzen – in Ausnahmefällen auch bei eindeutigem Anstieg ohne eine Grenze nach den CTCAE-Kriterien überschritten zu haben (bei minimal erhöhtem Vorbefund zum Beispiel).

**UE 0118 – Hypernatriämie**

Wird angenommen, wenn der jeweilige obere Grenzwert (unterscheidet sich bei den verschiedenen Kliniken und Reha-Einrichtungen) um 0,5 mmol/L überschritten wird und/oder die behandelnden Ärzte Maßnahmen zur Senkung des Natriumspiegels als erforderlich ansehen. Am ersten postoperativen Tag erfolgt keine Bewertung, da es sich um eine Auswirkung der peri- und postoperativen Arzneimitteln handeln kann und dies nicht zu differenzieren ist.

**UE 0119 – Pneumonie**

Bei eindeutiger Diagnose und Therapie – eine Verdachtsdiagnose ohne diagnostische Absicherung ist bei fehlender Therapie nicht ausreichend. Wenn eine passende Therapie verabreicht wurde und diese zur Heilung geführt hat, so ist der Nachweis des Verdachtes in der Regel anzunehmen.

**UE 0120 – Kardiales Ödem**

Wird nur bei eindeutiger Abgrenzung zu andersartigen Ödemen (z.B. operationsbedingten Lymphödemen) vergeben (Vgl. Fall RO 0265).

**UE 0121 – Pseudomembranöse Kolitis**

Dokumentation dieses UEs nur bei eindeutiger Benennung der Diagnose mit dem entsprechenden erfolgten Nachweis der Pseudomembranen. Wurden keine Pseudomembranen nachgewiesen so ist eher ein UE 0054 Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe zu dokumentieren. (z.B. RO 0422)

**UE 0122 – Luxation des Hüftgelenks postoperativ**

Wird vermerkt bei einer Dokumentation einer erfolgten Luxation (Genese ist nicht relevant) des entsprechenden Gelenks. Bei rezidivierenden Luxationen desselben Gelenkes ist in der Regel nur ein UE zu werten.

**UE 0123 – Brennen NNB**

Vgl. Fall RO 0278 – bei neu aufgetretenem Brennen und Kribbeln in den Beinen.

**UE 0124 – Infektion der Atemwege**

Es gibt verschiedene Gründe dieses UE zu vergeben. Zum Beispiel wenn Verdacht auf eine Pneumonie bestand, dieser aber nicht bestätigt werden konnte. Ein weiterer Grund ist die unspezifische Verordnung von Mitteln, die bei Atemwegserkrankungen eingesetzt werden (wie z.B. N-Acetylcystein), ohne eine nähere Beschreibung des Beschwerdebildes. Eine weitere Begründung zur Vergabe dieses Terms ist die direkte Beschreibung in der Akte als eine „Infektion der Atemwege“.

**UE 0125 – Erysipel**

Term wird bei einer eindeutigen Diagnose vergeben. Wenn allerdings ohne eindeutige Diagnose fehlt (z.B. lediglich Verdachtsdiagnose geäußert), aber die komplette Behandlung auf die Behandlung eines Erysipels abzielt und eine weiterführende Diagnostik nicht durchgeführt wird, dann ist das UE ebenfalls zu verzeichnen.

**UE 0126 – Zerrung**

Wird nur bei eindeutiger Beschreibung vergeben und sollte im Ausmaß relevant für das Wohlbefinden bzw. den Heilungsverlauf des Patienten sein.

**UE 0127 – Hyperglykämie**

Die UEs durch BZ-Schwankungen bei Diabetes-Patienten werden nur dokumentiert, wenn es zu Symptomen oder Auswirkungen jeglicher Art gekommen ist, welche in der Regel eine Behandlung oder auch eine grundlegende Überprüfung der BZ-Einstellung erforderlich machen (bei RO 0002 z.B. Übelkeit) – sollte es sich um eine reine Abweichung des Messwertes ohne Symptome handeln, so wird kein UE dokumentiert, da es sich wahrscheinlich um normale Schwankungen handelt.

**UE 0128 – Helicobacter pylori Infektion**

Nur bei eindeutigem Nachweis von Helicobacter pylori. Eine Therapie sollte erfolgt sein.

**UE 0129 – Hypokalzämie**

Wird angenommen, wenn der jeweilige untere Grenzwert (unterscheidet sich bei den verschiedenen Kliniken und Reha-Einrichtungen) um 0,5 mmol/L unterschritten wird und/oder die behandelnden Ärzte Maßnahmen zur Anhebung des Calciumspiegels als erforderlich ansehen. Am ersten postoperativen Tag erfolgt keine Bewertung, da es sich um eine Auswirkung der peri- und postoperativen Arzneimittel handeln kann und dies nicht zu differenzieren ist. (Bsp.: Fall RO 0325)

**UE 0130 – Pleuropneumonie**

UE wird nur bei eindeutiger Diagnose und Therapie vergeben. Eine Abgrenzung zur „normalen Pneumonie“ ist vorzunehmen.

**UE 0131 – Ödem peripher**

Wird vergeben wenn aufgrund bestehender peripherer Ödeme eine systemische Therapie erforderlich wird. Kein Grund zur Vergabe dieses UEs sind eindeutige Lymphödeme sowie klar zuzuordnende kardial bedingte Ödeme.

**UE 0132 – Schwellung im Genitalbereich**

Wird nur bei eindeutiger Diagnose und ohne vorherige Erwähnung bei der Anamnese vergeben. Eine Abgrenzung ist zum näher spezifizierten Skrotumödem (UE 106) erforderlich. In der Regel sollte das Ausmaß der Schwellung wenigstens eine entsprechende Hochlagerung zur Folge haben. (Bsp.: Fall RO 0342 – Schwellung der Vorhaut)

**UE 0133 – Hämorrhoidalblutung**

Eindeutig – lediglich Abgrenzung zur allgemeineren rektalen Blutung (UE 0015) erforderlich.

