

]

S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thrombo- embolie (VTE)

Version 4.0 – Januar 2026

AWMF-Registernummer: 003 - 001

Leitlinie (Langversion)

Federführende Fachgesellschaften



Weitere beteiligte Organisationen

- Berufsverband deutscher Laborärzte (BDL)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIIN)
- Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie (DGKJCH)
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Notfallmedizin (DGINA)
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie (DGPL)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
- Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)
- Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP)
- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
- Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS)

Vorwort

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach Myokardinfarkt und Schlaganfall [1]. Die Inzidenz der VTE in Deutschland liegt bei 1,4 - 3,2/1.000 Personen pro Jahr [2]. In den ersten 12 Monaten nach VTE-Diagnose werden eine Mortalität von 6,5 %, eine VTE-Rezidivrate von 5,4 % und das Auftreten schwerer Blutungen bei 2,7 % berichtet [3]. Eine risikoadaptierte, primäre Prophylaxe reduziert das Auftreten von VTE und die damit assoziierte Morbidität und Mortalität [4], [5]. Daher ist bei allen Patienten mit operativen Eingriffen, Verletzungen oder akuten Erkrankungen das VTE-Risiko in Betracht zu ziehen und unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos ist die Indikation zur individuellen und risikoadaptierten Prophylaxe zu prüfen.

37 medizinische Fachgesellschaften, Organisationen und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. haben sich zusammengefunden, um die „S3-Leitlinie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien“ zu aktualisieren. Der vorliegenden, aktualisierten S3-Leitlinie gingen Handlungsempfehlungen durch Expertengruppen (S1-Leitlinie, publiziert 1997), eine interdisziplinäre, konsensusbasierte Leitlinie (S2-Leitlinie, publiziert 2003) und die überarbeiteten, evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinien aus den Jahren 2009 und 2015 voraus. Ziel war es, aktualisierte, evidenzbasierte und praxistaugliche Empfehlungen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) zu entwickeln.

Die Notwendigkeit zur vollständigen Überprüfung und Aktualisierung der deutschen S3-Leitlinie ergab sich durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse, unter anderem zur VTE-Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure und bei ambulanten Patienten, sowie durch die Notwendigkeit, die Empfehlungen an die geänderte Versorgungsrealität anzupassen. Auch im internationalen Raum erfolgten in den vergangenen Jahren Publikationen aktualisierter Leitlinien [5], [6], [7].

Ziel dieser Leitlinie ist es, den Behandelnden evidenz- und konsensbasierte Handlungsanleitungen zur Verfügung zu stellen, um eine bestmögliche Versorgung sicherzustellen.

Dabei wird zur besseren Lesbarkeit im vorliegenden Leitlinientext in der Regel das Maskulinum verwendet. Die in dieser LL verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

Die Aktualisierung dieser Leitlinie erfolgte in enger Zusammenarbeit von Expertinnen und Experten aus verschiedenen Fachgebieten, unter den Maßgaben der AWMF und mit Unterstützung durch das Onkologische Leitlinienprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft.

Diese aktualisierte Leitlinienversion spiegelt den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand wider und berücksichtigt Aspekte der Versorgungspraxis und Gesundheitsökonomie.

Wir danken der AWMF, den beteiligten Fachgesellschaften, ihren Mandatsträgern, dem Patientenvertreter und allen Mitwirkenden für ihr großes Engagement.

Wesentliche Neuerungen

Die Leitlinie wurde vollständig aktualisiert.

Änderungen der LL-Struktur

Das Kapitel „Cava-Schirm-Filter“ als Teilkapitel zu „Physikalische Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe“ (Kapitel 7) der Leitlinienvorversion wurde aus der Leitlinie entfernt.

Das Kapitel „Vitamin-K-Antagonisten“ als Teilkapitel zu „Medikamentöse VTE-Prophylaxe“ (Kapitel 8) der Leitlinienvorversion wurde aus der Leitlinie entfernt.

Das Kapitel „VTE-Prophylaxe im Bereich der interventionellen Medizin“ wurde neu in die Leitlinie aufgenommen.

Wesentliche Änderungen des Inhaltes der Leitlinienempfehlungen betreffen u. a.:

den Stellenwert der D-Dimer-Bestimmung zur VTE-Risikoabschätzung (Kap. 4)

die Bedeutung von „VTE-Risiko-Assessment-Methoden (RAM)“ (Kap. 5)

die Bedeutung der intermittierenden pneumatischen Kompression (IPK) (Kap. 7)

die Kombination von medikamentösen mit physikalischen Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe (Kap. 6)

den Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) zur VTE-Prophylaxe (Kap. 8 und 12)

den postoperativen Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei elektiven Eingriffen (Kap. 10)

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	1
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	8
1.1 Federführende Fachgesellschaften	8
1.2 Finanzierung der Leitlinie	8
1.3 Kontakt.....	8
1.4 Zitierweise	8
1.5 Bisherige Änderungen	8
1.6 Besonderer Hinweis	9
1.7 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	9
1.8 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	10
1.8.1 Koordination.....	10
1.8.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	11
1.8.3 Arbeitsgruppen.....	14
1.8.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	18
1.8.5 Patientenbeteiligung	18
1.8.6 Methodische Begleitung	18
1.9 Abkürzungsverzeichnis	19
2 Einführung	21
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	21
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	21
2.1.2 Adressaten	22
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	22
2.2 Grundlagen der Methodik.....	23
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung	23
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung	23
2.2.3 Statements	24
2.2.4 Expertenkonsens (EK).....	24
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessen– konflikte	24
3 Allgemeine Basismaßnahmen.....	26
4 Labordiagnostik zur Risikoeinschätzung.....	27

5	Einteilung in Risikogruppen	29
6	Umfang der VTE-Prophylaxe nach Risikogruppen.....	35
7	Physikalische Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe	39
8	Medikamentöse VTE-Prophylaxe	42
8.1	Heparine	44
8.1.1	Unfraktioniertes Heparin (UFH).....	44
8.1.2	Niedermolekulare Heparine	44
8.2	Pentasaccharide – Fondaparinux.....	46
8.3	Heparinoide – Danaparoid	47
8.4	Direkte orale Faktor Xa-Inhibitoren (DXI)	47
8.5	Direkte orale Thrombininhibitoren (DTI)	48
8.6	Acetylsalicylsäure (ASS)	49
9	Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen der medikamentösen VTE-Prophylaxe.....	51
9.1	Blutungskomplikationen bei medikamentöser VTE-Prophylaxe.....	51
9.2	Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT).....	53
9.3	Osteoporose / Osteopenie / Frakturrisiko.....	56
10	Beginn und Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe.....	58
11	Medikamentöse VTE-Prophylaxe und rückenmarknahe Anästhesie	62
12	Operative Medizin	64
12.1	Eingriffe im Kopf- und Halsbereich.....	64
12.2	Neurochirurgische Eingriffe	65
12.3	Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe	69
12.3.1	Kardiochirurgie	70
12.3.2	Thoraxchirurgie	71
12.3.3	Gefäßchirurgische Eingriffe	72

12.4	Eingriffe im Bauch- und Beckenbereich.....	74
12.5	Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität	80
12.6	Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität	82
12.6.1	Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien.....	84
12.6.2	Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien.....	88
12.6.3	Knie- und Hüftgelenksersatzoperationen mit Fast-track-Protokollen (FTP)	92
12.6.4	Immobilisation an der unteren Extremität und Eingriffe an Sprunggelenk oder Fuß	94
12.6.5	Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität.....	95
12.7	Operationen und Verletzungen an der Wirbelsäule	96
12.7.1	Elektive Eingriffe an der Wirbelsäule	97
12.7.2	Wirbelsäulenverletzungen	98
12.8	Querschnittslähmung	99
12.9	Polytrauma.....	102
12.10	Verbrennungen	106
13	Innere Medizin / Neurologie	109
13.1	Akute internistische Erkrankungen	109
13.2	Maligne Erkrankungen (nichtoperative Behandlung)	113
13.2.1	Stationäre konservative Tumorpatienten.....	113
13.2.2	Ambulante Tumorpatienten	116
13.3	Schlaganfall / Hirnblutung.....	118
13.3.1	Ischämischer Insult	119
13.3.2	Hämorrhagischer Insult.....	121
13.3.3	Hirnblutung	122
13.3.4	Prolongierte medikamentöse VTE-Prophylaxe nach Schlaganfall ?.....	124
14	Intensivmedizin	125
15	Geburtshilfe und Gynäkologie.....	132
15.1	Geburtshilfe	132
15.2	Gynäkologische Eingriffe	139
15.2.1	Eingriffe im Bauch- und Beckenbereich	139
15.2.2	Mammachirurgie.....	141

16	Pädiatrie und Neonatalogie	142
17	Urologie	145
18	Interventionelle Medizin	147
19	Besonderheiten der VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin	148
19.1	Patienten, die aus dem Krankenhaus in die ambulante Betreuung entlassen werden	148
19.2	Situationen, in denen aufgrund einer neu aufgetretenen Erkrankung im ambulanten Bereich Nutzen und Risiken einer medikamentösen Thromboseprophylaxe abzuwegen sind.....	150
19.3	Vorübergehende Einschränkung der Mobilität nicht erkrankter Personen.....	154
19.4	Dauerhafte Einschränkung der Mobilität ohne akute Erkrankung	154
20	Aufklärung des Patienten zur VTE-Prophylaxe	155
21	Qualitätsindikatoren	157
22	Tabellenverzeichnis	160
23	Abbildungsverzeichnis	161
24	Literaturverzeichnis	162
25	Anhang (Evidenztabellen der LL-Version 3.0)	218
25.1	Operative Medizin/Trauma	218
25.1.1	Eingriffe im Kopf- und Halsbereich	218
25.1.2	Neurochirurgische Eingriffe.....	218
25.2	Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe	219
25.3	Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich.....	220
25.4	Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität	224
25.5	Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität	224
25.5.1	Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik	225
25.5.2	Kniegelenkendoprothetik	231

25.5.3	Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt	233
25.5.4	Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität.....	235
25.5.5	Immobilisation an der unteren Extremität.....	235
25.6	Eingriffe und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen.....	236
25.6.1	Eingriffe an der Wirbelsäule.....	236
25.6.2	Verletzungen an der Wirbelsäule	237
25.6.3	Polytrauma	238
25.6.4	Verbrennungen.....	239
25.7	Innere Medizin/Neurologie	239
25.7.1	Akute internistische Erkrankungen	239
25.7.2	Maligne Erkrankungen (nicht-operative Therapie).....	241
25.7.3	Schlaganfall	241
25.8	Intensivmedizin.....	243
25.9	Geburtshilfe und Gynäkologie.....	243
25.10	Pädiatrie und Neonatologie.....	245
25.11	Urologie	245
25.12	Evidenztabellen Addendum 2010 zu Dabigatranetexilat und Rivaroxaban bei elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz.....	247
25.13	Evidenztabellen Aktualisierung 2015	248

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Federführende Fachgesellschaften

DGIM

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

DGCH

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

1.2 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von an dieser Leitlinie aktiv beteiligten Fachgesellschaften finanziell unterstützt.

1.3 Kontakt

Leitliniensekretariat

Prof. Dr. Hanno Riess

vte-p.leitlinie@charite.de

vte-p.leitlinie@degim.de

1.4 Zitierweise

S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), Langversion 4.0, 2025

AWMF-Registernummer: 003 - 001 ; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.5 Bisherige Änderungen

Version 4.0

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Formulierung dieser Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Leitlinien-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Waren Namen handelt.

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Leitlinientext in der Regel das Maskulinum verwendet. Die in dieser LL verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinien-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Leitlinien-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Anfragen zur Weiterverwertung der Leitlinie oder von Teilen davon im Sinne der Publikation oder Übernahme in digitale Formate sind an die Koordinierenden (Prof. Dr. Hanno Riess, hanno.riess@charite.de, vte-p.leitlinie@dqim.de; Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Schmitz-rixen@dgh.de) zu richten, die diesbezüglich die Leitliniengruppe vertreten.

Die Leitliniengruppe stimmt der Veröffentlichung der Leitlinie im Register der AWMF zu.

1.7 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie.

Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie.

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- AWMF: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-054OL>

1.8 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Für die Aktualisierung dieser Querschnittsleitlinie gibt es zwei federführende Fachgesellschaften, die DGIM und die DGCH, die gemeinsam den Aktualisierungs-Antrag gestellt und die Verantwortung für deren Entwicklung übernommen haben. Die Vertreter der zwei Fachgesellschaften sind Herr Prof. Dr. Hanno Riess (DGIM), und Herr Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen (DGCH). Die Koordination des gesamten Leitlinienprozesses und des Leitliniensekretariats erfolgt zusätzlich durch Herrn Dr. Georg Jung (DGCH) und Prof. Dr. Uwe Pelzer (DGIM).

Das Leitliniensekretariat ist für die konkrete Umsetzung der Leitlinienerstellung verantwortlich. Auf der einen Seite betrifft dies alle Arbeiten der Organisation und Koordination, wie z.B. die Organisation des Austauschs innerhalb der Steuergruppe und den Arbeitsgruppen, sowie als Ansprechpartner für alle Leitlinienmitglieder und Externe zur Verfügung zu stehen.

Herr Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer, stellvertretender Leiter des Office Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. hat das Leitliniensekretariat tatkräftig bei der Leitlinienerstellung unter Verwendung des Content -Management-Systems des Leitlinienprogramms Onkologie unterstützt

1.8.1 Koordination

Leitliniensteuerungsgruppe:

Prof. Dr. Hanno Riess (DGIM)

Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen (DGCH)

Dr. Georg Jung (DGCH)

Prof. Dr. Uwe Pelzer (DGIM)

1.8.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Vorbereitung des Kick-off-Meetings wurden die an der Vorversion der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften und alle darüber hinaus von Leitlinienkoordination und Leitliniensteuerungsgruppe als relevant erachteten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften angeschrieben und zur Mitarbeit an der Leitlinieneufassung durch Mandatierung eines oder mehrerer Mitglieder gebeten. Nicht alle kontaktierten Fachgesellschaften und Organisationen kamen dieser Bitte nach.

Tabelle 1 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatstragende

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Mandatstragende
Berufsverband deutscher Laborärzte (BDL)	Dr. Michael Heins
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. Birgit Kahle
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Dr. Philipp Wiebringhaus Prof. Dr. Tobias Hirsch – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Dr. Kristina Lenz Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Susanne Grundke Dr. Günther Egidi – Stellvertr. Prof. Dr. Erika Baum – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)	Prof. Dr. Birgit Linnemann Prof. Dr. Oliver Müller – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)	Prof. Dr. Thomas Volk Prof. Dr. Wiebke Gogarten – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen Dr. Georg Jung – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Hanno Riess Prof. Dr. Uwe Pelzer – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Ulrich Pecks PD Dr. Juliane Farthmann – Stellvertr.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Mandatstragende
Deutsche Gesellschaft für Hals–Nasen–Ohren–Heilkunde, Kopf– und Hals–Chirurgie (DGHNO–KHC)	Dr. Benedikt Höing PD Dr. Freya Dröge – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)	Prof. Dr. Uwe Janssens Christian Lanfermann – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Dr. Christina Loberg
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Prof. Dr. Christian Erbel Prof. Dr. Sabine Genth-Zotz – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Kinder– und Jugendmedizin (DGKJ)	Prof. Dr. Ulrike Nowak–Göttl Dr. Wolfgang Eberl – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Kinder– und Jugendchirurgie (DGKJCH)	Dr. Florian Bergmann
Deutsche Gesellschaft für Mund–, Kiefer– und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Dr. Tasso von Haussen
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	PD Dr. Klaus Thürmel Dr. Lena Kreuzer – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	Prof. Dr. Karsten Schwerdtfeger
Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv und Notfallmedizin (DGNI)	Dr. Andreas Totzeck
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. Thorsten Steiner
Deutsche Gesellschaft für Notfallmedizin (DGINA)	Prof. Dr. Michael Schwameis Antonia Seifert – Stellvertr.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Mandatstragende
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)	Prof. Dr. Andreas Halder Dr. Daniel Schrednitzki – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)	Dr. Daniel Schrednitzki Prof. Dr. Andreas Halder – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Tanja Dahlen
Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie (DGPL)	Dr. Tobias Hirsch Prof. Dr. Birgit Kahle – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	Dr. Desirée Herbold
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	Prof. Dr. Friedrich-Christian Rieß
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Dr. Mareike Graff
Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)	Prof. Dr. Andreas Halder Dr. Daniel Schrednitzki – Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Chris Protzel
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)	Ao. Univ. Prof. Dr. Dietmar Fries Prof. Dr. Christian von Heymann – Stellvertr.
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Ulf Teichgräber Dr. Christina Loberg – Stellvertr.
Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)	Dr. Hinrich Böhner
Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP)	Prof. Dr. Norbert Weidner
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	PD Dr. Robert Klamroth Prof. Dr. Kerstin Jurk – Stellvertr.

1.8.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 22: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Allgemeine Basismaßnahmen	Prof. Dr. Birgit Kahle, Prof. Dr. Thomas Volk Dr. Tobias Hirsch, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Hans-Günter Meyer, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen
Aufklärung des Patienten	Dr. Günther Egidi, Dr. Tobias Hirsch Prof. Dr. Christian Erbel, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Hans-Günter Meyer, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. Norbert Weidner, Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Beginn und Dauer der VTE-Prophylaxe	Prof. Dr. Andreas Halder, Prof. Dr. Thomas Volk Dr. Michael Heins, Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Friedrich-Christian Rieß, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen
Besonderheiten im ambulanten Bereich	Dr. Günther Egidi, Dr. Desirée Herbold Prof. Dr. Erika Baum, Prof. Dr. Christian Erbel, Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linne- mann, Hans-Günter Meyer, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Anto- nia Seifert, Prof. Dr. Norbert Weidner, Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Blutungskomplikationen bei medikamentö- ser VTE-Prophylaxe	Prof. Dr. Karsten Schwerdtfeger, Prof. Dr. Wiebke Gogarten, Prof. Dr. Andreas Halder, Dr. Michael Heins, Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linne- mann, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Fried- rich-Christian Rieß, Prof. Dr. Thomas Schmitz- Rixen, PD Dr. Klaus Thürmel, Prof. Dr. Thomas Volk

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich	Prof. Dr. Ulrich Pecks, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen PD Dr. Juliane Farthmann, Prof. Dr. Wiebke Gogarten, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Michael Schwameis
Eingriffe im Kopf- und Halsbereich	Dr. Benedikt Höing, Dr. Philipp Wiebringhaus PD Dr. Freya Dröge, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Michael Schwameis, Dr. Tasso von Haussen
Geburtshilfe und Gynäkologie	PD Dr. Juliane Farthmann, Prof. Dr. Ulrich Pecks PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Volk, Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Prof. Dr. Christian von Heymann
Heparininduzierte Thrombozytopenie	Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Friedrich-Christian Rieß Dr. Michael Heins, Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Uwe Janssens, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, PD Dr. Klaus Thürmel, Prof. Dr. Thomas Volk
Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie	Dr. Hinrich Böhner, Dr. Mareike Graff, Prof. Dr. Friedrich-Christian Rieß Prof. Dr. Wiebke Gogarten, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Michael Schwameis, Prof. Dr. Ulf Teichgräber, Prof. Dr. Christian von Heymann
Intensivmedizin	Prof. Dr. Uwe Janssens, Prof. Dr. Christian von Heymann Prof. Dr. Christian Erbel, Prof. Dr. Dietmar Fries, Prof. Dr. Wiebke Gogarten, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Karsten Schwerdtfeger, Antonia Seifert, Prof. Dr. Bernhard Wörmann

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Interventionelle Medizin	Dr. Christina Loberg, Prof. Dr. Ulf Teichgräber Prof. Dr. Christian Erbel, Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Uwe Pelzer, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Labordiagnostik zur Risikoeinschätzung	Dr. Michael Heins, Prof. Dr. Bernhard Wörmann Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Hans-Günter Meyer, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. Thomas Volk
Medikamentöse VTE-Prophylaxe	Prof. Dr. Andreas Halder, Prof. Dr. Birgit Linnemann Prof. Dr. Wiebke Gogarten, Dr. Michael Heins, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Hans-Günter Meyer, PD Dr. Till Ploenes, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Friedrich-Christian Rieß, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, PD Dr. Klaus Thürmel, Prof. Dr. Thomas Volk, Prof. Dr. Christian von Heymann
Medikamentöse VTE-Prophylaxe und rückenmarknahe Anästhesie	Prof. Dr. Thomas Volk, Prof. Dr. Christian von Heymann Prof. Dr. Wiebke Gogarten, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen
Neurochirurgische Eingriffe	Prof. Dr. Karsten Schwerdtfeger, Prof. Dr. Thorsten Steiner Prof. Dr. Wiebke Gogarten, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. Christian von Heymann
Operationen und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma und Verbrennungen	Dr. Daniel Schrednitzki, Prof. Dr. Christian von Heymann Prof. Dr. Dietmar Fries, Prof. Dr. Andreas Halder, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. Michael Schwameis, Prof. Dr. Karsten Schwerdtfeger, Prof. Dr. Thorsten Steiner, Prof. Dr. Tobias Hirsch, Dr. Philipp Wiebringhaus

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen oder unteren Extremität	Prof. Dr. Andreas Halder, Prof. Dr. Michael Schwameis Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Dr. Daniel Schrednitzki, Dr. Philipp Wiebringhaus, Prof. Dr. Tobias Hirsch
Osteoporose / Osteopenie	Prof. Dr. Erika Baum, Prof. Dr. Hanno Riess Dr. Michael Heins, Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Friedrich-Christian Rieß, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. Thomas Volk
Physikalische Maßnahmen	Christian Lanfermann, Prof. Dr. Thomas Volk Dr. Michael Heins, Dr. Desirée Herbold, Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Antonia Seifert
Pädiatrie und Neonatologie	Dr. Florian Bergmann, Prof. Dr. Ulrike Nowak-Göttl Prof. Dr. Christian Erbel, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Hanno Riess
Qualitätsziele und Qualitätsindikatoren	Prof. Dr. Christian Erbel, Prof. Dr. Bernhard Wörmann Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. Norbert Weidner
Querschnittslähmung	Prof. Dr. Dietmar Fries, Prof. Dr. Norbert Weidner Prof. Dr. Uwe Janssens, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Hans-Günter Meyer, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Karsten Schwerdtfeger, Prof. Dr. Thorsten Steiner
Risikogruppeneinteilung	PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen Dr. Michael Heins, Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Kahle, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Uwe Pelzer, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Volk

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Schlaganfall / Hirnblutung	Prof. Dr. Thorsten Steiner, Dr. Andreas Totzeck Prof. Dr. Christian Erbel, Prof. Dr. Dietmar Fries, Prof. Dr. Uwe Janssens, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Hans-Günter Meyer, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Karsten Schwerdtfeger, Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Urologie	PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Uwe Peltzer Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Chris Protzel, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Bernhard Wörmann
VTE-Prophylaxe Innere Medizin / Neurologie	Prof. Dr. Uwe Janssens, Prof. Dr. Hanno Riess Prof. Dr. Christian Erbel, Dr. Tobias Hirsch, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Hans-Günter Meyer, Prof. Dr. Uwe Peltzer, Prof. Dr. Ulf Teichgräber, PD Dr. Klaus Thürmel, Prof. Dr. Bernhard Wörmann
VTE-Prophylaxe nach Risikogruppen	Dr. Tobias Hirsch, Prof. Dr. Birgit Linnemann Dr. Michael Heins, Prof. Dr. Birgit Kahle, PD Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen
Die Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.8.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Frau Dr. Monika Nothacker, stellvertretende Leiterin der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

1.8.5 Patientenbeteiligung

Hans-Günter Meyer als Mandatsträger der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V. und der Nationalen Kontaktstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen.

1.8.6 Methodische Begleitung

Frau Dr. Monika Nothacker, stellvertretende Leiterin der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

1.9 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ACCP	American College of Chest Physicians
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASRA	American Society of Regional Anesthesia
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index (Körpermassenindex)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRNMB	Clinically Relevant Non-Major Bleeding (Klinisch relevante, nicht-schwere Blutung)
CT	Computer Tomografie
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzien
DTI	Direkte orale Thrombininhibitoren
DXI	Direkte orale Faktor Xa-Inhibitoren
ECMO	(Extrakorporale Membranoxygenierung)
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery (beschleunigte Genesung nach chirurgischen Eingriffen)
ESAIC	European Society of Anesthesiology and Intensive Care
ESMO	European Society of Medical Oncology
FTP	Fast-track-Protokoll (Protokoll zur beschleunigten Genesung)
HIPA	Heparin Induzierte Plättchen-Aktivierung
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie (Typ II)
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HWZ	Halbwertszeit
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IE	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio (Internationale normalisierte Ratio)
IPK	Intermittierende Pneumatische Kompression
ISS	Injury Severity Score (Verletzungsschweregrad-Score)
ITS	Intensivstation
Kap.	Kapitel
LE	Lungenembolie

Abkürzung	Erläuterung
LL	Leitlinie
MTPS	Medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OHSS	Ovarielles Hyper-Stimulations-Syndrom
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
RAM	Risk Assessment Model (Risikobewertungsmodell)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Risk Ratio (relatives Risiko)
TEP	Totalendoprothese
TPZ	Thromboplastinzeit (Quick-Wert)
TBVT	Tiefe Beinvenenthrombose
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (Video-assistierte thorakoskopische Chirurgie)
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVK	Zentralvenöser Katheter

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten jeglichen Alters der operativen und nichtoperativen Medizin, die bedingt durch ihre Erkrankung oder eine Intervention ein erhöhtes Risiko für VTE haben. Auch die Besonderheiten in der Schwangerschaft und im Wochenbett werden in der Leitlinie berücksichtigt. Die Leitlinie ist nicht anwendbar für den Bereich der Akuttherapie von Krankheitsbildern, bei denen eine Thrombose oder Lungenembolie bereits eingetreten ist, für Fragen des therapeutischen Einsatzes von Antikoagulanzien, der Langzeitprimär- oder Sekundärprophylaxe thromboembolischer Ereignisse (z.B. Schlaganfallprophylaxe beim Vorhofflimmern, Rezidivprophylaxe nach venösen oder arteriellen Thromboembolien) und des perioperativen Managements von chronisch antithrombotisch behandelten Patienten. Ebenfalls nicht Thema dieser Leitlinie sind das Management von Patienten mit dauerhafter Plättchenhemmung, sowie die überbrückende, sogenannte Bridging-Antikoagulation bei Patienten, die dauerhaft mit Antithrombotika behandelt werden, diese aber wegen eines Eingriffs unterbrechen müssen. Auch werden in dieser Leitlinie diagnostische Maßnahmen in Hinblick auf möglicherweise genetisch bedingte oder erworbene Gerinnungsstörungen/Thrombophilien nicht adressiert.

Empfehlungen zum Einhalten von Zeitintervallen vor und nach einer rückenmarknahen Punktions- oder Katheterentfernung für Antikoagulanzien und Acetylsalicylsäure, die zur VTE-Prophylaxe angewendet werden oder angewendet werden sollen, wurden in Anlehnung an internationale Empfehlungen und die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) mit aufgenommen.,

Sämtliche Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Was im juristischen Sinne den ärztlichen Standard in der konkreten Behandlung eines Patienten darstellt, kann nur im Einzelfall entschieden werden.

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel von Empfehlungen dieser Leitlinie ist es, eine möglichst effektive, das heißt wirksame und sichere, Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) zu erreichen. Die medizinische Effektivität eines Verfahrens wird dabei bestimmt durch die Balance aus positiven Effekten (insbesondere Vermeidung thromboembolischer Komplikationen) und negativen Effekten (insbesondere Blutungskomplikationen und andere unerwünschte Wirkungen). Aspekte der Effizienz, Ökonomie und Versorgungsrealität wurden mitberücksichtigt, waren aber nicht primär entscheidungsbestimmend. Auch organisatorische und juristische Aspekte wurden mitbetrachtet.

Die Leitlinie nimmt insbesondere zu folgenden Fragen Stellung:

- Welche VTE-Risikofaktoren sind relevant im Hinblick auf die Notwendigkeit prophylaktischer Maßnahmen?
- Wie hoch ist das "spontane" VTE-Risiko bei verschiedenen Patientengruppen?
- Welche Methoden der VTE-Prophylaxe sind auf der Basis wissenschaftlicher Daten zu Nutzen und Risiken zu empfehlen?
- Welchen Stellenwert haben physikalische und medikamentöse Maßnahmen der VTE-Prophylaxe?
- Mit welchen Nebenwirkungen ist bei der medikamentösen VTE-Prophylaxe zu rechnen und wie ist beim Verdacht auf eine Medikamenten-assoziierte Nebenwirkung [z.B. Blutung, Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT)] vorzugehen?
- Welche Methode der VTE-Prophylaxe für welchen Patienten?
- Wann sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe begonnen werden?
- Über welchen Zeitraum sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden?

- Welche Besonderheiten der Durchführung der VTE-Prophylaxe im ambulanten Versorgungsbereich sind zu beachten?
- Welche Messgrößen/Qualitätsindikatoren sind geeignet zur Beurteilung der Angemessenheit der VTE-Prophylaxe?
- Was ist bei der Aufklärung von Patienten zur VTE-Prophylaxe zu berücksichtigen?

2.1.2 Adressaten

Zum Adressatenkreis der Leitlinie gehören alle in diagnostischen, konservativen und operativen Fachbereichen tätigen Ärzte und Assistenzberufe im ambulanten und stationären Versorgungsbereich, die an der Erstellung der Leitlinie beteiligt waren. Die Leitlinie richtet sich auch an weitere interessierte Ärzte und Assistenzberufe sowie Patienten und die interessierte Öffentlichkeit mit dem Ziel, den Kenntnisstand über verfügbare, wirksame und sichere Maßnahmen der VTE-Prophylaxe zu verbessern und Betroffenen eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Dies soll in Zukunft durch eine laienverständliche Version (Patientenversion) unterstützt werden.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer dieser Version beträgt maximal 5 Jahre (01/2031). Vorgesehen sind regelmäßige Überprüfungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden. Die nächste Überprüfung ist für 01/2028 geplant.

2.2 Grundlagen der Methodik

Grundlage der Leitlinienaktualisierung waren die im Regelwerk der AWMF sowie im Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung von AWMF formulierten Anforderungen für Leitlinien der Klasse S3. Der ausführliche Bericht zur methodischen Vorgehensweise der Entwicklung und Aktualisierung der S3-Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt (siehe www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html).

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

In Fortführung des Schemas der Leitlinienversion 3.0, wurde die Aussagesicherheit der zugrundeliegenden Studien einer Empfehlung wie unten abgebildet klassifiziert.

Für die Studienbewertung selbst wurden Kriterien angelegt, die sich an etablierte Bewertungschecklisten orientieren: AMSTAR II für systematische Übersichtsarbeiten mit und ohne Metaanalysen, das Cochrane Risk of Bias – Tool für RCT, die Newcastle-Ottawa-Scale für Beobachtungsstudien und die QUADAS Checkliste für diagnostische Studien.

Tabelle 4 4: Graduierung der Evidenzstärke

Evidenzgrad	Beschreibung
hoch	1. Nutzen einer Therapie: Systematische Übersichtsarbeiten von RCT, mit oder ohne Metaanalyse oder einzelner methodisch sehr hochwertiger RCT mit hoher Teilnehmendenzahl (Nutzen einer Therapie), 2. Nutzen eines diagnostischen Verfahrens (Testgüte) Prospektive populationsbasierte Validierungs-Kohortenstudien mit unabhängigem Referenzstandard von hoher Qualität.
moderat	RCT(s) bzw. (vergleichende) Kohortenstudien von eingeschränkter Qualität
niedrig/sehr niedrig	RCT bzw. Kohortenstudien von schlechter Qualität und alle weiteren Studiendesigns (Fall-Kontroll-Studien, Fallserien, Fallberichte)

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Vergabe von Empfehlungsgraden dient der Darlegung der Einschätzung der Leitliniengruppe, inwieweit die erwünschten Konsequenzen einer Empfehlung gegenüber den negativen Konsequenzen überwiegen bzw. umgekehrt. Die Graduierung der vorliegenden Empfehlungen basiert auf einer Nutzen-Schaden-Abwägung, dem Vertrauen in die identifizierte Studienevidenz - insbesondere in die Effektstärken, den Ansichten und Präferenzen der Betroffenen bzw. der Personen mit gelebter Erfahrung und ggf. deren Angehörigen, sowie der klinischen Expertise der Leitliniengruppe und schließt damit explizit auch subjektiv wertende Elemente ein. Je sicherer der Nutzen und die breite Anwendbarkeit eingeschätzt wurde, desto eher wurde eine starke Empfehlung ausgesprochen, ggf. auch in Abweichung von der Aussagesicherheit der publizierten Studien.

Tabelle 55: Graduierung der Empfehlungsstärke

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A $\uparrow\uparrow/\downarrow\downarrow$	Starke Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme – verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B \uparrow/\downarrow	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme – verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0 \leftrightarrow	Offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme – verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 66: Graduierung der Konsensstärke

Konsensstärke	Beschreibung
Konsens	> 75-95 % Zustimmung der Stimmberchtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % Zustimmung der Stimmberchtigten
Starker Konsens	> 95 % Zustimmung der Stimmberchtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % Zustimmung der Stimmberchtigten

2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements bzw. Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage eines Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Konsensbasierte Empfehlung“ und „EK“ ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet. die Stärke des Konsensus ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in der Tabelle „Schema der Empfehlungsgraduierung“.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Finanzierung der S3-Leitlinie erfolgte vollständig über freiwillige finanzielle Zuwendungen beteiligter Fachgesellschaften. Es gab keine zusätzlichen Sponsoren. Die finanziellen Mittel wurden ausschließlich für Personalkosten, Literaturbeschaffung, Datenaufbereitung sowie AG-Treffen und Online-Konsensuskonferenzen (Technik, Moderatorenhonorare) verwendet.

Die Interessenerklärungen aller beteiligten hauptamtlichen und stellvertretenden Mandatstragenden, der Experten, und der Leitlinienkoordinatoren wurden über das Portal Interessenerklärung Online (<https://Interessenerklaerung-online.awmf.org/>) erfasst. Nach Mandatierung bzw. Ernennung wurde

für jeden Beteiligten ein Profil angelegt, oder ein bestehendes Profil aus der Mitarbeit an anderen Leitlinienvorhaben übernommen. Die Einladung zur Darlegung von Interessen erfolgte per E-Mail. Die dargelegten Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie aufgeführt.

Umgang mit Interessenkonflikten innerhalb der Leitliniengruppe:

Grundsätzlich erfolgt ein Umgang mit den Interessenkonflikten entsprechend der Empfehlungen der AWMF. Diese wurde im Kick-Off Meeting vorgestellt und festgelegt.

Die Bewertung der Interessenerklärungen wurde von Frau Dr. Monika Nothacker, Herrn Hans-Günter Meyer und Herrn Prof. Dr. Hanno Riess vorgenommen. Die Einstufung des Interessenkonflikts erfolgte anhand einer Bewertungsskala, die im Folgenden näher erläutert wird.

Die Kategorien 0 bis 3 wurden nach den Angaben der AWMF wie folgt definiert:

- kein Interessenkonflikt (0): kein Interessenkonflikt oder keine Relevanz dieser zu den Themen der Leitlinie
- geringer Interessenkonflikt (1): bei Bezug von Industriedrittmitteln für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie
- moderater Interessenkonflikt (2): bei Mitgliedschaft in einem Advisory Board und Beratungstätigkeit sowie bei Bezug von Industriedrittmitteln in verantwortlicher Position im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie
- hoher Interessenkonflikt (3): bei Eigentümerinteressen, Besitz von Geschäftsanteilen, bei persönlichen Beziehungen zu einer Firma im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie

Die dargestellten Interessenkonflikte werden tabellarisch personenbezogen dokumentiert und können im Leitlinienreport eingesehen werden.

Moderate und hohe Interessenkonflikte in Bezug auf Themen der Leitlinie haben Konsequenzen bei Beratungs- und Abstimmungsprozessen. So müssen sich Mandatstragende mit moderaten Interessenkonflikten bei Abstimmungen enthalten und bei hohen Interessenkonflikten werden sie von den Beratungen zum jeweiligen Thema ausgeschlossen. Experten, Moderatoren und Leitlinienkoordinatoren sind nicht stimmberechtigt.

Zur Vorbeugung und Vermeidung von Interessenkonflikten wird die Leitung der jeweiligen Arbeitsgruppen von zwei Personen wahrgenommen. Diese sind die primären Ansprechpartner für die Leitlinienkoordinatoren und das Leitliniensekretariat und hauptverantwortlich für die Ausarbeitung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes zum Arbeitsgruppenthema unter Einhaltung der methodischen Vorgaben. Später sind sie zuständig für die Präsentation der Arbeitsgruppenergebnisse sowie die Darstellung der Kernaussagen und Empfehlungen auf den Konsensuskonferenzen sowie letztlich für die Finalisierung des Leitlinientextes in Abstimmung mit der jeweiligen Arbeitsgruppe. Das Leitliniensekretariat ist den Arbeitsgruppen bei der Erstellung der Evidenz für die verschiedenen Fragestellungen behilflich und bereitet bei Bedarf Literaturrecherche und Studienauswahl vor. Den Mandatstragenden sei an dieser Stelle ausdrücklich für ihre ausschließlich ehrenamtliche Tätigkeit gedankt.

3 Allgemeine Basismaßnahmen

3.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Allgemeine Basismaßnahmen sind Frühmobilisation, Bewegungsübungen und Anleitung zu Eigenübungen. Diese sollten regelmäßig bei allen Patienten zur Anwendung kommen.		
Level of Evidence moderat			

Die Basismaßnahmen sind ein allgemein wirksamer Bestandteil einer VTE-Prophylaxe. Sie sollten routinemäßig bei jedem Patienten zur Anwendung kommen. Dazu gehören Frühmobilisation, Bewegungsübungen unter Anleitung / Begleitung und die Aufforderung zur Durchführung von Eigenübungen wie Fußwippen. Darüber hinaus ist auf eine adäquate Hydrierung des Patienten zu achten.

Dieser und internationalen Leitlinienempfehlungen liegen zum einen historische Erfahrungsberichte und Ableitungen aus dem Verständnis der Pathophysiologie venöser Thromboembolien zugrunde, da die genannten Maßnahmen sich positiv auf Bewegungsapparat, Herz/Kreislaufsystem und Atmung und insbesondere auf den venösen Blutfluss aus den unteren Extremitäten auswirken [8], [7], [5], [6].

Eine im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte Metaanalyse mit systematischem Review [9] wertet 7 Studien (2 mit geringem, 3 mit moderatem, 2 mit hohem Bias-Risiko) mit 1 774 chirurgischen und konservativen Patienten aus, bei denen der zusätzliche Effekt von aktiven und passiven Bewegungsübungen oder Gehübungen auf die TVT-Rate im Vergleich zur Standardbetreuung erfasst wurde. Dabei ergab sich eine Reduktion der TTVT-Rate (RR 0,55; 95 % CI 0,41-0,73) mit hoher methodischer Sicherheit und hoher Signifikanz; in der Subgruppenanalyse fanden sich signifikante Effekte für Ganzkörpermobilisation (RR 0,54; 95 % CI 0,38-0,78; p < 0,001) und Bewegungsübungen abseits der Operations- oder Verletzungslokalisation (RR 0,25; 95 % CI 0,07-0,86, p=0,03), nicht aber für auf das Operations-/Verletzungsgebiet bezogene Übungen (RR 0,68; 95%CI 0,42-1,12).

Zusätzlich zu diesen Basismaßnahmen werden individuell und risikoadaptiert spezielle physikalische und/oder medikamentöse Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe eingesetzt (vgl. Kap. 7, 8).

4 Labordiagnostik zur Risikoeinschätzung

4.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ⇔	Die präoperative Bestimmung des D-Dimer-Wertes zusätzlich zu etablierten Evaluationsinstrumenten des VTE-Risikos kann hilfreich sein.		
Level of Evidence niedrig/ sehr niedrig			

Die Bestimmung des VTE-Risikos aufgrund von anamnestischen und klinischen Parametern – auch bei Anwendung von Risiko-Bewertungs-Instrumenten („risk assessment methods, RAM“; vgl. Kap. 5) – erlaubt keine zweifelsfrei korrekte Einordnung der individuellen Gefährdung im Hinblick auf eine VTE. Es stellt sich daher die Frage, ob die zusätzlichen Bestimmungen von Laborparametern (z. B. D-Dimere) die Prädiktivität einer VTE erhöhen.

Messungen der D-Dimere in der Allgemeinbevölkerung [15], bei Patienten mit internistischen Erkrankungen [13] oder nach stattgehabter VTE [16], [17] haben gezeigt, dass das VTE-Risiko mit der Höhe der D-Dimer-Spiegel korreliert. Allerdings wird die Höhe des individuellen D-Dimer-Wertes von sehr vielen unterschiedlichen, kurz- und langfristig wirksamen Faktoren beeinflusst, sodass die Prädiktivität eines erhöhten Wertes für ein VTE-Ereignis bzw. die Indikationsstellung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe unzureichend ist [18], [19], [20], [21]. Daher wurde bisher die isolierte Bestimmung des D-Dimer-Wertes nicht empfohlen.

Nach Sichtung der Evidenz aus der Aktualisierungsrecherche wurde nun eine offene Empfehlung für die D-Dimer-Bestimmung zusätzlich zu – oder innerhalb von – validierten RAMs ausgesprochen. Da klinische Outcome-Studien, die signifikante Endpunktunterschiede bei Verwendung validierter RAMs – mit und ohne Einbeziehung des D-Dimer-Wertes, ebenso wie für andere Methoden der VTE-Risiko-Einteilung – belegen, weitestgehend fehlen, ist das Evidenzlevel als niedrig einzuführen.

Ein systematischer Review [13] wertete 10 Studien mit 31 119 akut erkrankten internistischen Patienten aus und fand eine hochsignifikante Zunahme der 90-Tage-Inzidenz von VTE (OR 3,28; 95% CI 2,44-4,40) bei erhöhten D-Dimer-Werten. Die Subgruppenanalyse bestätigt diesen Effekt in den vier Studien, die TTV (OR 3,26; 95% CI 2,32-4,58) bzw. in 6 Studien, die LE und TTV zusammen (OR 3,33; 95% CI 2,20-5,02) als Studienendpunkt verwendet hatten.

Ausgehend von der sich daraus ergebenden Neubewertung des D-Dimer-Wertes als VTE-Risikoparameter, wurde in Studien die zusätzliche Einbeziehung des D-Dimer-Wertes in validierte RAMs (vgl. Kap. 6) untersucht. Die Hinzunahme des D-Dimer-Wertes in den gut validierten Caprini-Score für chirurgische Patienten führt in einer prospektiven Beobachtungsstudie von 953 Patienten mit Beinfrakturen sowohl im Trainingsset als auch in der Validierung zu einer signifikant verbesserten Einschätzung des VTE-Risikos („net reclassification index“ 0,4241; 95%CI 0,2054-0,6428; $p < 0,001$) [10]. Bei 1 605 Patienten mit Knie-TEP fand sich in einer retrospektiven Kohortenstudie eine signifikant verbesserte VTE-Risikodiskriminierung mit AUC von 0,792 verglichen mit dem Caprini-Score allein (AUC 0,598) [11]. Der Effekt des D-Dimer-Wertes im Vienna-Score für die prädiktive Charakterisierung des VTE-Risikos bei 598 Malignompatienten wurde kürzlich belegt [22], [12]. Dabei zeigt sich die Kombination aus kategorisierter Tumorart und D-Dimer-Wert als zumindest gleichprädiktiv im Vergleich zu anderen RAMs [23]. Auch die D-Dimer-Einbeziehung in KI-unterstützte RAMs zur VTE-Risiko-Abschätzung kann deren Performance verbessern [24].

Für eine Reihe weiterer allgemeiner oder hämostaseologischer Laborwerte liegen Untersuchungen zu ihrer Rolle bei der VTE-Risikoeinschätzung vor; überzeugend verifizierende Evaluationen stehen aber aus [25], [26], [27], [28], [29]. Ein erweitertes präoperatives Laborscreening – auch im Sinne einer Thrombophiliediagnostik – zur VTE-Risikoeinordnung wird nicht empfohlen.

5 Einteilung in Risikogruppen

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen sollen die VTE- und Blutungsrisiken evaluiert werden		
5.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Die Einschätzung des VTE-Risikos auf der Basis von expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren sollte zur Einteilung in eine von drei Risikogruppen (niedrig, mittel, hoch) führen.		
5.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Art und Umfang der VTE-Prophylaxe sollen sich nach der Einteilung in diese Risikogruppen unter Beachtung von Kontraindikationen und Blutungsrisiken richten.		

Es wurden eine Vielzahl von Faktoren identifiziert, die das VTE-Risiko von ambulanten und stationären Patienten im Bereich der Chirurgie und konservativen Medizin erhöhen [30], [31]. Dabei interagieren dispositionelle und expositionelle, prothrombogene und thromboprotektive Faktoren und bestimmen das individuelle VTE-Risiko [31]. Darüber hinaus bestimmen dispositionelle und expositionelle Faktoren das individuelle Blutungsrisiko, das bei der Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxemaßnahme zu berücksichtigen ist [32], [33].

Die in der klinischen Routine durchgeführte Kategorisierung des VTE-Risikos in niedrig, mittel oder hoch resultiert aus praktischen Erwägungen und berücksichtigt die limitiert verfügbaren und unterschiedlich wirksamen Methoden der VTE-Prophylaxe und ihre Risiken (vgl. Kap. 6 - 8). Sie hat sich didaktisch und organisatorisch als wertvoll erwiesen [34]. Ausgehend von der Einordnung der VTE- und Blutungsrisiken wird, nachdem der Nutzen und das Risiko für den Patienten gegeneinander abgewogen wurden, die Indikation für oder gegen eine Form der VTE-Prophylaxe in der individuellen Situation gestellt [4], [5].

Dabei wird das individuelle Gesamt-Risiko für eine VTE in der Regel den in Tabelle 4 angegebenen Risiko-Kategorien zugeordnet.

Diese Einteilung in drei Risikokategorien kann sowohl für Patientengruppen als auch für individuelle Patienten vorgenommen werden. Da zusätzlich zum expositionellen Risikofaktor in etwa 70 % bis 80 % der Fälle mindestens ein dispositioneller Risikofaktor vorliegt [35], [36], [37], soll überprüft werden, ob sich im individuellen Fall aus der Kombination des expositionellen Risikos mit dispositionellen Risikofaktoren eine höhere Risikokategorie ergibt.

Für die Risikozuordnung der verschiedenen expositionellen und dispositionellen Faktoren liegen meist keine belastbaren – oder aktuellen – VTE-Inzidenzdaten ohne VTE-Prophylaxe vor (Tab. 7). Fortschritte im perioperativen und konservativen Patientenmanagement können gegenüber historischen Daten zur Veränderung des VTE-Risikos führen (vgl. Kap. 12.6.3).

5.4	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 ⇕	Instrumente zur Risikostratifizierung – sog. „Risk Assessment Models“ – können bei der Evaluation des individuellen VTE-Risikos hilfreich sein.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Die Indikationsstellung zu Art und Dauer der VTE-Prophylaxe bei operativen Eingriffen, die weitgehend standardisiert, elektiv und häufig durchgeführt werden und mit einem hohen expositionellen Risiko vergesellschaftet sind, wie die Hüft- und Kniegelenkersatzchirurgie (vgl. Kap. 12.6), beruht auf einer gut gesicherten Datenlage und findet breite Akzeptanz. Die Vielzahl und unterschiedliche Gewichtung der das individuelle VTE-Risiko definierenden Faktoren bei anderen Operationen oder im Bereich der konservativen Therapie (Tab. 7-9) erschweren die Einordnung im klinischen Alltag und damit die sachgerechte Indikationsstellung zur VTE-Prophylaxe, die ihrerseits für die betroffenen Patienten möglicherweise notwendig, aber auch nicht ohne Risiken ist.

Retrospektive Auswertungen und Beobachtungsstudien belegen, dass im klinischen Alltag die Zuordnung einer als sachgerecht angesehenen medikamentösen VTE-Prophylaxe unzureichend erfolgt. Einerseits erhält gemäß diesen Studien ein relevanter Anteil von Patienten mit niedrigem VTE-Risiko eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, während andererseits Patienten mit hohem Risiko eine medikamentöse VTE-Prophylaxe vorenthalten wird [38]; [39], [44], [42], [45].

Zur Risikostratifizierung existieren verschiedene Leitlinienempfehlungen und „Risk Assessment Models“ (RAMs), bei denen für jeden Patienten ein Punkte-Score aus expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren – teilweise unter Einbeziehung von Laborparametern (vgl. Kap. 4) – gebildet wird. Die Anwendung von RAMs kann die Indikationsstellung zur VTE-Prophylaxe verbessern und zur Reduktion der VTE-Rate im Vergleich zum Standardvorgehen führen, wie dies in einem systematischen Review [43] dargestellt wurde. Dabei zeigt diese Auswertung von 12 prospektiven und retrospektiven Studien mit 139 420 Patienten konsistent in allen Studien den Nutzen einer regelhaften VTE-Risiko-Evaluation unter Einbeziehung validierter RAMs wie des Caprini-, des Padua- oder des IMPROVE-Score in die Routinepatientenversorgung. Andere Publikationen erbrachten kein einheitliches Bild zu Qualität und Bedeutung der RAMs [40], [41], [46], [47].

Ein systematischer Cochrane-Review [48] von 13 RCTs mit 35 997 Patienten fand einen zunehmenden Anteil von Patienten mit sachgerechter VTE-Prophylaxe (RD 21%; 95% CI 15-27%; 3 RCTs; n= 5 057; niedrige Evidenzsicherheit) durch RAM-Implementierung. Die Implementierung von EDV-gestützten Hinweissystemen führte zu einer Reduktion symptomatischer VTE innerhalb von drei Monaten (RR 64%; 95% CI 47-86%; 3 RCTs; n= 5 353; niedrige Evidenzsicherheit).

Eine Metaanalyse [49] von 4 Studien (n= 552) mit geringem Bias-Risiko zeigt eine signifikante Verbesserung (RR 1,67; 95% CI 1,41-1,97) der adäquaten Indikationsstellung zur VTE-Prophylaxe nach Implementierung von RAMs in den konservativen Klinikbetrieb.

Weit verbreitet ist der Caprini-Score [50] (Tab. 10), anhand dessen Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, entsprechend ihrem geschätzten Ausgangsrisiko für eine symptomatische venöse Thromboembolie ohne Prophylaxe anhand 20 dispositioneller und expositioneller Faktoren in Risikogruppen eingeteilt werden. Die ursprüngliche Einteilung in drei Risikogruppen (Tab. 10) wurde im Weiteren ebenso wie die Grenzwerte für oder gegen die Indikationsstellung zur medikamentösen

VTE-Prophylaxe mehrfach modifiziert. Der primär bei chirurgischen Patienten entwickelte und validierte Caprini-Score lässt auch bei internistischen Patienten eine Risikokategorisierung zu. Ein systematischer Review [46] von 68 Studien mit 4 207 895 analysierten Patienten bestätigt das signifikant gesteigerte VTE-Risiko bei chirurgischen und konservativen Patienten mit einem Caprini-Score > 5.

Tabelle 77: Risikogruppen und Häufigkeiten von VTE ohne Thromboseprophylaxe

	Distale Bein-venenthrombose	Proximale Bein-venenthrombose	Tödliche Lungenembolie
Niedriges VTE-Risiko	<10 %	<1 %	<0,1 %
Mittleres VTE-Risiko	10 – 40 %	1 – 10 %	0,1 – 1 %
Hohes VTE-Risiko	40 – 80 %	10 – 30 %	>1 %

Tabelle 88: Beispielhafte expositionelle Risikokategorien (nach ACCP, Geerts 2004 [60])

	Operative Medizin	Nicht-operative Medizin*
Niedriges VTE-Risiko	kleine operative Eingriffe Verletzung ohne oder mit geringem Weichteilschaden kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie	Infektion oder akut-entzündliche Erkrankung ohne Bettlägerigkeit zentralvenöse Katheter/Portkatheter kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie
Mittleres VTE-Risiko	länger dauernde Operationen gelenkübergreifende Immobilisation der unteren Extremität im Hartverband arthroskopisch assistierte Gelenkchirurgie an der unteren Extremität kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie	akute Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) akut dekompensierte, schwere COPD ohne Beatmung Infektion oder akut-entzündliche Erkrankung mit strikter Bettlägerigkeit stationär behandlungsbedürftige maligne Erkrankung kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie
Hohes VTE-Risiko	größere Eingriffe in der Bauch- und Beckenregion bei malignen Tumoren oder entzündlichen Erkrankungen Polytrauma, schwerere Verletzungen der Wirbelsäule, des Beckens und/oder der unteren Extremität größere Eingriffe an Wirbelsäule, Becken, Hüft- oder Kniegelenk größere operative Eingriffe in Körperfähöhlen der Brust-, Bauch- und/oder Beckenregion	Schlaganfall mit Beinparese akut dekompensierte, schwere COPD mit Beatmung Sepsis schwer erkrankte Patienten mit Behandlung

* Studiendaten liegen nur für den stationären Versorgungsbereich vor.

Tabelle 99: Beispielhafte dispositionelle Risikofaktoren (nach ACCP, Geerts 2004 [60])

Starke Risikofaktoren#	Mittlere Risikofaktoren#	Schwache Risikofaktoren#
Anamnestische VTE	Alter (>75 Jahre)*	
Bekannte schwere Thrombophilie	Rheumatische Erkrankung	
Aktive Krebserkrankung	Chronisch entzündliche Darmerkrankung	Östrogenhaltige Kontrazeptiva
Adipositas (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$)*	Herzinsuffizienz	Hormonersatztherapie
	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	
	Immobilisation	
	Schwangerschaft, postpartum	
	Schwere Niereninsuffizienz	

Die Graduierung des prothrombogenen Risikos ist willkürlich, da entsprechende höhergradige Evidenzen fehlen.

*Alter und Gewicht sind kontinuierliche Parameter, mit zunehmendem Wert steigt das VTE-Risiko.

Je nach untersuchter Patientenpopulation steigt das VTE-Risiko mit steigendem Caprini-Score unterschiedlich steil, in einzelnen Publikationen bis auf Werte von 13–47 %. Möglicherweise sind auch weniger Parameter ausreichend, um eine klinisch relevante VTE-Risiko-Evaluation zu ermöglichen [51].

Es wurden speziell für konservative („medical“) Patienten weitere empirisch generierte oder aus Daten abgeleitete RAMs vorgeschlagen, die auf einer Reihe verschiedener Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz, akuter respiratorischer Insuffizienz, Sepsis, entzündlichen Darmerkrankungen, bekannter Thrombophilie, längerer Immobilität (≥ 3 Tage), Alter (>60 Jahre), früherer VTE, Lähmungen der unteren Gliedmaßen nach einem Schlaganfall und aktiver Krebserkrankung basieren [52], [38]. Der IMPROVE-Risikoscore (vgl. Kap. 13.1) wurde zur Bestimmung des VTE-Risikos bei 15 156 medizinischen Patienten entwickelt, die an der Beobachtungsstudie "International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE)" teilnahmen. Die Rate symptomatischer VTE innerhalb von 92 Tagen nach der Aufnahme betrug 0,4 bis 0,5 %, wenn keiner der vier Risikofaktoren (frühere VTE, aktive Krebserkrankung, Alter >60 Jahre und Thrombophilie) vorlag, und lag bei den Patienten mit den höchsten Risikowerten (drei bis vier Faktoren) im Bereich von 8 bis 11 % [53]. Der Padua-Prediction-Score und der Geneva-Risikoscore zur Abschätzung des VTE-Risikos bei internistischen Patienten wurden ebenfalls in Studien untersucht und unterschiedlich von verschiedenen internationalen Leitlinien empfohlen [54], [55], [56], [57].

In einer prospektiven Studie [39] mit 1352 konsekutiven stationären internistischen Patienten wurde mit 4 RAMs das VTE-Risiko – verblindet für die Behandelnden – evaluiert. In Unkenntnis der RAM-Ergebnisse erhielten etwa 40 % der Niedrig- und 60 % der Hoch-Risiko-Patienten eine medikamentöse VTE-

Tabelle 1010: Caprini-Score [50]

VTE-Risiko-Indikator		Punkte
Alter in Jahren	41-60	+1
	61-74	+2
	≥ 75	+3
Frau	Schwangerschaft, postpartum	+1
	Kontrazeptiva /Hormonersatztherapie	+1
	Spontaner oder wiederholter Abort	+1
Operation	Klein (≤ 45 min)	+1
	Arthroskopie	+2
	Größer (> 45 min)	+2
	Groß (> 6 h)	+5
	Hüft- oder Kniegelenks Ersatz	+5
Fraktur (< 1 Monat)	Becken, Hüfte oder Bein	+5
Polytrauma (< 1 Monat)		+5
Spinale Parese (< 1 Monat)		+5
Gelenkruhigstellung (Hartverband)		+2
Andere Operation im letzten Monat		+1
Myokardinfarkt (< 1 Monat)		+1
Herzinsuffizienz (< 1 Monat)		+1
Sepsis (< 1 Monat)		+1
Pneumonie		+1
Schlaganfall (< 1 Monat)		+5
Entzündliche Darmerkrankung		+1
Beinschwellung		+1
Beinvarikosis		+1
Bettruhe > 72 h		+1
Krebskrankung		+2
Adipositas > 25 kg/m ²		+1
ZVK		+2
Anamnestische VTE		+3
VTE-Familienanamnese		+3
Chemotherapie		+3
HIT		+3
Thrombophilie	Lupusantikoagulans	+3
	Cardiolipin-AK	+3
	Faktor V Leiden	+3
	Prothrombinmutation	+3
	Hyperhomocysteinämie	+3
	andere	+5
	Summe	
VTE-Risiko: gering = 0-1; moderat = 2-4; hoch = >4 Punkte		

Prophylaxe, woraus sich ein erhöhtes Blutungs- bzw. VTE-Risiko für die Patienten mit niedrigem bzw. hohem VTE-Risiko ableiten lässt. Die 90-Tage-Rate an symptomatischen VTE betrug für die Gesamtgruppe 2,1 % und 1,2 % für das Teilkollektiv von 510 Patienten ohne VTE-Prophylaxe. Diese Zahlen und die Studiendurchführung erlauben keine statistisch validen Charakterisierungen oder Vergleiche der RAMs. Vielmehr belegt diese Studie, dass die praktische Indikationsstellung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe in den drei durchführenden Universitätskliniken weitgehend unabhängig von der tatsächlichen VTE-Risikosituation der Patienten erfolgte.

Die Leitliniengruppe hat basierend auf der dargelegten Evidenz aus der Aktualisierungsrecherche die Neuformulierung einer Empfehlung zur Verwendung von RAMs mit starkem Konsens beschlossen.

Erste Berichte über KI-generierte RAMs [58], [59] sind vielversprechend, bedürfen aber einer sorgfältigen weitergehenden Evaluation und Verifikation.

Die Implementierung einer regelhaften VTE-Risiko-Einordnung in den Versorgungsalltag, z. B. mittels evaluerter RAMs, erscheint sinnvoll, um eine verbesserte Nutzen-Risiko-Balance der medikamentösen VTE-Prophylaxe zu erreichen. Bei Einführung elektronischer Krankenakten ließe sich dies einfach realisieren. Die Durchführung prospektiv randomisierter Studien zum Stellenwert der RAMs mit klinischen Endpunkten – analog zum Einsatz des Khorana-Scores bei onkologischen Patienten (vgl. Kap. 13.2) – wäre wünschenswert. Während ein RCT zum Vergleich verschiedener RAMs praktikabel erscheint, dürfte ein Vergleich zu einer reinen Beobachtungsgruppe ("standard of care") nur schwer vermittelbar sein.

6 Umfang der VTE-Prophylaxe nach Risikogruppen

Pathophysiologisch entwickeln sich VTE in den tiefen Venen (TVT), bevorzugt in den Beinvenen (TBVT), zunächst asymptomatisch, um sich im Weiteren wieder zurückzubilden oder symptomatisch zu werden. Asymptomatische TVT können asymptomatische, symptomatische oder fatale Lungenembolien (LE) auslösen, wobei das symptomatische LE-Risiko bei proximalen TBVT höher ist als bei distalen. Es besteht eine enge Korrelation zwischen den Raten asymptomatischer distaler und proximaler TVT, symptomatischer TVT, symptomatischer LE und tödlicher LE [61]. Der Anteil von asymptomatischen TVT, die zu symptomatischen VTE fortschreiten, hängt von expositionellen und dispositionellen Faktoren ab, und daher ist diese Korrelation für jedes VTE-Risikokollektiv vermutlich unterschiedlich ausgeprägt [62].

Der Nachweis der Wirksamkeit spezifischer VTE-Prophylaxemaßnahmen erfolgte sowohl für placebo-kontrollierte als auch für vergleichende Studien verschiedener VTE-Prophylaxemaßnahmen, indem symptomatische zusammen mit asymptomatischen, d. h. durch Screeningmethoden (z. B. Phlebografie oder Ultraschalluntersuchungen) nachgewiesene VTE als Studienendpunkte und zur statistischen Planung der Studiengröße verwendet wurden. Patienten mit diagnostizierten, asymptomatischen VTE wurden antithrombotisch behandelt, sodass der mögliche Progress zur symptomatischen VTE weitestgehend blockiert war. Auch die Nachbeobachtungszeit der meisten klinischen (Zulassungs-)Studien liegt mit zwischen 10 und 35 Tagen unter der Ursachen-Wirkung-Relation nach Exposition von etwa 90 Tagen.

Die – nachträgliche – Auswertung dieser Studien ausschließlich anhand der Rate symptomatischer VTE-Ereignisse in den verschiedenen Studienarmen unterschätzt die tatsächliche Wirksamkeit von VTE-Prophylaxemaßnahmen, weil durch die Antikoagulationsbehandlung asymptomatischer VTE deren mögliches Fortscheinen zur symptomatischen VTE weitestgehend verhindert und damit die Rate klinisch-symptomatischer Ereignisse reduziert wird.

Der Nachweis der VTE-Prophylaxe-Wirksamkeit anhand der Gesamtheit von asymptomatischen und symptomatischen Ereignissen als Surrogatparameter für symptomatische venöse Thromboembolien war Basis bei der Zulassung von Antithrombotika zur VTE-Prophylaxe und Grundlage der Bewertung der Wirksamkeit einzelner antithrombotischer Substanzen. Eine wirklichkeitsnahe Studien-Planung und -Durchführung mit ausschließlich symptomatischen VTE-Endpunkten würde die klinische Wirklichkeit optimaler widerspiegeln, erfordert große Patientenkollektive und wäre für die Studienteilnehmenden mit einem erhöhten Risiko symptomatischer VTE-Ereignisse verbunden.

6.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	<p>Unter Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe werden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen) - Physikalische Maßnahmen (z. B. medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe (MTPS), intermittierende pneumatische Kompression (IPK)) - Medikamentöse Maßnahmen 		

6.2 Evidenzbasierte Empfehlung geprüft 2025		Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Bei Patienten mit niedrigem VTE-Risiko sollen Basismaßnahmen regelmäßig angewendet werden.	
Level of Evidence moderat		

Eine im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte Metaanalyse mit systematischem Review [9] wertet 7 Studien (2 mit geringem, 3 mit moderatem, 2 mit hohem Bias-Risiko) mit 1 774 chirurgischen und konservativen Patienten aus, bei denen der zusätzliche Effekt von aktiven und passiven Bewegungsübungen oder Gehübungen auf die TVT-Rate im Vergleich zur Standardbetreuung erfasst wurde (vergl. auch Kap. 3). Dabei ergab sich eine Reduktion der TVT-Rate (RR 0,55; 95 % CI 0,41-0,73) mit hoher methodischer Sicherheit und hoher Signifikanz; in der Subgruppenanalyse fanden sich signifikante Effekte für Ganzkörpermobilisation (RR 0,54; 95 % CI 0,38-0,78; $p<0,001$) und Bewegungsübungen abseits der Operations- oder Verletzungslokalisation. (RR 0,25; 95 % CI 0,07-0,86, $p=0,03$) nicht aber für auf das Operations-/Verletzungsgebiet bezogene Übungen (RR 0,68; 95%CI 0,42-1,12).

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten, unter Abwägung von Nutzen und Risiken sowie in Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen kann eine generelle medikamentöse VTE-Prophylaxe (vgl. Kap. 8) für Patienten mit niedrigem Risiko nicht empfohlen werden [4], [5], [6], [37], [38], [40], [41], [46], [47]. Auch beim Einsatz von physikalischen Methoden müssen eventuelle Kontraindikationen, wie z. B. arterielle Durchblutungsstörungen oder offene Wunden beachtet werden. Die Datenlage zum Einsatz von MTPS ist generell widersprüchlich (vgl. Kap. 7). Zudem ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe der Arbeitsdruck von MTPS zu gering, um beim mobilisierten Patienten eine adäquate venöse Blutflussbeschleunigung zu erreichen.

Für die Gruppe von Patienten mit niedrigem VTE-Risiko finden sich keine RCTs, die physikalische VTE-Prophylaxemaßnahmen mit Placebo oder Beobachtung vergleichen. In einem systematischen Review der Aktualisierungsrecherche [63] findet sich eine Studie geringer methodischer Qualität, die MTPS gegen NMH bei Patienten mit niedrigem VTE-Risiko vergleicht. Dabei trat nach Knie-Arthroskopie innerhalb von drei Monaten bei isolierter Anwendung von MTPS der primäre Endpunkt aus symptomatischer VTE, asymptomatischer proximaler TVT und Gesamt mortalität nach 3 Monaten bei 21 von 660 Patienten (3,2%), nach NMH-Prophylaxe für 7 Tage signifikant seltener bei 6 von 657 Patienten (0,9%) auf. 29 TVT (4,4%), 12 davon symptomatisch (1,8%) wurden in der MTPS-Gruppe berichtet. Die kumulative Inzidenz großer und klinisch relevanter nicht-großer Blutungen war vergleichbar [64].

Eine explizite Empfehlung von MTPS oder NMH für Patienten mit niedrigem VTE-Risiko durch die Leitliniengruppen wird aufgrund dieser Datenlage nicht gegeben. Die Wirksamkeit von MTPS bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko (vgl. Kap. 7) lässt ihre Anwendung auch bei Patienten mit niedrigem VTE-Risiko vertretbar erscheinen.

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Bei Patienten mit mittlerem und hohem VTE-Risiko soll, zusätzlich zu Basismaßnahmen, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden.		
Level of Evidence moderat			

In zahlreichen – methodisch kritisch zu bewertenden – RCTs konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko eine medikamentöse VTE-Prophylaxe das Risiko einer TVT um etwa die Hälfte reduziert [65], [66], [67], [68], [69]. Die Prophylaxe mit Antikoagulanzien führt dabei zu einer Reduktion der VTE-Rate in der Allgemeinchirurgie von ca. 30 % auf 5 - 15 % und in der Unfallchirurgie von ca. 50 % auf 25 - 30 %. Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe werden in der Regel (vgl. Kap. 8) fixe Medikamentendosierungen verwendet [4], [5], [6].

Im Rahmen der Aktualisierungsrecherche wurden keine RCTs oder systematische Reviews und Metaanalysen identifiziert, die bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko Nutzen und Risiko einer medikamentösen VTE-Prophylaxe im Vergleich zu Placebo oder Beobachtung untersuchten.

Bei Fehlen neuer Evidenz bestätigt die Leitliniengruppe die vorbestehende Empfehlung, die auch in Übereinstimmung mit aktuellen internationalen Leitlinienempfehlungen steht.

Danach ist auf eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei mittlerem und hohem Risiko nicht zu verzichten, es sei denn, Kontraindikationen – insbesondere manifeste Blutungen oder sehr hohes Blutungsrisiko – limitieren deren Einsatz [4], [5].

Antikoagulanzien, die für die Prophylaxe bei hohem VTE-Risiko wirksam und zugelassen sind, können auch bei mittlerem VTE-Risiko angewendet werden. Da direkt vergleichende RCTs zu unterschiedlichen, zugelassenen Dosierungen von Antikoagulanzien (NMH) bei Patienten mit mittlerem VTE-Risiko weitestgehend fehlen, wird auch bei diesen Patienten – bei niedriger Evidenzlage – zur Hochrisikoprophylaxedosierung geraten.

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 	Physikalische Maßnahmen können zur Reduktion des VTE-Risikos ergänzend zu Basismaßnahmen und/oder der medikamentösen VTE-Prophylaxe angewendet werden.		
Level of Evidence moderat			

Die Wirksamkeit von physikalischen Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe ist gut belegt, die Evidenz in Kapitel 7 dargelegt. Dabei können sich die Wirkungen von physikalischen und medikamentösen Maßnahmen sinnvoll ergänzen (vgl. Kap. 7).

Die Leitliniengruppe hat sich daher mit starkem Konsens zur Formulierung einer offenen Empfehlung in diesem Kapitel entschlossen.

Für die Platzierung von Filtern (unterschiedlich konfigurierte „Cava-Schirm-Filter“) in die Vena cava zur primären VTE-Prophylaxe gibt es keine Evidenz. Ein systematischer Review mit Metaanalyse bei Traumapatienten [71] von drei RCT mit 310 Patienten findet keine signifikante Reduktion von LE (RR 0,27; 95% CI 0,06-1,28) oder fataler LE (RR 0,32; 95% CI 0,01-7,84). In den ausgewerteten sieben

Beobachtungsstudien [71] mit 46 830 Patienten findet sich eine signifikante Reduktion von LE (RR 0,25; 95% CI 0,12-0,55) und fataler LE (RR 0,09; 95% CI 0,11-0,81). Die Mortalität wurde nicht beeinflusst (RCTs: RR 1,48; 95% CI 0,86--2,43; nicht-RCTs: RR 0,63; 95% CI 0,30-1,31). Eine systematische Auswertung zu anderen klinisch relevanten Endpunkten, wie TVT, Blutungen oder Filterdislozierungen, erfolgte nicht. Ein weiterer systematischer Review zur VTE-Prophylaxe bei "ultra-hoch-Risikopatienten" mit Knie- oder Hüftersatz [72] wertete 10 Studien mit 415 präoperativ eingebrachten Cava-Schirm-Filttern aus und berichtet 11 LE (1,5%), eine davon fatal. Nur bei 76,5 % der eingebrachten passageren Filter wurde die Entfernung versucht und war bis auf zwei Fälle erfolgreich. Eine systematische Auswertung zu anderen klinischen Endpunkten erfolgte auch hier nicht. Die Autoren beider Publikationen bewerteten die Ergebnisse der RCTs als von niedriger Sicherheit und die der Observationsstudien als von sehr niedriger Sicherheit und raten – wie auch die Leitliniengruppe und eine Expertengruppe [73] – von der Verwendung von Cavafiltern zur primären VTE-Prophylaxe ab.

7 Physikalische Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe

Physikalische Maßnahmen haben zum Ziel, den venösen Abstrom aus den unteren Extremitäten zu erhöhen und damit der Thromboseentstehung als Folge einer venösen Stase vorzubeugen. Sie werden lokal an den unteren Extremitäten angewandt. Dazu gehören:

- Medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS), individuell sachgerecht angepasst, als Oberschenkel- oder Wadenstrumpf
- Die intermittierende pneumatische Kompression (IPK).

Limitationen in der Anwendung physikalischer Maßnahmen können sich ergeben durch eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) mit kritischer Extremitätenischämie oder akute bzw. chronische Wunden.

Die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) imitiert die Arbeit der Wadenmuskelpumpe beim immobilen Patienten. Zur VTE-Prophylaxe werden verschiedene Geräte mit mehreren Kammern verwendet. Nach Anlegen der Fuß- oder Beinmanschetten werden die Luftkammern mit einem Druck zwischen 12 und 200 mmHg intermittierend oder sequenziell aufgebaut. Aussagekräftige Studien zum Vergleich der verschiedenen verfügbaren Systeme zur IPK liegen nicht vor [74], [75].

Mit Verweis auf die AWMF-S1-Leitlinie "Intermittierende pneumatische Kompression" [76] sollten folgende absolute Kontraindikationen beachtet werden:

- dekompensierte Herzinsuffizienz,
- ausgedehnte Thrombophlebitis, Thrombose oder Thromboseverdacht,
- akutes Erysipel,
- akute Phlegmone,
- Kompartmentsyndrom,
- schwere, nicht eingestellte Hypertonie.

Auch soll bei okkludierenden Prozessen im Lymphabstrombereich, bei denen es unter IPK zu einem Stau im Leistenbereich oder Genitalbereich gekommen ist, keine IPK durchgeführt werden.

Unterschiedliche Traditionen haben dazu geführt, dass die IPK in Deutschland eine weit geringere Verbreitung hat als z. B. in den Vereinigten Staaten von Amerika.

7.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Zu den physikalischen Maßnahmen gehören vor allem medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) und die intermittierende pneumatische Kompression (IPK).		

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Basismaßnahmen und physikalische Maßnahmen sollen eine indizierte medikamentöse VTE-Prophylaxe nicht ersetzen.		

7.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (94%)
Empfehlungsgrad A↑↑	Bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko und Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe sollen physikalische Maßnahmen, bevorzugt die intermittierende pneumatische Kompression (IPK), zur Anwendung kommen.		
Level of Evidence moderat			

Physikalische Maßnahmen sind grundsätzlich wirksam hinsichtlich einer VTE-Prophylaxe, wobei die Evidenz für die verschiedenen Methoden und Patientenkollektive unterschiedlich ist (Evidenztabellen 1, 5, 9, 17, 29, 32, 43, 50, 54, 60, 67 der LL-Version 3.0). Eine Cochrane-Metaanalyse der Aktualisierungsrecherche mit systematischem Review [79] von 20 RCTs mit 1681 Patienten findet qualitativ hohe Evidenz für die Wirksamkeit von MTPS mit einer VTE-Reduktion von 5 % auf 1 % (OR 0,35; 95% CI 0,28-0,43) im Vergleich zur Kontrolle ohne MTPS.

Einer älteren Metaanalyse [80] von 70 Studien mit insgesamt über 16 000 stationären Patienten zu folge, liegt das relative Risiko für das Auftreten von Beinvenenthrombosen für IPK bei 0,43 (95% CI 0,36-0,52) gegenüber 0,61 (95% CI 0,39-0,93) für MTPS. Für das Auftreten von Lungenembolien ergaben sich entsprechende Vergleichszahlen von 0,48 (95 % CI 0,33-0,69) gegenüber 0,64 (95 % CI 0,21-1,95). Eine weitere Metaanalyse mit 7 RCTs mit 3 551 Schlaganfall-Patienten [77] zeigte eine signifikante Reduktion der tiefen Beinvenenthrombose bei der täglichen Anwendung der IPK für mindestens 18 Stunden (RR 0,50; 95% CI 0,27-0,94). Jedoch führte dies auch zu IPK-bezogenen unerwünschten Ereignissen (RR 5,71; 95% CI 3,40, 9,58). Berichtet wurden Störungen des Schlafmusters, Hautverletzungen und das Risiko von Stürzen. Die Inzidenz von diesen Nebenwirkungen betrug 2,89 % (45/1 555) in der IPK-Gruppe und 1,29 % (20/1 553) in der Kontrollgruppe. Ein systematischer Review mit Netzwerkanalyse bei neurochirurgischen Eingriffen [78] berichtet bei guter Evidenzsicherheit über 18 Studien mit 2 474 Patienten. Dabei reduzieren IPK (TVT: RR 0,41; 95% CI 0,26-0,60; LE: RR 0,10; 95% CI 0,01-0,60) und medikamentöse Prophylaxe (TVT: RR 0,48; 95% CI, 0,28-0,68; LE: RR 0,31; 95% CI 0,05-1,00) die VTE-Rate im Vergleich zu Placebo signifikant. Die IPK ist gleich effektiv wie die pharmakologische Prophylaxe bei geringerem Blutungsrisiko (RR 0,41; 95% CI 0,25-0,65). Eine Metaanalyse mit systematischem Review [81] berichtete die Auswertung von 14 RCTs (n= 2 633) und 3 Beobachtungsstudien (n= 1 724) bei chirurgischen Patienten mit hohem VTE-Risiko, überwiegend Patienten nach Arthroplastie. Dabei ist die IPK bei geringerem Blutungsrisiko vergleichbar wirksam im Hinblick auf das VTE-Risiko wie eine medikamentöse VTE-Prophylaxe (VTE: RR 1,39; 95% CI 0,73-2,64). Ähnliche Ergebnisse zeigt eine weitere Metaanalyse mit systematischem Review [82], die 13 RCT, überwiegend mit hohem Bias-Risiko, bei 1 914 abdominalchirurgischen Patienten auswertete. Dabei zeigte sich die IPK bezüglich VTE-Rate wirksamer als Placebo (OR 0,39; 95% CI 0,20-0,76), vergleichbar wirksam wie NMH (OR 1,40; 95% CI 0,56-3,49), UFH (OR 1,49; 95% CI 0,64-3,50) oder MTPS (OR 0,9; 95% CI 0,24-3,36). IPK zusätzlich zur medikamentösen VTE-Prophylaxe reduziert die VTE-Rate (OR 0,25; 95% CI 0,09-0,74), bei geringer Sicherheit der Evidenz. Ein systematischer Review ohne Metaanalyse [83] fasst 7 Publikationen (6 RCTs, 1 retrospektive Beobachtungsstudie) zusammen, die MTPS mit IPK verglichen. Dabei wurden in den drei RCT mit jeweils etwa 100 randomisierten Patienten signifikant geringere VTE-Raten mit IPK berichtet. In zwei kleineren RCTs und der Beobachtungsstudie fanden sich keine signifikanten Unterschiede, in einer Studie erfolgte keine statistische Auswertung.

Wenn bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko eine medikamentöse Prophylaxe kontraindiziert ist (z.B. bei aktiver Blutung) stellen physikalische Maßnahmen eine wirksame Alternative dar. Dabei ergibt die Sichtung der Evidenz deutliche Hinweise darauf, dass eine Kompressionstherapie mit MTPS im Vergleich zur IPK weniger effizient ist. Dies bestimmte die Leitliniengruppe, die vorbestehende Empfehlung zu modifizieren.

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 ⇔	Physikalische Maßnahmen können zusätzlich zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zur Anwendung kommen.		
Level of Evidence moderat			

In der oben erwähnten Cochrane-Analyse [79] wurde durch die Kombination von medikamentöser VTE-Prophylaxe und dem Tragen von MTS bereits einen Tag vor OP, bzw. vom OP-Tag an bis zum Tag der Entlassung oder dem Tag der vollständigen Erholung, das Auftreten von TTV im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Prophylaxe hochsignifikant reduziert (OR 0,35: 95% CI 0,28-0,43). Die Qualität wird jedoch aufgrund niedriger Ereignisraten und fehlerhafter Screeningmethoden für LE herabgestuft. Vor diesem Hintergrund, sowie einer Metaanalyse [85] mit 31 Studien und 14 108 Teilnehmenden, die keinen signifikanten Effekt von MTS zusätzlich zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei elektiven oder notfallmäßigen chirurgischen Eingriffen (RR 0,85 95% CI 0,54-1,36), jedoch vermehrte Komplikationen wie Hautläsionen (in den einzelnen Studien zwischen 0 und 6 %) zeigt, werden MTPS zusätzlich zur medikamentösen VTE-Prophylaxe nicht explizit empfohlen [4], [5], [6].

Die Kombination von IPK mit medikamentöser Prophylaxe wurde in einem systematischen Cochrane-Review von 34 Studien mit 14 931 Patienten untersucht [84]. Dabei ergab sich eine wechselseitig additiv gesteigerte Wirksamkeit beider Methoden der VTE-Prophylaxe. LE wurden von 1,34 auf 0,65% (OR 0,51; 95% CI 0,29-0,91) und TTV von 3,81 auf 2,03% (OR 0,51; 95% CI 0,36-0,72) durch zusätzliche medikamentöse VTE-Prophylaxe gegenüber IPK alleine reduziert. Die zusätzliche medikamentöse VTE-Prophylaxe führte aber zur Steigerung des Blutungsrisikos (alle Blutungen: 0,95 vs. 5,88%; OR 6,02; 95% CI 3,88-9,35; schwere Blutungen: 0,34 vs. 2,21%; OR 5,77; 95% CI 2,81-11,83). Die Hinzunahme der IPK zur medikamentösen VTE-Prophylaxe reduziert die Inzidenzen an LE von 1,84 auf 0,91 % (OR 0,46; 95% CI 0,30-0,71) und TTV von 9,28 auf 5,48 % (OR 0,38; 95% CI 0,21-0,70), ohne dass es zum Auftreten vermehrter Blutungen kommt (alle Blutungen: OR 0,87; 95% CI 0,56-1,35; schwere Blutungen: OR 1,21; 95% CI 0,35- 4,18). Die Autorengruppe bewertet die dargestellten Unterschiede als von geringer Sicherheit, aber für die Reduktion der TTV-Rate durch IPK zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe wird eine hohe Sicherheit angegeben.

Die Evidenzbewertung durch die Leitliniengruppe führte zur Neuformulierung einer offenen Empfehlung zur Anwendung physikalischer Prophylaxemaßnahmen zusätzlich zur medikamentösen VTE-Prophylaxe.

8 Medikamentöse VTE-Prophylaxe

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (97%)
EK	Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe sollten vorzugsweise Heparine, Fondaparinux, Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran oder Acetylsalicylsäure eingesetzt werden. Bei der Wahl des Antikoagulans zur VTE-Prophylaxe sollen die jeweilige Studienlage, Zulassungssituation, Kontraindikationen sowie fach-, substanz- und patientenspezifische Besonderheiten berücksichtigt werden.		

Bei jedem Einsatz antithrombotischer Substanzen zur Primärprophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) ist neben dem VTE-Risiko auch immer die damit bedingte Zunahme des individuellen Blutungsrisikos zu bedenken. Dies gilt insbesondere für den gleichzeitigen Einsatz von Antikoagulanzien und Thrombozytenfunktionshemmern, aber auch für die Kombination einer medikamentösen VTE-Prophylaxe mit anderen Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen. Da in Abhängigkeit von Komorbiditäten (z. B. koronare Herzkrankheit, periphere oder zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit) oder chirurgischen bzw. endovaskulären Eingriffen für manche Patientengruppen eine zusätzliche Thrombozytenfunktionshemmung notwendig sein kann [86], [87], bedürfen diese Situationen einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung und ggf. interdisziplinären Abstimmung im Einzelfall. Zu beachten ist auch, dass Substanzen, die nicht primär als Antithrombotika Anwendung finden (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SRI)) ebenfalls das Blutungsrisiko erhöhen.

Die fehlende Zulassung für Medikamente zur VTE-Prophylaxe bei Verletzungen und operativen Eingriffen am Zentralnervensystem oder bei deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, die teilweise sogar in den Fachinformationen als Kontraindikationen genannt werden, bedingt kein Verbot ihrer Anwendung. Vielmehr kann sich aufgrund eines hohen VTE-Risikos und entsprechender Datenlage die Empfehlung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe auch in diesen Situationen ergeben. Die Kriterien des sogenannten „off-label use“ sollen berücksichtigt werden (vgl. Kap. 12.2, 12.9, 13.3, 14, 20).

Antithrombotika können anhand ihres Wirkungsprinzips in solche mit direkter und solche mit indirekter Wirkung eingeteilt werden. Die direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK) binden direkt an Gerinnungsfaktoren wie Thrombin oder Faktor Xa und hemmen diese in ihrer Aktivität. Heparine, Heparinoiden, Fondaparinux und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) entfalten hingegen ihre antikoagulatorische Wirkung indirekt, indem sie physiologische Gerinnungsinhibitoren in ihrer Wirkung verstärken bzw. im Falle von VKA die Synthese von Gerinnungsfaktoren inhibieren.

Die Vitamin K-Antagonisten (VKA; z.B. Warfarin, Phenprocoumon) sind grundsätzlich wirksam zur medikamentösen VTE-Prophylaxe. Wegen verzögert einsetzender Wirkung, individueller INR-adjustierter Dosierung, und langer Halbwertszeit [88], [89] wurden VKA in Europa kaum, in Deutschland praktisch nicht, zur primären VTE-Prophylaxe eingesetzt. VKA waren lange Zeit das einzige oral applizierbare Antikoagulans. Mit der Einführung der DOAK hat sich dies geändert. Eine ältere Netzwerk-Metaanalyse [90] berichtet für Patienten nach Hüft- oder Kniearthroplastie im Vergleich zu NMH für VKA (OR 1,56; 95% CI 1,14-2,14) eine Zunahme des TVT-Risikos, für direkte orale Faktor Xa-Inhibitoren (DXI) eine Verminderung (OR 0,45; 95% CI; 0,35-0,57). Ein weiterer älterer systematischer Review mit Netzwerk-analyse [88] von 43 RCT zur primären VTE-Prophylaxe ergibt eine nachrangige Wirksamkeit von Warfarin im Vergleich zu NMH. Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalyse [91] zur VTE-Prophylaxe bei elektiven Knie- oder Hüftgelenkersatzoperationen zur Wirksamkeit von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (DXI) identifiziert bei 53 RCTs mit 44 371 Patienten nur eine Studie, die VKA als Alternative zu DOAK untersuchte. Dabei ergibt sich für 2x 2,5 mg Apixaban (n= 111) bei Kniegelenkersatzoperationen im Vergleich zu Warfarin (n=109) eine signifikant niedrigere VTE-Rate (9,0 vs. 26,6%) bei ähnlichen Blutungsraten (3,9 vs. 5,3%). Aufgrund dieser Datenlage hat sich die Leitliniengruppe

entschieden, VKA nicht mehr als in Betracht zu ziehende Option der medikamentösen VTE-Prophylaxe in die Leitlinie aufzunehmen.

Tabelle 1111: Medikamente zur wirksamen VTE-Prophylaxe

	Halbwertszeit (s.c./p.o.)	Prophylaxedosis bei mittlerem Risiko	Prophylaxedosis bei hohem Risiko
Antikoagulanzien			
Enoxaparin	4-6 h	1 x 20 mg	1 x 40 mg
Nadroparin	4-6 h		1 x 2.850 IE
Dalteparin	4-6 h	1 x 2 500 IE	1 x 5 000 IE
Tinzaparin	4-6 h	1 x 3 500 IE	1 x 4 500 IE
Certoparin	4-6 h		1 x 3.000 IE
Reviparin	4-6 h	1 x 1 750 IE	-
Heparin-Natrium	1,5-2 h	2 x 5 000 IE	3 x 5000 IE oder 2 x 7500 IE
Danaparoid ¹	22-24 h		2 x 750 IE
Fondaparinux	15-20 h		1 x 2,5 mg
Rivaroxaban ²	11-13 h	-	1 x 10 mg
Apixaban ²	10-15 h	-	2 x 2,5 mg
Dabigatran ²	14-17 h	-	1 x 150-220 mg
Plättchenfunktionshemmer			
Acetylsalicylsäure (ASS) ³	15 min (cave: Wirkdauer: 3-6 Tage)		(80-) 100 (-325) mg

¹ Zugelassen zur VTE-Prophylaxe bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Heparin (z.B. Heparin-induzierte Thrombozytopenie; HIT). ² Zugelassen zur VTE-Prophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz.

³ In Deutschland zur VTE-Prophylaxe nicht explizit zugelassen.

Die Tabelle enthält Standarddosierungen pro Tag. Zugelassene Indikationen, Kontraindikationen und Dosisanpassungen (z. B. an Nieren- oder Leberfunktion, Alter und Gewicht) sind zu beachten.

8.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (97%)
Empfehlungsgrad A 	Wird ein parenterales Antikoagulans zur VTE-Prophylaxe eingesetzt, soll unter Abwägung von Effizienz, Blutungsrisiko und Nebenwirkungsprofil niedermolekular Heparin (NMH) oder Fondaparinux gegenüber unfraktioniertem Heparin (UFH) der Vorzug gegeben werden. Ein wichtiger Gesichtspunkt für diese Empfehlung ist das Risiko für eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie, das bei Anwendung von NMH im Vergleich zu UFH deutlich niedriger und bei Anwendung von Fondaparinux unwahrscheinlich ist.		
Level of Evidence moderat			

8.1 Heparine

8.1.1 Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Unfraktioniertes Heparin (UFH; HWZ ca. 1,5-2h) [92] wird aus Schweinedarmmukosa gewonnen und ist ein Gemisch aus Mukopolysacchariden unterschiedlicher Kettenlänge, das seine antikoagulatorische Wirkung überwiegend durch Potenzierung der Antithrombinwirkung gegenüber Thrombin und Faktor Xa entfaltet. UFH wird weitgehend unabhängig von der Leber- oder Nierenfunktion eliminiert. Die subkutane Gabe von UFH ist zur VTE-Prophylaxe wirksam und benötigt in den empfohlenen Standarddosierungen (vgl. Tab. 11) im klinischen Alltag („low-dose heparin“: 2 × 7.500 IU/Tag bzw. 2-3 × 5.000 IE /Tag) kein Monitoring hinsichtlich der antikoagulatorischen Wirkung. Ein Monitoring der UFH-Wirkung kann auch durch Nachweis der Anti-Xa-Aktivität erfolgen [93], wobei allerdings der optimale – anzustrebende – Bereich weder für Spitzen- noch für Tal-Spiegel anhand von klinischen Endpunkten bisher festgelegt werden konnte.

Die klinisch relevanteste Nebenwirkung von UFH ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (vgl. Kap. 9.2). Hypersensitivitätsreaktionen der Haut [94], [95], [96], antikoagulationsassoziierte Blutungen (vgl. Kap 9.1), Osteopenie bei längerer Applikation (vgl. Kap. 9.3), Transaminasenanstiege und Haarausfall sind weitere unerwünschte Wirkungen von UFH [97].

8.1.2 Niedermolekulare Heparine

Niedermolekulare Heparine (NMH; HWZ ca. 4-6 h) werden durch verschiedene Fragmentierungsverfahren aus UFH gewonnen. Aufgrund von Unterschieden in der Herstellung unterscheiden sich die einzelnen NMH hinsichtlich Zusammensetzung, Pharmakologie und Pharmakokinetik [98]. Neben den in Tabelle 10 aufgeführten NMH sind in Deutschland auch NMH-Biosimilare zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zugelassen. Wie UFH potenzieren auch NMH die Antithrombinwirkung, hemmen aber aufgrund der kürzeren Kettenlänge bevorzugt die Faktor-Xa-Aktivität. NMH haben einen präparatespezifisch unterschiedlichen Zulassungsstatus. Wegen ihrer pharmakologischen Eigenschaften, einer besseren Bioverfügbarkeit, längerer Halbwertszeiten, ihrer einfachen Anwendbarkeit (einmal tägliche Verabreichung) und eines geringeren Nebenwirkungsrisikos bieten NMH Vorteile gegenüber UFH. Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen NMH-Präparate wurden in zulassungsrelevanten Studien geprüft und stehen in pauschalierten, vereinzelt auch gewichtsadaptierten Dosierungen zur VTE-Prophylaxe für viele Patientenpopulationen zur Verfügung.