**UE 0134 – Transfusionsreaktion**

Wird nur bei eindeutigen transfusionsbedingten Reaktionen vergeben. Eine Therapie sollte in der Regel erforderlich sein bzw. mindestens ein Abbruch der Transfusion mit entsprechender Beobachtung des Patienten. Eine genaue Bezeichnung der Symptome ist nicht erforderlich. (Bsp.: Fall RO 0368 und RO 0380)

**UE 0135 – Gelenkinfektion**

Dieser Term wird beim Vorliegen einer tiefen Gelenkinfektion vergeben. Ein positiver Keimnachweis oder eindeutige Anzeichen eines infektiösen Geschehens sollten vorliegen.

**UE 0136 – Akuter Myokardinfarkt**

Wird nur bei eindeutig gestellter und verifizierter Diagnose vergeben – eine unbestätigte Verdachtsdiagnose ist in diesem Fall nicht ausreichend. (Vgl. Fall RO 0382)

**UE 0137 – Pharyngitis**

Bei eindeutiger Diagnose und dem Ausmaß entsprechender Therapie.

**UE 0138 – Herzdekompensation**

Bsp.-Fall RO 0390 – Rechtsherzdekompensation in Folge einer Lungenembolie. Wird als UE gesondert aufgenommen, wenn es explizit erwähnt wurde und die eine Besserung zeitlich unabhängig vom auslösenden Ereignis erfolgt.

**UE 0139 – Korrektur einer Hüftarthroplastik**

Wird dokumentiert bei einem erfolgten Revisionseingriff, welcher zum Beispiel aufgrund ungleich langer Beine nach dem ersten Einsatz eines TEP oder auch dem Nachweis röntgendichter Fragmente im operierten Gelenk erforderlich wurde.

**UE 0140 – Respiratorische Insuffizienz**

Das UE wird nur bei eindeutiger Beschreibung oder Benennung von Symptomen mit deutlichem Bezug zu einer respiratorischen Insuffizienz vergeben. Die Genese ist für die Benennung eines UEs nicht ausschlaggebend.

**UE 0141 – Gastrointestinale Blutung**

UE wird vergeben bei einem vorliegenden gastrointestinalen Blutungsgeschehen sowie bei starkem Verdacht auf GIT-Blutungen auch wenn Diagnoseverfahren wie zum Beispiel Gastroskopien und Koloskopien keine aktiven Blutungen nachweisen konnten. (Bsp.: Fall RO 0325)

**UE 0142 – Schub einer rheumatoiden Arthritis**

Wird vergeben bei einem eindeutigen Schub auch wenn die chronische Erkrankung anamnestisch bekannt ist. Das Ausmaß des Schubes muss für den Patienten relevant sein – im Bsp. Fall RO 0340 wurde ein rheumatologisches Konsil erforderlich, welches Leflunomid bei aufflammender klinischer Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ansetzte.

**UE 0143 – Revision einer totalen Kniearthroplastik**

Wird dokumentiert bei einem erfolgten Revisionseingriff, welcher zum Beispiel aufgrund ungleich langer Beine nach dem ersten Einsatz einer TEP oder auch dem Nachweis röntgendichter Fragmente im operierten Gelenk erforderlich wurde.

**UE 0144 – Schmerzen Oberbauch**

Vgl. Fall RO 0349 – dort traten rezidivierende Schmerzen im Oberbauch auf, deren Genese mit den angewendeten diagnostischen Verfahren nicht eindeutig geklärt werden konnten und im Verlauf verschwanden.

**UE 0145 – Hypertensive Krise**

Massive Entgleisung der Blutdruckwerte, welche eine komplexe Therapie erforderlich gemacht haben. Eine entsprechende Bezeichnung wie „hypertensive Krise“ oder ähnliches sollte in der Akte vermerkt sein. Wird nur der Begriff dokumentiert ohne eine entsprechende akute Therapie, so ist die Vergabe des UEs anzuzweifeln.

**UE 0146 – Hämarthros**

Operationspflichtiger eindeutig benannter Hämarthros. Eine erfolgte invasive Therapie eines Hämatoms ist nicht generell mit einem vorliegenden Hämarthros gleichzusetzen.

**UE 0147 – Hämatom**

Hämatome außerhalb des OP-Bereiches – (Einteilung in Bezug auf die Intensität siehe UE 0022) – es sollte sich um eindeutig dokumentierte Hämatome handeln und nicht um vom Patienten beschriebene „Pünktchen“ oder ähnliches.

**UE 0148 – Leukozytopenie**

Wird insbesondere bei normalen Vorbefunden und einer folgenden deutlichen und relativ dauerhafte Absenkung der Werte eingetreten ist. Wenn die Werte nur an den ersten zwei postoperativen Tagen leicht erniedrigt sind, ist in der Regel kein unerwünschtes Ereignis anzunehmen.

**UE 0149 – Präsynkope**

Vgl. Fall RO 0415 – deutlicher Kreislaufabfall ohne wirkliche Synkope.

**UE 0150 – Harnverhaltung**

Bei eigenständigen Krankheitsbildern, die nichts mit dem postoperativen Harnverhalt zu tun haben. Dieser würde als UE 0039 gewertet. Beispiel Fall: RO 0417 – BPH mit erforderlicher Prostata-OP im Beobachtungszeitraum.