Ein Wechsel von einem NMH auf ein anderes – z. B. bei Wechsel der Patientenbetreuung – unter Berücksichtigung von VTE-Risiko-äquivalenter und zulassungskonformer Dosierung ist möglich. NMH, die bei guter Verträglichkeit ihre Wirksamkeit in Studien durch Reduktion der Thromboembolierate bei Patienten im Hochrisikobereich gezeigt haben, können auch bei mittlerem VTE-Risiko eingesetzt werden.

Ein Monitoring der NMH-Wirkung kann durch Nachweis der anti-Xa-Aktivität erfolgen, wobei allerdings bisher der optimale – anzustrebende – Bereich weder für Spitzen- noch für Tal-Spiegel anhand von klinischen Endpunkten festgelegt werden konnte. Dies gilt auch für die therapeutische Anwendung von NMH. Ein systematisches Review [99] auf Grundlage von 48 RCTs und Beobachtungsstudien zur NMH-Therapie findet aufgrund des hohen Biasrisikos der Studien sowie der schwachen bis fraglichen Korrelation von anti-Xa-Plasmaspiegeln sowohl mit Blutungs- als auch mit VTE-Ereignissen keine ausreichende Evidenz für die Bestimmung der anti-Xa-Spiegel bei therapeutischer NMH-Anwendung. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [100] von 6 Studien, (davon 5 mit NMH zur Prophylaxe) mit 1 617 Patienten (1 495 mit Prophylaxe) findet keinen Unterschied bei den Blutungskomplikationen, aber weniger VTE-Ereignisse (OR 0,44; 95% CI 0,29-0,68, $p = 0,0002$) in der Prophylaxe-Gruppe mit Monitoring der anti-Xa-Spiegel und Dosisanpassung, wobei dieser Effekt in der Subgruppenanalyse für Monitoring der Tal- nicht aber der Spitzenspiegel bestätigt werden konnte.

In Anbetracht der unterschiedlichen Pharmakologie der verschiedenen NMH und auch der fehlenden Festlegung zu Zielbereichen der anzustrebenden anti-Xa-Werte ist die Evidenz unzureichend, um ein generelles anti-Xa-Monitoring der VTE-Prophylaxe mit NMH zu empfehlen.

Dennoch können anti-Xa-Spiegelbestimmungen in bestimmten Situationen, z. B. bei schwerer Niereninsuffizienz [101], hilfreich sein, da aufgrund der überwiegend renalen Elimination von NMH bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ein Kumulationsrisiko besteht [102]. Dieses Risiko ist präparatespezifisch unterschiedlich ausgeprägt, bei Verwendung prophylaktischer Dosierungen nur gering, steigt aber mit höheren Dosierungen und bestimmten pharmakologischen Charakteristika, wie z.B. abnehmendem mittleren Molekulargewicht [103].

Die klinischen Studien zur VTE-Prophylaxe mit NMH in Europa wurden in aller Regel mit fixen, z. T. körpereigengewichtsabhängigen Dosierungen der NMH (i. d. R. 1 \times tgl.) durchgeführt. Dabei wurden unterschiedliche NMH-Präparationen und Dosierungen, auch einzelner NMH, eingesetzt. Dass die dabei in den individuellen Patienten erreichten (Spitzen- oder Tal-)Plasmaspiegel sehr unterschiedlich sind, wurde wiederholt nachgewiesen [104], [105], [106].

Direkte Vergleiche zwischen verschiedenen NMH oder auch verschiedener Dosierungen an aussagekräftigen Studienkollektiven liegen nur punktuell vor. So werden z. B. in systematischen Reviews – auch der Cochrane-Gruppe – regelhaft keine Differenzierungen bezüglich der verschiedenen NMH und ihren in den Studien verwendeten Dosen gemacht [107], [108]. Entsprechend sind auch internationale Leitlinienempfehlungen diesbezüglich vage [109]. Die Datenlage für verfügbare und zugelassene, niedrigere NMH-Dosierungen zur VTE-Prophylaxe ist nicht ausreichend, um eine explizite Leitlinienempfehlung zu ihrer Verwendung zu rechtfertigen.

Zahlreiche Studien und Metaanalysen belegen, dass NMH und UFH effektiv sind in der Verhinderung von Thrombosen (Evidenztabellen 3, 6, 10 - 12, 18, 19, 28, 34, 39, 41, 44, 48, 51, 52, 55, 61, 62, 66, 68, 69, 71, 72 - 74, 81 - 85; LL-Version 3.0). Im direkten Vergleich zwischen UFH und NMH wird in den vergleichenden Studien – bei meist geringer Fallzahl – Nichtunterlegenheit oder Überlegenheit von NMH bezüglich VTE-Ereignissen bei vergleichbaren Blutungsraten in beiden Studienarmen nachgewiesen (Evidenztabellen 4, 7, 13, 20, 29, 35, 45, 49, 53, 56, 63, 70, 83, 86; LL-Version 3.0).

Bei orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Eingriffen (vgl. Kap. 12.5f) verhindern NMH in sogenannter „Hochrisikodosierung“ (vgl. Tab. 11) Metaanalysen zufolge mehr Thromboseereignisse als UFH [110], [111]. Eine Reduktion der Mortalität aufgrund von verminderter Lungenembolierate zugunsten von NMH konnte bisher nicht belegt werden. Bei internistischen Patienten sind Hochrisikodosierungen von NMH und UFH als vergleichbar effektiv einzuordnen [112], [113], allerdings ist die Datenlage für NMH (Certoparin 3000 IE, Dalteparin 5000 IE, Enoxaparin 40 mg) überzeugender (vgl. Kap. 13.1). Die Rate an Blutungskomplikationen variiert zwischen den einzelnen Studienpopulationen, ist aber in etwa vergleichbar.

Die Risiken für die Entwicklung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) bzw. HIT-assoziiierter VTE-Ereignisse sind unter NMH signifikant niedriger als unter UFH [114] (vgl. Kap. 9.2). Auch

allergische Hautreaktionen (meist als Typ-4- bzw. Spättypallergie an den Injektionsstellen) sind unter NMH vermutlich seltener [94]; sie treten in etwa 7,5 % der Fälle unter NMH auf und sind häufiger bei Heparin-Anwendung > 9 Tage (OR 5,9), einem Body-Mass-Index > 25 kg/m² (OR 4,6) und bei Frauen (OR 3,0) [95]. Bei Frauen, die schwangerschaftsbegleitend über mehrere Monate NMH subkutan applizieren, wird eine Inzidenz von bis zu 20 % berichtet [96]. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Hämatome, Blutungen, Anämie, Transaminasenanstieg und Haarausfall.

Die Evidenz zugunsten NMH – in Bezug auf die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsrisiko im Vergleich zu UFH – ist nach Meinung der Leitliniengruppe überzeugend; die vorbestehende starke Empfehlung wurde mit starkem Konsens inhaltlich bestätigt.

8.2 Pentasaccharid – Fondaparinux

Fondaparinux (HWZ 17–21 h) ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, das antithrombinvermittelt spezifisch Faktor Xa hemmt. In klinischen Studien zur venösen Thromboembolieprophylaxe (orthopädische Hochrisikochirurgie, große abdominelle Chirurgie, Innere Medizin) hat sich Fondaparinux in einmal täglicher Dosierung von 2,5 mg s.c. als antithrombotisch sehr wirksam und verträglich erwiesen. Wegen der fast ausschließlich renalen Elimination besteht bei eingeschränkter Nierenfunktion Kumulationsgefahr. Liegt die Kreatinin-Clearance im Bereich 20–50 ml/min, soll die VTE-Prophylaxe-Dosis auf 1,5 mg tgl. s.c. reduziert werden. Unter einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min ist Fondaparinux kontraindiziert.

Ein Monitoring von Fondaparinux kann durch Nachweis der Anti-Xa-Aktivität erfolgen, wobei allerdings bisher der optimale – anzustrebende – Bereich weder für Spitzenspiegel noch für Talspiegel festgelegt werden konnte.

Zum Vergleich von Fondaparinux mit NMH zur VTE-Prophylaxe liegen eine Reihe von Studien vor (Evidenztabellen 14, 22, 25, 31, 57, 79; LL-Version 3.0). Eine Metaanalyse [115], die orthopädische bzw. unfallchirurgische Patientenkollektive betrachtet, errechnet für Fondaparinux verglichen mit NMH eine signifikante Risikoreduktion für thromboembolische Komplikationen (RR 0,52, 95 % CI 0,44–0,60). Parallel zeigte sich eine Erhöhung der Blutungskomplikationen (RR 1,49; 95%-KI 1,16–1,92). Wird die Prophylaxe mit Fondaparinux zulassungskonform frühestens 6 Stunden nach dem Ende der Operation begonnen, treten Blutungen bei erhaltener Wirksamkeit nicht vermehrt auf [116]. In einem Cochrane-Review [117] von 25 Studien mit 21 004 chirurgischen und internistischen Patienten wurde für die VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux im Vergleich zu Placebo signifikant weniger VTE (RR 0,24; 95% CI 0,15–0,38), symptomatische VTE (RR 0,15; 95% CI 0,06–0,36), TTV (RR 0,25; 95% CI 0,15–0,40), proximale TTV (RR 0,12; 95% CI 0,04–0,39) und LE (RR 0,16; 95% CI 0,04–0,62) berichtet. Im Vergleich zu NMH war die Rate an VTE (RR 0,55; 95% CI 0,42–0,73), an TTV (RR 0,54; 95% CI 0,40–0,71) signifikant und für proximale TTV (RR 0,58; 95% CI 0,33–1,02) numerisch vermindert. Für symptomatische VTE und LE fand sich kein Unterschied. Fondaparinux erhöht die Rate an schweren Blutungen im Vergleich zu Placebo (RR 2,6; 95% CI 1,48–4,44) und auch NMH (RR 1,38; 95% CI 1,09–1,75). Die Mortalität wurde durch Fondaparinux nicht verändert. Die Autoren werten die Sicherheit der Metaanalysenergebnisse überwiegend als moderat. In einer Netzwerk-Metaanalyse [118] die 23 Studien und 21 312 Datensätze von Patienten mit Verletzungen der unteren Extremitäten einbezog, erwiesen sich Fondaparinux und Enoxaparin als ähnlich effektiv, was die Verhinderung von VTE-Ereignissen betrifft, ohne dass sich ein höheres Blutungsrisiko als unter Placebo ergab.

Allergische Hautreaktionen treten unter Fondaparinux sehr selten auf (ca. 0,4 %) [119]. Fondaparinux bindet nicht an Plättchenfaktor-4 und zeigt daher auch keine Kreuzreaktion mit Seren von Patienten mit HIT. Es kann daher bei Patienten mit einer HIT in der Vorgeschichte angewendet werden [120], [121], [122]. Prospektive Studiendaten hierzu und eine explizite Zulassung in Deutschland für diese Indikation fehlen.

Bei Einordnung der vorhandenen Evidenz für die VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux und in Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinienempfehlungen [123] hat die Leitliniengruppe die vorbestehende starke Empfehlung der LL-Version 3.0 bezüglich der zu bevorzugenden Verwendung von NMH gegenüber UFH um Fondaparinux erweitert.

8.3 Heparinoide – Danaparoid

Danaparoid (HWZ 25 h) ist ein Gemisch von Heparinoiden, das aus Schweinedarmmukosa gewonnen wird, antithrombinvermittelt Faktor Xa hemmt und dadurch antikoagulatorisch wirksam ist [124]. Aufgrund der langen HWZ und der fast ausschließlich renalen Elimination besteht bei Niereninsuffizienz Kumulationsgefahr. Ein Monitoring durch Nachweis der Anti-Xa-Aktivität ist möglich, z. B. bei schwerer Niereninsuffizienz.

Einige ältere RCTs hatten Danaparoid vor allem in der Traumatologie und bei Patienten nach Schlaganfall an kleinen Patientenkollektiven untersucht (Evidenztabellen 14, 23, 64; LL-Version 3.0). Ein Cochrane-Review [125], [126] von 7 Studien mit 2 585 Patienten nach ischämischem Schlaganfall findet, bei moderatem Bias-Risiko und niedriger Evidenzsicherheit im Vergleich zu UFH für NMH oder Danaparoid signifikant verminderte TTV-Ereignisraten (OR 0,55; 95% CI 0,44-0,70). Insgesamt zeigt sich für Danaparoid eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, die sich nicht wesentlich von NMH unterscheidet. Eine Zulassung in Deutschland (11/2025) besteht nur für Prophylaxe und Therapie von VTE in Situationen, in denen Heparine nicht angewendet werden können, z. B. bei Patienten mit akuter HIT, HIT in der Vorgeschichte [122] (vgl. Kap. 9.2) oder allergischen Hautreaktionen unter Heparintherapie. Eine Kreuzreaktivität mit HIT-Antikörpern, die gegen Heparin-Plättchen-Faktor-4 gerichtet sind, ist möglich.

8.4 Direkte orale Faktor Xa-Inhibitoren (DXI)

Neuere systematische Reviews und Metaanalysen [127], [128] bestätigen die überlegene Wirksamkeit der DXI im Vergleich zu NMH bei elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz (vgl. Kap. 12). Die medikamentöse Prophylaxe wird in der Regel 6 bis 10 Stunden postoperativ begonnen, nachdem die Hämostase eingesetzt hat, und indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt.

Für DXI sind bisher – neben einer Antikoagulation-assoziierten Blutungsneigung (vgl. Kap. 9.1) – keine Medikamenten-spezifischen Nebenwirkungen beschrieben. Bei der Anwendung sind die substanzspezifischen Interaktionsrisiken [129] am P-Glykoprotein-Transporter und Cytochrom P-System zu beachten. Die klinische Bedeutung dieser Drug-Drug-Interaktionen ist unzureichend geklärt. Bei Verdacht kann im Einzelfall die Bestimmung von (Tal-)Plasmaspiegeln hilfreich sein. Aufgrund des pathophysiologisch sehr differenten Wirkmechanismus im Vergleich zu Heparinen ist der Einsatz von DXI bei Patienten mit HIT in Betracht zu ziehen [130], [131], doch liegen dazu nur sehr limitierte Erfahrungsberichte [132] und keine spezifische Zulassung vor.

Apixaban

Apixaban (HWZ 10-15 h), ist ein oral zu verabreichender direkter Faktor-Xa-Inhibitor (DXI), der seine Wirksamkeit ohne Kofaktoren entfaltet [133]. Die Substanz wird sowohl hepatisch (\approx 73%) als auch renal (\approx 27%) eliminiert, woraus sich ein Kumulationsrisiko bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder bei mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ableiten lässt. Apixaban sollte bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 29 ml/min nur mit Vorsicht angewendet werden; unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min ist die Anwendung nicht empfohlen. Die Substanz ist zugelassen zur VTE-Prophylaxe bei Erwachsenen nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen. Bei Applikation von 2 x 2,5 mg Apixaban pro Tag zeigte sich in den europäischen Zulassungsstudien (ADVANCE 2 und ADVANCE 3) bei elektiver Knie- und Hüftgelenkendoprothetik im Vergleich zu Enoxaparin (1x 40mg tgl.) bezüglich des kombinierten primären Studienendpunktes aus proximaler TTV, LE und VTE-bedingter Mortalität eine signifikante Überlegenheit mit einer Risikodifferenz von -0,8 % (95%-CI -1,2 -0,3) bei vergleichbarer Rate an Blutungen (Risikodifferenz -0,02; 95%-CI -0,4-0,4) [134]. In diesen Studien wurde Apixaban 12-24 Stunden postoperativ und nach eingesetzter Hämostase begonnen und indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt.

Apixaban ist zur VTE-Prophylaxe auch in anderen klinischen Situationen (z.B. zur Primärprophylaxe bei Tumorpatienten mit erhöhtem VTE-Risiko) wirksam, aber in Deutschland (Stand 11/2025) dazu nicht explizit zugelassen.

Rivaroxaban

Rivaroxaban (HWZ 5-9 h bei jüngeren Menschen, 11-13 h bei älteren Menschen) ist ein oral zu verabreichender DXI, der seine Wirksamkeit ohne Kofaktoren entfaltet [135]. Die Substanz wird sowohl hepatisch ($\approx 65\%$) als auch renal ($\approx 35\%$) eliminiert, woraus sich ein Kumulationsrisiko bei stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ableiten lässt. Rivaroxaban sollte bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden, unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min ist die Anwendung nicht empfohlen. Die Substanz ist zugelassen zur VTE-Prophylaxe bei Erwachsenen nach elektiver Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen. Bei täglicher Einmalgabe von 10 mg zeigte sich in allen Zulassungsstudien bei elektiver Knie- und Hüftgelenkendoprothetik (RECORD 1-4) im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich des primären Studienendpunktes (Gesamt-VTE-Rate) eine signifikante Überlegenheit von Rivaroxaban bei vergleichbarer Rate an Blutungen. Eine gepoolte Analyse dieser vier RCTs zeigte für den primären Wirksamkeitsendpunkt aus symptomatischer VTE und Gesamt mortalität nach zwei Wochen eine Ereignisreduktion unter Rivaroxaban verglichen mit Enoxaparin ($0,5\%$ vs. $1,0\%$; OR $0,48$; 95% CI $0,30-0,76$) bzw. am Ende der Medikationsperiode eine Hazard Ratio von $0,42$ (95% CI $0,29-0,63$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Rate von schweren Blutungskomplikationen ($0,3\%$ vs. $0,2\%$; OR $1,62$; 95% CI $0,77-3,53$) und von schweren und nicht-schweren klinisch relevanten Blutungen ($2,8\%$ vs. $2,5\%$; OR $1,17$; 95% CI $0,93-1,46$) [136].

Rivaroxaban ist zur VTE-Prophylaxe auch in anderen klinischen Situationen (z. B. zur Primärprophylaxe bei Tumorpatienten mit erhöhtem VTE-Risiko) wirksam, aber in Deutschland (Stand 11/2025) dazu nicht explizit zugelassen. Rivaroxaban ist auch als Generikum verfügbar.

8.5 Direkte orale Thrombininhibitoren (DTI)

Dabigatran

Dabigatran (HWZ 13-18 h) ist ein direkter oraler Thrombin-Inhibitor (DTI), der aus dem Prodrug Dabigatranetexilat nach oraler Einnahme entsteht [137]. Die Elimination erfolgt überwiegend renal ($\approx 80\%$), sodass bei mittelgradiger (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) Kumulationsgefahr besteht. Die Substanz ist zugelassen zur VTE-Primärprävention bei Erwachsenen nach elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz, beginnend 1 bis 4 Stunden postoperativ mit einmal 110 bzw. 75 mg. Die empfohlene Dosis ab dem ersten postoperativen Tag beträgt 220 mg, bei Patienten über 75 Jahren oder mit mittelgradig eingeschränkter Niereninsuffizienz 150 mg täglich. Unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert. In zwei europäischen Zulassungsstudien (RE-MODEL, RE-NOVATE) zeigte sich bei elektiver Knie- und Hüftgelenkendoprothetik im Vergleich zu Enoxaparin 1 x 40 mg täglich eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit [138]. Die Metaanalyse von drei Studien zeigte bezüglich des kombinierten primären Studienendpunktes von VTE und Mortalität eine mit Enoxaparin vergleichbare Wirksamkeit (Risikodifferenz $-0,2\%$; 95% CI $-1,3\% - -0,9\%$ bei 220 mg bzw. $0,5\%$; 95% CI $-0,6\% - 1,6\%$ bei 150 mg) und Sicherheit (schwere Blutungen: Risikodifferenz $-0,2\%$; 95% CI $-0,8\% - -0,5\%$ bei 220 mg bzw. $-0,4\%$; 95% CI $-1,0\% - -0,2\%$ bei 150 mg) [139].

Für Dabigatran ist bisher – neben einer Antikoagulation-assoziierten Blutungsneigung (vgl. Kap. 9.1) – keine medikamentenspezifische Nebenwirkung beschrieben. Bei der Anwendung ist das Interaktionsrisiko [129] des verabreichten Prodrugs (Dabigatran-Etexilat) am P-Glykoprotein-Transporter zu beachten. Die klinische Bedeutung dieser Drug-Drug-Interaktion ist unzureichend geklärt. Bei Verdacht kann im Einzelfall die Bestimmung von (Tal-)Plasmaspiegeln hilfreich sein. Aufgrund des pathophysiologisch sehr differenten Wirkmechanismus im Vergleich zu Heparinen ist der Einsatz von Dabigatran als Thrombininhibitor bei Patienten mit HIT in Betracht zu ziehen [131], doch liegen dazu nur limitierte Erfahrungsberichte [130], [132] und keine spezifische Zulassung vor.

8.6 Acetylsalicylsäure (ASS)

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (96%)
Empfehlungsgrad 0 	Acetylsalicylsäure (ASS) kann postoperativ bei orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen im Bereich der unteren Extremität zur VTE-Prophylaxe angewendet werden.		
Level of Evidence moderat			

Acetylsalicylsäure (ASS) greift in die Prostaglandinsynthese ein und führt bereits in niedriger Dosierung (30-100 mg/Tag) über eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase-1 zu einer andauernden Suppression der thrombozytären Thromboxan-A2-Synthese [141]. ASS verhindert effektiv arterielle Thrombosen in der Primär- und Sekundärprävention. Aber auch zur postoperativen VTE-Prophylaxe in der orthopädisch / unfallchirurgischen Chirurgie wird ASS seit Längerem eingesetzt (vgl. Kap. 12), vorzugsweise nach Hüft- und Kniegelenkersatz [142] sowie Frakturen der unteren Extremität [143]. Im Vergleich zu Placebo kann die Rate an symptomatischen VTE um etwa 36 % gesenkt werden [144]. Dabei kamen in den verschiedenen Studien unterschiedliche tägliche ASS-Dosen – von 80 bis 325 mg – zur Anwendung [145].

Eine Metaanalyse mit systematischem Review [146] von 13 RCTs mit 6 060 Patienten nach Knie- und Hüftarthroplastie berichtet für ASS im Vergleich zu Antikoagulanzien ähnliche, nicht statistisch differente Raten an VTE (RR 1,12; 95% CI 0,78-1,62), TVT (RR 1,04; 95% CI 0,72-1,51) und LE (RR 1,01; 95% CI 0,68-1,48). Eine Metaanalyse [145] von 21 nicht-randomisierten Studien fand im Vergleich zu Antikoagulanzien (n = 847 097) keinen Nachteil für die VTE-Prophylaxe mit ASS (n=159 827) bei Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen; die Subgruppe der Patienten mit Hüftgelenkersatz zeigte unter ASS mehr (RR: 1,50, 95% CI: 1,35-1,61), die der Patienten mit Kniegelenkersatz weniger (RR 0,80, 95% CI: 0,75-0,85) VTE; insgesamt und für beide Subgruppen fand sich kein Unterschied bezüglich schwerer und nicht schwerer Blutungen.

In dem kürzlich publizierten RCT mit 9 711 Patienten (CRISTAL) [147], in dem ASS 100 mg täglich mit Enoxaparin 1 x 40 mg täglich s.c. nach Hüft- oder Kniegelenkersatz verglichen wurde, traten bei vergleichbaren Blutungskomplikationen mehr VTE-Ereignisse unter ASS auf (3,45 vs. 1,84 %), sodass die Nichtunterlegenheit gegenüber Enoxaparin (primäres Studienziel) nicht bestätigt werden konnte, vielmehr war Enoxaparin signifikant überlegen (p=0,007). Auch eine isolierte Auswertung von Patienten nach Kniegelenkersatz ergab für ASS eine höhere Rate an VTE-Ereignissen als unter Enoxaparin (RR 1,46; 95%-KI 1,16-1,84) ohne differentielles Blutungsrisiko [148].

Bei der verlängerten VTE-Prophylaxe nach Hüftersatzoperationen kommt ein RCT [149] mit 778 Patienten zu dem Ergebnis, dass nach 5-10 tägiger VTE-Prophylaxe mit NMH (Dalteparin), ASS genauso effektiv wie Dalteparin-Fortführung ist (VTE: 0,3 vs. 1,3%), wobei die klinisch relevanten Blutungen numerisch unter ASS niedriger waren (0,5 vs. 1,3%). Ein weiterer multizentrischer RCT [150] mit 3 424 Patienten nach Hüft- oder Knieersatzoperation belegt die Nichtunterlegenheit von ASS nach 5-tägiger Rivaroxabangabe gegenüber Rivaroxabanfortführung (VTE-Rate 0,64 vs. 0,70) bei nicht signifikanter Zunahme von Blutungen (schwere Blutungen 0,47 vs. 0,29%; CRNMB 1,29 vs. 0,99%).

Eine aktuelle Metaanalyse [140] von 8 RCT mit 23 540 Patienten nach orthopädischen Operationen ermittelt für ASS im Vergleich zu NMH ein höheres Risiko für TVT (RR 1,56, 95% CI 1,30-1,86) bei vergleichbaren Risiken für VTE (RR 1,51, 95% CI 0,89-2,57), LE (RR 1,18; 95% CI 0,64-2,15), schwere Blutungen (RR 0,96, 95% CI 0,88-1,04) oder Medikationsadherenz (RR 1,04; 95% CI 0,94-1,14) und Mortalität (RR 1,07; 95% CI 0,89-1,29).

Bezüglich der ggf. zu wählenden ASS-Dosierung zur VTE-Prophylaxe kommt ein aktueller systemischer Review mit Metaanalyse [151] mit 14 eingeschlossenen Studien (43 518 vs. 62 645 Patienten) zu dem Ergebnis, dass die TVT- und LE-Ereignisraten unter 650 mg ASS tgl. im Vergleich zu 162 mg ASS tgl. mit OR 1,37 (95% CI 0,93-2,02) bzw. 1,86 (95% CI 0,73-4,72) vergleichbar sind, die Endpunkt kombination aus TVT und LE ergibt ein überlegenes Ergebnis (OR 1,53; 95% CI 1,17-2,00) für die niedrigere ASS-Dosierung, die auch insgesamt weniger Nebenwirkungen – aber vergleichbare gastrointestinale Blutungen – macht. Vergleichende Untersuchungen unter Einschluss, der in Deutschland meistverwendeten ASS-Dosierung von 1x 100 mg liegen nicht vor, die oben dargestellte CRISTAL-Studie [152] setzte 100 mg ASS tgl. ein.

Unter Berücksichtigung der hohen Bias-Risiken der Metaanalysen mit widersprüchlichen Ergebnissen zu Wirksamkeit und Sicherheit, dem Mangel an großen RCTs und der moderaten Sicherheit der Ergebnisse des großen CRISTAL-RCT bei Randomisation der Zentren und nicht der Patienten hat die Leitliniengruppe die Evidenz als ausreichend für die Aufnahme einer neu formulierten offenen Empfehlung von ASS zur VTE-Prophylaxe erachtet.

9 Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen der medikamentösen VTE-Prophylaxe

9.1 Blutungskomplikationen bei medikamentöser VTE-Prophylaxe

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Vor dem Einsatz von Antithrombotika zur VTE-Prophylaxe soll das eingeschränkte und patientenspezifische Blutungsrisiko bedacht werden.		
9.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei Auswahl und Anwendung der Medikamente zur VTE-Prophylaxe sollen die Nieren- und Leberfunktion berücksichtigt werden.		

Auch bei der sachgerechten Anwendung von Antithrombotika (Antikoagulanzien oder Thrombozytenfunktionshemmer) zur VTE-Prophylaxe ist postoperativ und bei präoperativem Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe auch intraoperativ mit einem vermehrten Auftreten meist leichter, selten aber auch schwererer Blutungskomplikationen zu rechnen (vgl. auch Kap. 8) [\[153\]](#), [\[5\]](#), [\[6\]](#), [\[37\]](#), [\[60\]](#), [\[140\]](#).

Bei anamnestischer Blutungsneigung oder absehbar erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. bei schwerer Thrombozytopenie oder -pathie) kann die medikamentöse VTE-Prophylaxe kontraindiziert sein. Instrumente (RAMs) zur Evaluation des Blutungsrisikos wurden vorgeschlagen und zum Teil extern validiert [\[154\]](#), [\[155\]](#), [\[156\]](#). Sie können im klinischen Alltag hilfreich sein.

Im Vergleich zu Placebo wird das Blutungsrisiko durch die Anwendung von Antikoagulanzien zur VTE-Prophylaxe gering oder nicht verändert. Eine Network-Metaanalyse [\[157\]](#), die 125 Untersuchungen mit 225 414 Patienten mit unterschiedlichen Prophylaxeindikationen auswertete, findet für Placebo ein „Basisrisiko“ für schwere Blutungen von 0,9 %. Für UFH (OR 2,0; 95% CI 1,2-3,3) und DOAKs (OR 1,8; 95% CI 1,2-2,6) wird ein signifikant erhöhtes Risiko schwerer Blutungen berichtet. Bezüglich klinisch relevanter, nicht-schwerer Blutungen (CRNMB) findet sich keine Risikozunahme durch die medikamentöse VTE-Prophylaxe im Vergleich zu Placebo. In dieser Analyse dominieren mit 65,9 % Studien zur Prophylaxe bei Hüft- und Knieersatz. Eine Subgruppenanalyse der verschiedenen Krankheitsbilder erfolgte nicht. Ein Cochrane-Review bei Kniearthroskopie [\[158\]](#) zeigt keine signifikante Risikoerhöhung für NMH im Vergleich zu Placebo (n= 1 451; RR 0,98; 95% CI 0,06-15,72); bei sehr wenigen Blutungsereignissen. Ein ähnliches Ergebnis mit schweren Blutungen bei 0,3 % der 750 Patienten zeigt sich im Cochrane-Review zum Einsatz von NMH zur VTE-Prophylaxe bei Immobilisation der unteren Extremität [\[159\]](#). In einer Metaanalyse der medikamentösen VTE-Prophylaxe nach neurochirurgischen Eingriffen (9 Studien, 1232 Patienten) fand sich kein signifikant erhöhtes Risiko für alle Blutungsformen im Vergleich UFH/NMH mit Placebo [\[160\]](#). Die Metaanalyse der älteren RCTs zur medikamentösen VTE-Prophylaxe mit Heparinen oder Fondaparinux im Vergleich zu Placebo bei akut erkrankten stationären internistischen Patienten [\[161\]](#) findet bei signifikantem Wirksamkeitsnachweis eine statistisch nicht signifikante Zunahme von schweren Blutungen von 0,4 auf 0,6 % (RR: 1,39; 95% CI 0,77-2,51).

Beim Vergleich der verschiedenen zur Prophylaxe eingesetzten Antikoagulanzien zeigt die League-Tabelle der bereits im letzten Abschnitt erwähnten Network-Metaanalyse [\[157\]](#), dass Vitamin-K-

Antagonisten gegenüber den anderen Medikamenten die geringste Rate an schweren Blutungen haben, aber auch die geringste prophylaktische Wirkung. Bei überwiegend unsicherer Evidenz sind die Vergleiche aber nur eingeschränkt relevant. Bedeutsamer erscheint, die geringere Rate schwerer Blutungen von NMH im Vergleich mit DOAKs (OR: 0,73, 95% CI 0,57-0,93) und UFH (OR: 0,66, 95% CI 0,44-0,96). Ein systematischer Review der Cochrane-Gruppe aus 2025 mit 44 371 Patienten, die wegen Hüftfraktur, Hüft- oder Kniegelenkersatz operiert wurden, findet hingegen keine signifikanten Unterschiede im Blutungsrisiko (RR 1,05; 95% CI 0,86-1,30) bei primärer VTE-Prophylaxe mit NMH oder DXI [162]. Ein vergleichbares Ergebnis zeigt ein systematischer Review mit Vergleich von Rivaroxaban und Enoxaparin bei 9057 Patienten nach Hüft-TEP (schwere Blutungen: RR 1,18; 95% CI 0,77-1,80; alle Blutungen: RR 1,12; 95% CI 0,93-1,34) [163]. In einem älteren Review zur Risiko-Nutzen-Analyse bei einem vergleichbaren orthopädischen Patientengut [164] war das Ergebnis von der Lokalisation schwerer Blutungen abhängig. Bei Einschluss größerer nicht Reoperations-bedürftiger Blutungen im OP-Gebiet zeigte die Enoxaparin-Gruppe weniger, bei Ausschluss dieser Komplikation die Rivaroxaban-Gruppe weniger schwere Blutungen.

Bei Blutungen unter medikamentöser VTE-Prophylaxe müssen die unterschiedlichen, möglichen Ursachen differentialdiagnostisch abgeklärt werden [165]. Im Kontext mit einer medikamentösen VTE-Prophylaxe betrifft dies insbesondere fehlerhafte Medikamentendosierung, Arzneimittelkumulation bei Nieren- oder Leberinsuffizienz und Medikamenteninteraktionen (vgl. Kap 8).

Die Intensität der aktuellen Wirkung von Antikoagulanzien kann durch funktionelle Teste oder Medikamentenspiegelbestimmungen laboranalytisch erfasst werden. Für die verschiedenen Medikamente stehen geeignete Testsysteme zur Verfügung (Tabelle 12). Die Testergebnisse hängen neben der verwendeten Medikamentendosis, dem Abstand vom Applikationszeitpunkt auch von den verwendeten Testsystemen und der aktuellen Organfunktion und Hämostasesituation des Patienten ab.

Die antithrombotische Wirkung von ASS kann durch allgemein verfügbare Testsysteme nicht sicher nachgewiesen und zuverlässig quantifiziert werden [166], [167]. Die ASS-bedingte Thrombozytenfunktionsstörung besteht nach Absetzen für Tage fort.

Bei Blutungskomplikationen unter Gabe von Antithrombotika zur Prophylaxe ist, neben lokalen Maßnahmen zur Blutstillung – bis hin zur Wiedereröffnung des Operationsbereiches – und einer der Labor- und Kreislaufsituation angepassten Volumen- und Transfusionstherapie zunächst die Medikation zu reduzieren, zu pausieren oder ganz abzusetzen. Bei Antikoagulanzien ist eine Laborkontrolle des Plasmaspiegels und dann über den Zeitpunkt der Fortsetzung, Reduzierung der Dosis oder Absetzen zu entscheiden. Aufgrund der kurzen Halbwertzeit der meisten Antikoagulanzien und ihrer regelhaft geringen Dosierung ist bei Patienten mit schwerer Antikoagulations-assozierter Blutung nur sehr selten eine laborwertkontrollierte spezifische Antagonisierung (Tabelle 12) in Erwägung zu ziehen [168], [169]: für UFH oder NMH mit Protamin, für Vitamin-K-Antagonisten PPSB (oder mit verzögert wirkendem Vitamin K), für DXI mit Andexanet alfa und für Dabigatran mit Idarucizumab. Für Danaparoid, Fondaparinux, sowie für Argatroban gibt es keine zugelassenen (11/2025) spezifischen Antagonisten. Bei NMH und Fondaparinux kann Andexanet alfa erfolgreich sein. Bei lebensbedrohlicher Antikoagulanzien-induzierter Blutung kann die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa erwogen werden. Die kurze Halbwertszeit von Faktor VIIa sollte hierbei beachtet werden.

Beim Einsatz von NMH, Danaparoid, Fondaparinux, Rivaroxaban, Apixaban sowie Dabigatranetexilat ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die Kumulationsgefahr mit erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen zu bedenken [170]. Die meisten NMH, Dabigatranetexilat und Apixaban sind in Deutschland bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, Fondaparinux bei unter 20 ml/min und Rivaroxaban bei unter 15 ml/min kontraindiziert. Besteht kein Verdacht auf HIT, wird in dieser Situation alternativ der Einsatz von UFH empfohlen und bei klinischem Verdacht auf HIT Argatroban (vgl. Kap. 9.2).

Tabelle12 12: Laborwerte zu Nachweis und Quantifizierung der Wirkung von Antikoagulanzien, Halbwertzeiten und spezifische Antagonisierungsmöglichkeiten – modifziert nach (Bekka und Liakoni 2025 [169]).

	Thrombinzeit	Quick / TPZ	aPTT	Anti-Faktor Xa-Aktivität*	HWZ (h)	Antagonisierungsoption
Apixaban	-	-	(+)	++	12	Andexanet alfa
Argatroban	+++	+	+		1	-
Dabigatran	+++	+	(+)	-	13	Idarucizumab
Danaparoid	-	-	(-)	+++	25	-
Fondaparinux	-	-	-	+++	17	(Andexanet alfa)
NMH	-	-	-	+++	5	Protamin (Andexanet alfa)
Rivaroxaban	-	-	(+)	+++	10	Andexanet alfa
UFH	+	-	++	++	2	Protamin
VKA [Warfarin] [Phenprocoumon]	+	+++ INR!	++	-	~ 40 ~ 150	PPSB

* Es wird eine medikamentenspezifische Kalibrierung des Testsystems empfohlen. Die Halbwertzeiten (HWZ) variieren individuell in Abhängigkeit von Organfunktionen, Resorption bei Subkutangabe, u.a. aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; TPZ = Thromboplastinzeit; INR = International Normalized Ratio; PPSB = Prothrombinkomplexkonzentrat; () = fehlende Zulassung (10/2025).

Bei Patienten mit relevanter Leberfunktionseinschränkung (Child B und C) besteht eine mit dem Ausmaß der Leberfunktionsstörung zunehmende Hämostasestörung mit erhöhtem Blutungsrisiko, welches durch eine medikamentöse VTE-Prophylaxe verstärkt werden kann. Zudem werden einzelne Antikoagulanzien, wie die DXI [171] und Argatroban [172] in substanzspezifischem Umfang hepatisch abgebaut, sodass auch hier ein Kumulationsrisiko auftreten kann (vgl. Kap. 8).

ASS unterscheidet sich von den Antikoagulanzien sowohl hinsichtlich der Schwierigkeiten des Labormonitoring als auch aufgrund seiner für Tage anhaltenden Hemmwirkung auf die Thrombozytenfunktion nach Absetzen. Zur Verbesserung der Hämostase nach ASS kann Desmopressin [173], in sehr seltenen Fällen auch die Transfusion von autologen Thrombozyten [174] notwendig sein.

9.2 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (95%)
EK	Vor Heparinanwendung soll das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) bedacht und dieses eingeschätzt werden.		

9.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (95%)
EK	Vor Heparinanwendung sollte eine Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgen, insbesondere bei unfraktioniertem Heparin (UFH) und längerer Anwendung.		
9.5	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (97%)
EK	Bei Patienten mit hohem HIT-Risiko (z.B. bei UFH-Anwendung) sollen bis zum 14. Tag regelmäßige (2-3 x pro Woche) Kontrollen der Thrombozytenzahl erfolgen.		
9.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei Patienten mit moderatem HIT-Risiko sollten bis zum 14. Tag der Heparinanwendung Kontrollen der Thrombozytenzahl erfolgen.		
9.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei einem Thrombozytenabfall unter Heparinanwendung sollte der 4T-Score zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit einer HIT eingesetzt werden. Bei hoher oder mittlerer Wahrscheinlichkeit sollte umgehend Heparin abgesetzt und eine Labordiagnostik veranlasst werden. Bei hoher HIT-Wahrscheinlichkeit sollte auf ein alternatives Antikoagulans umgestellt werden.		

Die schwerwiegendste und potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Heparinanwendung ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT).

Hierbei handelt es sich um eine immunologisch vermittelte Form der Thrombozytopenie, die in der Mehrzahl der Fälle über die Bildung von IgG-Antikörpern gegen Komplexe aus Heparin und Plättchenfaktor-4 angestoßen wird [175]. Folge ist eine massive Thrombozytenaktivierung mit dem Resultat einer Hyperkoagulabilität. Die HIT manifestiert sich in 30-50 % der Fälle mit venösen und/oder arteriellen Thromboembolien. Unerkannt und unbehandelt liegt die tägliche Rate für Thromboembolie, Amputation oder Tod bei 5-10 %. Thrombosen können auch die Mikrozirkulation betreffen und in Form von Hautnekrosen oder entzündlichen Reaktionen an den Heparineinstichstellen in Erscheinung treten [121], [176], [177], [175], [178].

Die Inzidenz einer HIT ist für verschiedene Patientenkollektive unterschiedlich und variiert zwischen < 0,1 bis 7 % in Abhängigkeit vom verwendeten Heparin (UFH vs. NMH), der Dauer der Exposition und der Patientenpopulation (Tab. 13) [121].

Bei Patienten mit großen chirurgischen und/oder orthopädischen Eingriffen muss unter UFH in ca. 10 % der Fälle mit dem Auftreten von Heparin-Plättchenfaktor-4-Antikörpern, in bis zu 3 % mit einer HIT sowie seltener zusätzlich mit dem Auftreten von arteriellen und/oder venösen Thromboembolien gerechnet werden. Hoch ist das HIT-Risiko auch bei herzchirurgischen Patienten, die unter Einsatz der Herzlungenmaschine operiert werden, und solchen, bei denen eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) Anwendung findet [179].

Unter UFH ist eine HIT etwa 10-mal häufiger als unter NMH. [176], [177], [180]. Eine Cochrane-Analyse [114] von 3 Studien mit 1 398 postoperativen Patienten findet ein signifikant niedrigeres HIT-Risiko

unter NMH (0,44%) als unter UFH (2,23 %; RR 0,23; 95% CI 0,07-0,73). HIT-assozierte VTE waren unter NMH seltener (0,29 vs 1,67%; RR 0,22; 95% CI 0,06-0,84); Ein Patient unter UFH mit HIT erlitt eine arterielle Thrombose.

Typischerweise fällt die Thrombozytenzahl bei Auftreten einer HIT nach Erstanwendung von Heparin zwischen Tag 5 und 14 (selten bis Tag 21) um >50 % des höchsten Wertes nach Beginn der Heparintherapie. Meist werden minimale Thrombozytenwerte von 40-80/nl erreicht. Bei vorausgegangener Heparinexposition in den letzten Wochen bis Monaten kann es aufgrund präformierter Antikörper auch zu einem frühzeitigeren Thrombozytenabfall kommen.

Für internistische und gynäkologische Patienten wird das Risiko für die Entwicklung einer HIT unter einer NMH-Therapie als gering angesehen (< 0,1%), sodass regelmäßige Thrombozytenkontrollen nicht generell empfohlen werden [179], [121]. Für Patienten mit einem hohen HIT-Risiko (>1%; i.e., Patienten mit UFH-Therapie bzw. herzchirurgischen Eingriffen) sollen weiterhin Thrombozytenkontrollen in 2- bis 3-tägigen Abständen erfolgen, üblicherweise beginnend an Tag 5.

Eine HIT soll als Differenzialdiagnose immer erwogen werden, wenn:

- unter Heparinbehandlung ein Abfall der Thrombozytenzahl um > 50 % auftritt
- venöse oder arterielle Thrombosen und/oder Embolien unter Heparingabe entstehen
- eine Thrombenbildung in Hämofiltrationskreisläufen und extrakorporalen Lebenserhaltungssystemen beobachtet wird
- Hautnekrosen an den Heparininjektionsstellen auftreten

Bei Patienten mit Verdacht auf eine HIT sollte die Diagnostik mit der Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit (4T-Score; Tab. 14) beginnen [181], [182]. Bei einem 4T-Score < 4 ist eine HIT unwahrscheinlich (NPV 97-99%), und auf eine Labordiagnostik kann verzichtet werden. Bei einem Score ≥4 soll Heparin sofort abgesetzt und umgehend eine Labordiagnostik veranlasst werden (Suchtest auf Heparin-Plättchenfaktor-4-Antikörper; funktioneller Test zur Bestätigung z.B. HIPA-Test) und auf jegliche weitere Heparingaben verzichtet werden (Cave: auch andere Medikamente wie PPSB, Antithrombin und Katheterspülung können geringe Mengen an Heparin enthalten). Auf das Ergebnis der Labortestung darf dabei nicht gewartet werden. Eine Umsetzung auf ein alternatives Antikoagulans in therapeutischer Dosierung soll umgehend erfolgen [183], [121], [175]. Eine Prophylaxe-Dosis ist angesichts der hohen Thrombogenität nicht ausreichend. In Deutschland zugelassen für die Behandlung der HIT sind Argatroban und Danaparoid. Für Fondaparinux und Bivalirudin gibt es ebenfalls positive Erfahrungen aus Fallserien [184], [185]. Für den Einsatz von Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban gibt es begrenzte Erfahrungen [186]; für die Anwendung bei akuter HIT sind sie bisher nicht zu empfehlen.

Bei akuter HIT sollen keine Thrombozytenkonzentrate gegeben werden und eine eventuelle Umstellung auf VKA soll erst nach Normalisierung der Thrombozytenzahl erfolgen. Die Indikation zur Duplexsonografie, um eine TVT bei akuter HIT auszuschließen oder nachzuweisen, kann großzügig gestellt werden. Jeder Verdacht auf eine HIT sollte von einem Facharzt mit hämostaseologischer Expertise zeitnah bestätigt oder ausgeschlossen werden. Bei gesicherter HIT soll der Patient darüber informiert und mit einem Ausweis versehen werden, um zukünftige Heparingaben zu vermeiden.

Bei Patienten mit Zustand nach HIT sollte in zukünftigen Situationen, die eine VTE-Prophylaxe erfordern, indikationskonform Fondaparinux oder ein DOAK eingesetzt werden. Zum Vorgehen bei HIT in der Herzchirurgie siehe Kapitel 12.3.

Tabelle 1313: HIT-Inzidenz in verschiedenen Patientenpopulationen bei mehrtägiger Heparinanwendung [Cukor 2018 [182]]

HIT-Risiko	Bespiele für Patientenpopulationen
niedrig (< 0,1 %)	Anwendung von NMH in Prophylaxe- oder Therapiedosis <ul style="list-style-type: none"> - bei internistischen Patienten - bei gynäkologischen Patienten - nach kleinerem operativem Eingriff oder Trauma Anwendung von Fondaparinux in Prophylaxe- oder Therapiedosis
moderat (0,1-1,0 %)	Anwendung von UFH in Prophylaxe- oder Therapiedosis <ul style="list-style-type: none"> - bei internistischen Patienten - bei gynäkologischen Patienten Anwendung von NMH in Prophylaxe- oder Therapiedosis <ul style="list-style-type: none"> - nach großem operativem Eingriff oder Trauma
hoch (> 1,0 %)	Anwendung von UFH in Prophylaxe- oder Therapiedosis <ul style="list-style-type: none"> - nach operativem Eingriff oder Trauma

Tabelle 1414: HIT T4-Score

HIT-Verdacht-Kriterien	Score		
	2	1	0
Thrombozytopenie	Niedrigster Wert $\geq 20.000/\mu\text{l}$ oder > 50 % Abfall	Niedrigster Wert 10.000-19.000/ μl oder 30-50 % Abfall	Niedrigster Wert <10.000/ μl oder < 30 % Abfall
Tag des Auftretens des Thrombozytenabfalls	Tag 5-10 oder ≥ 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 Tage)	Unbekannt, aber könnte zur HIT passen, bzw. > 10 Tage bzw. ≥ 1 Tag bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30-90 Tage)	Tag < 4 (keine frühere Heparintherapie)
Thrombosen oder andere Komplikationen	Gesichert neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion nach Heparinbolus	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose (noch unbestätigt) oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	Keine Komplikationen
Andere Gründe für Thrombozytenabfall	nicht erkennbar	möglich	nachgewiesen
Summenscore	0-3: geringe, 4-5: mittlere, 6-8: hohe HIT-Wahrscheinlichkeit		

9.3 Osteoporose / Osteopenie / Frakturrisiko

In Fachinformationen zu Heparinen und VKA finden sich Hinweise, dass sich insbesondere bei dazu disponierten Patienten und nach längerer Anwendung (Monate) eine Osteopenie/Osteoporose entwickeln kann, deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht zuverlässig abschätzbar ist. Dabei wird für UFH gegenüber NMH ein erhöhtes Osteopenierisiko angenommen. Aussagekräftige Studiendaten bei medikamentöser VTE-Prophylaxe im Sinne dieser Leitlinie fehlen.

Eine Metaanalyse [187], die 14 Studien mit 5 116 Patienten auswertete, fand bei VTE-Patienten nach 6-12 Monaten vergleichbare Frakturraten für NMH im Vergleich zu UFH, VKA oder Placebo. Die Frakturrate unter NMH (1,21%) war numerisch niedriger als unter VKA (1,82%; RR 0,63; 95% CI 0,24 -1,69). Basierend auf Daten von 2 prospektiven Kohortenstudien dieser Analyse mit einer NMH-Anwendungsdauer von 3-24 Monaten wurde eine erhöhte Abnahme der Knochendichte im Vergleich zu VKA berichtet (2,8-4,8% vs. 1,2-2,5%). Bei Langzeitdialysepatienten [188] ergab sich kein hinreichender Hinweis auf differente Osteoporosehäufigkeiten für UFH versus LMWH. Eine prospektive Kohortenstudie an Schwangeren (n=152) fand ebenfalls keine Assoziation einer Langzeitanwendung von NMH mit der Knochendichte oder osteoporotischen Frakturen [189].

Ein systematischer Review mit Metaanalyse [190] von 23 Artikeln mit insgesamt 1 121 582 Personen ergab über alle Gruppen ein vergleichbares Frakturrisiko unter therapeutischem VKA gegenüber unbehandelter Kontrollgruppe (OR 1,0; 95% CI 0,89-1,14) oder DOAK-Anwendenden (OR 0,95; 95% CI 0,78-1,15) bei Anwendungsdauer > 1 Jahr. Für Frauen und ältere Patienten (≥ 65 Jahre) fand sich eine geringfügig erhöhte Frakturrate im Vergleich zu Kontrollen ohne Antikoagulation. Eine aktuelle Arbeit [191] mit Netzwerk-Metaanalyse zu 455 343 Patienten mit therapeutisch dosierter Antikoagulation bei Vorhofflimmern oder VTE berichtet ein im Vergleich zu Warfarin, vermindertes Frakturrisiko unter Apixaban (RR 0,59; 95% CI 0,48-0,73) und Rivaroxaban (RR 0,72; 95% CI 0,60-0,86) aber nicht different im Vergleich zu Edoxaban (RR 0,88; 95% CI 0,62-1,23) oder Dabigatran (RR 0,90; 95% CI 0,75-1,07). Diese Datenlage erlaubt – in Übereinstimmung mit einem kritischen Review [192] – keine evidenzbasierte Aussage zur Osteopenie-beeinflussenden Wirkung von Antikoagulanzien und damit keine differenzierende Präferenz für oder gegen eine bestimmte Form einer zeitlich limitierten (< 3 Monate) indikationsgerecht dosierten medikamentösen VTE-Prophylaxe.

10 Beginn und Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe

10.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Die medikamentöse VTE-Prophylaxe sollte so zeitnah wie möglich zur risikoverursachenden Situation begonnen werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Aus einem Register mit 2 421 Pat aus Michigan, USA [193] ergibt sich ein erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombosen nach gefäßchirurgischen Eingriffen, wenn länger als 24 h mit dem Beginn der Prophylaxe gewartet wird [OR 2,38; 95%CI 1,12-5,06]. In einer multizentrischen Kohortenstudie [194] mit 4 729 Patienten der Abdominalchirurgie und Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe innerhalb von 24 Stunden ergeben sich für die Quartile des tatsächlichen Beginns bei vergleichbaren Ausgangscharakteristika bezüglich Blutungen (2,6, 1,7, 2,7 und 3,2%, $p = 0.130$) oder symptomatischen VTE (0,8, 0,2, 0,8 und 0,5%, $p = 0.131$) keine Unterschiede. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [195] von 12 retrospektiven Kohortenstudien mit 21 909 Patienten nach stumpfem Trauma, fand keinen Unterschied zwischen frühem (< 48 h) oder spätem (>48 h) Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe (OR 1, 16; 95% CI 0,72-1,86). Bei adjustierter Auswertung von den 2 Studien mit geringem Bias-Risiko ($n = 6$ 259) traten bei spätem Beginn der Prophylaxe vermehrt VTE (OR 1,89; 95% CI 1,15-3,12) auf. Die Auswertung von drei retrospektiven Studien einzelner neurochirurgischer Zentren [196] mit 923 Patienten nach elektiven Eingriffen berichtet ein vermehrtes Auftreten von VTE bei spätem Beginn der medikamentösen Prophylaxe (144 vs. 29 h, $p = 0,04$). Ein systematischer Review mit Metaanalyse [197] von 20 Studien mit 87 726 Patienten nach Schädelhirntrauma unterschied zwischen Beginn < 24 h, < 48 h und < 72 h nach Aufnahme. Dabei findet sich ein jeweils signifikanter, mit der Größe des Zeitintervalls abnehmender, Vorteil der frühen medikamentösen VTE-Prophylaxe für VTE (OR 0,24; 0,32; 0,54), DVT (OR: 0,20; 0,28; 0,46) und LE (OR 0,30; 0,36; 0,60). Es fand sich in keiner der drei Intervall-Auswertungen eine Zunahme intrakranieller Blutungen. Die Gesamtsterblichkeit wurde nur bei Beginn der VTE-Prophylaxe innerhalb der ersten 48 Stunden signifikant vermindert (OR 0,58; 95% CI 0,37-0,90). Die Auswertung von drei retrospektiven Kohortenstudien [198] mit 3 107 Patienten nach Hüftfrakturen findet für den späteren Beginn der Medikation höhere Raten an VTE (OR 1,9; 95% CI 1,2-3,2), symptomatischer TVT (9,2% vs. 2,5%, $p = 0,03$) und Sterblichkeit (OR 4,0; 95% CI 1,5-11).

In Zusammenschau der Studiendaten und unter Berücksichtigung der reduzierten Evidenzsicherheit, insbesondere auch der retrospektiven Kohortenstudien, wurde die vorbestehende Empfehlung von der Leitliniengruppe mit starkem Konsens bestätigt.

Bei mobilitätseingeschränkten oder nicht-chirurgischen Patienten sollte die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos so zeitnah wie möglich zum Auftreten des Thromboserisikos begonnen werden. Bei Patienten nach einem Trauma ist der Beginn der VTE-Prophylaxe wegen der möglichen Blutungskomplikationen sorgfältig auf die geplante Operations- und Anästhesie-Strategie abzustimmen (vgl. Kap. 11, 12.5).

10.2	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei elektiven chirurgischen Eingriffen sollte innerhalb von 24 Stunden postoperativ begonnen werden.		
Level of Evidence moderat			

Um den Beginn einer medikamentösen Thromboseprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen – präoperativ versus postoperativ – aktuell zu bewerten sind mehrere systematische Reviews mit Metaanalysen verfügbar.

Die Metaanalyse [201] von 22 heterogenen RCTs mit 17 124 Pat ergibt, dass ein präoperativer Beginn weder die VTE-Rate senkt (RR 0,77; 95% CI 0,55-1,08) noch das Blutungsrisiko steigert (RR 1,17; 95% CI 0,94-1,46). Die Auswertung von 7 RCTs mit 1 045 Patienten mit bariatrischen Eingriffen [202] findet keinen Unterschied in den Raten für VTE (RR 0,11; 95% CI 0,01-2,01) oder TVT (RR 0,11; 95% CI 0,01-2,01) bei einer diesbezüglich auswertbaren kleinen Studie. Eine multizentrische Kohortenstudie mit 4 301 Patienten mit Antireflux-Operationen [203] findet keinen Unterschied im Auftreten von symptomatischen VTE (0,5 vs. 0,6%) bei prä- oder postoperativem Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe (OR 0,97, 95% CI 0,41-2,47). Die präoperative VTE-Prophylaxe erhöht das postoperative Blutungsrisiko (1,5 vs. 0,5%; OR 2,94; 95% CI 1,48-5,84) und führt zu mehr intraoperativen Komplikationen (16,1 vs. 11,5%; OR 1,48; 95%CI 1,22 -1,80). Die Metaanalyse mit systemischem Review [204] von 14 Studien mit knapp 25 000 Patienten mit unterschiedlichen, größeren elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen kommt zu dem Schluss, dass das Risiko für ein Auftreten von VTEs nicht erhöht ist (Gesamt VTE: RR 0,74; 95%CI 0,45-1,24; symptomatische VTE: RR 0,81; 95%CI 0,45-1,43), wenn die Prophylaxe mit UFH oder NMH postoperativ verabreicht wird. Dem gegenüber steht ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutungen (RR 1,56; 95% CI 1,13-2,15), schweren Blutungen (RR 1,63; 95% CI 1,16-2,28), Bluttransfusionen (RR 1,48; 95% CI 1,24-1,76) und der Notwendigkeit für Reinterventionen (RR 1,94; 95% CI 1,19-3,18), wenn die Thromboseprophylaxe vor dem Eingriff begonnen wird. Eine multizentrische Kohortenstudie [205] mit 945 ausgewerteten Patienten der Bauchchirurgie findet bei 265 (28,0%) Patienten mit Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe vor Hautschluss im Vergleich zum postoperativen Beginn (n=680; 72,0%) keinen Unterschied im Auftreten von VTE (je 1,5%) aber ein erhöhtes Blutungsrisiko (10,6% vs. 6,3%; RR 1,45; 95% CI 1,05-1,93).

Auf die weiter oben in diesem Kapitel und in speziellen Kapiteln dargelegte Evidenz (vgl. Kap. 12.2, 12.2, 12.9, 13.3) wird verwiesen.

Aufgrund dieser Evidenzlage empfiehlt die Leitlinengruppe – in Übereinstimmung mit der Stellungnahme von 135 internationalen Fachgesellschaften für Patienten, die sich orthopädischen Prozeduren unterziehen [200] – bei elektiven Operationen den postoperativen Beginn der VTE-Prophylaxe innerhalb von 24 Stunden.

Apixaban, Dabigatranetexilat, Fondaparinux und Rivaroxaban werden bei Elektivoperationen zulassungskonform erst postoperativ begonnen. Die medikamentenspezifischen Zeitintervalle sollen berücksichtigt und der jeweiligen Fachinformation entnommen werden. Der minimale Zeitabstand zwischen Operationsende und der ersten Gabe von Fondaparinux beträgt 6 h. Das Intervall kann ohne Wirksamkeitsverlust auf bis zu 24 h ausgedehnt werden [116].

10.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe soll sich am Fortbestehen relevanter Risikofaktoren für venöse Thromboembolien orientieren.		
Level of Evidence moderat			

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer betrug 2023 im Bereich der chirurgischen und internistischen Fächer 5 Tage [www.destatis.de; Pressemitteilung vom 27.09.2024].

Das zeitliche Auftreten von postoperativen symptomatischen VTE wurde in einer Metaanalyse [206] mit Auswertung von 22 zwischen Januar 2009 und März 2022 publizierten Studien mit 1 864 875 Patienten und 24 927 VTE-Ereignissen analysiert. 11 Studien untersuchten allgemeinchirurgische, 5 urologische, 2 orthopädische und 4 gemischte Populationen. VTE-Ereignisse traten zu 47,1 %, 26,9 %, 15,8 % 0,1 % in der ersten, zweiten, dritten bzw. vierten postoperativen Woche auf. Dabei gleicht sich die zeitliche Ereignisverteilung in allen untersuchten chirurgischen Populationen weitgehend [206]. Die Evidenzsicherheit war moderat.

Für nicht-chirurgische Patienten ist die Datenlage weniger fundiert. Eine umfangreiche retrospektive Auswertung [207] von 529 492 kalifornischen Patienten, die zwischen Januar 2013 und Juni 2021 stationär behandelt und für 6 Monate nachverfolgt wurden, berichtet das Auftreten von 77,6 % der VTE-Ereignisse nach Entlassung.

Diese Daten belegen ein längerfristig fortbestehendes VTE-Risiko, z.B. postoperativ, nach Traumata oder mit eingeschränkter Mobilisation, auch nach Entlassung aus der stationären Behandlung [208], [209], [207], [206]. Dieses für bestimmte Patientengruppen (vgl. Kap. 12.4, 12.6, 13.2) oder individuell möglicherweise längerfristig erhöhte VTE-Risiko ist bei der Dauer der medikamentösen Prophylaxe zu berücksichtigen. Dementsprechend ist es sinnvoll, am Ende der stationären Behandlung für die poststationäre Phase (Rehabilitationseinrichtung oder ambulante Behandlung) eine erneute Risikoeinschätzung vorzunehmen und die VTE-Prophylaxe-Maßnahmen entsprechend anzupassen [210]. Indikationsspezifische Aspekte hierzu finden sich im speziellen Teil.

Die Leitliniengruppe hat unter Berücksichtigung der neuen Evidenz der Aktualisierungsrecherche den Expertenkonsens der LL-Version 3.0 ohne inhaltliche Veränderung in eine evidenzbasierte Empfehlung aufgewertet.

10.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei geplanter Fortführung der medikamentösen VTE-Prophylaxe und Zuständigkeitswechsel soll eine Übergabe an die Weiterbehandelnden sichergestellt und der Patient angehalten werden, sich bei den Weiterbetreuenden vorzustellen, um eine lückenlose VTE-Prophylaxe zu gewährleisten.		

Bei fortbestehend erhöhtem VTE-Risiko und geplanter Weiterführung der – stationär – eingeleiteten medikamentösen VTE-Prophylaxe dürfen beim Übergang von einem zum anderen Versorgungsbereich (z.B. der stationären zur poststationären Behandlung) keine Prophylaxe-Lücken entstehen. Daher ist

eine rechtzeitige und vollständige Kommunikation zwischen beiden Versorgungsbereichen und ggf. die überbrückende Mitgabe von Medikamenten bei Entlassung sicherzustellen.

11 Medikamentöse VTE-Prophylaxe und rückenmarknahe Anästhesie

11.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei Patienten mit rückenmarknahen Anästhesieverfahren sollen bei Einleitung und Katheterentfernung die substanzspezifischen Zeitintervalle bei der Applikation einer medikamentösen VTE-Prophylaxe berücksichtigt werden.		

Die rückenmarknahe Regionalanästhesie ist ein Standardverfahren der Anästhesiologie für zahlreiche chirurgische Eingriffe (vgl. AWMF-S1-LL: Die geburtshilfliche Analgesie und Anästhesie, AWMF-S3 LL: Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren) oder auch zur Schmerztherapie.

Zu den schwerwiegenden Komplikationen gehört das Auftreten eines spinalen epiduralen Hämatoms. Die tatsächliche Inzidenz ist nicht bekannt. Publizierte Schätzungen, die seit 2015 jeweils mehr als 90 000 Verfahren bewerten, liegen zwischen 1: 37 000 und 1: 123 000 [211], [212], [213].

Da eine Beeinträchtigung der Gerinnung das Risiko für spinal epidurale Hämatome nach neuraxialen Punktions steigern kann, haben zahlreiche nationale und internationale Fachgesellschaften Empfehlungen zum Einhalten von Zeitintervallen zwischen dem Zeitpunkt der medikamentösen VTE-Prophylaxe und einer rückenmarknahen Punktion oder Katheterentfernung herausgegeben (AWMF-S1 LL: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation - eine detaillierte Überarbeitung ist in Vorbereitung; Regional anaesthesia in patients on anti-thrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines [214]).

Die Festlegung dieser Zeitintervalle basiert auf der Pharmakokinetik (Halbwertzeiten) der einzelnen antithrombotischen Substanzen, wobei die Halbwertzeiten – abweichend von Tabelle 15 – bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion abhängig vom Ausmaß der Organdysfunktion, der verwendeten Substanz und deren Dosierung sind. Die empfohlenen Zeitintervalle gelten auch für Kathetermanipulationen oder das Entfernen eines Epiduralkatheters.

Aussagekräftige Untersuchungen zu notwendigen Pausierungszeiten vor elektiven Operationen liegen nur für DOAK in therapeutischen Dosierungen vor. Unter der dabei gemachten Annahme, dass eine DOAK-Konzentration von ≤ 30 ng/ml auch vor rückenmarknahen Regionalanästhesien sicher ist, fand die Corida-Studie [215], dass 95 % der Patienten, von denen 55 % mit Rivaroxaban behandelt worden waren, diesen Wert erreichen, wenn die DOAK-Pause 49-72 h beträgt. Für Apixaban fand die ADIOS-Studie [216], dass die Patienten, die ≤ 30 ng/ml am OP-Tag hatten, im Median 76 h Pausenzeit benötigten. In der PAUSE-Studie [217] hatten Patienten mit einer mittleren Pausenzeit für Rivaroxaban von 72 h in 85,3% eine Plasmaaktivität < 30 ng/mL. Patienten, die Apixaban für 63,8 h pausierten, hatten in 93,1 % eine Aktivität ≤ 30 ng/ml. Nierengesunde Patienten, die Dabigatran für 63 h pausierten, erreichten in 98,9 % diese Grenze. In einer kürzlich erschienenen Pilotstudie (PAUSE 2) [218] wurden die Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Regionalanästhesie (ASRA) [219], die eine mindestens 72-stündige Pausierung der therapeutischen Dosierungen von Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban (für Dabigatran 96 Stunden, wenn Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) bei Operationen mit einem hohen Blutungsrisiko inklusive rückenmarknaher Anästhesieverfahren vorsehen, mit den in der PAUSE-Studie untersuchten Pausierungsintervallen von 2 Pausentagen (für Dabigatran 4 Pausentage bei einer Kreatinin Clearance < 50 ml/min) verglichen. Die DOAK-Plasmaspiegel betrugen in der PAUSE-Gruppe nach einer tatsächlichen medianen Pausenzeit von 64 h im Median 19 (IQR 19-24) ng/ml, in der ASRA-Gruppe mit tatsächlichen Pausenzeiten von 87 h im Median bei 20 (IQR 19-24) ng/ml. Die Anteile der Patienten in den ASRA- und PAUSE-Gruppen mit präoperativen DOAK-Plasmaaktivitäten < 30 ng/ml betrugen 95,6 % und 94,4 %. Die aus den Ergebnissen der CORIDA- und ADIOS-Studien sowie grundsätzlichen pharmakokinetischen Erwägungen abgeleiteten Pausierungsintervalle wurden unterschritten.

Im Einzelfall (z.B. bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko, Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz oder unklarer Pausierungsdauer) können Plasmaspiegel- oder Aktivitätsmessungen der anti-thrombotischen Wirksubstanz hilfreich sein. Bei Unterschreiten von 30 ng/ml DOAK-Plasmaspiegel kann aufgrund der oben angeführten Studiendaten eine weitgehend fehlende Antikoagulationsaktivität der DOAK angenommen werden. In Tabelle 15 sind die aus den aktuellen Leitlinien und Studiendaten abgeleiteten Zeitintervalle für häufig verwendete Antikoagulanzien zur VTE-Prophylaxe sowie Grenzwerte für Plasmaspiegel bzw. Aktivitätsmessungen zusammengefasst [214], [220].

Tabelle 1515: Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarknaher Punktion bzw. Katheterentfernung für eine Auswahl von häufig verwendeten Antithrombotika in VTE-Prophylaxe-Dosierungen bei nierengesunden Menschen nach Kietabl, S et al. 2022 [214] und Kopp, SL et al. 2025 [220].

Substanz	Vor Punktion/ Katheterentfernung	Nach Punktion/ Katheterentfernung	Bemerkung / Aktivitätsmessungen
Unfraktioniertes Heparin	4h	1h	aPTT, ACT im Normbereich
Niedermolekulare Heparine	12h*	4h	anti-Xa \leq 0,1 IE/ml
Fondaparinux	36h*	k.A.	Kalibrierte anti-Xa \leq 0,1 IE/ml
Dabigatran	48h *	6h	Thrombinzeit normal oder Plasmaspiegel gemessen mit dTT $<$ 30 ng/ml
Rivaroxaban	24h *	6h	Spezifisch-kalibrierte aXa-Aktivität $<$ 30ng/ml
Apixaban	36h *	6h	Spezifisch-kalibrierte aXa-Aktivität $<$ 30ng/ml
Acetylsalicylsäure (100mg/d)	Keine	Keine	

*Cave: Längere Intervalle können substanzabhängig bei mittel- bis hochgradig eingeschränkter Nieren- und / oder Leberfunktion notwendig sein. k.A.: keine Angabe.

12 Operative Medizin

12.1 Eingriffe im Kopf- und Halsbereich

Verweisend auf die Empfehlungen in den Kapiteln 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten, die sich Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich unterziehen, empfohlen, vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko zu evaluieren. Bei Patienten, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko besitzen, ist in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese bei elektiven Eingriffen postoperativ einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

12.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↓	Nach Eingriffen an Gesichtsschädel und Hals sollte bei Patienten ohne zusätzliche VTE-Risikofaktoren auf eine medikamentöse VTE-Prophylaxe verzichtet werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

12.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Bei Vorliegen relevanter VTE-Risikofaktoren (z.B. langer Eingriff, onkologische Grundkrankheit, bekannte Thrombophilie, VTE in der Anamnese) sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Die Aktualisierungsrecherche ergab, in Übereinstimmung mit LL-Version 3.0, für Eingriffe am Gesichtsschädel und Hals keine systematischen Reviews, Metaanalysen oder prospektive RCTs. Daher sind Inzidenzstudien und retrospektive Arbeiten zu betrachten. Die VTE-Rate lag zwischen 0,2 und 1 % [222], [225], [226]. Die LE-Rate lag in mehreren Studien zwischen 0,03 und 0,14 % [222], [227], [228], [229], [230]. Die Vergleichsstudie von Bahl et al. [221] untersuchte die Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen bei 1482 Patienten mit und 2016 Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe bei Operationen im HNO-Bereich. Die Gesamtinzidenz war annähernd gleich (1,2% mit vs. 1,3% ohne Prophylaxe), jedoch zeigten sich deutliche Unterschiede in Abhängigkeit vom präoperativen Thromboserisiko, das mittels Caprini-Risk-Score erhoben wurde. Bei einem Score <7 lag die Inzidenz ohne Prophylaxe bei 0.5%, bei einem Score ≥8 ohne Prophylaxe bei 18,3 %.

Eine im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte retrospektive Analyse [226] von 4 955 Patienten mit elektiven HNO-Eingriffen kam zu dem Ergebnis, dass nur etwa 30 % der stationären Patienten eine VTE-Prophylaxe gemäß Caprini-Score erhielten. Die VTE-Rate war bei Patienten ohne Score-gemäß medikamentöse VTE-Prophylaxe 3,5-fach höher (0,73% vs. 0,20%; p=0,015), ebenso traten LE häufiger auf (0,47% vs. 0,00%, p = 0.005) als in der VTE-prophylaktisch behandelten Gruppe.

Unter medikamentöser VTE-Prophylaxe traten vermehrt Blutungen auf. Der Erhalt einer angemessenen VTE-Prophylaxe reduzierte die VTE-Rate (OR 0,24; 95%CI 0,06-0,69) ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen. Eine weitere retrospektive Analyse [231] verglich insgesamt 9 276 operativ behandelte Patienten, welche eine medikamentöse VTE-Prophylaxe entweder großzügig (Gruppe I, n=4 824) oder restriktiv (n=4 452) erhielten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Inzidenzen thromboembolischer Ereignisse oder operativer Revisionen aufgrund von Nachblutungen. Eine retrospektive Kohortenstudie [232] von 622 Patienten mit tumorchirurgischen Eingriffen zeigt eine überlegene Wirksamkeit von 3x 5 000 IE UFH gegenüber einer Dosis von 2x 5 000 IE (symptomatische VTE 0,8% vs. 3,9%; p = 0,006) ohne vermehrte postoperative Hämatome (9,4% vs. 7,9%; p = 0,510), hinweisend auf eine regelhaft zu empfehlende Hochrisikoprophylaxedosierung bei Indikationsstellung zu einer postoperativen medikamentösen VTE-Prophylaxe.

Auf Grundlage dieser Daten erscheint der Leitliniengruppe eine generelle Indikation für eine spezielle VTE-Prophylaxe (d.h. medikamentöse und/oder physikalische Maßnahmen) nicht gegeben. Für die individuelle Risikoeinschätzung sollte jedoch das Vorliegen dispositioneller und expositioneller Risikofaktoren erhoben (vgl. Kap. 5) oder ein RAM, wie beispielweise der Caprini-Score berücksichtigt werden.

Die Inzidenz venöser thromboembolischer Komplikationen nach Operationen an der Schilddrüse und den Nebenschilddrüsen wurde bislang nicht systematisch in Studien untersucht. Basierend auf klinischer Erfahrung wird das expositionelle Risiko dieser Eingriffe als „niedrig“ eingestuft – mit Ausnahme langdauernder onkologischer Eingriffe. Die Indikation zur VTE-Prophylaxe leitet sich aus der Einschätzung des dispositionellen Risikos ab. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass bei Patienten mit florider Hyperthyreose sowie bei Patienten mit latenter Hypothyreose von einer präoperativ bestehenden, operationsunabhängigen, Aktivierung des Gerinnungssystems auszugehen ist. Bei Patienten mit manifeste Hypothyreose ist hingegen eher von einer Störung der primären Hämostase auszugehen [233]. Konkrete Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe bei nicht-euthyreoten Patienten lassen sich aus diesen Beobachtungen nicht ableiten, sie unterstützen jedoch die Forderung nach einer euthyreoten Stoffwechselleage zum Zeitpunkt der Operation.

Auch bei Patienten, die sich einer Tumoroperation im HNO-Bereich unterziehen, ist die Datenlage zur VTE-Prophylaxe unzureichend. Eine retrospektive Beobachtungsstudie [234], die 539 Patienten mit Caprini-Score >4 analysierte, zeigte bei den 427 Patienten mit präoperativ begonnener medikamentöser VTE-Prophylaxe eine erhöhte Rate schwerer Blutungen (6.7%; OR 8,74; 95% CI 1,15-66,5) bei vergleichbarer VTE-Rate. Die vorliegenden Daten weisen auf ein erhöhtes Blutungsrisiko bei präoperativ begonnener medikamentöser VTE-Prophylaxe hin, ohne dass ein Vorteil hinsichtlich der VTE-Rate erkennbar war. Ein postoperativer Beginn erscheint daher vorteilhaft (vgl. Kap. 10).

12.2 Neurochirurgische Eingriffe

Die Ausführungen dieses Kapitels beziehen sich auf Patienten, bei denen entweder ein operativer Eingriff am Zentralnervensystem (Gehirn, Rückenmark) durchgeführt wird oder bei denen ein ZNS-Trauma vorliegt. (vgl. auch Kap. 12.7, 12.8 und 12.9).

Verweisend auf die Empfehlungen in den Kapiteln 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten, die sich Eingriffen im ZNS-Bereich unterziehen, empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

Die in der Literatur für Patienten nach Eingriffen oder Traumata am ZNS angegebenen Häufigkeiten von TVT ohne prophylaktische Maßnahmen schwanken zwischen 15 und 45 % [235], [236], [237], [238], [239]. Die große Spannweite erklärt sich durch die inhomogene Zusammensetzung der

untersuchten Patientengruppen und unterschiedliche Nachweismethoden der TVT. Bei pädiatrisch-neurochirurgischen Patienten ist die Inzidenz sehr gering [240]. Genauere Angaben liegen für das Schädelhirntrauma vor, bei dem in ca. 20 % der Fälle mit einer TVT gerechnet werden muss, unabhängig davon, ob ein größerer neurochirurgischer Eingriff erforderlich ist [241]. Nach Kraniotomien wird eine Häufigkeit von 25 % [242] berichtet. Für VTE werden in einzelnen Studien [243], [244], [245] extrem hohe Werte über 70 % für einige Subgruppen angegeben. Auch wenn diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Fallzahlen sicherlich nicht zu verallgemeinern sind, so wird deutlich, dass es unter neurochirurgischen Patienten solche mit sehr hohem VTE-Risiko gibt, insbesondere wenn weitere prädisponierende Faktoren, wie eine Parese der unteren Extremität oder eine Krebserkrankung vorliegen. Das Auftreten einer Lungenembolie bei neurochirurgischen Patienten wird mit einer Häufigkeit von 1,4 bis 5 % beziffert, dabei mit einer begleitenden Letalität von 9 bis 50 %; bei Hochrisikopatienten kann die Embolierate auf 3 bis 10 % steigen [238], [243], [244], [245]. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit einer Thromboembolieprophylaxe bei neurochirurgischen Patienten.

12.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Bei Patienten nach Eingriffen am zentralen Nervensystem oder nach Schädelhirntrauma soll eine physikalische VTE-Prophylaxe durchgeführt werden, wenn keine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgt.		
Level of Evidence moderat			

Mehrere Studien konnten den Nutzen physikalischer Maßnahmen belegen (Evidenztabellen 1, 77). Skillman und Mitarbeiter [246] fanden in einer RCT mit 95 Patienten eine Reduktion der TTV-Inzidenz von 25 % im unbehandelten Studienarm auf 8,5 % unter Einsatz der IPK ($p < 0,05$). Ähnliches berichten Turpie und Mitarbeiter bei 128 Patienten mit Hirnblutung und Hirntumor-Operationen [247]. In dieser Studie konnte die TTV-Rate von 19,1 % auf 1,5 % ($p < 0,01$) durch IPK gesenkt werden. Die gleiche Arbeitsgruppe führte eine weitere dreiarmlige, randomisierte Studie [248] durch, bei der die Ereignisraten von MTPS mit der Kombination aus MTPS + IPK mit den Ergebnissen ohne jegliche Prophylaxe verglichen wurden. Die TTV-Häufigkeiten betrugen 8,8 %, 9 % und 16 % ($p < 0,05$). In ihrem RCT [249] bei kraniotomierten Patienten oder Patienten mit spontanen intrakraniellen Blutungen konnten die Autoren eine Senkung der Rate venöser Thrombosen von 18,7 % auf 4 % ($p = 0,008$) durch den Einsatz einer an der Wade angebrachten, tragbaren Peristaltikpumpe (Unterschenkel-Venenpumpe) nachweisen. Der Effekt war ausgeprägter bei asymptomatischen Thrombosen. Das hohe Bias-Risiko ist unter anderem darin begründet, dass die zusätzlich angewandten VTE-Prophylaxe-Maßnahmen uneinheitlich und auch in den Studienarmen different angewendet wurden.

Collen und Mitarbeiter [250] fanden in ihrer Metaanalyse aus 30 Publikationen mit 7 779 Patienten, die einer neurochirurgischen Operation unterzogen wurden, dass IPK zu einer signifikanten Reduktion tiefer Venenthrombosen (RR 0,41, KI 0,21–0,78) führt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Salmaggi und Mitarbeiter [251] in ihrem systematischen Review an 1 932, hauptsächlich neuroonkologischen Patienten (MTPS vs. Placebo: RR asymptomatischer TTV 0,41 KI 0,17–0,99, IPK vs. Placebo: RR asymptomatischer TTV 0,24 KI 0,08–0,75). Die im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte Metaanalyse von Wang und Mitarbeitern [78] aus 18 Studien mit 2 474 Patienten bestätigt die Wirksamkeit von IPK im Vergleich zu Placebo (RR 0,41, 95% CI 0,26–0,60).

Der Vergleich IPK versus MTPS bei Collen und Mitarbeiter [250] zeigte keinen signifikanten Unterschied. Auch eine in der Aktualisierungsrecherche identifizierte Metaanalyse von 25 Untersuchungen, davon aber nur eine RCT, erlaubt keine Festlegung einer zu bevorzugenden VTE-Prophylaxestrategie (MTPS vs IPK) [252].

12.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko sollte nach neurochirurgischen Eingriffen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe angewendet werden, sofern es das Blutungsrisiko zulässt.		
Level of Evidence moderat			

Für den Vergleich der medikamentösen Prophylaxe mit einer Kontrollgruppe ohne Prophylaxe liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (vergl. Evidenztabelle 3 der LL-Version 3.0). Eine RCT bei 100 Patienten zeigt eine Reduktion der TVT von 35 % auf 6 % bei Gabe von UFH ($p < 0,01$) [253]. Für Patienten mit operativ behandeltem, traumatischem Subduralhämatom und einer Antikoagulation in der Vorgeschichte fanden Jiang und Mitarbeiter [254] in einer retrospektiven Registeranalyse mit Propensity-Score-Matching, dass eine VTE-Prophylaxe mit Heparinen die Gesamt mortalität während des stationären Aufenthaltes signifikant senkt (UFH: OR 0,36, $p < 0,001$; NMH: OR 0,3; $p < 0,001$). Die Häufigkeit von thromboembolischen Ereignissen blieb jedoch unverändert.

In der Metaanalyse von Collen und Mitarbeitern [250], die insgesamt drei Studien berücksichtigt, konnte keine signifikante Reduktion des relativen Risikos einer TVT durch UFH gezeigt werden. In der Aktualisierungsrecherche identifizierte Metaanalysen zeigen überwiegend eine VTE-Reduktion. Alshehri und Mitarbeiter [255] zeigen für UFH eine signifikante Reduktion des VTE-Risikos (RR 0,27; 95% CI 0,10–0,73) nach Operationen von Hirntumoren. Wang und Mitarbeiter [78] fanden für die postoperative Prophylaxe mit UFH oder NMH im Vergleich zu Placebo signifikant weniger VTE (RR 0,59; 95% CI, 0,44–0,80) und vergleichbare Ergebnisse für die medikamentöse Prophylaxe mit UFH oder NMH (OR 0,60; 95%CI 0,44–0,83, $p=0,002$) bei neurochirurgischen Eingriffen am Schädel und der Wirbelsäule. Khan und Mitarbeiter [160] zeigten beim gleichen Patientengut in einem systematischen Review mit Metaanalyse eine signifikante Senkung der VTE-Rate durch Heparine (OR 0,51; 95% CI 0,37–0,71; $p < 0,0001$). Fluss und Mitarbeiter [256] fanden nach Operation von Hirntumoren eine Reduktion thromboembolischer Ereignisse unter NMH von 4,07 % auf 2,71 %.

Zwischen NMH und UFH ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der TVT-Häufigkeit, [257], [258], [259], [260], [78]

Zum Vergleich medikamentöse vs. mechanische Prophylaxe gibt es mehrere Studien, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen (vgl. Evidenztabelle 2 LL-Version 3.0). Agnelli und Mitarbeiter [242] fanden bei 159 Patienten nach Gabe des NMH Enoxaparin und zusätzlicher MTPS-Prophylaxe eine TVT-Häufigkeit von 17 % gegenüber 35 % ($p < 0,05$) bei alleiniger MTPS-Anwendung. Der positive Effekt galt auch für proximale TVT (5% vs. 13%, $p < 0,05$), die mit einer erhöhten Emboliegefahr assoziiert sind. Gemessen an der Gesamtrate an TVT sind die Ergebnisse von Nurmohamed und Mitarbeitern [261] bei 160 Patienten damit vergleichbar: Unter dem NMH Nadroparin plus MTPS fand sich eine Häufigkeit von 13,7 % vs 20,9 % ($p < 0,05$) bei alleiniger MTPS-Anwendung. Die Rate an proximalen TVT unterscheidet sich aber nicht signifikant. Kurtoglu und Mitarbeiter [262] sehen in einer Untersuchung mit 100 Patienten für alle TVT-Lokalisationen keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich von IPK und Enoxaparin. Beim Vergleich der drei analysierten Studien fällt auf, dass der NMH-Effekt umso ausgeprägter ist, je höher die TVT-Rate in der Kontrollgruppe mit mechanischer Prophylaxe ist. Möglicherweise ist dies ein Hinweis darauf, dass der Effekt einer NMH-Gabe bei der - im Vergleich zu MTPS möglicherweise wirksameren - IPK geringer ausfällt, oder aber, dass vorrangig Hochrisikopatienten von der NMH-Gabe profitieren.

12.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Sofern eine VTE-Prophylaxe während eines Eingriffs am zentralen Nervensystem indiziert ist, sollte sie in Form einer intermittierenden pneumatischen Kompression (IPK) erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Den Nutzen einer zusätzlichen intraoperativen IPK zur kombinierten Prophylaxe mit MTPS und NMH-Gabe nach elektiven Hirneingriffen untersuchten Prell und Mitarbeiter in einer aktuellen, randomisiert kontrollierten Studie [263] an 94 Patienten bzw. 188 Beinen. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der durch Doppleruntersuchung diagnostizierten TVT von 21,6 % auf 4,9 % bei getrennter Betrachtung beider Beine durch die IPK. Auffallend ist in dieser Studie die hohe Thromboserate in der Kontrollgruppe, die vermutlich auf die sensitive Nachweismethode zurückzuführen ist.

Drei Metaanalysen kommen zu einem signifikanten Wirksamkeitsnachweis für NMH [250]: RR 0,60; 95% CI 0,44-0,81, [251]; RR 0,57; 95% CI 0,39-0,82, [255] (RR 0,61; 95% CI: 0,46-0,82). Hingegen sehen Algattas und Mitarbeiter [264] keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von VTE beim Vergleich UFH + mechanische Prophylaxe (MTPS oder IPK), NMH plus mechanische Prophylaxe und mechanischer Prophylaxe allein.

Zwei Untersuchungen wurden zusätzlich im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifiziert: Pranata und Mitarbeiter [265] zeigen in einer Subgruppenanalyse bei Patienten nach Kraniotomie unter NMH plus MTPS eine weitere signifikante Reduktion von VTE-Ereignissen durch die zusätzliche Anwendung von IPK (OR 0,37; 95% CI 0,28-0,50). Oberle und Mitarbeiter [266] kommen in einer großen retrospektiven Kohorte mit 1 3351 verschiedenen neurochirurgischen Eingriffen zum gleichen Ergebnis beim Vergleich perioperative IPK plus postoperative Enoxaparingabe versus alleinige postoperative Enoxaparingabe (OR 0,22, p < 0,001).

Bei medikamentöser VTE-Prophylaxe ist das potenzielle Risiko einer intra- oder extrakraniellen Blutung bzw. der Zunahme einer bestehenden Blutung gegenüber dem Risiko einer TTV bzw. pulmonalen Embolie abzuwägen. Große retrospektive Fallserien [267], [268] weisen auf diese Komplikationsmöglichkeit der medikamentösen Prophylaxe hin.

Eingriffe am ZNS bzw. ein ZNS-Trauma werden in den Fachinformationen der meisten Hersteller daher als Kontraindikationen aufgeführt (vgl. Kap 8, 20). Bell und Mitarbeiter [259] fanden in einer retrospektiven Analyse von 3 204 Schädeleingriffen nach einem Propensity-Score-Matching eine signifikant höhere Rate an interventionspflichtigen Nachblutungen bei Verwendung von NMH im Vgl. zu UFH (OR 7,21; 95% CI 1,49-35,1). Es liegt aber insgesamt eine sehr kleine Anzahl von Ereignissen (n=1 bzw. n=3) in den gematchten Gruppen vor.

Eine signifikante Zunahme von Blutungsereignissen (auch außerhalb des ZNS) ist mit einer Ausnahme in den Metaanalysen beim Vergleich UFH mit Placebo oder mechanischer Prophylaxe nicht aufgefallen ([251], [252], [256]). Lediglich Wang und Mitarbeiter [78] fanden ein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko (OR 1,66; 95% CI 1,01-2,72, p=0,046). Beim Vergleich UFH mit NMH gibt es einen Trend zu vermehrten Blutungen unter UFH (OR 0,52; 95 % CI 0,10-2,60) [251]. Collen und Mitarbeiter [250] unterscheiden in ihrem Review zwischen Tod, intrakraniellen, größeren und kleineren Blutungsereignissen. Es zeichnet sich zwar ein Trend zu höheren Blutungskomplikationen bei Verwendung von Heparinen ab, eine signifikante Zunahme konnte allerdings nur für kleinere Blutungsereignisse im Vergleich von NMH zu nichtpharmakologischen Maßnahmen gefunden werden (OR 2,06; 95% CI 1,07-3,96). Gleichermaßen fanden Alshehri und Mitarbeiter [255].

Daten bei präoperativem Beginn einer medikamentösen Prophylaxe finden sich in einer älteren prospektiv-randomisierten Studie bei 86 Patienten mit Hirntumorresektionen, mit einem signifikant höheren Prozentsatz intrakranieller Blutungen im Vergleich zu einer perioperativen IPK-Therapie [267]. Sjävik und Mitarbeiter [269] fanden in ihrer retrospektiven Studie nach 979 Meningiomoperationen keinen Unterschied zwischen einem Beginn 12 Stunden vor OP im Vergleich zu einer ersten Gabe 2 Tage nach OP bei dann noch bettlägerigen Patienten, sowohl für VTE-Ereignisse als auch für Blutungen. Borbas und Mitarbeiter [270] fanden in einer Metaanalyse von 15 retrospektiven Beobachtungsstudien mit 9927 *traumatischen intrakraniellen Blutungen* (!) beim Vergleich einer frühen (72 Stunden) medikamentösen VTE-Prophylaxe signifikante Vorteile für die frühe Prophylaxe für alle VTE-Ereignisse (RR 0,544; $p = 0,000$), Lungenembolien (RR 0,538; $p = 0,004$) und tiefe Venenthrombosen (RR 0,484; $p = 0,000$). Es fand sich kein Unterschied für die Sterblichkeit und die Veränderung der Hämatomgröße. Bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten mit einem Abbreviated Injury Score (AIS) > 1 konnten Rivas und Mitarbeiter [271] in einer retrospektiven Analyse sowohl für VTE-Ereignisse als auch für Blutungen keinen signifikanten Unterschied zwischen einem Beginn innerhalb von 24 Stunden und nach 24 Stunden nachweisen.

Die fehlende Zulassung für NMH zur VTE-Prophylaxe bei Verletzungen und operativen Eingriffen am Zentralnervensystem, die teilweise sogar als Kontraindikationen genannt werden, bedingt kein Verbot der Anwendung von UFH und NMH. Bei der Anwendung sollten aber die Kriterien des sogenannten „off-label use“ berücksichtigt werden (vgl. Kap. 20).

Unter Berücksichtigung der dargelegten aktualisierten Evidenz, sowie des Biasrisikos und der Evidenzsicherheit, hat die Leitliniengruppe die vorbestehende Empfehlung bestätigt und basierend auf den Evidenzen zur VTE-Prophylaxe bei neurochirurgischen Eingriffen zwei Empfehlungen neu formuliert, die allgemeinere Empfehlungen (vgl. Kap. 6 und 7) konkretisieren.