**UE 0151 – Anämie sekundär**

Beispielfall RO 0425 – wahrscheinlich bereits präoperativ bestehende deutliche Anämie (in dem Fall sind keine präoperativen Werte vorhanden), deren Ursache nicht geklärt werden konnte und im Verlauf der Beobachtung mittels häufiger Transfusionen behandelt werden musste. Um eine UE-Häufung aufgrund dieser „Vorerkrankung“ zu vermeiden wurde daher ein Term eingeführt.

**UE 0152 – Hypertonie verschlimmert**

Bei eindeutiger Verschlechterung einer zuvor bestehenden Hypertonie, welche eine Anpassung der Medikation erforderlich gemacht hat. – Abgrenzung gegen eine neu aufgetretenen Hypertonie (UE 0060) erforderlich.

**UE 0153 – erhöhter Muskeltonus**

Beispielfall RO 0451 – in diesem Fall Schmerzen beim Einatmen, welche mit einem Schmerzmittel und einem Muskelrelaxanz therapiert werden mussten. Hier wurden keine einfache Muskelverspannung (vgl. UE 0063) und auch keine Muskelkrämpfe (UE 0035) benannt.

**UE 0154 – Bewegungen der Beine unwillkürlich**

Beispielfall RO 0457 – Zucken der Beine, welches in dem Fall mit Carbamazepin therapiert werden musste. Eine Diagnose im Sinne eines bestehenden Restless leg Syndroms oder anderen Erkrankungen wurde in diesem Zusammenhang nicht gestellt, daher wird ein unspezifischer Term vergeben. (Abzugrenzen gegen UE 0099 Restless leg Syndrom)

**UE 0155 – CRP erhöht**

Beispielfall RO 0485 – weiterführende Diagnostik aufgrund des erhöhten CRP-Spiegels bei deutlich erhöhten Werten.

**UE 0156 – Thoraxschmerzen**

Beispielfall RO 0485 – Thoraxschmerzen deren Ursache nicht geklärt werden konnte – da aber Maßnahmen ergriffen werden mussten, Benennung eines unspezifischen UEs

**UE 0157 – Candidasepsis**

Beispielfall RO 0485 – Tod durch Candida-Sepsis – dies ist der einzige Fall und da keine näheren Angaben bis auf das Todesdatum gemacht werden können ist auch über die Dauer keine Aussage zu treffen.

**UE 0158 – Tachyarrhythmia absoluta**

Beispielfall RO 0497 – Neudiagnose einer Tachyarrhythmia absoluta bei bestehender bekannter chronischer Herzinsuffizienz.

**UE 0159 – Schlaganfall**

Nur bei eindeutiger Diagnose.

**UE 0160 – Meningoenzephalitis**

Wird bei eindeutiger Diagnose bzw. wie in Fall RO 0499 wurde die Verdachtsdiagnose gestellt und durch die erfolgte passende Therapie „bestätigt“.

**UE 0161 – Diabetes mellitus verschlimmert**

Bei eindeutiger Verschlechterung eines zuvor bestehenden Diabetes mellitus, welche eine Anpassung der Medikation erforderlich gemacht hat.

**UE 0162 – Verbrauchskoagulopathie**

Bei aufgetretener eindeutiger Verbrauchskoagulopathie im Rahmen massiver Blutungen und den erforderlichen Transfusionen.

**UE 0163 – Desorientiert**

Aufgetretene Desorientiertheit ohne direkten Bezug zu einem Durchgangssyndrom oder einer bestehenden Erkrankung, welche entsprechende Symptome zur Folge haben könnte. Eine medikamentöse Therapie muss nicht zwingend erfolgt sein.

**UE 0164 – verschwommenes Sehen**

Einmalig dokumentiertes UE bei – laut Angaben der Patientin – bestehenden stärkeren Sehstörungen im Sinne eines verschwommenen Sehens während der Einnahme des Antikoagulanz.

**UE 0165 – Gallenkolik**

Ebenfalls einmalig dokumentiertes UE wobei massive Gallenkoliken bei bekannter Cholezystolithiasis dokumentiert und nach Abklärung medikamentös behandelt wurden.

**UE 0166 – Arthroskopie**

Erfolgte Arthroskopie des zuvor operierten Gelenkes unabhängig vom Grund für den Eingriff.

**UE 0167 – Atmung anormal NNB**

Dieses UE wurde einmalig aufgrund der Schilderungen einer Patientin vergeben und wird daher ausschließlich auf Basis dieses Falls wie folgt definiert: Atembeschwerden im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme eines bestimmten Arzneimittels.

**UE 0168 – Infektion der Katheterstelle**

Term wird dokumentiert bei eindeutigen klinischen Anzeichen einer Infektion am Eintritt eines Katheters. Maßnahmen wie die Entfernung des liegenden Katheters oder aber eine medikamentöse Therapie sollten erfolgt sein.

**UE 0169 – Fibrinogen erhöht**

Dieses UE wird nur dann benannt, wenn eine deutliche Abweichung des Fibrinogens gemessen wurde und die anderen Parameter im relativen Normbereich liegen. Der Anstieg sollte in der Regel mehr als einmalig gemessen worden sein und der Vorbefund sollte normal oder im Vergleich nur minimal erhöht gewesen sein.

**UE 0170 – Entfernung einer Knieprothese**

UE wird dokumentiert bei erfolgter Explantation ohne erfolgte Reimplantation während des Beobachtungszeitraumes. Der Grund für die Entfernung der TEP ist an dieser Stelle nicht relevant und wird anderweitig beurteilt.

**UE 0171 – Diarrhoe blutig**

Diarrhoe mit eindeutig dokumentierten Blutbeimengungen – in diesem Fall wird auch ein einmaliges Ereignis am ersten oder zweiten postoperativen Tag als UE dokumentiert (bei einer normalen Diarrhoe ist dies nicht der Fall).