12.3 Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe

Bezugnehmend auf die Empfehlungen in den Kapiteln 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten, die sich herz-, thorax- und gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen, empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko ist in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und bei elektiven Eingriffen postoperativ einzuleiten. Insbesondere bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko kann zur postoperativen medikamentösen VTE-Prophylaxe kontinuierlich intravenös appliziertes, niedrigdosiertes UFH, wegen der besseren Steuerbarkeit, angewendet werden. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

Patienten mit großen kardio-, thorax- oder gefäßchirurgischen Eingriffen haben wie Patienten mit großen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich ein hohes VTE-Risiko [272], [273], [274]. Isolierte Untersuchungen zur Herz-, Thorax- oder Gefäßchirurgie sind sehr spärlich und wegen meist kleiner Fallzahlen nicht aussagekräftig (vgl. Evidenztabellen 5 - 8 LL-Version 3.0). Eine Cochrane-Auswertung [275] von 13 RCT mit insgesamt 6923 herz- und thoraxchirurgischen Patienten berichtet 71 (2,3%) symptomatische VTEs bei 3 040 herzchirurgischen Patienten. Eine Studie mit 2 551 Patienten und hohem Bias-Risiko wegen dreimal mehr ausgeschlossenen Patienten in der Kontrollgruppe, fand eine Verringerung des Risikos für symptomatische VTE durch zusätzliche IPK im Vergleich zu UFH alleine (1.5% vs. 4.0%; RR 0,39; 95% CI 0,23-0,64). Das Risiko für symptomatische VTE bei thoraxchirurgischen Eingriffen wird mit 0,5 % (15 von 2890 Patienten) angegeben, wobei für UFH das Risiko mit 0,7 % vs. 0 % (RR 6,71; 95% CI 0,40-12,65) vergleichbar war. Aussagekräftige Beurteilungen zu Blutungskomplikationen oder zur vergleichenden Wirksamkeit von UFH vs. NMH konnten aufgrund der mäßigen Studienqualitäten nicht gemacht werden [275].

12.3.1 Kardiochirurgie

Kardiochirurgische Patienten, die eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit UFH erhalten, haben ein hohes HIT-Risiko [276] und daher sollen bis zum 14. Tag der Heparinanwendung regelmäßige (2-3 mal/Woche) Kontrollen der Thrombozytenzahlen erfolgen (vgl. Kap. 9.2).

12.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen, die nicht aufgrund der Grunderkrankung oder der Art des Eingriffes antikoagulationspflichtig sind, sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, vorzugsweise mit niedermolekularem Heparin, erhalten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Die Inzidenz von sonografisch detektierten TVT nach koronaren Bypass-Operationen wurde mit 22 %, davon 3 % proximal, die Inzidenz von LE mit 0,6-9,5 % ermittelt [277], [277], [278], [279]. In den englischen, evidenzbasierten NICE-Leitlinien wird das VTE-Risiko in der Herzchirurgie ohne Prophylaxe auf 14 % (95% CI 7-24%) geschätzt [<https://www.nice.org.uk>, letzter Zugang 16.06.2025].

Auch wenn es nur wenige Studien zur VTE-Prophylaxe in der Herzchirurgie gibt, so handelt es sich doch in der Regel um einen größeren und länger dauernden Eingriff bei Patienten mit zusätzlichen dispositionellen VTE-Risikofaktoren und einer anschließenden Intensivtherapie. Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erscheint deshalb in der Regel indiziert.

Eingriffe mit Herz-Lungen-Maschine führen im Vergleich zu Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine (Off-pump-Operationen) zu einer etwas stärkeren und frühzeitigeren Aktivierung des Gerinnungssystems [280]. Andererseits besteht wegen der Verringerung der Gerinnungsfaktoren sowie der Verminderung der Thrombozytenzahl und -funktion als Folge des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine generell ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei elektiven Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine sollte eine präoperative Antikoagulation mit NMH oder anderen Antikoagulanzien auf UFH umgestellt werden. Thromboembolische Komplikationen nach Eingriffen mit und ohne Herz-Lungen-Maschine waren in einer Beobachtungsstudie mit historischer Vergleichsgruppe vergleichbar [281].

Ein systematischer Review mit Metaanalyse in der Herzchirurgie [282] von 16 RCT, 3 Metaanalysen und 49 Beobachtungsstudien identifizierte unter anderem eine vorangegangene VTE, Adipositas, Herzinsuffizienz, längere Bettlägerigkeit und maschinelle Beatmung als Risikofaktoren für eine VTE. Außerdem zeigte diese Auswertung, dass durch die frühe postoperative Verabreichung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe im Vergleich zu Kontrollen die Risiken für LE (RR 0,45; 95% CI 0,28-0,72) und symptomatische VTE (RR 0,44; 95% CI 0,28) hochsignifikant reduziert werden, ohne das Blutungsrisiko oder die Re-Thorakotomierate zu erhöhen. Unterschiedliche Nutzen-Risiko-Relationen für UFH oder NMH fanden die Autoren nicht.

Die postoperative medikamentöse VTE-Prophylaxe nach Eingriffen mit und ohne Herz-Lungen-Maschine wird in der Regel mit Heparinpräparaten – sowohl NMH als auch UFH – durchgeführt. Die pharmakologische VTE-Prophylaxe soll früh gemäß der europäischen Leitlinie (zwischen 6 und 24h) postoperativ begonnen werden, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht [283]. Wegen der Antagonisierbarkeit durch Protamin erscheint die frühpostoperative VTE-Prophylaxe mit UFH gegenüber NMH vorteilhaft. Bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko kann eine kontinuierliche intravenöse, niedrigdosierte UFH-Gabe wegen der besseren Steuerbarkeit sinnvoll sein. Andererseits hat die Verwendung von NMH zur VTE-Prophylaxe im weiteren postoperativen Verlauf den Vorteil geringerer interindividueller Schwankungen, einer besseren Bioverfügbarkeit und eines deutlich kleineren HIT-Risikos im Vergleich zu UFH (vgl. auch Kap. 8, 9.2).

Typischerweise fällt die Thrombozytenzahl bei Auftreten einer HIT nach Erstanwendung von Heparin zwischen Tag 5 und 14 (selten bis Tag 21) um >50 % des höchsten Wertes nach Beginn der Heparintherapie. Meist werden minimale Thrombozytenwerte von 40-80/nl erreicht [284]. Spezielle Vorgehensweisen sind erforderlich, wenn nach einem herzchirurgischen Eingriff eine HIT eingetreten ist oder ein solcher Eingriff bei einem Patienten mit einer HIT in der Anamnese notwendig wird (vgl. auch Kap. 9.2). Nach herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine (große Fremdoberflächen) und Antikoagulation mit UFH beträgt das Risiko einer HIT 1-3 % [285]. Daher soll in der postoperativen Phase bei Heparin-Prophylaxe, insbesondere mit UFH, eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl (2-3 x pro Woche) durchgeführt werden, um eine HIT frühzeitig zu diagnostizieren und auf ein alternatives Antikoagulans wechseln zu können [286]. Bei Patienten nach einer akuten HIT ist das Risiko für thromboembolische Komplikationen bei Re-Exposition mit Heparin während der Phase an der Herz-Lungen-Maschine deutlich erhöht [285]. Dies spricht für eine alternative Antikoagulation. Alternative Antikoagulanzien sind Hirudin, Bivalirudin oder Argatroban. Die Wahl des alternativen Antikoagulans und des eingesetzten Dosierungsprotokolls ist eine Einzelfallentscheidung, die von patientenspezifischen Faktoren, den verfügbaren Antikoagulanzien, laboranalytischen Möglichkeiten und der individuellen Behandlungserfahrung bestimmt wird. Bei einem geplanten herzchirurgischen Eingriff, anamnestischer HIT sowie aktuell fehlenden Antikörpern im HIPA- und ELISA-Test und Notwendigkeit für eine präoperative Antikoagulation sollte diese mit einem alternativen Antikoagulans (z.B. Argatroban) durchgeführt werden. Intraoperativ kann die Antikoagulation der Herz-Lungen-Maschine mit UFH durchgeführt werden. Direkt postoperativ sollte die Antikoagulation wieder mit einem alternativen Antikoagulans vorgenommen werden [287], [288].

Die Daten zur Bedeutung der physikalischen VTE-Prophylaxe bei kardiochirurgischen Patienten sind widersprüchlich. Dennoch werden aufgrund der relativ hohen LE-Raten in der Bypass-Chirurgie physikalische und medikamentöse Prophylaxemaßnahmen als erforderlich erachtet [289]. Die verfügbare Evidenz beruht auf drei RCTs, die aufgrund der geringen Patientenzahlen [290], [291], [292] und mangelhaften Durchführungsqualität jedoch nur eingeschränkt zu beurteilen sind [282].

Patienten nach Herzklappenoperationen sollen für die Zeit der Immobilisation eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten (z.B. nach Implantation einer biologischen Klappe und bestehendem Sinusrhythmus), sofern nicht durch den Eingriff per se eine therapeutische Antikoagulationspflicht besteht (z.B. mechanischer Klappenersatz) [293].

Nach Implantation eines Herzschrittmachers oder eines ICD-Systems ohne Immobilisation des Patienten ist die Indikation zur VTE-Prophylaxe vom individuellen VTE-Risiko des Patienten abhängig. Bei Patienten mit erhöhtem VTE-Risiko, z.B. mit dispositionellen Faktoren wie Herzinsuffizienz (NYHA III) und Immobilisation, soll jedoch eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden [283].

Die Leitliniengruppe hat die vorbestehende Empfehlung geprüft und aufgrund des Fehlens neuerer Studien-Evidenzen bestätigt.

12.3.2 Thoraxchirurgie

Nur wenige Studien haben allein thoraxchirurgische Eingriffe untersucht [294]. Die TTV-Rate (symptomatisch oder asymptomatisch) nach Lobektomie und Pneumonektomie beträgt 9-18 %; die Inzidenz der LE nach Thorakotomie beträgt 3-5 %, die der tödlichen LE 0,2-1 % [295], [296], [297], [298], [299]. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [300] mit 22 heterogenen Studien und 9 072 Patienten mit unterschiedlichen Formen der VTE-Prophylaxe (meist medikamentös, z.T. kombiniert mit IPK oder MTPS, selten nur physikalische Prophylaxemaßnahmen) berichtet Inzidenz-Raten von 3,8 % (Spannweite: 0,77-27%) für VTE und 0,8 % bis 1,6 % für schwere Blutungen. Nach Lungenkarzinomoperationen werden trotz medikamentöser VTE-Prophylaxe in einem aktuellen RCT mit 403 Patienten 30-Tage-VTE-Inzidenzen von 12,5 % bzw. 17,7 % unter Rivaroxaban- bzw. Nadroparin-Prophylaxe berichtet [301].

Auch gilt zu bedenken, dass nach Lungenresektionen das Auftreten einer LE aufgrund des reduzierten Lungengefäßbettes ein sehr viel höheres Letalitätsrisiko bedeutet.

Nach einer Thorakotomie ist gemäß der europäischen Leitlinie unabhängig vom durchgeführten Eingriff die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit NMH oder Fondaparinux

gegeben [302]. Ein Monitoring der anti-FXa-Aktivität mit konsekutiver Dosisanpassung zum Erreichen adäquater NMH-Spiegel kann in Betracht gezogen werden [104]. Eine kleine retrospektive monozentrische Auswertung [303] von 62 bzw. 68 Lungenkarzinompatienten, die eine perioperative VTE-Prophylaxe mit UFH bzw. NMH erhalten hatten, beschreibt den intraoperativen Blutverlust (105,11 vs 50,26 ml, $p<0,001$) und das postoperative Drainagevolumen (251,52 vs 216,90 ml, $p=0,025$) in der UFH-Gruppe als erhöht. Eine Kombination aus IPK und medikamentöser VTE-Prophylaxe zeigte sich in einem kleinen RCT [299] mit unzureichender Fallzahl ($n=90$) einer alleinigen IPK nicht überlegen. Ein weiterer in der Aktualisierungsrecherche identifizierter größerer RCT [304] mit 460 randomisierten Patienten mit Lungenkarzinom findet statistisch weniger postoperative, ultraschall-dedektierte ZVK-assozierte venöse Thromben durch die Kombination von NMH und IPK im Vergleich zu NMH (71,7 vs 79,7, $p=0,031$), die Rate von symptomatischen TVT der unteren Extremität war gleich.

Hingegen besteht in der videoassistierten thorakoskopischen Chirurgie (VATS = video-assisted thoracoscopic surgery) bei jüngeren Patienten aufgrund der schnelleren Mobilisierung nur ein geringes VTE-Risiko (z.B. nach Thorakoskopie, unkomplizierter Pleurektomie beim Pneumothorax, endoskopischer transthorakaler Sympathektomie bei Hyperhidrosis). Eine medikamentöse Prophylaxe ist hier ohne zusätzliche patientenbedingte VTE-Risikofaktoren nicht regelhaft erforderlich. Thoraxchirurgische VATS-Eingriffe mit Lungenresektion oder bei anderen Indikationen (z.B. Pleuraempyem, Mediastinaleingriffe, u.a.) sind im Vergleich zu offenen Thorakotomien möglicherweise mit einem geringeren VTE-Risiko verbunden, dennoch aber als mittlere bzw. große thoraxchirurgische Operationen zu werten mit entsprechend mittlerem bis hohem VTE-Risiko und Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe. Eine Metaanalyse [305] von 19 Studien (2 RCT, 17 Beobachtungsstudien mit Propensity-Matching) findet im Vergleich zur offenen Thorakotomie für VATS postoperativ signifikant weniger VTE (OR 0,52; 95% CI 0,44-0,61), LE (OR 0,59; 95% CI 0,43-0,82) und TVT (OR 0,47; 95% CI 0,35-0,64). Ohne Propensity-Matching waren die Unterschiede nicht signifikant.

Zur Mediastinoskopie gibt es keine speziellen Studiendaten. Hier besteht ebenfalls ohne zusätzliche patientenseitige (dispositionelle) VTE-Risiken keine Notwendigkeit einer medikamentösen VTE-Prophylaxe.

Die Leitliniengruppe stimmt mit der Leitlinien-Vorversion darin überein, dass das VTE-Risiko bei thoraxchirurgischen Eingriffen abhängig von der Art und Dauer des Eingriffs sowie den dispositionellen Risikofaktoren ist, und dass spezifische Empfehlungen aufgrund weiterhin limitiert aussagekräftiger Studiendaten für diese Patientengruppe nicht begründet sind.

12.3.3 Gefäßchirurgische Eingriffe

12.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Patienten, die einen offenen Eingriff an aortoiliakalen, renalen oder viszeralen Gefäßen erhalten, sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit NMH, erhalten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Gefäßchirurgische Eingriffe beinhalten eine Vielzahl unterschiedlicher operativer und interventioneller Verfahren an Arterien und Venen des Rumpfes und der Extremitäten und stellen somit eine uneinheitliche Gefährdungsgruppe hinsichtlich des VTE-Risikos dar. An expositionellen, eingriffsspezifischen Risikofaktoren stehen lange Operationsdauer sowie Umfang und Topografie des Präparationstraumas im Vordergrund. Häufige dispositionelle Faktoren in der Gefäßchirurgie sind Alter, Adipositas, Mobilitäts einschränkungen, Paresen, Dehydratation, Herzinsuffizienz und Infekt/Sepsis bei Gangrän. Die vielfach angewandte intraoperative, systemische oder lokal applizierte, therapeutische

Antikoagulation, meist mit UFH, einerseits, und die perioperative medikamentöse Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern andererseits sind spezifische Begleitumstände, die eine Abschätzung der individuellen VTE- und Blutungsrisiken in der Gefäßchirurgie erschweren.

Die Auswertung von 3 135 stationären gefäßchirurgischen Patienten eines Zentrums [306] berichtet eine VTE-Inzidenz von 1,49 % vor und 0,38 % nach Einführung einer vermehrten Anwendung medikamentöser VTE-Prophylaxe, die 52,57 % bzw. 69,33 % der Patienten erhielten. Bei peripheren Gefäßrekonstruktionen sind die TVT-Raten niedrig [307]; in einer prospektiven Untersuchung an Patienten mit infrainguinaler Revaskularisation bei 2,8 % [308].

Bei der Anwendung physikalischer VTE-Prophylaxe-Maßnahmen muss die Durchblutungssituation der Extremitäten, auch nach Revaskularisation, berücksichtigt werden. Sie sollten bei Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit nur nach Beurteilung der Perfusionssparameter eingesetzt werden. Doppersonografisch ermittelte Knöcheldrucke unter 70 mmHg stellen eine Kontraindikation für Kompressionsverbände oder MTPS dar.

Die vorbestehende, durch die Leitliniengruppe geprüfte und bestätigte Leitlini恒empfehlung zur offenen abdominellen Gefäßchirurgie stützt sich im Wesentlichen auf die Evidenzlage im Bereich der Bauchchirurgie (vgl. Kap. 12.4). Die Aktualisierungsrecherche hat keine neuen Evidenzen ergeben.

Häufig stehen Patienten mit geplanten arteriellen Gefäßeingriffen bereits unter einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzien. Dies bedeutet ein erhöhtes Blutungsrisiko, das bei der Indikationsstellung zu Art und Intensität einer VTE-Prophylaxe zu berücksichtigen ist. Die limitierte Datenlage erlaubt keine spezifischen, evidenzbasierten Empfehlungen zur Effektivität und Effizienz einer zusätzlichen VTE-Prophylaxe in diesen speziellen Situationen.

Die **offene pAVK-Chirurgie** (Bypass, Endarterektomie) betrifft meist ältere, multimorbide Patienten mit längeren Operationszeiten und postoperativer Immobilität. Das VTE-Risiko wird als niedrig bis moderat eingestuft. Gleichzeitig besteht ein relevantes Blutungsrisiko, zumal ein Großteil der Patienten bereits unter ASS, teilweise unter dualer Thrombozytenhemmung, behandelt wird. Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH in Standarddosis zusätzlich zu ASS erscheint in der Regel gerechtfertigt. Bei bestehender dualer Plättchenhemmung (z.B. ASS + Clopidogrel) sollte die Indikation zur zusätzlichen Gabe von Heparinen individuell und interdisziplinär (Gefäßchirurgie, Kardiologie, ggf. Angiologie/Anästhesie) abgewogen werden.

Bei endovaskulären- bzw. thorakalen Reparatureingriffen von **Aorten-Aneurysmata** (EVAR, bzw. TE-VAR) handelt es sich im Vergleich zu offenen Operationen zwar häufig um kürzere, minimal-invasive Prozeduren, die Patientengruppe ist jedoch typischerweise hochbetagt, atherosklerotisch vorerkrankt und postinterventionell nicht selten intensivpflichtig. Aus klinischer Sicht besteht hier zumindest ein mittleres, häufig hohes VTE-Risiko. Eine standardisierte medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH sowie konsequente Frühmobilisation sollten ausdrücklich empfohlen werden, unabhängig davon, ob die Versorgung offen oder endovaskulär erfolgt.

Die Anlage von **Dialysezugänge** sowie die **Carotis-, und Varizen-Chirurgie** stellen in der Regel kurze Eingriffe mit rascher Mobilisation und insgesamt geringem VTE-Risiko dar. Die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe sollte sich hier am individuellen Risikoprofil (z.B. RAM-basiert) orientieren. In vielen Fällen dürften konsequente Basismaßnahmen (Frühmobilisation, adäquate Hydrierung) und - unter Umständen - eine kurzzeitige NMH-Prophylaxe bei relevant eingeschränkter Mobilität ausreichend sein.

12.8		Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 		Bei Patienten mit Eingriffen am oberflächlichen Venensystem (Varizenchirurgie) sollte auf eine routinemäßige medikamentöse VTE-Prophylaxe verzichtet werden		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig				

Während eine Varikosis das VTE-Risiko nach Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich sowie in der orthopädischen und Unfallchirurgie erhöht, erscheint das VTE-Risiko nach Eingriffen wegen Varizen ohne Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren gering [309], [310]. Sie erfordern deshalb keine generelle medikamentöse Prophylaxe. In einer Beobachtungsstudie [311], [312] wurde eine TVT-Inzidenz von 0,07 % nach 16 713 Eingriffen gefunden, wobei der Unterschied mit oder ohne medikamentöse VTE-Prophylaxe nicht statistisch signifikant war (0,034 vs. 0,093%). Eine andere Studie fand eine klinische VTE-Rate von 0,18% [313]. Ein kleiner RCT [314] (n=51 vs. 49), der nach Radiofrequenzablation externe Kompression für 2 Wochen gegen Beobachtung 12 Wochen nachverfolgte, fand keinen Unterschied in Ablationserfolg, Patientenzufriedenheit oder Komplikationsrate. Für das Gesamtkollektiv der Patienten, die sich Varizenoperationen unterziehen, ist das VTE-Risiko gering. Ein systematischer Review der Aktualisierungsrecherche [315] von 8 Studien mit 6 479 Patienten mit endovariköser Varizenablation berichtet Risikoreduktionen für VTE (RR 0,63, 95% CI 0,04-10,43) und TTV (RR 0,59, 95% CI 0,08-4,60) ohne Blutungsrisikoerhöhung (RR 0,66, 95% CI 0,06-7,21) durch eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, allerdings waren die Einzelstudien mit moderatem bis hohem Bias belastet. Ein noch breiter angelegter systematischer Review mit Metaanalyse [316] wertete 221 Untersuchungen (47 RCTs, 105 prospektive Kohortenstudien, 69 retrospektive Auswertungen) aus. Die Auswertung der RCTs ergab mit medikamentöser VTE-Prophylaxe eine Ereignisrate von 0,52 % (95% CI; 0,23-1,19) im Vergleich zu 2,26 % (95% CI; 1,81-2,82) bei ausschließlich physikalischer VTE-Prophylaxe. Die LE-Rate wurde mit 0,45 % (95% CI; 0,09-2,35) versus 0,23 % (95% CI; 0,1%-0,52%) ermittelt. In den zugrundeliegenden Untersuchungen wurden keine Risikostratifizierungen vorgenommen.

Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. VTE in der Vorgeschichte, längere Operationsdauer, VTE-Risiko-erhöhende Grundkrankheit, oder Immobilisation) sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit NMH, durchgeführt werden.

Die Leitliniengruppe erachtete es in Anbetracht des niedrigen VTE-Risikos des Gesamtkollektives sowie der hohen Unsicherheit der Evidenz als nicht gerechtfertigt, eine generelle, nicht risikoadaptierte medikamentöse VTE-Prophylaxe durchzuführen. Daher wurde die vorbestehende offene, zustimmende Empfehlung in Übereinstimmung mit der AWMF S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Varikose [310] und aktuellen internationalen Leitlinien [317], [309] zu einer ablehnenden Empfehlung modifiziert.

12.4 Eingriffe im Bauch- und Beckenbereich

Das expositionelle VTE-Risiko bei Patienten mit viszeralen, gefäßchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich wird – in Übereinstimmung mit dem internationalen Schrifttum – als vergleichbar angesehen. Im Allgemeinen wurde bei den durchgeführten RCTs keine Differenzierung vorgenommen. Subgruppenanalysen zeigen vergleichbare VTE-Risiken für die verschiedenen Bereiche. Die Zusammenfassung der Ergebnisse für die verschiedenen chirurgischen Teildisziplinen ergibt für die Beurteilung der Effektivität von VTE-Prophylaxemaßnahmen eine ausreichende Evidenz.

Seit 2015 hat sich an der grundlegenden Einschätzung des expositionellen VTE-Risikos bei viszeralen, gefäßchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich nichts verändert – die VTE-Risiken gelten weiterhin als vergleichbar. Allerdings haben aktuelle Daten die Bewertung und Durchführung der VTE-Prophylaxe in mehreren Punkten präzisiert und differenzierter gestaltet.

Neu hinzugekommen sind die klaren Abgrenzungen einerseits von ambulanten Tageseingriffen, bei denen keine generelle Thromboseprophylaxe empfohlen wird, und andererseits komplexeren Hochrisikooperationen – vor allem solchen mit pelviner Lymphadenektomie –, bei denen eine prolongierte pharmakologische und ggf. auch zusätzliche mechanische Prophylaxe angezeigt erscheint. Auch bei minimalinvasiven Verfahren wie der laparoskopischen oder robotischen Prostatektomie (vgl. Kap. 17) wird nun stärker individualisiert: Die Entscheidung für oder gegen eine Prophylaxe orientiert sich zunehmend am individuellen, dispositionellen VTE- und Blutungsrisiko des Patienten.

Ein weiterer Unterschied zur früheren Praxis und Leitlinienempfehlung betrifft den Zeitpunkt des Beginns der medikamentösen VTE-Prophylaxe. Aufgrund aktueller Daten wird inzwischen für elektive Eingriffe einheitlich der Beginn am ersten postoperativen Tag empfohlen (vgl. Kap. 10). Zudem wird die Notwendigkeit einer verlängerten medikamentösen VTE-Prophylaxe – insbesondere bei onkologischen Eingriffen oder postoperativ fortbestehenden relevanten VTE-Risiken – heute klarer betont (vgl. Kap. 10).

Erwähnenswert ist auch, dass neben den klassischen NMH und Fondaparinux zunehmend auch DOAKs als sichere und wirksame Alternativen belegt – aber dafür in Deutschland nicht zugelassen (11/2025) – sind.

Unverändert gilt mit Verweis auf die Empfehlungen in den Kapiteln 5 bis 10 dieser Leitlinie: Bei Patienten, die sich Eingriffen im Bauch-/Beckenbereich unterziehen, wird empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen die VTE- und Blutungsrisiken evaluiert werden. Dabei können validierte Risiko-Assessment-Methods wie der Caprini- (Tab. 10) oder IMPROVE-Blutungs-Score (Tab. 17) hilfreich sein. Bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko ist in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese zeitnah zur risikoverursachenden Situation, bei elektiven Eingriffen innerhalb von 24 Stunden postoperativ einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren (z.B. prolongierte Immobilisation, Infektion), ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

Aus zahlreichen Kohortenstudien und den Kontrollarmen der frühen placebo-kontrollierten RCTs ist bekannt, dass die TVT-Rate nach großen abdominalen Eingriffen zwischen 15 % und 40 % liegt [318], [319]. Allerdings variiert das VTE-Risiko eingriffsabhängig trotz VTE-Prophylaxe beispielsweise von < 0,1 % bei laparoskopischer Cholecystektomie, zu 3,7 % bei Dünndarmresektion und von 0,3 % bei minimal invasiver Sigmaresektion bis zu 10,0 % bei notfallmäßiger offener Proktokolektomie [32]. Eine VTE-Risikoevaluation z.B. mittels des Caprini-Scores (Tab. 10, vgl. auch Kap. 6) erscheint daher sinnvoll, und auch einfachere RAMs können bei Einbeziehung des D-Dimer-Wertes (vgl. Kap. 4) die Identifikation von Patienten mit mittlerem und hohem VTE-Risiko und damit eine sachgerechte Indikationsstellung zur VTE-Prophylaxe ermöglichen [11].

Im Vergleich zu keiner Prophylaxe konnten in mehreren Meta-Analysen eindeutige Vorteile sowohl für physikalische als auch für medikamentöse Prophylaxe-Maßnahmen gesichert werden (vergl. Evidenztabellen 9-16 und 78 LL-Version 3.0). Das Risiko von VTE-Komplikationen kann nach diesen Daten durch eine physikalische oder medikamentöse Prophylaxe jeweils mehr als halbiert werden, sodass die TVT-Rate insgesamt auf unter 5 % gesenkt werden kann.

Eine im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte Metaanalyse mit systematischem Review [204] von 14 Studien mit 24 922 Patienten zum Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei größeren abdominalchirurgischen Elektiveingriffen bestätigt die in Kap. 10 gegebene Empfehlung eines postoperativen Beginns: ein Beginn der VTE-Prophylaxe vor Hautschluss (n= 10 403) im Vergleich zu

einem postoperativen Beginn (n= 14 519) resultiert in vergleichbaren Ereignisraten für VTE (RR 0,74; 95% CI 0,45-1,24) und symptomatische VTE (RR 0,81; 95% CI 0,45-1,43), mit vermehrten Ereignisraten für alle Blutungen (RR 1,56; 95% CI 1,13-2,15), schwere Blutungen (RR, 1,63; 95% CI 1,16-2,28), Bluttransfusionen (RR 1,48; 95% CI 1,24-1,76) und operative Reinterventionen (RR 1,94; 95% CI 1,19-3,18).

Die Daten älterer dreiarmiger RCTs deuten darauf hin, dass die Kombination physikalischer plus medikamentöser Maßnahmen einer alleinigen physikalischen oder medikamentösen VTE-Prophylaxe überlegen sein kann [320], [321]. Neuere Daten (vgl. auch Kap. 7) bestätigen dies [84]. Eine Cochrane-Analyse [82] von 13 RCTs mit 1914 abdominalchirurgischen Patienten belegt die überlegene Wirksamkeit der IPK mit Reduktion der VTE-Rate gegenüber Placebo (OR 0,39; 95% CI 0,20-0,76) sowie die additive Wirksamkeit zur medikamentösen VTE-Prophylaxe (OR 0,25; 95% CI 0,09-0,74). Ein weiterer systematischer Review mit Metaanalyse von 16 RCT [322] ermittelt für die IPK im Vergleich zu den verschiedenen Kontrollen niedrigere TTV-Raten (OR 0,81; 95% CI 0,59-1,11); im Vergleich zu keiner Prophylaxe (OR 0,41; 95% CI 0,26-0,65) nicht aber im Vergleich zu medikamentöser VTE-Prophylaxe (OR 1,32; 95% CI 0,78-2,21). Weitere Ergebnisse waren vermehrte LE in den Kontrollarmen (OR 5,81; 95% CI 1,25-26,91) sowie eine verminderte Blutungsneigung im Op-Bereich im Vergleich zur Kombination von IPK mit medikamentöser Prophylaxe (OR 0,17; 95% CI 0,08-0,36). MTPS zusätzlich zur prolongierten medikamentösen VTE-Prophylaxe ergab beim Vergleich von 337 Patienten aus drei RCTs gegenüber 9 824 Patienten aus 16 RCTs keinen Anhalt für eine zusätzliche Wirksamkeit (symptomatischen TTV: 1,61%; 95% CI 0,03-5,43 vs 0,81%; 95% CI 0,5-1,20) [323]. Ein weiterer systematischer Review mit Metaanalyse [85] findet ebenfalls keine VTE-Risiko-Verminderung durch MTPS zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe (Direktvergleich 2 Studien: RR 0,85; 95% CI 0,54-1,36; 33 Studienarme: RR 0,54; 95% CI 0,23-1,25).

Zur Bewertung der verschiedenen Antikoagulanzien zur VTE-Prophylaxe liegen ältere (vgl. Evidenztabellen 10-14 der LL-Version 3.0) und neue, im Rahmen der Aktualisierungsrecherche analysierte, Studien vor. Eine zusammenfassende Metaanalyse [324] fand für NMH im Vergleich zu Placebo weniger asymptomatische TTV (RR 0,28; 95% CI 0,14-0,54), symptomatische VTE (RR 0,29; 95% CI 0,11-0,73), symptomatische LE (RR 0,25; 95% CI 0,08-0,79); im Vergleich zu UFH wird eine signifikante Reduktion symptomatischer VTE ($P = 0.04$) berichtet. Eine Cochrane-Auswertung [325] von 20 RCTs mit 9 771 Tumopatienten mit präoperativem Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe fand keinen überzeugenden Unterschied zwischen UFH oder NMH bezüglich verschiedener VTE-Ereignisse oder Blutungen; auch zwischen NMH und Fondaparinux fanden sich bei perioperativer Anwendung keine signifikanten Unterschiede. Eine neuere Auswertung von 19 RCTs zu Bauch-/Beckeneingriffen bei 6 318 Tumopatienten [108] findet für NMH im Vergleich zu anderen Formen der VTE-Prophylaxe signifikante Risikoreduktionen für VTE (RR 0,57; 95% CI 0,41-0,81), TTV (RR 0,56; 95% CI 0,39-0,81) und LE (RR 0,26; 95% CI 0,10-0,66) sowie numerisch nachteilige Auswirkungen auf schwere Blutungen (RR 1,51; 95% CI 0,82-2,77), leichte Blutungen (RR 1,23; 95% CI 0,84-1,80), alle Blutungen (RR 1,35; 95% CI 0,98-1,84) oder Thrombozytopenie (RR 0,41; 95% CI 0,13-1,31). Eine aktuelle Netzwerk-Metaanalyse von 20 RCT mit 4 923 Patienten [326] bestätigt das vermehrte VTE-Risiko von Placebo im Vergleich zu NMH (OR 1,96; 95% CI 1,21-3,19) sowie den zusätzlichen Effekt physikalischer Maßnahmen (OR 10,95; 95% CI 1,33-90,40). DOAKs waren vergleichbar wirksam wie NMH. Eine weitere Netzwerk-Metaanalyse von 42 RCTs mit 11 Antikoagulanzien [327] fand im Vergleich zu NMH (Enoxaparin) eine Reduktion von TTV durch Fondaparinux (RR 0,53; 95% CI 0,31-0,93) und Rivaroxaban (RR 0,42; 95% CI 0,27-0,64); von VTE durch Edoxaban (RR 0,43; 95% CI 0,18-0,96), Fondaparinux (RR 0,55; 95% CI 0,34-0,91) und Rivaroxaban (RR 0,56; 95% CI 0,34-0,85). DOAKs sind in D zur VTE-Prophylaxe bei nicht-orthopädischen Patienten nicht zugelassen (11/2025). Eine Cochrane-Analyse zum Stellenwert von Fondaparinux [117] von 5 RCTs mit 21 004 Patienten, darunter auch solche mit abdominalchirurgischen Eingriffen, kommt zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zu Placebo die Rate an Gesamt-VTE (RR 0,24; 95% CI 0,15-0,38), symptomatischen VTE (RR 0,15; 95% CI 0,06-0,36), TTV (RR 0,25; 95% CI 0,15-0,40), proximalen TTV (RR 0,12; 95% CI 0,04-0,39) und LE (RR 0,16; 95% CI 0,04-0,62) durch Fondaparinux signifikant gesenkt wird. Fondaparinux senkt im Vergleich mit NMH die Rate an VTE (RR 0,55; 95% CI 0,42-0,73) und TTV (RR 0,54; 95% CI 0,40-0,71). Proximale TTV, symptomatische VTE und LE werden nicht signifikant vermindert. Fondaparinux erhöht die Rate an schweren Blutungen im Vergleich zu Placebo und NMH (RR 2,56; 95% CI 1,48-4,44).

Die Diskussion über die optimale Dosis von NMH zur VTE-Prophylaxe wird durch die aktuelle Metaanalyse mit systematischem Review zum Effekt unterschiedlicher Dosierungen von Enoxaparin [328] offen gehalten. Bei der Auswertung von 19 Arbeiten mit bariatrischen Patienten (9 Studien), abdominalchirurgischen Tumorpatienten (5 Studien) sowie nach Thoraxeingriffen (3 Studien) bzw. allgemeinchirurgischen Operationen (2 Studien) mit insgesamt 1 502 Patienten kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass adäquate prophylaktische anti-Xa-Peak-Spiegel bei 39 %, 61 %, 15 %, 50 %, und 78 % mit Tages-Enoxaparindosen von 1x 40 mg, 2x 40 mg, 2x30 mg sowie Gewichts- oder Body-Mass-adaptierten Dosen erreicht wurden.

12.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Bei laparoskopischen Eingriffen und Operationen mit minimal invasivem Zugang („minimal access surgery“) im Bauch- und Beckenbereich sollten die gleichen Indikationen zur VTE-Prophylaxe wie bei offenen Eingriffen gelten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Ein systematischer Review mit Metaanalyse [32] zu den spezifischen VTE- und Blutungsrisiken für die verschiedenen Operationen im Abdominalbereich findet für kleinere versus größere offene Leberresektionen VTE bei 3,5 % versus 5,3 % und Blutungsinzidenzen von 0,5 % versus 0,7 %. Für ein minimal-invasives Vorgehen werden bei vergleichbarem Blutungsrisiko (0,8 %) niedrigere VTE-Raten (0,8 %) als für ein offenes Vorgehen (2,5 %) berichtet.

Die Interpretation der bisher vorliegenden Studien zum Risiko thromboembolischer Komplikationen nach laparoskopischen Operationen ist schwierig. Einige ältere Studien geben Hinweise darauf, dass die VTE-Inzidenz nach laparoskopischen Operationen niedriger als nach offenen Eingriffen ist [329], [330], [331], [332], [333]. Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalysen [334] mit 3 931 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen aus sieben Studien findet niedrige VTE-Raten nach laparoskopischer Operation mit 0,51 % bei medikamentöser und 0,70 % bei physikalischer VTE-Prophylaxe; die verlängerte medikamentöse Prophylaxe verringert die VTE-Rate von 1,14 % auf 0,37 % (RR 0,41; 95% CI 0,11-1,54) nicht signifikant. Ein japanischer RCT [335] mit 400 Malignompatienten, die laparoskopisch operiert wurden, findet bei 7-tägiger VTE-Prophylaxe mit NMH (Enoxaparin) und physikalischen Maßnahmen im Vergleich zu allein physikalischer Therapie verminderte VTE (1,2% vs. 4.0%; OR 0,3; 95% CI 0,03-1,53) bei vergleichbaren Blutungsraten. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [336] von 13 Studien mit 111 936 Magenkarzinopatienten beschreibt 1-Monatsinzidenzen für VTE, TVT, LE von 1,8 % (95% CI 0,8-3,1), 1,2 % (95% CI 0,5-2,1%) und 0,4 % (95% CI 0,1-1,1%). Die Kombination aus physikalischer und medikamentöser VTE-Prophylaxe reduzierte die Rate an VTE und TVT (0,6% vs. 2,9% und 0,6% vs. 2,8%, jeweils $p < 0,05$) aber nicht für LE. Die 1-Monatsinzidenzen von VTE nach laparoskopischer und offener Chirurgie (1,8% vs. 4.3%, $p > 0,05$) waren nicht signifikant unterschiedlich. Ein weiterer systematischer Review [337] von 14 Studien mit Propensity-Score-Matching (1 RCT, 8 retrospektive Kohortenstudien, 5 Datenbankanalysen) mit 11 356 - davon 5 734 (50,49 %) minimal-invasiv operierten - Patienten berichtet höhere Raten bei offener Chirurgie für VTE (2,8% vs. 1,4%; OR 1,98; 95% CI 1,51-2,58), TTV (1,4% vs. 0,7%; OR 1,84; 95% CI 1,13-3,01) und LE (1,3% vs. 0,7%; OR 1,88; 95% CI 1,25-2,82). Ein anderer systematischer Review mit Metaanalyse [338] von 16 Studien (1 RCT, je 7 prospektive und retrospektive sowie 1 Beobachtungs-Studie) mit insgesamt 140 532 Patienten berichtet - basierend auf den Ergebnissen von 5 Studien guter Qualität - für minimal-invasive Eingriffe weniger VTE (RR 0,63; 95% CI 0,51-0,76).

Die gegenwärtig verfügbaren Studiendaten weisen auf ein verringertes VTE-Risiko bei laparoskopischen im Vergleich zu offenen Operationen hin, allerdings fehlen qualitativ höherwertige direkte RCTs mit ausreichenden Fallzahlen. Insbesondere aber fehlen aussagekräftige Studien zu Art und Dauer einer VTE-Prophylaxe bei laparoskopischem oder roboter-assistiertem laparoskopischem Vorgehen.

Daher hat die Leitliniengruppe die Empfehlung der Leitlinienvorversion 3.0 nach Prüfung unverändert übernommen und empfiehlt die VTE-Prophylaxe entsprechend dem Vorgehen bei offenen Operationen.

12.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich sollte mindestens bis zum Ende des stationären Aufenthaltes, bevorzugt mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux, durchgeführt werden.		
Level of Evidence moderat			

Bisher wurde, basierend auf den Charakteristika der Studienprotokolle, in Leitlinien regelhaft eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bis zum Ende der stationären Behandlung – in der Regel 7-10 Tage – empfohlen [339], [340], [341]. Die Fortschritte in Chirurgie, Anästhesie und ambulanter Patientenbetreuung haben zu einer zunehmenden Verkürzung der Krankenhausverweildauer nach chirurgischen Eingriffen – in Deutschland auf durchschnittlich 5,1 Tage (Statistisches Bundesamt Pressemitteilung 372, 27.9.2024) – geführt. Spezifische Studien zum Vergleich unterschiedlicher Anwendungszeiträume einer (medikamentösen) VTE-Prophylaxe innerhalb der ersten zwei postoperativen Wochen liegen nach wie vor nicht vor. Es wird auf Kapitel 10 verwiesen. Umfangreiche Auswertungen belegen ein über die ersten postoperativen Tage hinausgehendes relevantes VTE-Risiko [206] mit 47,1 %, 26,9 %, 15,8 % und 10,1 % der VTE-Ereignisse innerhalb der 1., 2., 3. bzw. 4. postoperativen Woche. Eine Fortführung der stationär eingeleiteten medikamentösen VTE-Prophylaxe nach Entlassung ist daher unter Berücksichtigung der dispositionellen und expositionellen VTE- und Blutungsrisiken auch nach Nicht-Tumor-Operationen (vgl. unten) in Betracht zu ziehen (vgl. auch Kap. 10).

Die Leitliniengruppe hat sich aufgrund dieser Zusammenhänge und des Fehlens von Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Zeiträume der postoperativen medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Prüfung der Empfehlung aus LL-Version 3.0 und in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien [342], [343] gegen die Definition eines zeitlichen Rahmens der postoperativen VTE-Prophylaxedauer über den stationären Aufenthalt hinaus entschieden und die vorbestehende Empfehlung modifiziert..

Die Fortschritte in Chirurgie, Anästhesie und ambulanter Patientenbetreuung haben auch zu einer Verlagerung von operativen Eingriffen in die nichtstationäre ambulante Betreuung geführt. Dabei ist eine sorgfältige Selektion geeigneter Patienten notwendig [344]. Bei elektiven ambulanten Hernienoperationen (z. B. Leisten- oder kleine Nabelhernien) ist das Risiko für VTE insgesamt sehr niedrig. Registerdaten und Kohortenanalysen zeigen, dass die VTE-Inzidenz bei Patienten mit geringem dispositionellem VTE-Risiko etwa 0,1-0,2 % beträgt [32], insbesondere wenn die Patienten postoperativ rasch wieder mobilisiert werden können [345]. Eine routinemäßige medikamentöse Thromboseprophylaxe wird daher für diese Eingriffe bei Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren nicht empfohlen. Es werden aber auch größere Eingriffe ambulant durchgeführt, wobei die Komplikationsrate, vergleichenden Auswertungen zufolge auch bezüglich VTE-Risiko, vergleichbar mit stationären Eingriffen sein kann [346], [347], [348], [349]. Dabei erhalten auch die ambulant operierten Patienten eine eingeschränkte und situationsadäquate VTE-Prophylaxe. Zentral ist auch hier die individuelle Abschätzung unter Berücksichtigung expositioneller und dispositioneller VTE-Risikofaktoren, gegebenenfalls unter Einbeziehung validierter RAMs wie des Caprini-Scores (Tab. 10), sowie die Evaluation des Blutungsrisikos.

Die Leitliniengruppe hat sich aufgrund der sehr limitiert verfügbaren Datenlage zur VTE-Prophylaxe bei ambulanten Operationen gegen die Neuformulierung einer entsprechenden Empfehlung entschieden. Es wird ein Vorgehen analog zu den Empfehlungen für stationäre Eingriffe angeraten.

12.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Bei Lebendspender-(Teil-)Hepatektomie sollte postoperativ eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit NMH, erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Eine Metaanalyse mit systematischem Review [350] die auch im Rahmen der Aktualisierungsrecherche gefunden wurde, bestätigt die Wirksamkeit der medikamentösen VTE-Prophylaxe auch in retrospektiven Untersuchungen bei insgesamt 3 675 Patienten nach Leberresektion. Es traten weniger VTE (2,6 vs 4,6%; OR 0,631; 95% CI 0,416-0,959; n= 2256) mit als ohne medikamentöse VTE-Prophylaxe auf; dabei war keine Auswertung zu Blutungsereignissen möglich, die pharmakologische VTE-Prophylaxe wurde als sicher eingeordnet. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [351] von 8 Studien mit 4 238 Patienten nach Leberresektionen berichtet eine niedrigere VTE-Rate durch die Kombination von medikamentöser und physikalischer Prophylaxe im Vergleich zur ausschließlich medikamentösen (2,5 vs. 5,3%; RR 0,50; p = 0,03) ohne Zunahme des Blutungsrisikos (3,04 vs. 1,9%; RR 1,54; p=0,11) und ohne Auswirkung auf die stationäre Behandlungsdauer oder die Mortalität. Für Patienten, die sich einer Lebendspender-(Teil-)Hepatektomie unterziehen, wird in einer methodisch kritisch zu bewertenden systematischen Auswertung von drei retrospektiven Studien [352] eine VTE-Rate von 5 % trotz medikamentöser Prophylaxe mitgeteilt und eine minimal 10-tägige Gabe von UFH oder NMH empfohlen. Ein internationales Survey [353] wertete die Antworten von 51 Lebertransplantationszentren aus 20 Ländern aus. Danach wird – mit z.T. Unterschieden in den verschiedenen Weltregionen – in allen Zentren eine VTE-Risikoevaluation der Spender und zusätzlich in 58 % eine Thrombophilieabordiagnostik durchgeführt. Dabei kann das Ergebnis der Thrombophilietestung möglicherweise die Art einer VTE-Prophylaxe mitbestimmen [354]. Die regelmäßige VTE-Prophylaxe wird in 65 % kombiniert pharmakologisch-physikalisch, in 16 % medikamentös oder physikalisch und in 8 % gar nicht praktiziert. 20 (39 %) bzw. 15 (29 %) Zentren berichten von symptomatischen TVT bzw. LE, eine davon letal [353].