**UE 0172 – Dressler Syndrom**

Wird benannt bei eindeutiger Diagnose eines entstandenen Dressler Syndroms bei Zustand nach Myokardinfarkt.

**UE 0173 – Verhärtung an der Injektionsstelle**

Im Rahmen der AWB bezeichnet dieser Term eine durch die Injektion von NMH aufgetretene Verhärtung an den verschiedenen Injektionsstellen. In dem einzigen Fall der registriert wurde, wurde aufgrund der Problematik das NMH abgesetzt.

**UE 0174 – Tiefe Wundinfektion**

Ist abzugrenzen gegenüber den anderen Infektionsarten wie zum Beispiel der Gelenkinfektion. Ein Keimnachweis muss vorliegen und eine der Schwere entsprechende Therapie erfolgen.

**UE 0175 – Reaktion an der Injektionsstelle**

Im Rahmen der AWB bezeichnet dieser Term eine durch die Injektion von NMH aufgetretene Veränderung der Haut im Injektionsgebiet z.B. rote Flecken.



## 2. Anhang: Auswertung der Anwendungsdauer (nach Fachinformationen) für alle Bewertungskriterien

### a.) Operationen am Hüftgelenk

Beurteilungskriterium			Gesamt- population (n = 399)	Dabigatran (Pradaxa®) (n = 138)	Rivaroxaban (Xarelto®) (n = 75)	NMH (n = 186)
<b>JA</b>	<b>1.</b>	Die Therapie erfolgte entsprechend der Fachinformation	25,7 % (95)	65,5 % (78)	1,4 % (1)	8,8 % (16)
<b>NEIN, zu kurz</b>	<b>2.</b>	Aus unbekanntem Grund	9,8 % (36)	4,2 % (5)	44,9 % (31)	--- (0)
	<b>3.</b>	Begründbar durch das Auftreten einer UE/UAW bzw. erwünschte Pause	3,0 % (11)	5,0 % (6)	7,2 % (5)	--- (0)
	<b>4.</b>	Ende der Therapie bei eindeutig dokumentierter voller Mobilisation	--- (0)	--- (0)	--- (0)	--- (0)
	<b>5.</b>	Wegen erfolgter Umstellung auf ein anderes Antikoagulum	6,8 % (25)	10,1 % (12)	11,6 % (8)	2,8 % (5)
	<b>6.</b>	Aus unbekanntem Grund	34,4 % (127)	8,4 % (10)	31,9 % (22)	52,5 % (95)
<b>NEIN, zu lang</b>	<b>7.</b>	Begründbar durch das Auftreten einer UE/UAW/OP/Komplikation	3,8 % (14)	4,2 % (5)	1,4 % (1)	4,4 % (8)
	<b>8.</b>	Fortführung der Therapie bei eindeutiger Dokumentation einer noch nicht erreichten vollen Mobilisation	1,9 % (7)	1,7 % (2)	--- (0)	2,8 % (5)
	<b>9.</b>	Verlängerung der Prophylaxe bei Patienten mit dauerhafter Antikoagulation	14,6 % (54)	0,8 % (1)	1,4 % (1)	28,7 % (52)
<b>unb.</b>	<b>leer</b>	Bei unbekannter Dauer	n = 30	n = 19	n = 6	n = 5

## b.) Operationen am Kniegelenk

Beurteilungskriterium			Gesamt- population (n = 214)	Dabigatran (Pradaxa®) (n = 71)	Rivaroxaban (Xarelto®) (n = 52)	NMH (n = 91)
<b>JA</b>	<b>1.</b>	Die Therapie erfolgte entsprechend der Fachinformation	7,1 % (15)	2,8 % (2)	8,0 % (4)	10,1 % (9)
<b>NEIN, zu kurz</b>	<b>2.</b>	Aus unbekanntem Grund	--- (0)	--- (0)	--- (0)	--- (0)
	<b>3.</b>	Begründbar durch das Auftreten einer UE/UAW bzw. erwünschte Pause	2,9 % (6)	7,0 % (5)	2,0 % (1)	--- (0)
	<b>4.</b>	Ende der Therapie bei eindeutig dokumentierter voller Mobilisation	--- (0)	--- (0)	--- (0)	--- (0)
	<b>5.</b>	Wegen erfolgter Umstellung auf ein anderes Antikoagulum	2,4 % (5)	--- (0)	8,0 % (4)	1,1 % (1)
<b>NEIN, zu lang</b>	<b>6.</b>	Aus unbekanntem Grund	57,1 % (120)	71,8 % (51)	68,0 % (34)	39,3 % (35)
	<b>7.</b>	Begründbar durch das Auftreten einer UE/UAW/OP/Komplikation	5,2 % (11)	5,6 % (4)	2,0 % (1)	6,7 % (6)
	<b>8.</b>	Fortführung der Therapie bei eindeutiger Dokumentation einer noch nicht erreichten vollen Mobilisation	1,0 % (2)	--- (0)	--- (0)	2,2 % (2)
	<b>9.</b>	Verlängerung der Prophylaxe bei Patienten mit dauerhafter Antikoagulation	24,3 % (51)	12,7 % (9)	12,0 % (6)	40,4 % (36)
<b>unb.</b>	<b>leer</b>	Bei unbekannter Dauer	n = 4	n = 0	n = 2	n = 2

## 3. Anhang: Registrierte Todesfälle im Studienverlauf

Fall-Nummer	RO 0107	RO 0379	RO 0485
<b>Tod innerhalb des Beobachtungszeitraumes?</b>	Nein	Ja	Ja
<b>Geschlecht</b>	Männlich	Weiblich	Männlich
<b>Alter</b>	69	90	71
<b>VTE-Prophylaxe (initial)</b>	NMH (Mono-Embolex®)	NMH (Fragmin®)	NMH (Mono-Embolex®)
<b>Wechsel der VTE-Prophylaxe?</b>	Nein	Nein	Ja, auf Rivaroxaban (Xarelto®)
<b>Aufenthaltsort bei Exitus letalis</b>	Häuslichkeit	Anschlussheilbehandlung	Häuslichkeit
<b>Todesursache</b>	Ungeklärt, Obduktion ist nicht erfolgt, Patient kollabierte	HerzKreislaufversagen bei globaler Dekompensation	Candidasepsis bei bestehender oraler Candidose
<b>VTE-Prophylaxe zum Todeszeitpunkt</b>	Nein, seit mehr als drei Wochen beendet	Ja	Nein, wurde zuvor beendet

#### 4. Anhang: Internistisches Risikoprofil

##### a.) Gruppierung der registrierten Diagnosen entsprechend der 17 Kategorien des internistischen Risikoprofils

<b>Koronare Herzkrankheit</b>	
1.	AORTOKORONARER BYPASS
2.	ARTERIOSKLEROSE
3.	EINGEFAESSERKRANKUNG
4.	GEFAESSTENOSE
5.	HERZKATHETERISIERUNG
6.	KORONAR-BYPASS
7.	KORONARE BYPASS-OPERATION
8.	KORONARE HERZKRANKHEIT

<b>Fettstoffwechselstörung</b>	
1.	HYPERLIPOPROTEINAEMIE
2.	DYSLIPOPROTEINAEMIE
3.	HYPERCHOLESTERINAEMIE
4.	HYPERLIPOPROTEINAEMIE

<b>Hypertonie</b>	
1.	HYPERTENSIVE HERZERKRANKUNG
2.	HYPERTENSIVE KARDIOMYOPATHIE
3.	HYPERTENSIVE KRISE
4.	HYPERTENSIVE NEPHROPATHIE
5.	HYPERTONIE NNB
6.	HYPERTONIE, ARTERIELL
7.	PULMONALE HYPERTONIE

<b>Vorhofflimmern/Arrhythmie</b>	
1.	PAROXYSMALES VORHOFFLIMMERN
2.	REZIDIVIERENDES VORHOFFLIMMERN
3.	VORHOFFLIMMERN
4.	VORHOFFLIMMERN PAROXYSMAL
5.	ARRHYTHMIA ABSOLUTA
6.	TACHYARRHYTHMIA
7.	TACHYARRHYTHMIA ABSOLUTA
8.	VENTRIKULAERE ARRHYTHMIE

<b>Herzklappenerkrankungen (Aortenstenose/-insuffizienz, Mitralstenose/-insuffizienz)</b>	
1.	AORTENKLAPPENERSATZ
2.	AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ
3.	AORTENKLAPPENSTENOSE
4.	AORTENKLAPPENVITIUM
5.	AORTENSTENOSE
6.	HERZKLAPPENERKRANKUNG
7.	HERZKLAPPENERSATZ NNB

<b>Herzklappenerkrankungen (Aortenstenose/-insuffizienz, Mitralklappenstenose/-insuffizienz)</b>	
<b>8.</b>	HERZKLAPPENINSUFFIZIENZ
<b>9.</b>	HERZKLAPPENOPERATION
<b>10.</b>	MITRALKLAPPENERSATZ
<b>11.</b>	MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ
<b>12.</b>	MITRALKLAPPENSTENOSE
<b>13.</b>	TRIKUSPIDALKLAPPENERSATZ
<b>14.</b>	TRIKUSPIDALKLAPPENINSUFFIZIENZ

<b>Diabetes mellitus</b>	
<b>1.</b>	DIABETES MELLITUS
<b>2.</b>	DIABETES MELLITUS NICHT INSULINPFLICHTIG
<b>3.</b>	DIABETES MELLITUS TYP 1
<b>4.</b>	DIABETES MELLITUS TYP 2
<b>5.</b>	DIABETISCHE NEPHROPATHIE
<b>6.</b>	DIABETISCHE NEUROPATHIE
<b>7.</b>	DIABETISCHE POLYNEUROPATHIE
<b>8.</b>	GLUCOSETOLERANZTEST ERHOEHT
<b>9.</b>	RETINOPATHIE DIABETISCH

<b>Erkrankung der Leber und Gallenwege (SOC)</b>	
<b>1.</b>	AUTOIMMUNE HEPATITIS
<b>2.</b>	CHOLEZYSTEKTOMIE
<b>3.</b>	CHOLEZYSTITIS NNB
<b>4.</b>	CHOLEZYSTOLITHIASIS
<b>5.</b>	ERHOEHTE LEBERENZYME
<b>6.</b>	GALLENBLASENOPERATION NNB
<b>7.</b>	GALLENSTEINE
<b>8.</b>	HEPATITIS
<b>9.</b>	HEPATITIS A
<b>10.</b>	HEPATITIS C
<b>11.</b>	HEPATITIS B
<b>12.</b>	LEBERFUNKTIONSTÖRUNG
<b>13.</b>	LEBERZIRRHOSE
<b>14.</b>	STEATOSIS HEPATIS

<b>Pankreatitis</b>	
<b>1.</b>	PANKREASINSUFFIZIENZ
<b>2.</b>	PANKREATITIS
<b>3.</b>	PANKREATITIS CHRONISCH
<b>4.</b>	ZYSTISCHE FIBROSE DES PANKREAS

<b>Niereninsuffizienz</b>	
<b>1.</b>	CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ
<b>2.</b>	NIERENINSUFFIZIENZ
<b>3.</b>	NIERENVERSAGEN

<b>Dialyse</b>	
<b>1.</b>	DIALYSE

<b>Ulcus ventriculi/duodeni</b>	
1.	ULCUS DUODENI
2.	ULCUS NNB
3.	ULCUS VENTRICULI