Aufgrund der zunehmenden praktischen Bedeutung von Lebendspenderhepatektomien hat die Leitliniengruppe nach kritischer Würdigung der limitierten Datenlage die Empfehlungsneuformulierung für diese Patientengruppe mit starkem Konsens beschlossen.

12.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Patienten mit größeren onkologischen Eingriffen im Bauch- und / oder Beckenbereich sollen eine verlängerte VTE-Prophylaxe von 4-6 Wochen erhalten.		
Level of Evidence hoch			

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten mit hohem VTE-Risiko und großen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich oft schwerer zu mobilisieren sind als solche mit orthopädisch-unfallchirurgischen Eingriffen. Eine Fortführung der medikamentösen VTE-Prophylaxe über den – oft auf wenige Tage begrenzten – stationären Aufenthalt hinaus auf vier Wochen bei fortbestehend mittlerem oder hohem VTE-Risiko, insbesondere bei maligner Grundkrankheit (vgl. Evidenztabelle 15; LL-Version 3.9), reduziert das VTE-Risiko [355]. Eine Cochrane Metaanalyse mit systematischem Review [356] von 7 Studien mit 1 728 Tumor- und Nichttumor-Patienten fand für die Verlängerung der NMH-Prophylaxe über 2 Wochen hinaus (in 5 Studien >25, < 31 Tage) im Vergleich zu Beobachtung oder Placebo eine Reduktion

der Inzidenz an Gesamt-VTE (OR 0,38; 95% CI 0,26–0,54), Gesamt-TVT (OR 0,39; 95% CI 0,27–0,55), proximaler TVT (0,22, 95% CI 0,10–0,47) und symptomatischer VTE (OR 0,30, 95% CI 0,08–1,11), ohne Zunahme der Blutungshäufigkeit (OR 1,10; 95% CI 0,67–1,81) oder Auswirkung auf die Mortalität (OR 1,15; 95% CI 0,72–1,84) bei insgesamt niedriger Studienheterogenität.

Beschränkt auf Tumoroperationen liegen mehrere im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte Metaanalysen vor. In einer Auswertung [357] von 7 RCTs mit 4 807 Patienten führte die prolongierte medikamentöse VTE-Prophylaxe zu einer Reduktion der Rate von VTE (2,6 vs. 5,6 %; RR 0,44; 95 % CI 0,28–0,70) und proximaler TVT (1,4 vs. 2,8 %; RR 0,46; 95 % CI 0,23–0,91). Bezuglich symptomatischer LE (0,8 vs. 1,3 %; RR 0,56; 95 % CI 0,23–1,40), schweren Blutungen (1,8 vs. 1,0 %; RR 1,19; 95 % CI 0,47–2,97) und Mortalität (4,2 vs. 3,6 %; RR 0,79; 95 % CI 0,47–1,33) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Eine neuere Metaanalyse mit systematischem Review [358] von 68 Studien, überwiegend nicht-RCTs, mit 1 631 118 Patienten berichtet eine reduzierte Inzidenz symptomatischer VTE (1,0 % vs. 2,1 %; RR 0,48; 95%CI 0,31–0,74), ohne Zunahme von klinisch relevanten Blutungen (schwere Blutung + CRNMB; 4,0% vs. 4,9%; RR 1,0; 95%CI 0,66–1,5). In der Metaanalyse mit systematischem Review [359] von 9 Studien (2 RCTS, 7 Beobachtungsstudien) mit 2 651 Patienten finden sich für die prolongierte VTE-Prophylaxe mit NMH oder DOAK vergleichbare Raten für VTE (RR 0,65; 95% CI 0,32–1,33), schwere (RR 1,68; 95% CI 0,36–7,90) und klinisch relevante nicht schwere Blutungen (RR 0,68; 95% CI 0,39–1,19), I₂ = 0%). Ein sehr ähnlicher systematischer Review mit Metaanalyse der selben Arbeitsgruppe [360] von 10 Studien (3 RCTs, 7 Observationsstudien) mit 3 054 Patienten zur prolongierten Prophylaxe mit DOAKs (41%) oder NMH (59%) finden sich ebenfalls vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich VTE (RR 0,69; 95% CI 0,46–1,02), schweren Blutungen (RR 1,55; 95% CI 0,82–2,93) und klinisch relevante nicht schwere Blutungen (RR 0,89; 95% CI 0,4–1,98) für beide Formen der prolongierten medikamentösen VTE-Prophylaxe bei einem 30-tägigen Follow-up.

Aufgrund dieser Datenlage wurde die vorbestehende starke Empfehlung einer prolongierten medikamentösen VTE-Prophylaxe bei größeren Tumoroperationen im Bauch-/Beckenbereich durch die Leitliniengruppe bestätigt.

12.5 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität

Verweisend auf die Empfehlungen in den Kapiteln 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten, die sich Eingriffen im Bereich der oberen Extremität unterziehen, empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Bei Patienten, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko besitzen, ist in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese bei elektiven Eingriffen postoperativ einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe richtet sich nach dem Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren und kann ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus fortgesetzt werden. Ergänzend kann der Einsatz physikalischer Maßnahmen erwogen werden. Liegt eine Kontraindikation gegen die medikamentöse Prophylaxe vor (z.B. deutlich erhöhtes Blutungsrisiko), stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt die IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen nach Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität wurde bisher überwiegend retrospektiv untersucht. Insgesamt ist das VTE-Risiko nach operativen Eingriffen an der Schulter und der oberen Extremität gering (<1%).

Eine retrospektive Datenbankanalyse zeigte für Patienten nach Schultergelenkprothesenimplantation eine TVT-Inzidenz von 0,5% und eine LE-Inzidenz von 0,23 % [361]. Eine kleine (n=100) prospektive Untersuchung mit Doppler-Ultraschall-Screening der vier Extremitäten fand innerhalb von 12 Wochen 13 TVT (6 ipsilaterale TVT der oberen Extremität und 7 TBVT) und 3 symptomatische LE, davon eine tödliche [362]. Eine retrospektive Analyse von 131 Patienten mit proximalen Humerusfrakturen berichtet eine VTE-Rate von 3,3 % ohne tödliche LE [363]. In einer Datenbankanalyse des britischen National Health Service (NHS) betrug die TVT-Rate 0 % und die LE-Rate 0,2 % [364]. Eine retrospektive

Kohortenstudie mit 2 574 Patienten nach Arthroplastik fand Inzidenz für TTV und LE von 0,51 % bzw. 0,54 % [365]. In dieser Untersuchung war das VTE-Risiko nach Trauma doppelt so hoch wie nach elektriven Eingriffen (1,7% vs. 0,8%, p=0,055). Systematische Übersichtsarbeiten bestätigen diese Beobachtungen nach Schulteroperationen mit VTE-Inzidenzen zwischen 0,2 % und 16 % [366], 0,85 % (0,39-1,46) [367] bzw. 0 % und 5,71 % [368]. Als Risikofaktoren neben einer Fraktur (Trauma) als Ursache für die Prothesenimplantation wurden u.a. hohes Alter und eine begleitende Karzinomerkankung identifiziert [361], [365], [367].

12.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 	Nach Operationen an der oberen Extremität kann auf eine medikamentöse VTE-Prophylaxe verzichtet werden, sofern keine zusätzlichen VTE-Risikofaktoren vorliegen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

12.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Nach Implantation von Schultergelenkprothesen kann bei Trauma, Karzinomerkrankungen, höherem Lebensalter, oder wenn zusätzlich dispositionelle VTE-Risikofaktoren vorliegen, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen.		

Nach Implantation von Ellenbogengelenkprothesen lag die VTE-Rate in retrospektiven Studien bei 0,26 % bzw. 0,29% der Fälle [369]; [370]. Eine aktuelle Metaanalyse [367] von 3 796 Ellenbogenersatzoperationen berichtet eine 3-Monats-VTE-Inzidenz von 0,23 % (95%CI 0,08-0,44).

Die VTE-Inzidenz nach arthroskopischen Schulteroperationen wird in einer systematischen Übersichtsarbeit mit 0,038 % (bei 92 440 Eingriffen) angegeben [369]. Eine neuere Analyse berichtet nach Schulterarthroskopie Inzidenzen von 0,15 %, 0,8 %, und 0,21 % für TVT, LE und Gesamt-VTE [371]. Die Analyse der NHS-Datenbank ergab noch niedrigere (<0,01%) Inzidenzen [364]. Eine neuere Übersichtsarbeit berichtet ebenfalls Inzidenzen von weniger als 1% und findet keinen Hinweis auf die Wirksamkeit von ASS oder NMH, wobei die Datenlage zur medikamentösen VTE-Prophylaxe rudimentär ist [372].

Die Durchführung einer routinemäßigen VTE-Prophylaxe, die über Basismaßnahmen und postoperative Bewegungsübungen hinausgeht, erscheint demnach nicht erforderlich. Bei Patienten mit der Implantation von Schultergelenkprothesen kann eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden, wenn zusätzlich dispositionelle oder expositionelle Faktoren mit hohem/mittlerem Risiko (wie Trauma, Karzinom und höheres Lebensalter) hinzukommen (vgl. Kap. 5).

Aus dieser mit starkem Konsens geteilten Einschätzung der Leitliniengruppe resultierte die Modifikation der vorbestehenden Empfehlung (LL-Version 3.0) zu einer offenen Empfehlung des Verzichts auf medikamentöse VTE-Prophylaxe und Beibehaltung der offenen Empfehlung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patienten mit erhöhtem VTE-Risiko.

12.6 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität

Verweisend auf die Empfehlungen in den Kapiteln 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten, die sich Eingriffen im Bereich der unteren Extremität unterziehen, empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Bei mittlerem oder hohem VTE-Risiko ist in der Regel eine medikamentöse VTE-Prophylaxe indiziert, die bei elektiven Eingriffen postoperativ begonnen wird. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Ergänzend können physikalische Maßnahmen erwogen werden. Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

Nach größeren orthopädischen Eingriffen an der unteren Extremität, insbesondere nach Endoprothetik von Hüft- und Kniegelenken, besteht ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse wie TVT und LE (vgl. Kap. 5, Tab. 8). Die Gesamtrate an Thrombosen liegt ohne prophylaktische Maßnahmen bei bis zu 60 %. Selbst unter medikamentöser und physikalischer Prophylaxe liegt die Rate asymptomatischer distaler Thrombosen bei 10-20 %, asymptomatischer proximaler Thrombosen bei 5-10 %, symptomatischer Thrombosen bei 2-5 %, die Rate von Lungenembolien bei ca. 0,2 % und die Rate letaler LE bei ca. 0,1 % (vgl. Evidenztabellen 17- 25, 32-38, 75, 76, 79 der LL-Version 3.0). Um diese lebensbedrohlichen Komplikationen zu vermeiden, ist eine effektive Prophylaxe erforderlich. Sie kann das Risiko thromboembolischer Komplikationen deutlich senken und die postoperative Genesung fördern. Viele Publikationen zur VTE-Prophylaxe bei Patienten mit Operationen oder Verletzungen der unteren

Extremität, fassen Teilbereiche zusammen. Dies gilt vornehmlich für die Knie- und Hüftgelenkendoprothetik, z.T. mit Einbeziehung von Hüftfrakturen. In den spezifischen Kapiteln werden – soweit verfügbar – Subgruppenanalysen dieser Publikationen dargelegt.

Medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) und intermittierende pneumatische Kompression (IPK) gehören zu den wirksamen physikalischen Maßnahmen der VTE-Prophylaxe auch bei Patienten nach Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik (vgl. Evidenztabelle 17 der LL-Version 3.0), die insbesondere bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zur Anwendung kommen sollen. Dabei ist die IPK den MTPS überlegen (vgl. Kap. 7). Daten aus mehreren RCTs zeigen für die IPK eine mit der medikamentösen Prophylaxe vergleichbare Wirksamkeit (vgl. Evidenztabelle 18 der LL-Version 3.0). Die zusätzliche Wirksamkeit physikalischer Maßnahmen in Kombination mit sachgerechter medikamentöser VTE-Prophylaxe ist hingegen nicht ausreichend belegt (vgl. Kap. 7). Eine Metaanalyse mit systematischem Review der Aktualisierungsrecherche [85] wertet 31 chirurgische Studien, 22 davon aus dem Bereich der Orthopädie, mit insgesamt 14 108 Patienten aus, von denen 2 205 eine medikamentöse VTE-Prophylaxe in Kombination mit MTPS erhalten hatten. Sowohl in den Head-to-head-Studien als auch in der gepoolten Analyse der Studienarme zeigt sich kein Vorteil der Kombination im Vergleich zur alleinigen pharmakologischen Prophylaxe in Bezug auf TVT, LE oder Mortalität; leichtere unerwünschte Wirkungen durch MTS wurden in den Studien bei 0 % - 5,8 % der Patienten berichtet. Dies bestätigt frühere Ergebnisse einer retrospektiven deutschen Fall-Kontroll-Studie [373] mit 24 273 orthopädischen und allgemeinchirurgischen Patienten: Bei einer Gesamtinzidenz symptomatischer TVT und LE von 0,16 % bzw. 0,19 % ergab sich auch nach Propensity-Score-Matching kein Unterschied zwischen den Gruppen mit medikamentöser Prophylaxe sowie mit oder ohne MTPS. Angaben zu MTS-bezogenen Nebenwirkungen finden sich in dieser Publikation nicht. Eine Metaanalyse mit systematischem Review [84], die 34 Studien mit 14 931 überwiegend chirurgischen Patienten auswertete, belegt eine synergistische Wirksamkeit von IPK und medikamentöser VTE-Prophylaxe (IPK vs. IPK+med. VTE-P: LE OR 0,51; 95% CI 0,29-0,91; TTV OR 0,51; 95% CI 0,6-0,72; schwere Blutungen OR 5,77; 95% CI 2,81-11,83; med. VTE-P vs. med. VTE-P+IPK: LE OR 0,46; 95% CI 0,30-0,71; TTV OR 0,3; 95% CI 0,21-0,70; schwere Blutungen OR 1,21; 95% CI 0,35-4,18), wobei im Gegensatz zur Hinzunahme der medikamentösen VTE-Prophylaxe zur IPK das Blutungsrisiko durch die zusätzliche IPK-Anwendung nicht erhöht wurde. Unterschiede zwischen orthopädischen und nichtorthopädischen Patienten fanden sich nicht. Nebenwirkungen der IPK oder eine Subgruppenauswertung in Abhängigkeit vom VTE-Risiko wurden nicht thematisiert.

Im Mittelpunkt der Prophylaxe steht die medikamentöse Therapie (vgl. Kap. 8). Zur Hemmung der Blutgerinnung kommen Antikoagulanzen (NMH, Fondaparinux oder DOAK) und der Plättchenfunktionsinhibitor ASS zum Einsatz. Die Auswahl des geeigneten Antithrombotikums richtet sich nach der Studienevidenz, dem Zulassungsstatus sowie den individuellen Risikofaktoren und Komorbiditäten des Patienten, der Art des Eingriffs, möglichen Kontraindikationen sowie Anwendungsaspekten. Eine sorgfältige Indikationsstellung mit anschließender Überwachung und Anpassung der Therapie ist entscheidend, um ein vorteilhaftes Verhältnis zwischen Thrombosevermeidung und Blutungsrisiko zu erreichen. Die Zeitabstände der Medikamentenapplikation zu regionalen Anästhesieverfahren sind zu beachten und können bedingen, dass eine präoperative Gabe kontraindiziert ist (vgl. Kap. 11).

12.15	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei postoperativ notwendiger Entlastung der unteren Extremität sollte die medikamentöse VTE-Prophylaxe bis zum Erreichen der Vollbelastung durchgeführt werden.		

Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe nach operativen Eingriffen an der unteren Extremität richtet sich nach dem Ausmaß des fortbestehenden (dispositionellen und expositionellen) VTE-Risikos. Ein wesentlicher Teilespekt ist hierbei die Mobilität des Patienten und damit die Belastbarkeit des

betroffenen Beines. Höhergradig evidenzbasierte Daten liegen dazu nicht vor, sodass eine individuelle Beurteilung ausschlaggebend ist.

Die Leitliniengruppe hat sich bei Modifikation der vorbestehenden Empfehlungen der LL-Version 3.0 einvernehmlich für eine klare, an der praktischen Umsetzbarkeit orientierte Empfehlung zur Dauer der postoperativen medikamentösen VTE-Prophylaxe entschieden.

12.6.1 Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien

12.16	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Die Differentialindikation zur VTE-Prophylaxe bei Patienten nach Hüftgelenkendoprothetik soll Faktoren der VTE- und Blutungsrisiken sowie des perioperativen Managements berücksichtigen (einen möglichen Algorithmus zeigt Abb. 1).		

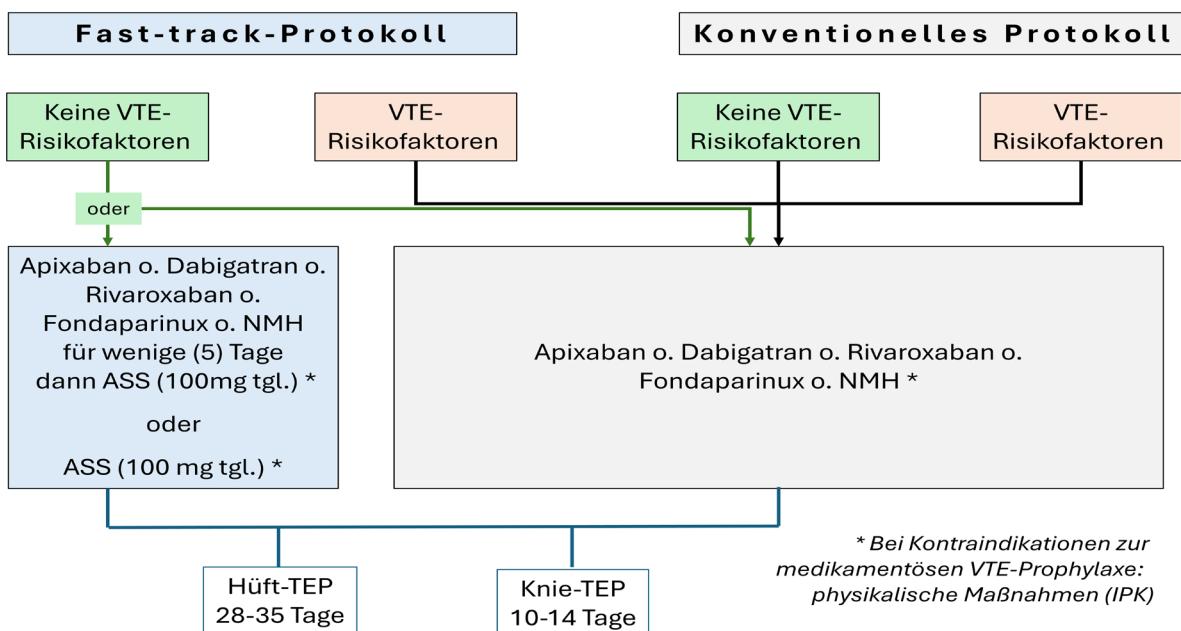


Abbildung 11: Möglicher Algorithmus zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Knie- oder Hüftendoprothetik (mod. nach Godier A. et al. 2024 [5])

12.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Die medikamentöse VTE-Prophylaxe nach Hüftgelenkendoprothetik soll für 28-35 Tage empfohlen werden.		
Level of Evidence hoch			

Eingriffe am Hüftgelenk ohne VTE-Prophylaxe sind mit einem über mehrere Wochen anhaltend hohem VTE-Risiko verbunden (vgl. Kap 5) [206]. Hierbei besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen elektiven und frakturbedingten Eingriffen [374].

Die Gesamtrate an Thrombosen liegt ohne prophylaktische Maßnahmen bei bis zu 60 % [374], [375], [376]. Selbst unter medikamentöser und/oder physikalischer Prophylaxe beträgt die Rate asymptomatischer distaler Thrombosen 10-20 %, asymptomatischer proximaler Thrombosen 5-10 %, symptomatischer Thrombosen 2-5 %, die Rate von Lungenembolien ca. 0,2 % und die Rate letaler LE ca. 0,1 % [377], [376].

Patienten mit operativen Hüftgelenkseingriffen haben somit grundsätzlich ein hohes VTE-Risiko. Eine weitere Stratifizierung anhand von Lebensalter, Komorbidität und anderen Risikofaktoren kann für die Art und Dauer der VTE-Prophylaxe bedeutsam sein. Eine Auswertung von 1129 Patienten mit Lungenembolie nach Hüft-TEP [378] identifizierte Alter (OR 1,02/Jahr; 95% CI 1,01-1,03), COPD (OR 1,58; 95% CI 1,36-1,84), pulmonale Hypertension (OR: 2,06; 95% CI 1,39-3,04), anamnestische VTE (OR 2,38; 95% CI 1,98-2,86) und allogene Bluttransfusion (OR 2,40; 95% CI 1,88-3,06) als unabhängige negative Risikofaktoren; Dexamethasonmedikation reduzierte das VTE-Risiko (OR: 0,83; 95% CI 0,73-0,95). Eine frühzeitige Operation bei Verletzungen, Frühmobilisation und Anleitung zur Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur gehören zu den Basismaßnahmen, die alle Patienten erhalten sollen.

Sowohl medikamentöse als auch physikalische VTE-Prophylaxe reduzieren die 90-Tage-Mortalität [379].

Diverse ältere Studien (vgl. Evidenztabellen 18-21 und 79 der LL-Version 3.0) und Metaanalysen [380] – sowie eine im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte Metaanalyse mit systematischem Review zur medikamentösen VTE-Prophylaxe nach Hüft- und Knie-TEP – zeigen insgesamt eine Überlegenheit von NMH im Vergleich zu UFH hinsichtlich phlebografisch nachgewiesener TVT-Raten und der Inzidenz von HIT [381]. Daher wird UFH zur VTE-Prophylaxe nicht mehr empfohlen (vgl. Kap. 11). Bei schwerer Niereninsuffizienz, bei der eine Kontraindikation für NMH, Fondaparinux oder DOAK bestehen kann, ist UFH eine Option der medikamentösen VTE-Prophylaxe. Zu den spezifischen Risiken der Heparingabe, insbesondere bei UFH, zählt die HIT, daher wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahlen empfohlen (vgl. Kap. 9.2).

VKA sind NMH hinsichtlich Thromboseraten und Blutungskomplikationen unterlegen [381] und werden daher nicht mehr zur primären VTE-Prophylaxe empfohlen (vgl. Kap. 11).

Eine Metaanalyse mit systematischem Review [382] von 19 Studien mit 32 534 Patienten nach Hüftfraktur oder Hüft-TEP verglich Fondaparinux mit Placebo und NMH. Dabei fand sich eine signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo (OR 0,43, 95% CI 0,31-0,61). Gegenüber NMH war die VTE-Rate signifikant (OR 0,55, 95% CI 0,41-0,74), bei proximalen TVT nicht signifikant (OR 0,8, 95% CI 0,20-1,17) vermindert. Es fand sich kein Unterschied für klinisch relevante Blutungen. Dieser Effekt war über alle Studien konsistent und auch in Subgruppen mit Hüftfraktur und Hüftgelenkersatz unabhängig von der Endpunktdefinition nachweisbar. Bei Patienten mit Frakturen, bei denen aufgrund eines verlängerten Intervalls bis zur Operation ein präoperativer Beginn der VTE-Prophylaxe erforderlich ist, sollte Fondaparinux aufgrund seiner langen Halbwertzeit nicht präoperativ verabreicht werden, UFH oder NMH sind dann zu empfehlen.

Bei Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen haben große RCT und Metaanalysen die überlegene Wirksamkeit und Sicherheit einer etwa 5-wöchigen, postoperativ begonnenen Prophylaxe mit DOAK (Apixaban, Dabigatranetexilat oder Rivaroxaban), insbesondere den DXI, im Vergleich zu präoperativ begonnenem Enoxaparin belegt [383]. Dies wurde aktuell in einem systematischen Review mit Metaanalyse bestätigt [381]: Bei Auswertung von 70 RCTs mit 55 841 Patienten ergab sich mit hoher Ergebnissicherheit für DXI signifikant weniger VTE im Vergleich zu NMH (OR 0,55; 95% CI 0,44-0,68). Für Fondaparinux (OR 0,6; 95% CI 0,36-1,02) und Dabigatran (OR 0,75; 95% CI 0,40-1,42) waren die Ergebnisse nicht signifikant. UFH erhöht möglicherweise das VTE-Risiko im Vergleich zu NMH (OR 1,31; 95% CI 0,91-1,89), andere Medikamente (VKA, ASS) erhöhen mit hoher Ergebnissicherheit das VTE-Risiko im Vergleich zu NMH. DXI beeinflussen bei geringer Ergebnissicherheit das Risiko für schwere Blutungen nicht (OR 1,06; 95% CI 0,81-1,39). Für keine Medikation wurde im Vergleich zu NMH ein Unterschied bezüglich Mortalität gefunden.

In einer Bayesian-Network-Meta-Analyse von 14 RCTs mit 31 705 Patienten [384] ergeben sich weitere Hinweise auf substanzspezifische Unterschiede in Wirksamkeit und Blutungsrisiko, mit Vorteilen für Fondaparinux und DOAK im Vergleich zu NMH bezüglich VTE-Rate bei vergleichbarem Risiko für schwere Blutungskomplikationen. Es liegen keine direkten Vergleiche der DOAK untereinander oder mit Fondaparinux vor, daher können keine validen differenzierenden Empfehlungen für oder gegen den Einsatz der einen oder anderen Substanz gegeben werden.

Bei Patienten mit Hüftfrakturen ergab ein Review mit Metaanalyse der Aktualisierungsrecherche [385] von 5 Studien mit 4 748 Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit von DOAK gegenüber NMH (Gesamt-VTE: RR 0,52; 95% CI 0,25-1,11, $p = 0,9$). Auch bezüglich asymptomatischer VTE, symptomatischer TVT, LE, schwerer oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ASS bei orthopädischen Eingriffen wurde und wird kontrovers diskutiert. Umfangreiche Untersuchungen der Versorgungswirklichkeit aus den USA belegen die grundätzliche Wirkung von ASS (81- 325 mg tgl.) zur postoperativen VTE-Prophylaxe, insbesondere nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen [386], [387], [388], [389].

Das National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland, and the Isle of Man [390] wertete seine Hüft-TEP-Daten nach Propensity-Score-Matching aus. Die VTE-Raten im Vergleich zu ASS (0,63%) waren niedriger für den direkten Thrombininhibitor (Dabigatran; 0,44%; OR 0,69; 95% CI 0,55-0,87) und für DXI (0,37%; OR 0,63; 95% CI 0,47-0,85). Die stationäre Behandlungsdauer war unter DOAKs kürzer. Die Raten an schweren Blutungen, Revisionseingriffen, Wundinfektionen und Mortalität waren für ASS und DOAK gleich.

RCT zu ASS bei Hüftgelenkersatzoperationen im Vergleich zu NMH [391] bzw. NMH gefolgt von DOAK [8] waren selten und vergleichsweise klein (< 1000 Patienten). In den untersuchten Patientenkollektiven fanden sich keine Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit oder ein erhöhtes Blutungsrisiko für ASS.

Die große randomisierte Cristal-Studie mit 9 711 Patienten mit Hüft- und Kniegelenkersatz [147] wurde vorzeitig beendet, da das Studienziel, die Nichtunterlegenheit von ASS gegenüber Enoxaparin zu zeigen, nicht mehr erreichbar war. Enoxaparin zeigte mit 1,82 % eine signifikant niedrigere 90-Tage-Rate symptomatischer VTE als ASS (3,45 %; Differenz 1,97%; 95% CI 0,54% -3,41%; $p=0,007$). Bezuglich Blutungen und Wundheilungsstörungen fanden sich keine Unterschiede zwischen beiden Armen. Die Subgruppenanalyse für Patienten nach Hüftgelenkersatz [152] zeigte ebenfalls signifikant weniger VTE unter NMH (0,5 vs 2,0%).

Andere Auswertungen zu Patienten nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen zeigen heterogene Ergebnisse. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [392] von 7 RCTs mit 12 134 Patienten fand keinen Unterschied zwischen der ASS und NMH bezüglich Gesamt-VTE (OR,: 0.95; 95% CI 0,48-1,89). Es wurde ein erhöhtes LE-Risiko für ASS (OR 1,79; 95% CI 1,11-2,89) berichtet. Das Risiko für kleinere oder schwere Blutungen (OR 0,64; 95% CI 0,40-1,04; bzw. OR 0,77; 95% CI 0,40-1,47) war statistisch nicht different. In der Subgruppe der Patienten mit Knie-TEP wurden unter ASS mehr VTE (OR 1,55; 95% CI 1,21-1,98) berichtet. Eine Auswertung [393] von 7 RCT mit 3 967 Patienten verglich Rivaroxaban (10 mg tgl.) mit ASS (81-300 mg tgl.). Dabei fanden sich keine Unterschiede bezüglich VTE (OR 1,21; 95% CI 0,72-2,01), LE (OR 1,01; 95% CI 0,39-2,61), asymptomatischer TVT (OR 1,39; 95% CI 0,64-3,00), TTV-Verdacht (OR 1,13; 95% CI 0,49-2,61) oder schweren Blutungen (OR 0,84; 95% CI 0,55-

1;27). Ein weiterer systematischer Review mit Metaanalyse [140] von 8 RCTs mit 23 540 Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen berichtet für ASS im Vergleich zu NMH vermehrte TVT (RR 1,56; 95% CI 1,30-1,86) bei vergleichbaren Raten an Medikamentenadherenz (RR 1,04; 95% CI 0,94-1,14, LE (RR 1,18; 95% CI 0,64-2,15), VTE (RR 1,51; 95% CI 0,89-2,57), schweren Blutungen (RR 0,96; 95% CI 0,88-1,04) und Mortalität (RR 1,07; 95% CI 0,89-1,29). Ein weiterer systematischer Review mit Metaanalyse [146], der 13 RCT mit 6 060 Patienten analysierte, fand für ASS keinen signifikanten Unterschied für VTE (RR 1,12; 95% CI 0,78-1,62), TTV (RR 1,04; 95% CI 0,72-1,51) und LE (RR 1,01; 95% CI 0,68-1,48) nach Hüft- oder Knieendoprothetik im Vergleich zu Antikoagulantien. Auch der systematische Review mit Metaanalyse [394] von 8 qualitativ hochwertigen RCTs mit 6 220 Patienten fand keinen Unterschied zwischen ASS und Antikoagulanzien bezüglich VTE (RR 1,18; 95% CI 0,89-1,58), Mortalität (RR 1,40; 95% CI: 0,27-7,23, P = 0,69), Blutungssereignissen (RR = 0,89; 95% CI 0,57-1,39) oder Wundkomplikationen (RR 0,64; 95% CI 0,30-1,35).

Zusammenfassend ergibt sich für die Leitliniengruppe kein eindeutiges Bild zu Wirksamkeit und Sicherheit von ASS als alleiniger medikamentöser VTE-Prophylaxe bei Hüft- (und Knie-) Gelenkersatzoperationen im Vergleich zu Antikoagulanzien. Aussagekräftige RCTs, die ASS direkt mit Fondaparinux oder DXI (die günstigere Nutzen-Risiko-Relationen als NMH aufweisen) vergleichen, fehlen. Grundsätzlich kann aber von einer Wirksamkeit von ASS zur VTE-Prophylaxe bei Hüftoperationen ausgegangen werden.

Bei prolongierter medikamentöser VTE-Prophylaxe mit NMH oder Fondaparinux, über den 11. Tag nach Hüft-TEP hinaus (vgl. Evidenztabellen 25 und 38 LL-Version 3.0) lassen sich phlebografisch nachgewiesene und auch symptomatische VTE reduzieren [395], [396], [8]. Die für DOAK vorliegenden Daten bestätigen die Praxis einer prolongierten medikamentösen VTE-Prophylaxe [397], [398], [399], [400]. Ein RCT [149] verglich eine prolongierte medikamentöse Prophylaxe mit ASS (81 mg/tgl.) mit Dalteparin (5000 IE /tgl.) vom 10. bis 38. Tag nach Operation bei 787 Patienten nach elektivem Hüftgelenkersatz. Es zeigte sich eine Nichtunterlegenheit von ASS hinsichtlich VTE (ASS vs. NMH: 0,3% vs. 1,3%). Klinisch relevante Blutungen traten bei 1,3 % unter ASS versus 0,5 % unter NMH auf. Der kombinierte Endpunkt aus VTE und klinisch relevanten Blutungen ergab eine Differenz von 1,7 % (95% CI 0,3-3,8) zugunsten von ASS.

Eine differenzierende Empfehlung zur VTE-Prophylaxe nach Hüftgelenkersatzoperationen mit unterschiedlichen Medikamenten ist auf der verfügbaren Evidenzgrundlage nicht zu geben (vgl. Abb. 1).

12.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Bei hüftgelenknahen osteosynthetisch versorgten Frakturen und Osteotomien sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, vorzugsweise mit NMH oder Fondaparinux, erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Patienten mit Hüftfrakturen sind in aller Regel älter, mit einem Medianalter um 75 Jahre [401]. Die konservativ behandelte Patientengruppe ihrerseits ist im Vergleich zur operierten in der Tendenz älter und weist mehr Komorbiditäten auf. [402]. Ein aktueller systematischer Review mit Netzwerkanalyse [401] von 19 stärker Bias-belasteten Studien, darunter 9 RCTs, mit 49 409 Patienten zeigte im Vergleich zu Placebo für die medikamentöse VTE-Prophylaxe gute, aber nicht signifikante VTE-relative Risikoreduktionen um 79,9 % für DOAK und um 59,4 % für NMH. Ein weiterer systematischer Review mit Metaanalyse [382] (vgl. oben) zu Fondaparinux bei elektivem Hüftersatz und Hüftfraktur fand für die Gruppe der Hüftfrakturpatienten (n= 3 964) im Vergleich zu NMH signifikant weniger VTE (OR 0,37; 95% CI 0,27-0,52), proximale TTV (OR 0,39; 95% CI 0,27-0,57) und distale TTV (OR 0,22; 95% CI 0,10-0,51). Eine Subgruppenauswertung zu Blutungen liegt nicht vor; im Vergleich zu NMH traten in der Gesamtgruppe aus Hüftersatz- und Hüftfraktur-Eingriffen leichte Blutungen (OR

1,91; 95% CI 1,10-3,32) vermehrt unter Fondaparinux auf. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [385] von fünf Bias-belasteten Studien, davon 4 retrospektive Auswertungen, mit 4 748 Hüftfrakturpatienten (DOAK: n= 2 276; NMH: n= 2 472) ermittelte vergleichbare Risiken für VTE (OR 0,52; 95% CI 0,25-1,11), symptomatische TVT, LE und Blutungen.

Eine kleine monozentrische prospektive Kohortenstudie [403] verglich die medikamentöse postoperative VTE-Prophylaxe mit 100mg ASS tgl. (n=121) nach Hüftfraktur mit NMH (bis postoperativ Tag 5) gefolgt von Rivaroxaban (n=119) zusätzlich zu MTPS und IPK. Bis Tag 90 traten 11,6 % bzw. 10,1 %, VTE auf (signifikante Nichtunterlegenheit); die Blutungsereignisse werden mit 3,3 % und. 8,4 % angegeben.

Die Leitliniengruppe wertete die Datenlage für DOAKs und ASS als nicht ausreichend sicher, um die vorbestehende Empfehlung der LL-Version 3.0 zu modifizieren.

12.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei hüftgelenksnahen Frakturen, welche konservativ frühfunktionell behandelt werden, sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen.		

Eingriffe am Hüftgelenk ohne VTE-Prophylaxe sind mit einem über mehrere Wochen anhaltend hohen VTE-Risiko verbunden (vgl. Kap 5). Hierbei besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen elektiven und frakturbedingten Eingriffen [374], [376], [206].

Auch Patienten mit hüftgelenksnahen Frakturen, die nicht operiert, sondern frühfunktionell behandelt werden, haben grundsätzlich ein hohes VTE-Risiko (vgl. Kap. 4). Ein systematischer Review mit Metaanalyse [402] berichtet anhand von 242 (20,3%) konservativ behandelten, von insgesamt 1 189, Patienten mit Hüftfrakturen aus 7 Beobachtungsstudien moderater Qualität, dass die 30-Tage- (OR 3,95; 95% CI 1,43-10,96) und 1-Jahres-Mortalität (OR 3,84; 95% CI 1,57-9,41) in der nicht operierten Gruppe höher sind. Angaben zu VTE-Ereignissen, Art und Dauer einer VTE-Prophylaxe, Lebensqualität, Mobilität oder Behandlungskosten finden sich nicht. Eine Stratifizierung anhand von Lebensalter, Komorbidität und anderen Risikofaktoren kann für die Art und Dauer der VTE-Prophylaxe bedeutsam sein. Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe analog zum Vorgehen nach operativem Vorgehen wird empfohlen [404], [405],

Im Vergleich zu operativ behandelten Patienten sind die stationären Behandlungszeiten deutlich verlängert, die Mortalität ist höher und klinische Komplikationen unter Einschluss von VTE sind häufiger [406], [407]. Prospektive Daten oder Studien zu Art und Ergebnis verschiedener VTE-Prophylaxemaßnahmen bei diesen Patienten hat die Aktualisierungsrecherche in Übereinstimmung mit den Vorversionen dieser Leitlinie nicht identifiziert.

Die Leitliniengruppe hat sich, unter Berücksichtigung der bei dieser Patientengruppe regelhaft vorliegenden dispositionellen VTE-Risikofaktoren, der frakturbedingten Mobilitätseinschränkung und in Übertragung der sehr guten Evidenz für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei operativem Vorgehen, entschlossen, die beiden Sätze der vorbestehenden Empfehlungen der LL-Version 3.0 in einer Empfehlung zusammenzufassen.

12.6.2 Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien

Nach einem Kniegelenkersatz beträgt das TVT-Risiko etwa 50 % und das LE-Risiko über 1 % [408]. Durch physikalische Maßnahmen (vgl. Kap. 7 und 12.6) lässt sich die Rate an VTE auch nach Kniegelenkendoprothetik deutlich senken (Evidenztabellen 26, 27 und 32 aus LL-Version 3.0). Im Vergleich zu medikamentösen sind physikalische VTE-Prophylaxemaßnahmen bei wenigen Studien mit kleinen Patientenkollektiven und hohen Bias-Risiken unterlegen oder gleichwertig (Evidenztabellen 26, 27 und

80 aus LL-Version 3.0). Die Aktualisierungssrecherche ergab keine Studien, die die Aussagesicherheit oder die Effekte der vorhandenen Studien veränderten.

12.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.		
Level of Evidence moderat			

Die medikamentöse VTE-Prophylaxe nach Eingriffen am Kniegelenk wie Knieendoprothesen zeigt im Vergleich zu keiner Prophylaxe eine Reduktion von VTE-Ereignissen (Evidenztabelle 28 und 34 aus LL-Version 3.0). Die Aktualisierungsrecherche ergab keine neuen RCTs der medikamentösen VTE-Prophylaxe im Vergleich zu Placebo, sodass die Leitliniengruppe aufgrund der Evidenzlage, auch unter Berücksichtigung der überzeugenden Datenlage aus Studien zur VTE-Prophylaxe, die starke Empfehlung für die medikamentöse Prophylaxe bestätigte.

Die Leitliniengruppe erachtete die im Folgenden dargelegte Evidenz als nicht ausreichend, um ein spezielles Medikament oder eine Medikamentengruppe zu empfehlen.

Zur vergleichenden Wirksamkeit von NMH versus UFH bei Patienten nach Knieendoprothetik und auch Knie- oder Hüftendoprothetik ist die Studienlage limitiert (Evidenztabellen 29 und 35 LL-Version 3.0). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Die postoperativ begonnene VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux ist gegenüber NMH wirksamer in der Reduktion phlebografisch nachgewiesener, klinisch meist asymptomatischer Thrombosen; es traten dabei vermehrte Blutungskomplikationen auf (Evidenztabelle 31 aus LL-Version 3.0). Große RCTs haben die Wirksamkeit und Sicherheit einer 10- bis 14-tägigen, postoperativ eingeleiteten Prophylaxe mit Apixaban, Dabigatranetexilat oder Rivaroxaban im Vergleich zu Enoxaparin belegt (Evidenztabellen 75, 76 und 80 aus LL-Version 3.0). Für Apixaban fand sich im Vergleich zu 2x 30 mg tgl. Enoxaparin Nichtunterlegenheit, im Vergleich zu 1 x 40 mg tgl. Enoxaparin Überlegenheit für den Ergebnisparameter aus phlebografisch nachgewiesener tiefer Beinvenenthrombose, nicht-tödlicher Lungenembolie und Tod während der Prophylaxephase. In beiden Studien waren sowohl die Rate an Blutungskomplikationen als auch die Summe unerwünschter Nebenwirkungen nicht verschieden. Die VTE-Prophylaxe mit postoperativ begonnenem Rivaroxaban [409] führt bei der Auswertung von 6 RCT im Vergleich zu Enoxaparin zu reduzierten Ereignisraten für symptomatische VTEs (RR 0,55; 95% CI 0,35-0,86), symptomatischen TTV (RR 0,44; 95% CI 0,25-0,80), bei vergleichbaren Raten an LE (RR 0,48; 95% CI 0,19-1,24) und schweren Blutungen (RR 1,59; 95% CI 0,77-3,27). Dabigatran, postoperativ begonnen, erwies sich beim primären Endpunkt (VTE und Tod) als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin. Auch für VTE oder Mortalität sowie für große oder kleine Blutungen ergaben sich keine Unterschiede.

Eine Bayesian-Netzwerk-Metaanalyse [384] von 31 705 Patienten aus 14 RCTs mit guter methodischer Qualität nach Knieendoprothetik fand im Vergleich zu Enoxaparin Apixaban, Fondaparinux und Rivaroxaban wirksamer zur TTV-Prophylaxe, Dabigatran, Apixaban, und ASS zur LE-Vermeidung. Apixaban und ASS zeigten die geringsten Raten an schweren Blutungen, während unter Rivaroxaban, Apixaban und Enoxaparin am wenigsten kleinen Blutungen berichtet wurden.

Folgende in der Aktualisierungsrecherche identifizierten und als geeignet eingeschlossenen systematischen Reviews und Metaanalysen werteten Studien aus, die sowohl Patienten mit Hüft- als auch Knieendoprothetik einschlossen (vergl. Kap. 12.6.1) [410], [393], [392], [162], [381]. Die Ergebnisse unterscheiden sich geringfügig. Der aktuelle systematische Review mit Metaanalyse und Netzwerkanalyse von 70 RCTs (3 mit hohem und 49 mit geringem Bias-Risiko) nach Knie- und Hüftersatzoperationen [381] verwendet ebenfalls NMH als Referenzsubstanz zur Einordnung anderer Antithrombotika. Dabei sind

die VTE-Raten nur für DXI (OR 0,55; 95% CI 0,44-0,68) signifikant, für Fondaparinux (OR 0,61), Dabigatran (OR 0,75) und UFH (OR 1,31) nicht signifikant günstiger. Bei Subgruppenanalyse für Knieoperationen geht die Signifikanz zuungunsten der NMH im Vergleich zu DXI (OR 1,33; 95% CI 0,89-1,99) verloren. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalität oder Blutungsrisiken.

Die Auswertung der Cochrane Gruppe [162] zu symptomatischen VTE-Ereignissen identifizierte keine überzeugenden Unterschiede in den Ereignisraten zwischen DXI und NMH.

Zur Frage der Wirksamkeit von ASS erbrachte die Aktualisierungsrecherche mehrere Publikationen mit aggregierter Evidenz, mehrheitlich mit Einschluss von Studien moderater bis geringer Evidenzsicherheit mit Patienten sowohl nach Knie- als auch nach Hüftendoprothetik. Die oben genannte Metaanalyse [381] berichtet für ASS eine verminderte Prophylaxeeffektivität (OR 1,91; 95% CI 1,22-2,99) ohne nachteiligen Effekt auf die Blutungsrate. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [411] von 7 RCTs mit 2 323 Patienten zur oralen VTE-Prophylaxe, der Studien mit ASS, DOAK und VKA einschloss, fand für ASS im Vergleich zu oralen Antikoagulanzien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich VTE (RR 1,29; 95% CI 0,78-2,14), TVT (RR 1,33; 95% CI 0,71-2,50) und LE (RR 1,01; 95% CI 0,25-4,03) sowie hinsichtlich Blutungen, Wundkomplikationen und Mortalität. Die Qualität der Evidenz wurde als moderat eingeordnet.