<b>Dyspepsie, Gastritis, Duodenitis, Refluxösophagitis, Sodbrennen</b>	
1.	CHRONISCHE GASTRITIS
2.	DUODENITIS
3.	DYSPEPSIE
4.	EROSIVE GASTRITIS
5.	GASTRITIS
6.	GASTRITIS HAEMORRHAGISCH
7.	GASTRITIS, CHRONISCH
8.	HELICOBACTER PYLORI-GASTRITIS
9.	OESOPHAGITIS
10.	OESOPHAGITIS DURCH PILZBEFALL
11.	REFLUXGASTRITIS
12.	REFLUXOESOPHAGITIS
13.	SODBRENNEN

<b>Anämie</b>	
1.	EISENMANGELANAEMIE
2.	ANAEMIE BEI CHRONISCHER KRANKHEIT
3.	ANAEMIE NNB
4.	ANAEMIE NORMOCHROM NORMOZYTAER
5.	APLASTISCHE ANAEMIE
6.	CHRONISCHE EISENMANGELANAEMIE
7.	EISENMANGELANAEMIE
8.	NORMOZYTAERE ANAEMIE
9.	TUMORANAEMIE

<b>Erkrankung des ZNS: Depression, Psychose, Demenz, Epilepsie</b>	
1.	DEPRESSION
2.	DEPRESSIVE EPISODE
3.	DEPRESSIVE VERSTIMMUNG
4.	ENDOGENE DEPRESSION
5.	MANISCH DEPRESSIVE PSYCHOSE
6.	PSYCHISCHE ERSCHOEPFUNG
7.	SCHIZOAFFEKTIVE PSYCHOSE
8.	DEMENZ
9.	EPILEPSIE
10.	EPILEPSIE NNB
11.	EPILEPTISCHER ANFALL

<b>Obstruktive Atemwegserkrankung (COPD/Asthma bronchiale)</b>	
1.	OBSTRUKTION DER BRONCHIEN
2.	COPD
3.	COPD EXAZERBATION
4.	ALLERGISCHES ASTHMA
5.	ASTHMA BRONCHIAL
6.	ASTHMATOIDE BRONCHITIS
7.	BELASTUNGSASTHMA

**Schlaganfall, TIA**

1. APOPLEKTISCHER INSULT
2. SCHLAGANFALL
3. TRANSITORISCHE ISCHAEMISCHE ATTACKE

**Gerinnungsfaktormangel**

1. FAKTOR V LEIDEN-MANGEL
2. FAKTOR VIII-MANGEL
3. MUTATION EINES GERINNUNGSFAKTOREN
4. VON WILLEBRAND-FAKTORMANGEL
5. GERINNUNGSSTOERUNG

b.) **Vollständiges internistisches Risikoprofil der behandelten Patienten stratifiziert nach den initial angesetzten Antikoagulantien (Anzahl [%])**

Vorerkrankung		Gesamt- population (n = 613)	Dabigatran (Pradaxa®) (n = 209)	Rivaroxaban (Xarelto®) (n = 127)	NMH (n = 277)
1.	Koronare Herzkrankheit	63 [10,3]	9 [4,3]	6 [4,7]	48 [17,3]
2.	Fettstoffwechselstörung	134 [21,9]	43 [20,6]	26 [20,5]	65 [23,5]
3.	Hypertonie	447 [72,9]	146 [69,9]	92 [72,4]	209 [75,5]
4.	Vorhofflimmern/Arrhythmie	40 [6,5]	7 [3,3]	2 [1,6]	31 [11,2]
5.	Herzklappenerkrankungen	37 [6,0]	5 [2,4]	7 [5,5]	25 [9,0]
6.	Diabetes mellitus	129 [21,0]	37 [17,7]	22 [17,3]	70 [25,3]
7.	Erkrankung der Leber und der Gallenwege (SOC)	137 [22,3]	43 [20,6]	29 [22,8]	65 [23,5]
8.	Pankreatitis	8 [1,3]	3 [1,4]	2 [1,6]	3 [1,1]
9.	Niereninsuffizienz	25 [4,1]	5 [2,4]	3 [2,4]	17 [6,1]
10.	Dialyse	1 [0,2]	0	0	1 [0,4]
11.	Ulcus ventriculi/duodeni	16 [2,6]	8 [3,8]	0	8 [2,9]
12.	Dyspepsie, Gastritis, Duodenitis, Refluxösophagitis, Sodbrennen	57 [9,3]	22 [10,5]	9 [7,1]	26 [9,4]
13.	Anämie	12 [2,0]	2 [1,0]	0	10 [3,6]
14.	Erkrankung des ZNS	43 [7,0]	12 [5,7]	7 [5,5]	24 [8,7]
15.	Obstruktive Atemwegserkrankung	76 [12,4]	20 [9,6]	14 [11,0]	42 [15,2]
16.	Schlaganfall, TIA	39 [6,4]	9 [4,3]	4 [3,1]	26 [9,4]
17.	Gerinnungsfaktormangel	5 [0,8]	0	1 [0,8]	4 [1,4]



## 5. Anhang: Häufigkeiten der einzelnen UAW-Terms je Kohorte

- I. Abschnitt:** Organklassen (SOC) mit den entsprechend dazugehörigen UE-Terms/Codes
- II. Abschnitt:** 1. Spalte – Häufigkeit der registrierten UAW für die jeweiligen UE-Terms und  
2. Spalte – Anzahl der insgesamt kausal beteiligten Arzneimittel  
(Antikoagulantien und weitere Wirkstoffe)
- III. Abschnitt:** Häufigkeit kausaler Zusammenhänge zwischen den beobachteten UAW  
(n = 1.272 UAW) und den Antikoagulantien der einzelnen Kohorten  
(bei insges. 1.299 mind. möglichen Zusammenhängen mit Antikoagulantien)

I. Abschnitt		II. Abschnitt		III. Abschnitt		
Im Rahmen der AWB aufgetretene UAW (sortiert nach SOC)		Anzahl insgesamt		Häufigkeit der verdächtigten Antikoagulantien		
		UAW	Präparate	Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> )	Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )	NMH
<b>Anzahl</b>		<b>1.272</b>	<b>2.306</b>	<b>375 [100]</b>	<b>306 [100]</b>	<b>618 [100]</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				<b>0 [---]</b>	<b>1 [0,33]</b>	<b>5 [0,81]</b>
UE 0040	Wundinfektion (10048038)	1	3	0	0	2
UE 0174	Tiefe Wundinfektion (10048038)	2	6	0	1	3
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				<b>30 [8,00]</b>	<b>25 [8,17]</b>	<b>42 [5,80]</b>
UE 0003	Blutungsanämie (10052293)	22	44	6	7	10
UE 0028	Anämie NNB (10002071)	61	100	21	12	28
UE 0044	Thrombozytose (10043563)	6	6	0	6	0
UE 0062	Thrombozytopenie (10043554)	1	1	0	0	1
UE 0116	Gerinnungsstörung (10064732)	4	6	3	0	2
UE 0151	Anämie sekundär (10054606)	1	3	0	0	1
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				<b>2 [0,53]</b>	<b>1 [0,33]</b>	<b>0 [---]</b>
UE 0018	Allergische Reaktion (10020751)	3	4	2	1	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				<b>1 [0,27]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>1 [0,16]</b>
UE 0013	Hyperkaliämie (10020646)	1	2	0	0	1
UE 0089	Appetit fehlend (10003017)	1	2	1	0	0
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				<b>2 [0,53]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>
UE 0019	Schwindel (10024492)	1	2	1	0	0
UE 0123	Brennen NNB (10006790)	1	1	1	0	0
<b>Augenerkrankungen</b>				<b>1 [0,27]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>
UE 0164	verschwommenes Sehen (10005889)	1	1	1	0	0

I. Abschnitt		II. Abschnitt		III. Abschnitt		
Im Rahmen der AWB aufgetretene UAW (sortiert nach SOC)		Anzahl insgesamt		Häufigkeit der verdächtigsten Antikoagulantien		
		UAW	Präparate	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Anzahl</b>		<b>1.272</b>	<b>2.306</b>	<b>375 [100]</b>	<b>306 [100]</b>	<b>618 [100]</b>
<b>Herzerkrankungen</b>				<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>				<b>79 [21,07]</b>	<b>101 [33,01]</b>	<b>149 [24,11]</b>
UE 0006	Blutverlust (NNB) (10005645)	279	513	76	58	148
UE 0009	Lymphödem NNB (10025284)	43	117	0	43	0
UE 0033	Hitzewallungen NNB (10020413)	1	1	1	0	0
UE 0076	Tiefe Venenthrombose (10051055)	2	3	1	0	1
UE 0147	Hämatom (10018852)	1	2	1	0	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				<b>4 [1,07]</b>	<b>1 [0,33]</b>	<b>1 [0,16]</b>
UE 0079	Epistaxis (10015090)	4	7	2	1	1
UE 0094	Lungenembolie (10037377)	2	5	2	0	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				<b>24 [6,40]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>4 [0,65]</b>
UE 0015	Rektale Blutung (10038064)	6	10	3	0	3
UE 0017	Blähungen (10005265)	1	1	1	0	0
UE 0032	Übelkeit (10028813)	2	3	2	0	0
UE 0034	Erbrechen (10047700)	1	1	1	0	0
UE 0042	Sodbrennen (10019326)	5	9	5	0	0
UE 0048	Diarrhoe (10012735)	1	1	1	0	0
UE 0064	Gastrointestinalbeschwerden (10054209)	1	1	1	0	0
UE 0071	Bauchschmerzen (10004226)	1	1	1	0	0
UE 0101	Magenschmerz (10042126)	2	4	2	0	0
UE 0109	Hämatemesis (10018830)	2	5	2	0	0
UE 0133	Hämorrhoidalblutung (10054787)	2	4	1	0	1
UE 0141	Gastrointestinale Blutung (10017960)	3	8	3	0	0
UE 0171	Diarrhoe, blutig (10055957)	1	2	1	0	0
<b>Affektionen der Leber und Gallenblase</b>				<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>

I. Abschnitt		II. Abschnitt		III. Abschnitt		
Im Rahmen der AWB aufgetretene UAW (sortiert nach SOC)		Anzahl insgesamt		Häufigkeit der verdächtigten Antikoagulantien		
		UAW	Präparate	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Anzahl</b>		<b>1.272</b>	<b>2.306</b>	<b>375 [100]</b>	<b>306 [100]</b>	<b>618 [100]</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				<b>2 [0,53]</b>	<b>1 [0,33]</b>	<b>0 [---]</b>
UE 0100	Petechien (10034754)	1	1	1	0	0
UE 0108	Pruritus (10037087)	2	3	1	1	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				<b>1 [0,27]</b>	<b>2 [0,65]</b>	<b>1 [0,16]</b>
UE 0014	Schmerz im Bein (10033446)	2	2	0	2	0
UE 0146	Hämarthros (10018829)	2	3	1	0	1
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				<b>2 [0,53]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>2 [0,32]</b>
UE 0068	Hämaturie (10018867)	1	3	0	0	1
UE 0095	Makroskopische Hämaturie (10059823)	2	4	2	0	1
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				<b>20 [5,33]</b>	<b>41 [13,40]</b>	<b>96 [31,07]</b>
UE 0011	Blutige Absonderung (10057687)	141	278	18	37	91
UE 0020	Unwohlsein (10025482)	2	3	2	0	0
UE 0045	Störung der Wundheilung (10048037)	4	8	0	2	3
UE 0131	Ödem peripher (10030124)	2	6	0	2	0
UE 0173	Verhärtung an der Injektionsstelle (10022075)	1	1	0	0	1
UE 0175	Reaktion an der Injektionsstelle (10022096)	1	1	0	0	1
<b>Untersuchungen</b>				<b>14 [3,73]</b>	<b>8 [2,61]</b>	<b>36 [5,83]</b>
UE 0004	GGT erhöht (10056910)	30	95	1	7	22
UE 0047	Leberenzyme anormal (10062685)	8	29	0	0	9
UE 0066	ALT erhöht (10001845)	3	14	0	0	3
UE 0097	PTT verlängert (10037276)	12	12	10	1	1
UE 0107	Thrombinzeit verlängert (10051390)	1	1	1	0	0
UE 0117	GOT erhöht (10018624)	1	4	0	0	1
UE 0169	Fibrinogen erhöht (10016597)	2	2	2	0	0

I. Abschnitt		II. Abschnitt		III. Abschnitt		
Im Rahmen der AWB aufgetretene UAW (sortiert nach SOC)		Anzahl insgesamt		Häufigkeit der verdächtigten Antikoagulantien		
		UAW	Präparate	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Anzahl</b>		<b>1.272</b>	<b>2.306</b>	<b>375 [100]</b>	<b>306 [100]</b>	<b>618 [100]</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				<b>193 [51,47]</b>	<b>125 [40,85]</b>	<b>281 [45,47]</b>
UE 0001	Blutung der Wunde (10051386)	27	51	2	9	17
UE 0005	Anämie, postoperativ (10048861)	194	290	60	24	113
UE 0008	Absonderung von der Wunde (10055183)	92	96	67	25	0
UE 0022	Postoperatives Hämatom (10018857)	275	520	64	67	151
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>				<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>	<b>0 [---]</b>

## 6. Anhang: Detaillierte Darstellung der UAW-Terms im Bereich der Blutungskomplikationen

- I. Abschnitt:** Terms (und MedDra™-Code) der registrierten UAW  
**II. Abschnitt:** 1. Spalte – Häufigkeit der registrierten UAW für die jeweiligen UE-Terms und  
 2. Spalte – Anzahl der insgesamt kausal beteiligten Arzneimittel  
**III. Abschnitt:** Häufigkeit kausaler Zusammenhänge zwischen den beobachteten UAW (n = 1.025) und den Antikoagulantien der einzelnen Kohorten

I. Abschnitt	II. Abschnitt		III. Abschnitt		
	registrierte UAW	verdächtige Präparate	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	NMH
<b>Anzahl der UAW insgesamt</b>	1.272 (100 %)	2.306	375 (100 %)	306 (100 %)	618 (100 %)
<b>Blutverlust (NNB) (10055645)</b>	279 (21,9 %)	513	76 (20,3 %)	58 (19,0 %)	148 (23,9 %)
<b>Postoperatives Hämatom (10018857)</b>	275 (21,6 %)	520	64 (17,1 %)	67 (21,9 %)	151 (24,4 %)
<b>Anämie, postoperativ (10048861)</b>	194 (15,3 %)	290	60 (16,0 %)	24 (7,8 %)	113 (18,3 %)
<b>Blutige Absonderung (10057687)</b>	141 (11,1 %)	278	18 (4,8 %)	37 (12,1 %)	91 (14,7 %)
<b>Anämie NNB (10002071)</b>	61 (4,8 %)	100	21 (5,6 %)	12 (3,9 %)	28 (4,5 %)
<b>Blutung der Wunde (10051386)</b>	27 (2,1 %)	51	2 (0,5 %)	9 (2,9 %)	17 (2,8 %)
<b>Blutungsanämie (10052293)</b>	22 (1,7 %)	44	6 (1,6 %)	7 (2,3 %)	10 (1,6 %)
<b>Rektale Blutung (10038064)</b>	6 (0,5 %)	10	3 (0,8 %)	0	3 (0,5 %)
<b>Epistaxis (10015090)</b>	4 (0,3 %)	7	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	1 (0,2 %)
<b>Gastrointestinale Blutung (10017960)</b>	3 (0,2 %)	8	3 (0,8 %)	0	0
<b>Hämarthros (10018829)</b>	2 (0,2 %)	3	1 (0,3 %)	0	1 (0,2 %)
<b>Hämatemesis (10018830)</b>	2 (0,2 %)	5	2 (0,5 %)	0	0
<b>Hämorrhoidalblutung (10054787)</b>	2 (0,2 %)	4	1 (0,3 %)	0	1 (0,2 %)
<b>Makroskopische Hämaturie (10059823)</b>	2 (0,2 %)	4	2 (0,5 %)	0	1 (0,2 %)
<b>Anämie sekundär (10054606)</b>	1 (0,1 %)	3	0	0	1 (0,2 %)
<b>Diarrhoe, blutig (10055957)</b>	1 (0,1 %)	2	1 (0,3 %)	0	0
<b>Hämatom (10018852)</b>	1 (0,1 %)	2	1 (0,3 %)	0	0
<b>Hämaturie (10018867)</b>	1 (0,1 %)	3	0	0	1 (0,2 %)
<b>Petechien (10034754)</b>	1 (0,1 %)	1	1 (0,3 %)	0	0
<b>Blutungs-UAW insgesamt</b>	1.025 (80,6 %)	1.848 (80,1 %)	264 (70,4 %)	215 (70,3 %)	567 (91,7 %)