Im große Cristal RCT [147], [152] nach Hüft- und Knie-TEP fand sich eine Unterlegenheit für ASS im Vergleich zu Enoxaparin (vgl. auch Kap. 7 und 12.6.1). Diese bestätigt sich auch in der Untergruppe der Patienten nach Knieendoprothetik (n= 5 705; RR 1,65; 95% CI 1,23-2,21) sowie in der Metaanalyse zusammen mit 5 weiteren RCTs moderater Qualität (n= 6 772; RR 1,46; 95% CI 1,16-1,84) [148].

Die Leitliniengruppe bewertet die dargelegte heterogene Evidenz dahingehend, dass auch ASS wirksam zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patienten nach Kniegelenkendoprothetik ist und in Anbetracht der überwiegend moderaten Biasrisiken und geringen bis moderaten Evidenzsicherheit der vorliegenden Studien keine explizite Empfehlung für oder gegen den Einsatz von ASS zur VTE-Prophylaxe in dieser Indikation gegeben werden kann (vgl. Abb. 1).

12.21	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Die Differentialindikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patienten mit Operationen im Kniegelenksbereich soll sowohl die individuellen VTE- und Blutungsrisiken als auch das perioperative Management berücksichtigen (einen möglichen Algorithmus zeigt Abbildung 1).		

12.22		Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A  	Die medikamentöse VTE-Prophylaxe nach Kniegelenkersatz soll 10 - 14 Tage erfolgen.			
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig				

Die perioperativen VTE- und Blutungsrisiken werden wesentlich auch durch das perioperative anästhesiologische, operative, medikamentöse und stationäre Management mitbestimmt, das bei der Entscheidung zu Art und Dauer einer VTE-Prophylaxe zu berücksichtigen ist. Das Risiko von symptomatischen VTE nach Knieendoprothetik beträgt 2,33 % innerhalb von 3 Monaten; etwa 80 % der Ereignisse treten innerhalb von 12 Tagen, etwa 60 % nach Entlassung aus dem Krankenhaus auf [206], [408], [412], [413]. Individuelle Faktoren, wie beispielsweise das Alter, die Ethnie, das Vorliegen von Begleiterkrankungen (wie Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankungen) sowie die Notwendigkeit von Bluttransfusionen beeinflussen das VTE-Risiko [414]. Bei Patienten, die ein künstliches Kniegelenk erhielten, nimmt die Anzahl der VTE-Ereignisse nach den ersten 5-10 Tagen deutlich ab [415]. Ein systematischer Review mit Metaanalyse der Cochrane Gruppe [416] fand keinen Vorteil einer auf 5 bis 7 Wochen prolongierten medikamentösen VTE-Prophylaxe. Aktuellere klinische Studien, wie die erwähnte Cristal-Studie [147], zur medikamentösen VTE-Prophylaxe nach Knie-TEP haben, basierend auf diesen Daten, Medikationszeiträume von 10 bis 14 Tagen untersucht.

Die Leitliniengruppe bestätigt die vorbestehende starke Empfehlung zur Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe, die in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinienempfehlungen [5] und der aktuellen Studienpraxis ist.

12.23		Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Bei kniegelenksnahen Frakturen und Osteotomien sollte die medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH oder Fondaparinux erfolgen			
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig				

Kniegelenknahe Frakturen sind mit einem Risiko von 1 - 4 % symptomatischer VTE behaftet [417]. Patienten dieser Gruppe gehören grundsätzlich zur Hochrisikogruppe (vgl. Kap. 5), sodass eine weitere Stratifizierung nach Lebensalter, Komorbidität und anderen Risikofaktoren für die VTE-Prophylaxe nicht erforderlich ist. Bei der in der Regel erforderlichen operativen Versorgung solcher Frakturen sowie bei kniegelenknahe Umstellungosteotomien ist daher eine medikamentöse VTE-Prophylaxe zu empfehlen. Studien zu den verschiedenen VTE-Prophylaxe-Maßnahmen bei diesen spezifischen Patientengruppen liegen nach wie vor nicht vor. DOAK sind in dieser Indikation nicht geprüft und nicht zugelassen.

Die Evidenz aus den Bereichen der Knie- und Hüftendoprothetik sowie der Hüftfrakturen übertragend und basierend auf der Erfahrung mit jahrelanger Anwendung von NMH und Fondaparinux in diesen Indikationen hat die Leitliniengruppe die vorbestehende Empfehlung der LL-version 3.0 bestätigt.

12.24	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Bei gelenkübergreifender Immobilisation des Kniegelenks im Hartverband soll in Analogie zu operierten Patienten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen..		
Level of Evidence moderat			

Bei gelenkübergreifender Immobilisation des Kniegelenkes werden VTE-Raten von 18 bis 40 % (asymptomatisch) bzw. 0,9 bis 2 % (symptomatisch) berichtet [418], [419], [420]. Physikalische VTE-Prophylaxe-Maßnahmen sind nicht sinnvoll anwendbar. Ein systematischer Review [419] von 13 Studien (3 mit hohem, 10 mit moderatem Bias-Risiko) mit 6 857 Patienten berichtet die VTE-Reduktion durch NMH (Gesamt-VTE: OR 0,2; 95% CI 0,37-0,71; symptomatische TVT: OR 0,40; 95% CI 0,12-0,99; LE: OR 0,17; 95% CI 0,01-0,88) und Fondaparinux (Gesamt-VTE: OR 0,13; 95% CI 0,05-0,30; symptomatischer TVT: OR 0,10; 95% CI 0,01-0,94; LE: OR 0,47; 95% CI 0,01-9,54) im Vergleich zu Placebo, Beobachtung oder ASS. Das Blutungsrisiko war nicht different:

Aufgrund dieser Evidenzlage hat die Leitliniengruppe die vorbestehende starke Empfehlung bestätigt.

12.25	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (96%)
EK	Bei Frakturen im Kniegelenksbereich, welche frühfunktionell behandelt werden, sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen.		

Studiendaten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von VTE-Prophylaxe-Maßnahmen bei dieser speziellen Patientengruppe belegen, wurden nicht identifiziert. Patienten mit Frakturen im Kniegelenksbereich haben ein hohes VTE-Risiko (vgl. Kap. 5). Physikalische VTE-Prophylaxe-Maßnahmen sind nicht sinnvoll anwendbar.

Die Leitliniengruppe hat sich entschlossen, unter Berücksichtigung der Evidenz zur medikamentösen VTE-Prophylaxe insbesondere aus den Bereichen der Hüft- und Knie-Endoprothetik sowie Hüftfraktur, die vorbestehende Leitlinienempfehlung im Sinne einer Empfehlung zugunsten der medikamentösen VTE-Prophylaxe zu modifizieren.

12.6.3 Knie- und Hüftgelenkersatzoperationen mit Fast-track-Protokollen (FTP)

Sogenannte "Fast-track Protokolle" (FTP) oder "Enhanced recovery after surgery" (ERAS) Protokolle des perioperativen Patientenmanagements nach Hüft- oder Knie-TEP reduzieren die postoperative Mobilitäts einschränkung und verkürzen die postoperative stationäre Behandlungszeit, ohne das Behandlungsergebnis oder die Patientensicherheit zu gefährden [421], [422], [422], [423], [424], [425] bei guter Patientenakzeptanz [426].

12.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Aufgrund des geringeren VTE-Risikos sollten Fast-track-Protokolle dem konventionellen Vorgehen bei Knie- oder Hüftendoprothetik vorgezogen werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

12.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Im Rahmen von Fast-track-Protokollen operierte Patienten mit Knie- oder Hüftgelenkersatz sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.		
Level of Evidence moderat			

12.28	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe nach Fast-track-Endoprothetik sollte sich an den Zeiten bei konventionellem Vorgehen orientieren (Knie-TEP: 10-14 Tage; Hüft-TEP: 28-35 Tage).		
Level of Evidence niedrig/ sehr niedrig			

12.29	Konsensbasierte Statement	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Die Differentialindikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Fast-track-Protokollen soll Faktoren der VTE- und Blutungsrisiken sowie des perioperativen Managements berücksichtigen (einen möglichen Algorithmus zeigt Abbildung 1).		

Fast-track-Endoprothetik bei geeigneten Patienten verringert die stationäre Behandlungsdauer und reduziert Nebenwirkungen [427], [428], [429], bei guter Patientenakzeptanz [426].

Eine Metaanalyse von 57 RCTs mit 8 886 (4 448 vs 4 438) Patienten [428] findet im Vergleich zur konventionell operierten Kontrollgruppe signifikant weniger Komplikationen nach FTS, dies gilt auch für VTE (RR 0,40; 95% CI 0,29-0,56).

Die unselektierte Auswertung aus drei finnischen Kliniken [430] mit 3 831 Hüft-, 4 394 Knie- und 286 bilateralen Knie-Fast-track-Operationen berichtet bei prolongierter medikamentöser Prophylaxe eine 90-Tage-VTE-Inzidenz von 0,3% (95% CI 0,2-0,4; 10 LE und 15 TTV). Kein Patient verstarb innerhalb dieser 90 Tage. Bei risikostratifizierter VTE-Prophylaxe scheint für Patienten mit geringem dispositi- onellen Risiko auch eine Beschränkung der medikamentösen VTE-Prophylaxe auf den stationären Auf- enthalt möglich und sicher zu sein [431].

Die Leitliniengruppe hat sich einvernehmlich, bei limitierter Datenlage zu Methoden der VTE-Prophylaxe bei Fast-Track-Protokollen, zur Formulierung neuer Empfehlungen entschlossen, um auf diesem expandierenden Gebiet der operativen Patientenversorgung evidenzbasierte Anhaltspunkte zur VTE-Prophylaxe zu geben.

12.6.4 Immobilisation an der unteren Extremität und Eingriffe an Sprunggelenk oder Fuß

12.30	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (97%)
Empfehlungsgrad A 	Patienten mit operativ versorgten Verletzungen der Knochen und/oder mit fixierenden Verbänden, d.h. immobilisierenden Hartverbänden oder gleich wirkenden Orthesen an der unteren Extremität und mittlerem oder hohem VTE-Risiko, soll eine medikamentöse VTE-Prophylaxe empfohlen werden.		
Level of Evidence moderat			

12.31	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Die medikamentöse Prophylaxe sollte abhängig vom VTE-Risiko, unter Umständen bis zur Entfernung des fixierenden Verbandes bzw. bis zum Erreichen der Vollbelastung, fortgeführt werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Die Fixierung eines Gelenkes der unteren Extremität - ob Sprunggelenk oder Knie - führt zu einer Mobilitätseinschränkung. Verletzungen und/oder alleinige Immobilisation an der unteren Extremität führen ohne VTE-Prophylaxe zu erheblichen Raten an VTE-Komplikationen (vgl. Evidenztabellen 41 und 42 LL-Version 3.0). In einer prospektiven Beobachtungsstudie werden Inzidenzen von 43 % (Tibiakopf), 40 % (Femurschaft), 22 % (Tibiaschaft) und 12,5 % (distale Tibia) an phlebografisch nachgewiesenen TVT berichtet [432]. Verletzungen des Sehnen-Bandapparates weisen eine vergleichbare VTE-Prävalenz wie knöcherne Verletzungen auf [433], [434]. Bei Weichteilverletzungen, die durch immobilisierende Verbände behandelt werden, treten TTVT seltener auf als bei knöchernen Verletzungen [435]. Patienten mit Verletzungen der Knochen, des Bandapparates oder der Weichteile, die eine gelenkübergreifende Ruhigstellung des Beines erfordern, sind in der Regel der Gruppe mit mittlerem bis hohem expositionellem Risiko zuzuordnen (vergl. Kap. 5).

Naturgemäß sind physikalische VTE-Prophylaxemaßnahmen bei Patienten mit einem Hartverband oder anderen Methoden der Beinruhigstellung nicht anwendbar.

Ein älteres RCT [434] mit 371 Patienten (183 vs 188) mit frakturbedingter Beinruhigstellung zeigt unter NMH (Reviparin) signifikant niedrigere TTVT-Raten als unter Placebo (9% vs. 19%; OR 0,45; 95 %CI 0,24-0,82). In der Placebogruppe traten zwei LE auf. Nebenwirkungen, einschließlich Blutungen, waren gleich.

Ein Cochrane-Review [419], [436] mit Einbeziehung ökonomischer Aspekte von 13 Studien mit 6 857 Patienten mit Beinruhigstellung berichtet für NMH signifikante Reduktionen für VTE (OR 0,52, 95% CI

0.,7-0,71], symptomatisch TVT (OR 0,40; 95% CI 0,12-0,99) und LE (OR 0,17; 95% CI 0,01-0,88). Für Fondaparinux sind die Daten: VTE (OR 0,13; 95% CI 0,05-0,30), symptomatische TVT (OR 0,10; 95% CI 0,01-0,94), LE (OR 0,47; 95% CI 0,01-9,54). Die Autoren beurteilen die medikamentöse VTE-Prophylaxe als effektiv für alle Patienten und kosteneffizient. Schwere Blutungen waren zu selten (maximal 0,5% im Studienkontrollarm, 0,9% unter NMH und 0,1% unter Fondaparinux), um eine sinnvolle statistische Auswertung zuzulassen.

Ein aktuellerer systematischer Review mit Netzwerkanalyse [437] von 14 Studien mit 8 198 Patienten kommt im Vergleich zur nicht medikamentös behandelten Kontrollgruppe zu dem Ergebnis, dass Rivaroxaban (OR 0,02; 95%CI 0,00-0,19, Fondaparinux (OR 0,22; 95% CI 0,06-0,65) und NMH (OR 0,32; 95% CI 0,15-0,56) das VTE Risiko signifikant senken, jeweils ohne das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen.

Die medikamentöse VTE-Prophylaxe wurde in den meisten Studien zumindest bis zum Ende der Beinruhigstellung durchgeführt (vgl. Evidenztabelle 42 LL-Version 3.0). Für den Hüft- und Kniegelenkersatz liegen randomisiert doppelblinde Studien vor, die eine hochsignifikante Reduktion von VTE bei prolongierter Antithrombotika-Gabe belegen (vgl. Kap. 12.6.1). Trotz fehlender Studien zur prolongierten Prophylaxe bei Frakturen kann insbesondere bei hüft- und kniegelenknahen Frakturen in Analogie zur Situation bei elektivem Gelenkersatz eine prolongierte Prophylaxe erfolgen.

Zur Inzidenz thromboembolischer Ereignisse in der Fußchirurgie liegen nur begrenzte Daten vor. Eine prospektive multizentrische Studie [438] mit 2 733 Patienten berichtet sechs symptomatische VTE (0,22%), darunter 4 nicht-fatale LE. Als Risikofaktoren wurden eine unvollständige Belastbarkeit sowie eine postoperative Immobilisation identifiziert. Ein aktuelles multizentrisches prospektives Audit [439], das 11 363 von 13 569 Patienten aus 68 Einrichtungen auswertete, berichtet eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei 67,29 % der Patienten, meist (56,79 %) mit NMH. Es wurden 99 VTE (0,87%; 95% CI 0,71-1,06) mit einer VTE-assoziierten Mortalität von 0,03 % (95% CI 0,005-0,080) berichtet. Reduzierter Allgemeinzustand sowie Art und Therapie der Verletzung waren stärkere Risikofaktoren als Krebserkrankung oder VTE-Anamnese.

Die Leitliniengruppe hat basierend auch auf der Evidenzbasis der Aktualisierungsrecherche, die vorbestehenden Empfehlungen der LL-Version 3.0 bestätigt.

12.6.5 Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität

12.32	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↓	Nach Arthroskopien sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe nicht erfolgen, sofern keine mehrtägige Immobilisation oder Entlastung durchgeführt wird oder zusätzliche VTE-Risikofaktoren vorliegen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

12.33	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 ⇔	Nach arthroskopisch assistierter Gelenkchirurgie an Knie, Hüft- oder Sprunggelenk kann eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bis zur vollständigen Wiedererlangung von Beweglichkeit und Belastbarkeit durchgeführt werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Die Datenlage zu spontan auftretenden VTE nach diagnostischen oder therapeutischen Arthroskopien ohne VTE-Prophylaxe ist limitiert. Eine ältere prospektive Beobachtungsstudie [440] untersuchte 184 Patienten mit einseitiger Phlebografie eine Woche nach Knie-Arthroskopie und berichtete TVT bei 33 (17,9%; 95% CI 12,7-24,3), darunter 20 (60,6%) mit Symptomatik vor der Untersuchung und 9 (4,9%; 95% CI 2,3-9,1) mit proximaler Lokalisation. Als relevanten Risikofaktor identifizierten die Autoren die Tourniquet-Anlage für mehr als 60 min.

Ein im Rahmen der Aktualisierungsrecherche gefundener systematischer Review mit Metaanalyse [441] von fünf Studien mit 71 815 Patienten nach Hüftarthroskopie identifizierte Übergewicht (OR 1,41; 95% CI 1,23-1,61), Rauchen (OR 1,23; 95% CI: 1,04-1,45) und Alter > 45 Jahren (OR: 1.49, 95% CI: 1.03-2.15) als signifikante VTE-Risikofaktoren.

Die Studienevidenz ist limitiert (vgl. Evidenztabelle 81 der LL-Version 3.0). Ein Konsensusbericht [442] zeigt, dass über 90 % der Zentren regelhaft eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit ASS für ≥ 2 Wochen nach Hüftarthroskopien durchführen; knapp 30 % verwenden IPK.

Eine retrospektive Kohortenstudie [443] wertete 29 984 Heranwachsende (<18 J) und 271 601 Erwachsene nach Kniearthroskopie aus: Nach Propensity-Score-Matching (n= 29,984 pro Gruppe) zeigte sich in der Erwachsenen Kohorte eine höhere 90-Tage-Inzidenz an symptomatischen TTV (1,3 vs. 0,8%) und LE (0,3 vs. 0,2%). In der univariaten Analyse waren orale Kontrazeption (OR 3,167), Übergewicht (OR 3,45), Rauchen (OR 23,98) und Diabetes mellitus (OR 34,06) mit einem höheren VTE-Risiko bei Erwachsenen assoziiert. Bei Erwachsenen wurde häufiger eine medikamentöse VTE-Prophylaxe (24 vs. 20%, p<0.001), in aller Regel mit ASS durchgeführt.

Abhängig von der Art der Arthroskopie (Hüfte vs. Knie; diagnostisch vs. therapeutisch) den dispositi onellen VTE-Risiken des Patienten (Alter, Medikation, orale Kontrazeptiva, Übergewicht, Rauchen, etc.) sowie der Dauer des Eingriffs ist die Indikation zur postinterventionellen medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen.

Die Leitliniengruppe betrachtete einvernehmlich die verfügbare Evidenzsicherheit als unzureichend, um konkretere VTE-Prophylaxe-Empfehlungen zu formulieren und bestätigte daher die Empfehlung 12.32 und modifizierte die Empfehlung 12.33 und deren Empfehlungsgrad der LL-Version 3.0).

12.7 Operationen und Verletzungen an der Wirbelsäule

Dieses Kapitel beschäftigt sich ausschließlich mit Operationen und Verletzungen der Wirbelsäule ohne Verletzung neuraler Strukturen (Rückenmark, Cauda equina) und damit verbundener Querschnittslähmung (s. Kapitel 12.9).

Verweisend auf die Empfehlungen in den Kapitel 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten, die Wirbelsäulenverletzungen erlitten haben oder die sich Eingriffen im Wirbelsäulenbereich unterziehen, empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Bei Patienten, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko besitzen (z. B. Adipositas, Immobilisierung, längere oder mehrstufige Eingriffe), ist nach Nutzen-Risiko Abwägung die Indikation

zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese zeitnah, bei elektiven Eingriffen postoperativ, einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die alternative oder zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

12.7.1 Elektive Eingriffe an der Wirbelsäule

12.34	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Nach elektiver Wirbelsäulenchirurgie sollten zur VTE-Prophylaxe physikalische Maßnahmen, bevorzugt die intermittierende pneumatische Kompression, eingesetzt werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Die Angaben über die Prävalenz von TVT oder LE bei Wirbelsäuleneingriffen schwanken zwischen 0,63 % [444] und 33 % Untergruppen [445] (vgl. Evidenztabellen 43, 44 und 82 der LL-Version 3.0), je nachdem, ob retrospektiv nur symptomatische Thromboembolien betrachtet werden oder ob prospektiv mit diagnostischen Maßnahmen (Phlebografie, Duplex-Sonografie) auch nach asymptotischen Thrombosen gefahndet wurde. Klinisch manifeste thromboembolische Komplikationen scheinen bei Wirbelsäuleneingriffen insgesamt eher selten aufzutreten [445], [446].

Ein bei der Aktualisierungsrecherche identifizierter aktueller systematischer Review mit Metaanalyse [447] von 19 Studien mit 220 932 Patienten mit elektiven Wirbelsäuleneingriffen berichtet in der Gruppe ohne medikamentöse Prophylaxe eine VTE-Rate von 3,6 %. In zwei Studien wurden an Patienten mit Eingriffen an der Wirbelsäule [448], [449] teilweise verzögert erst nach Entlassung auftretende thromboembolische Komplikationen trotz eines unauffälligen Screenings mittels Ultraschall beobachtet. Eine aktuelle Übersichtsarbeit [450] fasst Erkenntnisse aus der Literatur zu Prävalenz, Risikofaktoren, Diagnose und Prophylaxe von VTE in der elektiven Wirbelsäulenchirurgie zusammen. Die Autoren haben Studien zu mechanischen und pharmakologischen Präventionsmaßnahmen analysiert und die Sicherheit von Antikoagulationstherapien bewertet. Je nach Arbeit lag die VTE-Inzidenz zwischen 0,2 und 33 %. Erhöhte Risiken bestehen u. a. bei älteren Patienten, Immobilisierung, Übergewicht, Gerinnungsstörungen und langwierigen Operationen. Insbesondere mehrstufige Eingriffe oder kombinierte anteriore und posteriore Zugänge erhöhen das VTE-Risiko erheblich. Die oben genannte Metaanalyse [447] findet keinen signifikanten Vorteil der medikamentösen Prophylaxe bezüglich VTE (2,9 vs. 3,6%; OR 0,97; 95% CI 0,43-2,19) bei vergleichbarer Rate an spinalen Hämatomen (OR 1,57; 95% CI 0,99-2,50). Subgruppenanalysen bezüglich unterschiedlicher VTE-Risikokollektive wurden nicht durchgeführt

Ein methodisch hochwertiger systematischer Review mit Metaanalyse [451] von 8 RCTs mit 1 509 Patienten findet keine signifikanten Unterschiede für VTE (RR 1,01; 95% CI 0,97-1,05), TTV (RR 1,03; 95% CI 0,99-1,06), LE (RR 1,00; 95% CI 0,96-1,03), schwere Blutungen (RR 1,01; 95% CI 0,97-1,05), klinisch relevante Blutungen (RR 1,01; 95% CI 0,97-1,04) oder epidurale Hämatome (RR 1,00; 95% CI 0,97-1,03) zwischen den Gruppen mit und ohne medikamentöse VTE-Prophylaxe.

Es gibt keine einvernehmlichen Empfehlungen zur optimalen VTE-Prophylaxe in der elektiven Wirbelsäulenchirurgie. Mechanische Maßnahmen, insbesondere in Form der IPK, gelten als sicher und ohne Risiko für prophylaxeinduzierte spinale Hämatome. IPK und pharmakologische Prophylaxe sind ähnlich effektiv, die VTE-Inzidenzen sind nicht unterschiedlich. Daher sollte eine sorgfältige individuelle Risikobewertung erfolgen, und eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit Heparinen sollte mit Bedacht,

vornehmlich bei Patienten mit hohem VTE-Risiko oder wenn eine IPK nicht durchgeführt werden kann, zur Anwendung kommen.

Die Leitliniengruppe sah es als wichtig an, für diese klinisch bedeutsame Patientengruppe eine Leitlinienempfehlung zu formulieren, auch wenn die verfügbare Evidenz limitiert ist. Weitere, großangelegte, randomisierte Studien sind erforderlich, um konkretere Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe in der elektiven Wirbelsäulenchirurgie zu formulieren.

12.7.2 Wirbelsäulenverletzungen

12.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (97%)
Empfehlungsgrad A 	Patienten mit Wirbelsäulenverletzungen sollen unter Abwägung des Blutungsrisikos eine medikamentöse Prophylaxe, bevorzugt mit niedermolekularem Heparin, erhalten.		
Level of Evidence moderat			

12.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Bei Patienten mit Wirbelsäulenverletzungen und hohem Blutungsrisiko (z.B. nach Laminektomie oder bei intraspinalem Hämatom) sollte alternativ zur medikamentösen Prophylaxe eine intermittierende pneumatische Kompression zur Anwendung kommen. □		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Zum Thromboembolierisiko nach Verletzungen der Wirbelsäule gibt es wenige aussagekräftige Studien (vergl. Evidenztabellen 47 und 48 der LL-Version 3.0). Es wird auch auf Kapitel 12.9 (Querschnittslähmung) verwiesen. In Abhängigkeit von dispositionellen Faktoren, von Art und Umfang der Verletzung, dem Grad der Immobilisation sowie der VTE-Nachweismethode ist mit thromboembolischen Komplikationen in bis zu 50 % der Fälle zu rechnen. Ein aktueller systematischer Review [452] von 12 Studien, davon 3 prospektive und 7 retrospektive Untersuchungen, berichtet, dass von 256 107 Patienten mit traumatischer Wirbelsäulenfraktur 6 039 (2,4 %) eine symptomatische VTE erlitten haben. Als VTE-Risikofaktoren wurden unter anderem Alter, D-Dimer-Spiegel, Länge des stationären Aufenthaltes, begleitende Rückenmarkverletzung, Lokalisation des Wirbelsäulentaumas und dispositionelle Faktoren erfasst. In einer prospektiven randomisierten Studie [453] wurden trotz einer Prophylaxe mit NMH versus UFH in Kombination mit IPK phlebografisch nachgewiesene Thrombosen jeweils über 60 % berichtet.

Ein systematischer Review mit Metaanalyse [454] inkludierte 16 Studien unterschiedlicher, geringer bis moderater methodischer Qualität (6 prospektiv, 10 retrospektiv). Die VTE-Prophylaxe mit Antikoagulanzen war im Vergleich zu Kontrollen mit einer geringeren TTV-Rate verbunden (OR: 0,40; p= 0,0013). Zusätzlich zeigte die Verwendung von NMH im Vergleich zu UFH weniger VTE-Ereignisse (TTV: OR 0,78; p= 0,0050; LE: OR 0,66; p= 0,0013). Bezüglich des Auftretens schwerer Blutungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (OR 0,52; p= 0,1397). Die Verwendung von NMH war mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden (OR: 0,43; p <0,0001).

Die Leitliniengruppe hat basierend auch auf der Evidenzbasis der Aktualisierungsrecherche, die vorbestehenden Empfehlungen der LL-Version 3.0 bestätigt.

12.8 Querschnittslähmung

Verweisend auf die Empfehlungen in den Kapitel 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten, die eine Querschnittslähmung erleiden, empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Bei Patienten, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko besitzen, ist in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese möglichst zeitnah einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. bei deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

Venöse Thromboembolien (VTE) stellen eine häufige Komplikation bei akuter Rückenmarkverletzung mit daraus resultierender Querschnittslähmung dar. Von allen Traumafolgen ist die VTE-Inzidenz bei Wirbelsäulenverletzungen mit Schädigung des Rückenmarks bzw. der Cauda equina am höchsten [455]. Die Prävalenz von VTE bei Patienten mit akuter Rückenmarkverletzung und ohne VTE-Prophylaxemaßnahmen wird mit etwa 60–80 % angegeben (vgl. Kap. 5). Die Angaben zur VTE-Häufigkeit innerhalb von 3 Monaten nach Eintritt der Lähmung variert extrem je nach Studie zwischen 49 und 100 % (Studien vor 2010) bzw. zwischen 1,6 und 45 % (Studien nach 2010), abhängig von der Nachweismethode, dem beobachteten Zeitraum und der Durchführung prophylaktischer Maßnahmen. Ein kleiner (n=107) prospektiver RCT [453] berichtet trotz medikamentöser VTE-Prophylaxe phlebografisch nachgewiesene TVT bei über 60 % der Patienten mit Rückenmarkverletzung. Eine prospektive Beobachtungsstudie [456] von 126 Patienten mit Paralyse auf einer neurologischen Intensivstation fand nach 7 Tagen trotz – nicht konkretisierter – VTE-Präventionsmaßnahmen Inzidenzen für TTV von 35,7 % und für LE von 17,5 %. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [457] wertete 45 Studien aus und fand eine weltweite VTE-Prävalenz von 14,53 % (95% CI 11,22–17,84 %) bei Patienten mit Rückenmarkverletzung. Eine systematischer Review [452] von 12 Studien, davon 3 prospektive und 7 retrospektive Untersuchungen, berichtet, dass von 256 107 Patienten mit traumatischer Wirbelsäulenfraktur 6 039 (2,4%) eine VTE erlitten haben.

Die Faktoren Alter, Geschlecht, Adipositas, Alkohol-/Nikotinkonsum sowie Versicherungsstatus weisen bei einer Untersuchung von mehr als 12.000 Patienten keine eindeutige Korrelation mit dem VTE-Risiko auf [458]. Eine vorausgegangene VTE erhöht das Risiko einer Rezidiv-VTE um das 6-fache [459]. Hinsichtlich vorbestehender Thrombophilien wird ein erhöhtes VTE-Risiko diskutiert [460]. Allerdings konnte bisher weder der unabhängige prädiktive Wert einer hereditären Thrombophilie, noch deren Bedeutung für das Auftreten von Thrombosen bei Querschnittsgelähmten bestätigt werden [461]. Ein systematischer Review mit Metaanalyse der Aktualisierungsrecherche [462] von 25 Studien mit 42 353 Patienten nach Rückenmarkstrauma, davon 2 865 (6,8 %) mit manifester VTE fand ein signifikant erhöhtes VTE-Risiken für Alter > 45 Jahre (OR 2,08), männliches Geschlecht (OR 1,41), komplett Lähmung (OR. 3,68), Familien-/Eigen-VTE-Anamnese (OR 1,95), Rauchen (OR 2,67), keine physikalische VTE-Prophylaxe (OR 2, 44), Becken- oder Beinfraktur (OR 3,47), Paraplegie (OR 1,8) und Diabetes (OR 4,24). Auch das Verletzungsniveau scheint Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer VTE zu haben [463]: Bei Tetraplegikern mit einem Niveau zwischen C1 und C4 liegt die Inzidenz bei 3,4 %. Paraplegiker mit Niveau T1-T6 weisen hingegen eine beinahe doppelt so hohe Inzidenz von 6,3 % auf. Inzidenzen bei tiefthorakaler (T7-12) bzw. lumbaler Verletzungshöhe sind mit denen zervikaler Verletzungen vergleichbar (4,47 bzw. 3,17 %). Eine Erklärung für die VTE-Häufung bei hochthorakal Querschnittsgelähmten gibt es nicht. Je ausgeprägter gemäß AIS-Skala (American Spinal Injury Association Impairment Scale) die neurologischen Ausfälle sind, desto höher ist das Risiko bezüglich des Erleidens einer VTE. Besonders hoch ist das Risiko bei motorisch kompletter Lähmung einzuschätzen. Eine systematische Übersichtsarbeit ergab Hinweise auf eine höhere Prävalenz einer VTE bei motorisch komplett Querschnittsgelähmten [464].

Es gibt bisher keine Erhebungen, welche die VTE-Inzidenz bei eindeutig schlaffen Lähmungen (Schädigung des 2. Motoneuronen; Verletzung des Rückenmarks/Conus medullaris bzw. der Cauda equina kaudal von Th12 bezogen auf die Wirbelkörper) im Vergleich zu spastischen Lähmungen (Schädigung des 1. Motoneurons; Verletzung des Rückenmarks bezogen auf die Wirbelkörper zwischen C1 und Th10-12) untersucht haben. Dennoch wird die Abwesenheit einer spastischen Tonuserhöhung als Risikofaktor für VTE beschrieben [465], [466]. Das VTE-Risiko (berechnet in 3-Monats-Hazard-Intervallen) für eine VTE nimmt mit zunehmendem Abstand vom Beginn der Querschnittssymptomatik ab [458]. So beträgt das Risiko einer VTE innerhalb der ersten 3 Monate 34%, nach 6 Monaten 1,1% und nach 1 Jahr 0,4%.

Ursachen für das Auftreten von VTE sind vor allem der Ausfall der Muskelpumpen durch Parese/Plegie, darüber hinaus vorübergehende posttraumatische hyperkoagulative Phasen sowie eine begleitende Endothelschädigung. Auch die Entkoppelung von der supraspinalen Kontrolle wird als relevanter prothrombotischer Faktor diskutiert [467].

12.37	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Ein regelmäßiges klinisches, laborchemisches (z.B. D-Dimer-Testung) oder apparatives Screening (z.B. Ultraschall) bzgl. VTE sollte bei asymptomatischen Patienten mit Querschnittslähmung nicht durchgeführt werden.		

Studien konnten zeigen, dass weder eine regelmäßige klinische Untersuchung der Beine, noch D-Dimer-Untersuchungen oder Ultraschall-Untersuchungen eine ausreichende Sensitivität und Spezifität aufweisen, um ein entsprechendes Screening zu rechtfertigen. In einer älteren japanischen Studie bei Patienten ohne medikamentöse VTE-Prophylaxe wurde ein erhöhtes D-Dimer ($>0,16 \mu\text{g/ml}$) 2 Wochen nach dem Trauma als guter Prädiktor für eine VTE postuliert [468]. Die Sensitivität und Spezifität waren mit 77,3 % und 69,2 % jedoch relativ gering. In einer weiteren japanischen Studie wurden in einer Rehabilitationseinrichtung bei 20 % der Patienten erhöhte D-Dimer-Spiegel ($>10 \mu\text{g/ml}$) gefunden. Bei zwei Dritteln dieser Patienten wurde in der Ultraschalluntersuchung eine asymptomatische VTE festgestellt [469]. In einem subakuten Rehabilitations-Setting konnte zwar in einer retrospektiven Untersuchung gezeigt werden, dass ein D-Dimer-Screening bei Aufnahme (durchschnittlich knapp 7 Wochen nach Eintritt der Querschnittslähmung durchgeführt) in 5 von 8 Fällen klinisch inapparente Thromboembolien anzeigte, welche dann mittels Ultraschall, Phlebografie oder CT bestätigt wurden [470]. Die klinische Relevanz asymptomatischer Befunde im Ultraschall ist jedoch unklar. Auch zeigt in älteren Arbeiten das Routine-Screening mittels Ultraschall eine geringe Sensitivität von 29 % bzw. 31 %, sowie eine hohe Rate falsch-positiver Befunde im Vergleich zur intravenösen Phlebografie [471], [472]. In einer weiteren älteren Studie wurden klinisch apparette/symptomatische Ereignisse einer VTE trotz des Screenings nicht verhindert [473]. In einer kleinen monozentrischen retrospektiven Studie [474] mit 189 Patienten erbrachte die duplexsonografische Untersuchung bei 31 Patienten (16,4 %) bei Aufnahme in die Rehabilitationseinrichtung den Nachweis einer proximalen (4,8%) und/oder distalen (11,6%) TVT. Von den Patienten mit isolierter distaler TVT entwickelten 31,8 % später eine symptomatische TVT oder Lungenembolie. Eine weitere kleine monozentrische retrospektive Studie [475] berichtet die Erfahrung mit routinemäßigem Screening mittels Ultraschall der Extremitäten bei Übernahme von Rückenmarksverletzten aus der Akutklinik in die spezialisierte Rehabilitationseinrichtung. Insgesamt wurden bei 50 % der Patienten TVT vom Beginn der Querschnittslähmung bis zur Entlassung nach Hause diagnostiziert, darunter auch neue symptomatische TVT. Die Autoren regen prospektive Untersuchungen an, um den Stellenwert des VTE-Screenings mit Ultraschall einschätzen zu können und um valide Managementempfehlungen zum Vorgehen nach Diagnose einer asymptomatischen TVT geben zu können. Aus den genannten Gründen wird das regelmäßige Screening mittels Ultraschall und D-Dimer-Testung in den Leitlinien nicht empfohlen [476], [477].

12.38	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (97%)
Empfehlungsgrad B 	Bei Patienten mit motorisch (in-)kompletter Querschnittslähmung sollte die medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit NMH, über 12-24 Wochen ab Eintritt der Querschnittslähmung erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Physikalische Maßnahmen: Grundsätzlich muss bei Querschnittslähmungen, v.a. in Folge einer Wirbelsäulenverletzung bzw. bei primären intraspinalen Blutungen ein erhöhtes Blutungsrisiko mit Zunahme bei medikamentöser VTE-Prophylaxe berücksichtigt werden [470]. Gegebenenfalls sind in diesen Fällen bevorzugt bzw. ausschließlich physikalische Maßnahmen anzuwenden. In einer kleinen Fallserie (n = 37) erhielten Patienten mit Querschnittslähmung kombiniert IPK und komprimierende Strümpfe ohne medikamentöse Prophylaxe [478]. Es zeigte sich eine VTE-Rate (meist asymptomatisch) von 43%. Bei der Anwendung der IPK ist möglicherweise eine geringe Akzeptanz zu befürchten, da rehabilitative Maßnahmen, die bereits früh nach Eintritt der Querschnittslähmung implementiert werden sollen, durch die IPK erheblich eingeschränkt werden könnten.

Für MTPS gibt es keine Evidenzbasis hinsichtlich der VTE-präventiven Wirksamkeit bei akut querschnittsgelähmten Patienten. Grundsätzlich konnte eine effektive Risikoreduzierung bzgl. TTV bei einem nicht-querschnittsgelähmten Studienkollektiv in einer Metaanalyse festgestellt werden [479]. Die Effekte sind jedoch eher als gering einzuschätzen (vgl. auch Kap. 7 und 13.3) Gleichzeitig müssen die Gefahr von Hautirritationen und die Kontraindikation bei signifikanter peripherer arterieller Gefäßverschlusskrankung (PAVK) berücksichtigt werden. MTPS sind der Kombination von MTPS mit NMH in einer kleinen Studie (n=2x37) an Patienten mit Rückenmarksverletzung mit TTV-Raten von 21,6 versus 5,4 % deutlich unterlegen [480].

Medikamentöse VTE-Prophylaxe: Das VTE-Risiko ist bei Anwendung von physikalischen Maßnahmen allein im Vergleich zu einer medikamentösen Prophylaxe mit Heparinen erhöht [481]. Gemäß einer systematischen Übersicht, die kleinere RCT mit unterschiedlichen VTE-Prophylaxestrategien auswertete, kann durch UFH oder NMH die TTV-Rate bei Querschnittslähmung gesenkt werden [482]. Die getrennten Analysen für UFH versus Placebo ebenso wie der Vergleich von UFH und NMH zeigen Unterschiede in den VTE-Inzidenzen zugunsten UFH bzw. NMH, die keine Signifikanz erreichen. Eine Metaanalyse der Aktualisierungsrecherche [483] mit dem Vergleich von NMH versus UFH (4 Studien; n = 807) findet keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich VTE-Ereignissen (NMH n = 49/178 vs UFH 56/260; RR 1,33; 95% CI 0,42-4,16). Auch bei den Blutungsraten gibt es keinen Unterschied (RR 0,78; 95% CI 0,55-1,12). Wurde die medikamentöse VTE-Prophylaxe innerhalb der ersten 2 Wochen nach Eintritt der Querschnittslähmung begonnen, zeigte sich im Vergleich zu einem verzögerten Start der Prophylaxe ein signifikant verringertes VTE-Risiko [484].

Eine sekundäre Auswertung von 343 Patienten mit Querschnittslähmung in der Consortium of Leaders in the Study of Traumatic Thromboembolism (CLOTT) -Studie [485] fand symptomatische VTE bei 33 Patienten (9,6 %; 30 TTV und 3 LE). Die VTE-Rate von Patienten, bei denen die medikamentöse Prophylaxe innerhalb von 48 Stunden bzw. später begonnen wurde, betrug 7,1 % bzw. 12,1 % und war nach Adjustierung der unterschiedlichen VTE-Risiken signifikant (OR 0,45; 95% CI 0,101-0,978; p = 0,044). Unfraktioniertes Heparin war mit einer VTE-Rate von 21,0 % gegenüber 7,5 % für NMH (Enoxaparin) unterlegen (p = 0,003). Vorkommnisse mit zwar verordneter, jedoch nicht verabreichter medikamentöser Prophylaxe waren häufig (29,7 %) und gingen mit vermehrten VTE einher. Aussagekräftige Untersuchungen zur VTE-Prophylaxe mit DOAK oder VKA bei akuter Querschnittslähmung fehlen. In den internationalen Leitlinien wird überwiegend eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH bei akuter

Querschnittslähmung empfohlen [486], [487]. Bezuglich der Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe nach Querschnittslähmung gibt es keine standarddefinierenden Studien. Grundsätzlich soll sich die medikamentöse VTE-Prophylaxe am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren orientieren (vgl. Kap.10). Bei der Bemessung der Dauer der VTE-Prophylaxe bei Querschnittslähmung ist das hohe Risiko für eine VTE innerhalb der ersten 3 Monate zugrunde zu legen [458], [459].

Wirbelsäulenverletzungen mit einer Schädigung des Rückenmarks werden als ZNS-Verletzung von den meisten Herstellern als Kontraindikation für die Gabe von Heparinen aufgeführt. Dies bedingt kein Verbot der Anwendung von UFH und NMH. Notwendig sind aber eine medizinische Begründung und eine Aufklärung des Patienten über den Sachverhalt (vgl. Kap. 20). Wenn wirksame physikalische Maßnahmen eingesetzt werden können, ist in dieser Situation über eine zusätzliche medikamentöse VTE-Prophylaxe im Einzelfall zu entscheiden. Bei kompletten oder inkompletten Querschnittssyndromen als Folge der Rückenmarkläsion ist von einer stark erhöhten VTE-Gefahr auszugehen. Insbesondere bei inkompletten oder progredienten Rückenmarkläsionen und nachgewiesenem intraspinalen Hämatom ist das Blutungsrisiko zu bedenken.

Die Leitliniengruppe hat sich in Kenntnis der limitierten Evidenz und in großer Übereinstimmung für die Aufnahme der Empfehlung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe für dieses Hochrisikokollektiv in die Leitlinie ausgesprochen.

12,39	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Stationär behandelte, nicht gehfähige Patienten mit chronischer Querschnittslähmung und zusätzlichen VTE-Risikofaktoren sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit NMH, erhalten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Patienten mit chronischer Querschnittslähmung haben ein erhöhtes Risiko von komplizierenden Erkrankungen wie pulmonalen Infektionen [476], die stationäre Behandlungsmaßnahmen notwendig machen können. Die reduzierte Mobilität stellt einen dispositionellen Risikofaktor bei dieser Patientengruppe dar, der bei der VTE-Risikoevaluation zu berücksichtigen ist. Eine retrospektive Untersuchung von Patienten mit chronischer Querschnittslähmung fand bei Hospitalisierung aufgrund plastisch-rekonstruktiver Operationen eine VTE-Inzidenz von 0,2 % im Vergleich zu 1,7 % bei einem allgemeinchirurgischen Kontrollkollektiv [488].

Die Leitliniengruppe war einvernehmlich überzeugt, dass für diese im klinischen Alltag nicht seltene Situation trotz geringerer Evidenzsicherheit eine Empfehlung in diese Leitlinie aufgenommen werden soll.

12.9 Polytrauma

Vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen bei Patienten nach Polytrauma sind die individuellen VTE- und Blutungsrisiken zu evaluieren. Bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko ist unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos meist die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese zeitnah einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. bei deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar (vgl. Kap. 5-10).

12.40	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Patienten nach Polytrauma soll unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisiko, bevorzugt mit niedermolekularem Heparin, innerhalb von 24 bis 48 Stunden erfolgen.		
Level of Evidence moderat			

Polytraumapatienten, insbesondere mit Frakturen der großen Röhrenknochen, Becken- oder mit Wirbelsäulenverletzungen, haben aufgrund von Immobilisierung, Gewebeschäden, chirurgischen Eingriffen, Massivtransfusionen und systemischer Inflammation ein erheblich erhöhtes Risiko für VTE (vgl. Evidenztabellen 50 - 53 der LL-Version 3.0). Nach Pneumonien stellen Thromboembolien die zweithäufigste Komplikation nach einem Trauma dar. Unter den posttraumatischen Komplikationen führt die VTE zum größten relativen Anstieg der Behandlungskosten, gefolgt von respiratorischer Insuffizienz, posttraumatischer Anämie, Pneumonie, postoperativen Infektionen und Elektrolytstörungen [489]. Die LE ist ab dem dritten stationären Behandlungstag die dritthäufigste Todesursache bei Polytraumapatienten. Eine besondere Herausforderung – hauptsächlich in der Frühphase nach dem Trauma – ist die Abwägung zwischen dem initialen Blutungsrisiko und der Gefahr einer Thrombose. Im weiteren Verlauf entwickelt eine relevante Anzahl dieser Patienten eine Heparinresistenz, die mit einer erhöhten Inzidenz thromboembolischer Ereignisse assoziiert ist [490].

Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen nach Polytrauma wird in der Literatur äußerst heterogen beschrieben (vgl. Evidenztabellen 50 - 53 der LL-Version 3.0). Eine aktuelle Metaanalysen [491] gibt das Risiko für VTE mit Werten zwischen 0,39 % und 39 % an, für tiefe Beinvenenthrombosen (TBT) zwischen 0,59 % und 57,6 % sowie für LE zwischen 0,35 % und 24 %. Zu den häufigsten Risikofaktoren zählen ein hoher Injury-Severity-Score (ISS), Verletzungen der unteren Extremitäten und Beckenfrakturen. Weitere relevante Einflussgrößen sind mechanische Beatmung, höheres Alter, ein verlängerter Krankenhausaufenthalt sowie die Notwendigkeit von vier oder mehr Bluttransfusionen innerhalb der ersten 24 Stunden. Registerdaten des US-Militärs zeigen zudem, dass eine Massivtransfusion, sowie die Tatsache, dass eine Notfalllaparotomie durchgeführt wurde, das VTE-Risiko nahezu verdoppeln [492]. Weitere Risikofaktoren umfassen Rückenmarksverletzungen, schwere Kopfverletzungen, gefäßchirurgische Eingriffe, Kanülierung zentraler Venen und eine verlängerte Immobilisation, sowie ein großes Körpergewicht [493], [494]. Ein verzögter Beginn der Thromboseprophylaxe ist gemäß eines systematischen Reviews mit Metaanalyse [495] ab 24 bis 48 Stunden mit einer Verdopplung der Thromboembolierate assoziiert.

Studien, in denen bildgebende Screeningverfahren zur Detektion von Thromboembolien eingesetzt wurden, zeigen eine etwa 50 % höhere VTE-Inzidenz im Vergleich zu solchen ohne systematisches Screening [496]. Registerdaten der US Army zeigen bei Traumapatienten bei anschließendem Duplex-Utraschall- oder CT-Screening eine VTE-Rate von 15,8 %, ohne Screening lediglich bei nur 2,2 % [497], [492]. Eine aktuelle Metaanalyse [495], die 30 Studien mit insgesamt 1 981 946 Patienten einschließt, ergab eine VTE-Rate von 7 % bei Patienten, die einem sonografischen Screening unterzogen wurden, während ohne Ultraschalluntersuchung lediglich 3 % betroffen waren. Allerdings handelt es sich hierbei nicht ausschließlich um schwer verletzte, polytraumatisierte Patienten. Ein bildgebendes Routine-screening mittels Ultraschall ist eine einfache und kostengünstige Methode zur Detektion klinisch inapparenter VTE. Allerdings fehlen vergleichende Studien, die einen Einfluss auf Morbidität oder Mortalität belegen.

Zur individuellen Risikoeinschätzung können RAMs wie das Risk Assessment Profile (RAP) oder das quick Risk Assessment Profile (qRAP) herangezogen werden [493], [498].

Die klinische Interpretation erhöhter D-Dimer-Werte ist insbesondere bei polytraumatisierten Patienten schwierig (vgl. auch Kap. 4). Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass anhaltend erhöhte D-Dimere ab dem 10. Tag mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer VTE assoziiert sind [499]. Zudem zeigte die D-Dimer-Analyse bei Hochgeschwindigkeitsverletzungen eine moderate Aussagekraft zur Vorhersage einer VTE bei Patienten mit Beckenfrakturen oder multiplen Frakturen. Bei Patienten mit isolierten Frakturen der unteren Extremitäten war sie hingegen weniger hilfreich [499]. Unauffällige D-Dimer-Werte können allerdings weder eine VTE sicher ausschließen noch verifizieren [500]. Eine regelmäßige Kontrolle der D-Dimer-Werte nach Trauma kann nicht empfohlen werden.

Die Verwendung von NMH oder UFH reduziert die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen bei Polytrauma-Patienten um etwa 50 % [501]. Enoxaparin ist in dieser Indikation am besten untersucht. Dennoch gibt es klinische Situationen, in denen der Einsatz von UFH gerechtfertigt ist. Entscheidend ist ein frühzeitiger Beginn der Antikoagulation, sobald das Blutungsrisiko kontrollierbar ist [502]. Die Dosierung der medikamentösen VTE-Prophylaxe sollte an die Nierenfunktion, das Körpergewicht und die akut gegebene, individuelle Inflammationslage angepasst werden, da diese Faktoren die Plasmaspiegel der Heparintherapie beeinflussen. Insbesondere Nierenfunktion und Inflammation können sich im Laufe des stationären Aufenthaltes erheblich verändern, was unmittelbare Auswirkungen auf die Effektivität der medikamentösen VTE-Prophylaxe haben könnte.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse [503] zeigte, dass die VTE-Prophylaxe mit Heparinen bei kritisch kranken Patienten das Risiko für TTV um 49 % (RR 0,51; 95 %-CI 0,41–0,63) und für LE um 48 % (RR 0,52; 95 %-CI 0,28–0,97) im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. Eine im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte Netzwerk-Metaanalyse mit systematischem Review [504] von 13 RCTs mit 9 619 Patienten bestätigte diese Ergebnisse: Im Vergleich zu Placebo senkte NMH die TTV-Inzidenz (OR 0,59; 95 %-CI 0,33–0,90), während UFH nicht signifikant wirksam war (OR 0,82; 95 %-CI 0,47–1,37). Zudem war NMH effektiver als UFH (OR 0,72; 95 %-CI 0,46–0,98). Eine ältere, kleinere (n= 476) retrospektive Analyse [502] legte nahe, dass die VTE-Prophylaxe mit 3x 5000 IE UFH bei Traumapatienten hinsichtlich symptomatischer proximaler TTV (6,75 % vs 7,11 %) vergleichbar wirksam war wie 1x 40mg oder 2x 30 mg Enoxaparin. Bei der Entscheidung zwischen NMH und UFH sollte das individuelle Blutungsrisiko berücksichtigt werden, da UFH aufgrund seiner kürzeren Halbwertzeit und insbesondere bei kontinuierlicher i.v.-Applikation besser steuerbar und im Gegensatz zu NMH mit Protamin vollständig reversiert werden kann [505].

Nach Polytrauma ohne begleitende Hirnblutung oder aktive Blutung sollte die Antikoagulation idealerweise innerhalb von 24 Stunden begonnen werden [506], [507], [508]. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn der pharmakologischen VTE-Prophylaxe bei Patienten mit traumatischer Hirnblutung ist nicht eindeutig geklärt (vgl. Kap. 13.3). Eine Analyse von 17 Studien zeigte, dass eine medikamentöse VTE-Prophylaxe innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach einer traumatischen Hirnblutung vorteilhaft ist [509]. Eine aktuelle Untersuchung ergab, dass ein früher Beginn der VTE-Prophylaxe innerhalb von 40 Stunden (35–44 Stunden) im Vergleich zu einer verzögerten Prophylaxe innerhalb von 59 Stunden (49–68 Stunden) mit einer reduzierten Mortalität assoziiert war; die Wahl zwischen NMH und UFH hatte keinen Einfluss auf Morbidität oder Mortalität [509]. Daher ist eine möglichst frühzeitige Gabe von NMH oder UFH anzustreben, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Eine pharmakologische VTE-Prophylaxe ist kontraindiziert:

- bei Patienten, die bereits eine therapeutische Antikoagulation erhalten,
- bei aktiver Blutung, ggf. CT-Diagnostik zum Ausschluss einer Hämatom-Progression bei traumatischer (ZNS-)Blutung.
- ausgeprägter Thrombozytopenie (< 20-50 000/µl),
- unbehandelten angeborener oder erworbener Koagulopathie,
- unkontrollierter Hypertonie (> 230/120 mmHg).

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei Patienten, die sich einer Lumbalpunktion und Drainage oder Spinal- oder Periduralanalgesie unterziehen müssen, insbesondere wenn diese innerhalb der nächsten 12 Stunden geplant oder innerhalb der letzten 4 Stunden durchgeführt wurde (vgl. Kap. 11). Bei

traumatischen Punktionen sollte ein Zeitfenster von 24 Stunden eingehalten werden. Auch bevorstehende Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko sowie ein frischer hämorrhagischer Schlaganfall stellen Kontraindikationen dar.

Für die Verwendung von graduierten Kompressionsstrümpfen (MTPS) bei Traumapatienten gibt es keine Evidenz. Die GAPS-Studie, ein RCT an über 2 000 chirurgischen Patienten mit mäßigem VTE-Risiko, konnte keinen Nutzen von MTPS zeigen [510].

Die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) ist grundsätzlich mit einer Reduktion von VTEs bei stationären Patienten assoziiert. Ein aktueller Cochrane-Review [84] zur Kombination von IPC und pharmakologischer Thromboseprophylaxe im Vergleich zur alleinigen pharmakologischen Prophylaxe bei chirurgischen und Traumapatienten kommt zu dem Schluss, dass diese die Inzidenz von VTE und LE senkt (vgl. Kap 7, 12.4). Patienten mit hohem Blutungsrisiko, die keine pharmakologische Prophylaxe erhalten können, sollten nach Möglichkeit, die bei polytraumatisierten Patienten aufgrund des Verletzungsmusters nicht immer gegeben ist, eine IPC erhalten.

Eine frühzeitige physiotherapeutische Mobilisation reduzierte im Rahmen einer retrospektiven Kohortenanalyse an 11 937 Patienten nach traumatischer Hirnblutung die Rate an VTE, Pneumonien sowie Dekubitalulcera und führte zur Verkürzung der Intensiv- und Krankenhausliegezeit [511].

Bei Überprüfung der vorbestehenden Empfehlung der LL-Version 3.0 anhand der aktualisierten Evidenz sah die Leitliniengruppe die Notwendigkeit einer konkretisierenden Umformulierung, mit Erweiterung der Optionen einer medikamentösen VTE-Prophylaxe über die exklusive Verwendung von NMH hinaus.

12.41	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 	Ein Monitoring der Heparinprophylaxe mittels Anti-Xa-Spiegelbestimmung kann bei Patienten mit Polytrauma durchgeführt werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

12.42	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 	Eine Dosisanpassung der VTE-Prophylaxe mit Heparinen anhand der Anti-Xa-Spiegel kann bei Patienten mit Polytrauma durchgeführt werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Zahlreiche Studien zeigen, dass bei Patienten nach Polytrauma etwa jeder zweite Patient trotz VTE-Prophylaxe mit Heparinen keine messbaren oder unzureichende Anti-Xa-Spiegel aufweist, was mit einer erhöhten VTE-Rate korreliert. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Dosisanpassung, basierend auf den Anti-Xa-Werten, sowohl das Blutungsrisiko als auch das VTE-Risiko senken konnte [490], [512], [513], [514], [515], [516], [517], [518]. Eine systematischer Review mit Metaanalyse [519] von 9 Studien fand keine signifikanten Vorteile bezüglich Wirksamkeit (VTE: OR 0,70; 95% CI 0,34-1,42) oder Sicherheit (Blutungen: OR 1,36; 95% CI 0,59-3,10). Ein weiterer systematischer Review mit Metaanalyse [520] von 24, 19 retrospektiven und 5 prospektiven, Studien kommt zu dem Ergebnis, dass eine erfolgreiche anti-Xa-Wert-adaptierte NMH-Prophylaxe zu reduzierten Raten an VTE (4,0% vs. 3,1%; OR

0,52; $p = 0,03$) führt. Dabei wurden 768 (75,3%) der Patienten mit anti-Xa-basierten Protokollen behandelt. Werden Patienten mit in die Auswertung einbezogen, bei denen trotz Anti-Xa-Wert-Kontrolle keine adäquaten Spiegel erreicht wurden, so finden sich keine signifikanten Unterschiede für VTE (OR 0,72; $p = 0,15$) oder LE (OR 0,48; $p = 0,10$).

Schwerverletzte Patienten entwickeln in über 60 % ein akutes Nierenversagen [521]. Dies in Kombination mit der traumassoziierten Koagulopathie und nachfolgender Inflammation macht die Effektivität der VTE-Prophylaxe schwer voraussagbar. Diese Faktoren können sich während eines Intensivaufenthaltes dynamisch verändern. Nierenversagen per se ist wiederum mit einem erhöhten Blutungsrisiko unter Antikoagulanzien assoziiert [521], was ebenfalls durch ein Monitoring reduziert werden könnte.

Die Leitliniengruppe interpretierte die vorliegenden Evidenzen als unzureichend, um eine klare Empfehlung für ein Monitoring der Anti-Xa-Spiegel bei Polytraumapatienten mit Heparin-VTE-Prophylaxe auszusprechen. Allerdings legt die vorliegende Evidenz nahe, dass eine Überwachung der VTE-Prophylaxe mit Heparinen bei Patienten nach Polytrauma durch Bestimmung der Anti-Xa-Spiegel das klinische Outcome verbessern könnte, sodass die Aufnahme von zwei neuen offenen Empfehlungen einvernehmlich beschlossen wurde.

12.43	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↓	Der Einsatz von Vena-Cava-Inferior-Filtern zur primären VTE-Prophylaxe bei polytraumatisierten Patienten sollte nicht erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Der primärprophylaktische Einsatz von Inferioren Vena-Cava-Filtern (IVC-Filter) hat in der medizinischen Praxis keine überzeugenden Vorteile gezeigt (vgl. Kap. 7). Der IVC-Filter konnte in Metaanalysen die Anzahl symptomatischer PE reduzieren, was allerdings keinen gesicherten positiven Einfluss auf die Anzahl tödlicher LE der betroffenen Patienten hatte [522]. Ferner gibt es keinerlei Hinweise darauf, dass der Einsatz von IVC-Filtern in Kombination mit einer pharmakologischen Thromboseprophylaxe zusätzlichen Nutzen bringt. Ein weiteres Risiko beim längerfristigen Verbleib eines IVC-Filters ist die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit von TVT [522], [523], [524]. Zusätzlich sind technische Komplikationen wie das Wandern des Filters, eine Perforation der Venenwand oder der Verschluss der Vena cava beschrieben.

Diese Risiken, die fehlende Verbesserung der Gesamtsterblichkeit, sowie die weitgehend auf retrospektive Untersuchungen beschränkte Evidenz-Qualität, bestimmten die Leitliniengruppe zur Aufnahme einer neuen Empfehlung gegen den Einsatz von Vena-Cava-Filtern bei Polytraumapatienten.

12.10 Verbrennungen

Bezugnehmend auf die Empfehlungen in den Kapitel 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten, die sich mit ausgedehnten Verbrennungen vorstellen, empfohlen vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko zu evaluieren. Bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko ist in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese zeitnah einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

12.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Patienten, bei denen das Ausmaß der Verbrennung zu einer Mobilitätseinschränkung führt, sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit niedermolekularem Heparin, erhalten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

12.45	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (97%)
EK	Bei großer Verbrennungsoberfläche, Blutungsneigung, schwerer Niereninsuffizienz oder unsicherer Resorption kann alternativ intravenöses, niedrig dosiertes, unfractioniertes Heparin zur VTE-Prophylaxe verwendet werden.		

In den ersten 48-72 Stunden nach einer thermischen Verletzung führen kardiovaskuläre Faktoren zu einer Hypovolämie mit vermindertem Blutfluss in Organe und Gewebe [525]. Patienten mit größeren thermischen Verletzungen zeigen ähnliche physiologische Reaktionen wie Traumapatienten und haben ein erhöhtes Risiko für VTE, da sie alle drei Faktoren der Virchow-Trias aufweisen: Endothelschädigung, Hyperkoagulabilität und Stase [526]. Weitere Faktoren wie Beatmungsunterstützung, multiple Operationen, Sepsis, zentrale Venenkatheter und Mobilitätseinschränkung erhöhen das VTE-Risiko zusätzlich. Studien zeigen, dass ein größerer verbrannter Körperoberflächenanteil ("total body surface area", TBSA) das VTE-Risiko signifikant erhöht [527], [528]. Das individuelle VTE-Risiko korreliert mit dem Caprini-Score (Tab. 10) und es sollte eine VTE-Prophylaxe ab einem Score-Wert ≥ 5 in Betracht gezogen werden [529], [530].

Die dysregulierte Gerinnung spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Organversagens und letaler Krankheitsverläufe, indem sie eine Hyperkoagulabilität sowie Störungen der Mikrozirkulation induziert. Verbrennungs-induzierte Koagulopathien ("burn-induced coagulopathy: BIC) sind durch ein initial hyperkoagulables Stadium mit gesteigerter Thrombinbildung, erhöhter Fibrinogenkonzentration und Plättchenaggregation charakterisiert, gefolgt von einem hypokoagulativen Zustand mit Thrombozytopenie, erhöhter Fibrinolyse und Verbrauchskoagulopathie. Diese Mechanismen tragen zur Entwicklung der disseminierten intravaskulären Koagulation (DIC) und thromboembolischen Komplikationen bei. Patienten nach Verbrennungen und mit TVT haben ein doppelt so hohes Sterberisiko während des Krankenhausaufenthalts, was die prognostische Bedeutung der prothrombotischen Gerinnungsdysregulation unterstreicht [531], [532].

Verdünnungseffekte sowie der Verlust von Plasmaproteinen ins Interstitium erklären z. T. den Abfall prokoagulatorischer Proteine, ein Phänomen, das sich meistens während der ersten Woche normalisiert. Viele Patienten, mit ausgedehnten Verbrennungen entwickeln jedoch im weiteren Verlauf einen Zustand der Hyperkoagulabilität mit erhöhten Raten an thrombotischen Komplikationen [532] und verminderten antithrombotischen Proteinen (Antithrombin, Protein S und C).

Die sonografisch oder phlebografisch diagnostizierte TVT-Inzidenz variiert ohne medikamentöse Prophylaxe zwischen 0,9 % und 53 % und mit medikamentöser Prophylaxe zwischen 0,25 % und 23 %. [8], [533], [534], [535], [536], [537]. Ein bei der Aktualisierungsrecherche identifizierter systematischer Review [538] von 12 Studien berichtet symptomatische VTE-Inzidenzen von 0,25 % bis 47,1 %, wobei in den beiden größten retrospektiven Studien (n=33 637 bzw. 36 638) Inzidenzen von 0,61 % bzw. 0,8 % angegeben werden, wobei allerdings unklar bleibt, ob diese Werte mit oder ohne, bzw. welcher Art von VTE-Prophylaxe erhoben wurden.

Eine retrospektive Auswertung einer Einrichtung für Verbrennungsoptiker [539] berichtet bei 1 475 Patienten 20 symptomatische VTE-Ereignisse (1,36 %). Als ungünstige VTE-Prognosefaktoren ergaben sich: Ausdehnung der Verbrennungsfläche (je %: OR 1,04; 95% CI 1,03-1,06), Verbrennung aller Hautschichten (OR 2,78; 95% CI 1,15-6,73), Intensivbehandlung (OR 15,08; 95% CI 5,01-45,44), künstliche Beatmung (OR 10,62, 95% CI 4,05-27,91), operatives Vorgehen (OR 1,43; 95% CI 1,29-1,59) und langer Krankenhausaufenthalt (OR 1,05; 95% CI 1,04-1,07). Die Ergebnisse einer weiteren retrospektiven Auswertung [538] von 1 068 Patienten eines US-amerikanischen Zentrums zeigten unter Prophylaxe mit 3 x 5 000 IE UFH eine symptomatische VTE-Rate von 1,03 % (9 TVT und 2 LE). Bei einem Patienten trat eine HIT auf.

Die limitierte, aktuelle Evidenz sowie die Versorgungspraxis spricht für den routinemäßigen Einsatz von NMH bei Brandverletzten [540]. Gemäß einer retrospektiven Zentrumsauswertung verbessert eine frühzeitige Initiierung (<24h) die Schutzwirkung [541]. Zur Überwachung der Wirksamkeit kann eine regelmäßige Bestimmung des Anti Xa Peak Spiegels erwogen werden, da die angestrebten Peak-Zielwerte bei fixer NMH-Dosierung initial nur bei 15 % und im weiteren Verlauf bei 50 % der Patienten erreicht werden [539]. Bei Patienten mit VTE-Prophylaxe und hohem VTE-Risiko (z.B. Caprini-Score > 8) kann ergänzend ein regelmäßiges Ultraschallscreening in Erwägung gezogen werden [542]. Ein besonders hohes VTE-Risiko besteht bei Verbrennungs-Patienten mit septischem Verlauf. (vgl. AWMF Sepsis-Leitlinie und Kap. 14).

Die Leitliniengruppe hat die limitierte Studienevidenz der Aktualisierungsrecherche zur VTE-Prophylaxe bei Patienten mit Verbrennungen kritisch gewürdigt, und die vorbestehenden Empfehlungen der LL-Version 3.0 bestätigt.

13 Innere Medizin / Neurologie

13.1 Akute internistische Erkrankungen

Bei Patienten, die aufgrund akuter nicht-chirurgischer Erkrankungen stationär aufgenommen werden, ist vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko zu evaluieren. Bei Patienten, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko besitzen, wird in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese zeitnah einzuleiten sein. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen kann in Betracht gezogen werden. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

13.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (97%)
Empfehlungsgrad B 	Bei stationären Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen, sollte die medikamentöse VTE-Prophylaxe vorzugsweise mit NMH in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung oder Fondaparinux erfolgen.		
Level of Evidence hoch			

Stationäre Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und eingeschränkter Mobilität oder anderen VTE-Risikofaktoren sind durch venöse Thromboembolien gefährdet. Das individuelle VTE-Risiko ist durch Art und Therapie der Erkrankung und das Vorhandensein dispositioneller Risikofaktoren geprägt und wird bei mehr als zwei Dritteln als mittel bis hoch eingeordnet (vgl. Evidenztabellen 54, 55 und 83 der LL-Version 3.0) [543]. In drei prospektiv randomisierten, kontrollierten Studien [544], [545], [546] wurden im Placeboarm Gesamtthromboseraten von 11 bis 15 % und proximale Thrombosen von 5,5 % ermittelt (vgl. Evidenztabelle 54 der LL-Version 3.0). Eine im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte italienische prospektive Multicenter-Studie [547] wertete, nach Ausschluss von 58 (2,2 %) Patienten mit VTE bei Aufnahme-Kompressionsultraschall-Untersuchung, 2 371 konservative Patienten (52% Männer) aus. Bei 42,9 % wurde das VTE-Risiko retrospektiv anhand von RAMs als hoch eingeschätzt, 33,4 % dieser Patienten erhielten NMH oder Fondaparinux zur VTE-Prophylaxe. Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei der Niedrig-Risikogruppe wurde bei 7,5 % durchgeführt. Während des stationären Aufenthaltes (13+- 12 Tage) traten bei 9 (0,4%) neue TVT, 3 dabei unter medikamentöser VTE-Prophylaxe, auf. In der multivariaten Regressionsanalyse wurden Alter (RR 1,010; CI 95 % 1,002-1,019; p = 0,015), Herz-/Atem-Insuffizienz (RR 1,609; CI 95 % 1,248-2,075; p < 0,0001), aktive Krebs-erkrankung (RR 2,041; CI 95 % 1,222-2,141; p < 0,0001), Pneumonie (RR 1,618; CI 95 % 1,557-2,676; p < 0,0001), anamnestische VTE (RR 1,954; CI 95 % 1,222-3,125; p < 0,0001) und eingeschränkte Mobilität (RR 4,674; CI 95 % 3,700-5,905; p < 0,0001) als unabhängige VTE-Risikofaktoren identifiziert. Ältere Untersuchungen kamen zu vergleichbaren Ergebnissen: Herzinsuffizienz NYHA Grad III oder IV, respiratorische Insuffizienz (z.B. Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)), akute Infektion (z.B. Pneumonie, Pyelonephritis, COVID-19; vgl. AWMF-S3-Leitlinien zu COVID-19 und Sepsis), Exazerbationen einer chronisch-entzündlichen Erkrankung (z.B. rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa, M. Crohn).

Eine Reihe von meist älteren Studien (vgl. Evidenztabellen 54, 55, 57 der LL-Version 3.0) hat untersucht, ob hospitalisierte Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen bei Vorliegen von VTE-Risikofaktoren von einer physikalischen oder medikamentösen VTE-Prophylaxe profitieren. Hierbei fanden sich unter einer Prophylaxe mit UFH, verschiedenen NMH oder Fondaparinux signifikant niedrigere Raten an inzidentellen und symptomatischen VTE ohne relevante Erhöhung des Blutungsrisikos [548], [8]. In einem aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse [549] wird die Reduktion

symptomatischer VTE ohne Zunahme des Risikos für schwere Blutungen für NMH und Fondaparnux bestätigt. In dieser Auswertung von 44 RCT mit 90 095 Patienten finden die Autoren verminderte VTE-Raten für Fondaparinux (OR 0,32; 95% CI 0,08-1,07), NMH (OR 0,66; 95% CI 0,46-0,93), DOAK (OR 0,68; 95% CI 0,33-1,34) und die Hochrisikoprophylaxe-Dosis von UFH (OR 0,71; 95% CI 0,43-1,19). Das Blutungsrisiko wird unter Hochrisikoprophylaxe-Dosis von UFH (OR 2,63; 95% CI 1,00-6,21) und DOAK (OR 2,31; 95% CI 0,82-6,47) als erhöht ermittelt. Bei Ausdehnung des Vergleichs der Antikoagulanzien von Placebo auf "keine Intervention" finden sich für alle Antikoagulanzien positive Effekte auch für den Endpunkt Mortalität.

Sodass für stationär behandelte Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und erhöhtem VTE-Risiko (insbesondere bei reduzierter Mobilität) unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos unverändert eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH oder Fondaparinux zu empfehlen ist (DOAK sind in D für diese Indikation nicht zugelassen; 11/2025). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass signifikante Ergebnisse in Placebo-kontrollierten Studien nur mit Fondaparinux und den Hochrisikodosierungen der NMH Dalteparin (1x 5000 IE tgl.) und Enoxaparin (1x 40 mg tgl.) oder UFH (15 000 IE tgl.) erreicht worden sind [549]. Ökonomische Analysen zeigen, dass durch eine adäquate medikamentöse VTE-Prophylaxe Kosteneinsparungen erzielt werden können [550], [551].

Aussagekräftige kompetitive Untersuchungen zu den verschiedenen in Betracht zu ziehenden Antikoagulanzien fehlen weitgehend (vgl. Evidenztabelle 56 der LL-Version 3.0). In einer kleinen offenen RCT mit 172 Patienten [552] und einer doppelblind randomisierten Studie mit 3 239 Patienten [553] zeigten die VTE-Prophylaxe mit dem NMH Certoparin (3000 IE tgl.) jeweils eine numerisch wirksamere VTE-Prophylaxe bei reduziertem Blutungsrisiko im Vergleich zu UFH (15 000 IE tgl.). Aufgrund dieser und ähnlicher Daten für Enoxaparin (vgl. Evidenztabelle 56 der LL-Version 3.0) sowie der günstigeren Ergebnisse für NMH in der Netzwerk-Analyse von Eck [549] wird die medikamentöse VTE-Prophylaxe für stationäre Patienten mit internistischen Erkrankungen bevorzugt mit NMH oder Fondaparinux in Übereinstimmung mit internationalen LL [554] empfohlen. Zudem sprechen das gegenüber UFH für NMH reduzierte und für Fondaparinux fehlende HIT-Risiko (vgl. Kap. 9.2) sowie die nur einmal täglich notwendige Applikation nach Meinung der Leitliniengruppe unverändert für die Empfehlung von NMH oder Fondaparinux.

Einzelne direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) wurden im direkten Vergleich zu NMH auch bei stationären Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen für 6 bis 14 Tage untersucht. Dabei zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Apixaban (2x2,5 mg tgl.) [555] oder Rivaroxaban (1x 10 mg tgl.) [556] im Vergleich zu Enoxaparin (1x 40 mg tgl.) mit nicht signifikanter (Apixaban) bzw. signifikanter (Rivaroxaban) Zunahme von schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen. Beide Substanzen sind in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen (11/2025). Für das in Europa nicht verfügbare (11/2025) DOAK Betrixaban ist die Datenlage komplexer [557].

Nicht alle stationär aufgenommenen internistischen Patienten bedürfen einer medikamentösen VTE-Prophylaxe [558]. Auch wird eine unzutreffende Indikationsstellung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patienten mit niedrigem Risiko berichtet [559], [547]. Allerdings sind Instrumente zur VTE-Risiko-Einordnung (vgl. Kap. 5) bei diesem Patientenkollektiv kaum evaluiert [560] und nicht optimal diskriminierend [56], [561]. Insbesondere die IMPROVE-Scores zur Kategorisierung der VTE- und Blutungsrisiken sind hinreichend untersucht (Tabelle 16 und 17) [562], woraus eine Empfehlung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei einem VTE-Score > 2 bzw. Blutungsscore < 7 [562], [563] abgeleitet werden kann. Eine 2024 veröffentlichte Untersuchung [42] beschreibt die erfolgreiche Implementierung des IMPROVE-Score in den klinischen Alltag und bestätigt, dass bei einem Score von < 2 regelhaft auf eine medikamentöse VTE-Prophylaxe verzichtet werden kann. Eine Risikoevaluation zur Indikationsstellung einer VTE-Prophylaxe bei akut erkrankten internistischen Patienten scheint daher durch Anwendung geeigneter Instrumente (RAM: Risk Assessment Methods) wie die IMPROVE-Scores (Tab. 16, 17) vorteilhaft zu sein.

Die diesen Empfehlungen zugrundeliegenden Studien wurden bei Patienten mit stationären Liege- und Behandlungszeiten meist bis zu 14 Tagen durchgeführt. Gegenwärtig sind die stationären Liegezeiten auch für internistische Patienten mit hohem VTE-Risiko mit durchschnittlich 5 bis 7 Tagen deutlich

kürzer [564]. Die Frage einer Fortführung der medikamentösen VTE-Prophylaxe über den stationären Entlassungstermin hinaus wurde in mehreren RCTs bei internistischen Patienten untersucht (vgl. auch Evidenztabelle 58 der LL-Version 3.0). In der EXCLAIM-Studie [565] konnte die Rate proximaler Beinvenenthrombosen durch poststationäre Prophylaxe über einen Gesamtzeitraum von vier Wochen mit einmal täglich 40 mg Enoxaparin im Vergleich zu konventioneller Kurzzeitprophylaxe von 6 bis 10 Tagen von 4,0 % auf 2,5 % signifikant gesenkt werden, jedoch stieg auch die Rate schwerer Blutungen von 0,3 % auf 0,8 % signifikant an. Mehrere Studien [555], [556] mit prolongierter Gabe von DOAK nach initialer Antikoagulation (für 6 bis 14 Tage) im Vergleich zu Placebo bis Tag 30, 39, bzw. 45 nach Entlassung zeigten eine signifikante Abnahme von VTE-Ereignissen unter der prolongierten DOAK-Gabe aber auch eine signifikante Zunahme von schweren Blutungsereignissen, sodass die Nutzen-Risiko-Abwägung für das untersuchte Gesamtpatientenkollektiv gegen eine prolongierte medikamentöse VTE-Prophylaxe sprach. Ein RCT mit 7 513 Patienten [566], [567] ergab für die verlängerte VTE-Prophylaxe mit Betrixaban (in Europa nicht zugelassen 11/2025) eine Reduktion der Endpunkt-Rate von 7,0 % auf 5,3 % (RR 0,76; 95% CI 0,63-0,2; p= 0,006). Schwere Blutungen traten bei 0,7 % unter dem DOAK und 0,6 % in der Enoxaparin/Placebo-Gruppe (RR 1,19; 95% CI 0,67-2,12; p= 0,55) auf. Metaanalysen zur prolongierten VTE-Prophylaxe [568], [569], [570] kamen zu ähnlichen Ergebnissen: Reduktion der VTE-Rate, Zunahme von Blutungen, kein Effekt auf VTE-assoziierte Sterblichkeit. Der systematische Review [570], der Grundlage der Empfehlungen der American Society of Hematology war und 21 821 Patienten aus drei RCTs mit geringem Bias auswertete, fand bezüglich des kombinierten Endpunktes aus asymptomatischer proximaler TVT, symptomatischer TVT, LE, VTE-assoziiertem Tod und schweren Blutungen keinen signifikanten Vorteil der prolongierten medikamentösen VTE-Prophylaxe (RR 0,88; 95% CI 0,76-1,01). Auch für die symptomatischen TVT (RR 0,62; 95% CI 0,36-1,05), LE (RR 0,67; 95% CI 0,41-1,09), und Mortalität (RR 1,01; 95% CI 0,89-1,14) fanden sich keine signifikanten Veränderungen, im Gegensatz zur Zunahme der schweren Blutungen (RR 1,99; 95% CI 1,08-3,65). Ein RCT [564], der 4 909 internistischen Patienten poststationär zu Rivaroxaban 10 mg oder Placebo randomisierte, berichtet eine nicht signifikante Risikodifferenz/10 000 (-32,5% (95% CI -68,1-3,0) für den primären Endpunkt aus symptomatischer VTE und VTE-bedingtem Tod. Auch die Risikodifferenz für schwere Blutungen (8,2%; 95% CI -12,2-28,5) war nicht signifikant. Es kann daher keine generelle Empfehlung für eine prolongierte bzw. poststationäre Prophylaxe gegeben werden. Die Entscheidung zu einer Verlängerung der Prophylaxe, über zwei Wochen bzw. den stationären Aufenthalt hinaus, ist im Einzelfall aufgrund der individuellen Risikokonstellation – hohes VTE- und niedriges Blutungsrisiko – zu treffen.

Individuell angepasste Kompressionsstrümpfe (MTPS) oder die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) sind physikalische Maßnahmen mit nachgewiesener Wirksamkeit zur VTE-Prophylaxe (vgl. Kap. 7), ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen. Allerdings ist die Datenlage für internistische Patienten unzureichend (vgl. Evidenztabelle 54 der LL-Version 3.0), um eine Empfehlung der routinemäßigen Anwendung zu rechtfertigen. Bei Patienten mit erhöhtem VTE-Risiko und Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, insbesondere bei hohem Blutungsrisiko, erscheinen beide physikalischen Methoden bei sachgemäßer Anwendung dennoch geeignet, auch bei nicht-chirurgischen Patienten das VTE-Risiko zu reduzieren.

Die im Rahmen der Aktualisierungsrecherche erhaltenen Evidenzen wurden von der Leitliniengruppe bewertet. Sie sind in Übereinstimmung mit der vorbestehenden starken Empfehlung der LL-Version 3.0. Diese Empfehlung wurde mit starkem Konsens bestätigt.

Tabelle 16 16: IMPROVE-VTE Risiko-Score ([53], [571])

Kriterium	Punktwert
Anamnestische VTE	3
Bekannte Thrombophilie	2
Lähmung der unteren Extremität	2
Krebskrankung	2
Mobilitätseinschränkung \geq 7 Tage	1
Behandlung auf Intensivstation	1
Älter als 60 Jahre	1
Hohes Risiko	Summe >2

Tabelle 1717: IMPROVE-Blutungs-Score ([53])

Kriterium	Punktwert
<u>Niereninsuffizienz (GFR < 60ml/min/m²)</u>	1
Männlich	1
Alter > 40 Jahre	1,5
Aktive Krebskrankung	2
Rheumatische Erkrankung	2
ZVK / Portkatheter	2
Intensivstation	2,5
Nierenversagen (GFR < 30 ml/min/m ²)	2,5
Leberinsuffizienz (INR > 1,5)	2,5
Alter > 85 Jahre	3,5
Thrombozytopenie > 50.000/ l	4
Blutungsanamnese (\leq 3 Monate)	4
Aktives GI-Ulkus	4,5
Hohes Blutungsrisiko	Summe >7

13.2 Maligne Erkrankungen (nichtoperative Behandlung)

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) sind schwerwiegende Komplikationen einer malignen Tumorerkrankung und werden bei 4-20 % der Patienten klinisch manifest [572], [573], [546], [574]. Hospitalisierte Tumorpatienten haben ein VTE-Risiko in der Höhe von 5-20 % [546]. VTE stellen neben der Tumorerkrankung selbst die zweithäufigste Todesursache dar und machen – zusammen mit arteriellen Thromboembolien – etwa 10 % der klinischen Todesursachen aus [575]. Bei bis zu 50 % der im Krankenhaus verstorbenen Tumorpatienten wurden autoptisch venöse Thrombosen und/oder Lungenembolien nachgewiesen [576]. Die Auswertung von 23 796 Autopsien [577] – 84 % aller im Krankenhaus Verstorbener einer schwedischen Region – berichtet eine Prävalenz von 23 % für LE- davon knapp die Hälfte (10%) fatal. Patienten mit aktiven malignen Tumoren sind hinsichtlich VTE zweifellos der Hochrisikogruppe zuzuordnen.

Tumorpatienten zeigen eine überadditive Interaktion der allgemeinen und tumorspezifischen VTE-Risikofaktoren. Patienten mit Primärtumorlokalisation im Pankreas, Magen, und Gastrointestinaltrakt, im Bereich der Lunge, des Gehirns, der Niere, der gynäkologischen Organe des Beckens, sowie des hämatopoetischen Systems haben ein stark erhöhtes VTE-Risiko [578]. Dieses steigt mit dem Tumorstadium sowie in der Initialphase einer tumorspezifischen Therapie, bei zentral venösem Zugang sowie bei Verwendung bestimmter Medikamente, wie z.B. Thalidomid, Lenalidomid oder Bevacizumab, an. Tumorpatienten zeigen gleichzeitig ein weniger gut belegtes, erhöhtes Blutungsrisiko [575]. In den Placebogruppen prospektiver RCT bei ambulanten Tumorpatienten werden schwere Blutungen bei 1,5 % - 4 % der Patienten berichtet [579], [580], [581]. Dieses Blutungsrisiko bedarf bei der Indikationsstellung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe besonderer Berücksichtigung und kann mit RAMs, z.B. mit dem IMPROVE-Blutungs-Score (vergl. Kap. 13.1; Tabelle 17), evaluiert werden.

Bei hohem Blutungsrisiko bzw. anderen Kontraindikationen für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe sollten physikalisch VTE-Prophylaxe-Maßnahmen in Analogie zu den allgemeinen Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe erfolgen (vgl. Kap. 7). Für die Wirksamkeit dieser Maßnahmen speziell bei Tumopatienten wurde jedoch keine aus prospektiven Studien ableitbare Evidenz identifiziert.

13.2.1 Stationäre konservative Tumorpatienten

Bei Patienten, die aufgrund einer malignen Erkrankung stationär aufgenommen werden, ist vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko zu evaluieren. Bei Patienten, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko besitzen, wird in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese zeitnah einzuleiten sein. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen kann in Betracht gezogen werden. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

13.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Patienten mit aktiver Tumorerkrankung haben ein erhöhtes Risiko für VTE und Blutungen. In die Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe soll neben dem VTE-Risiko auch das Blutungsrisiko einbezogen werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Patienten mit aktiver Tumorerkrankung haben ein stark erhöhtes VTE-Risiko [578]. Dieses steigt mit dem Tumorstadium sowie in der Initialphase einer tumorspezifischen Therapie, bei zentral venösem Zugang sowie bei Verwendung bestimmter Medikamente, wie z.B. Thalidomid, Lenalidomid oder Bevacizumab, Tumorpatienten zeigen gleichzeitig ein weniger gut belegtes, erhöhtes Blutungsrisiko [575], vgl. auch Kap.13.2.2.

13.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Wegen Tumorerkrankungen stationär behandelte Patienten sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, vorzugsweise mit niedermolekularem Heparin in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung oder Fondaparinux, erhalten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Große placebokontrollierte multizentrische Doppelblindstudien bei akut erkrankten, internistischen Patienten zeigen eine signifikante Reduktion der Rate von VTE durch den Einsatz von NMH in Hochrisikodosierung bzw. Fondaparinux (vgl. Kap 13.1). Im Rahmen dieser Studien waren 5-15 % der Studienteilnehmenden Krebspatienten. Eine Subgruppenauswertung der Tumorpatienten in der MEDENOX-Studie [546], [582] mit Enoxaparin in Hochrisikodosierung (40 mg tgl.) zeigte eine – bei kleinen Fallzahlen zu erwartende – nicht signifikante Halbierung der venösen Thromboembolierate (RR 0,50; 95% CI 0,14-1,72) im Vergleich zu Placebo. Die CERTIFY-Studie [553], die eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit dem NMH Certoparin mit UFH bei über 3000 konservativen Patienten vergleicht, belegt die gleichwertige Wirksamkeit (VTE: 4,50 vs 6,03%; OR 0,73; 95% CI 0,23-2,39) auch bei der Subgruppe (n=274) der Tumorpatienten [583]. Schwere (0,75 vs 0,71%; OR 1,06; 95% CI 0,07-17,13) und leichte Blutungen (0,75 vs 5,67%; OR 0,13; 95% CI 0.02-1.02) waren vergleichbar,

In Übertragung der Studienergebnisse der Gesamtgruppe von Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen sowie der limitierten Daten bei Tumorpatienten wird daher eine medikamentöse VTE-Prophylaxe für stationär behandelte Tumorpatienten empfohlen. Dies steht im Einklang mit Empfehlungen internationaler Leitlinien [584]. Wegen der überlegenen Evidenzsicherheit (vgl.Kap. 13.1) und des günstigeren Nutzen-/Risiko-Profils sollten vorzugsweise NMH in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung oder Fondaparinux zum Einsatz kommen.

Nicht alle stationär aufgenommenen Tumorpatienten haben ein relevant erhöhtes VTE-Risiko [585]. Sowohl mit Hilfe des IMPROVE-VTE-Score (vgl. Kap. 13.1; Tab. 16) als auch des Khorana-Score [586] (vgl. unten) lassen sich stationäre Tumorpatienten mit geringem VTE-Risiko (z.B. IMPROVE-VTE-Score <4; Khorana-Score <2) identifizieren [587], die keiner regelmäßigen medikamentösen VTE-Prophylaxe bedürfen. Dies betrifft insbesondere Patienten ohne relevante Mobilitätseinschränkung, die zur Durchführung komplexer Therapien oder diagnostischer Maßnahmen stationär aufgenommen werden.

Die Leitlinienkommission hat unter Berücksichtigung der im Rahmen der Aktualisierungsrecherche gesichteten Evidenz einvernehmlich die vorbestehende starke Empfehlung der LL-Version 3.0 zur medikamentösen VTE-Prophylaxe abgeschwächt.

13.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen sollte die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe mindestens den gesamten stationären Aufenthalt umfassen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Bei stationären onkologischen Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko sollte die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe den gesamten Krankenhausaufenthalt umfassen. Diese Empfehlung – wie für die gesamte Gruppe der konservativen nicht-chirurgischen Patienten (vgl Kap. 13.1) – beruht auf Studiendaten mit meist 10-14-tägiger medikamentöser VTE-Prophylaxe (oder Placebo) und wird auf die heutige Situation übertragen, obwohl die stationären Liegezeiten in der Regel – auch für Tumorpatienten – gegenwärtig deutlich kürzer sind.

Im Einzelfall ist eine poststationäre Weiterführung der Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von fortbestehenden VTE-Risikofaktoren und -indikatoren, wie z.B. im Khorana-Score für ambulante Tumorpatienten mit Chemotherapie evaluiert (s.u.), ernsthaft in Betracht zu ziehen. Eine metaanalytische Subgruppenauswertung der RCTs zur poststationären Fortführung der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei internistischen Patienten [588] identifizierte 3 655 Patienten mit aktiver (n=729; ~20%) oder anamnestischer (n=2926; ~80%) Tumorerkrankung [589]. Dabei fand sich – in Analogie zu den Nicht-Tumorpatienten – für die Gesamtgruppe der Tumopatienten bei prolongierter VTE-Prophylaxe ein signifikant erhöhtes Risiko für klinisch relevante Blutungen (schwere Bltg+ klinisch relevante nicht-schwere Bltg: OR 2,10; 95% CI 1,33-3,35), ohne dass die VTE-Rate (OR 0,85; 95% CI 0,61-1,18) reduziert werden konnte. Ergebnisse zur Subgruppe der hier vorrangig interessierenden Patienten mit aktiver Tumorerkrankung wurden leider nicht publiziert. Eine regelmäßige Fortführung einer stationär begonnenen medikamentösen VTE-Prophylaxe ist daher – in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien [273], [584] – nicht zu empfehlen. Eine individuelle VTE-Risikoevaluation vor Entlassung und Indikationsstellung für oder gegen eine Fortführung der medikamentösen VTE-Prophylaxe wird empfohlen.

Die Leitliniengruppe hat die vorbestehende Empfehlung der LL-Version 3.0 nach Prüfung einvernehmlich bestätigt.

13.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen in der Finalphase richten sich alle Maßnahmen auf die Erhaltung bestmöglicher Lebensqualität und unmittelbare Symptomkontrolle. Daher sollte in dieser Situation auf die Einleitung oder Fortführung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe verzichtet werden.		

Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung und limitierter Lebenswartung (< 3-6 Monate) waren von klinischen Studien zur VTE-Prophylaxe ausgeschlossen. Diese Patienten mit meist stark eingeschränkter Mobilität haben ein hohes VTE-Risiko, gleichzeitig aber auch ein hohes Blutungsrisiko [590]. Bei Aufnahme von Tumopatienten in palliativmedizinische Einrichtungen zeigten Screening-Untersuchungen bei 34 % (vorbestehende oder asymptomatische) TVT, die ohne Einfluss auf das limitierte Gesamtüberleben (Median < 1 Monat) waren [591]. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer medikamentösen VTE-Prophylaxe erscheint ungünstig und ohne positive Auswirkungen auf die Lebensqualität

[590]. Limitierte Daten legen zudem eine unzureichende Effizienz der standardmäßig dosierten Medikation bei Tumorpatienten in der letzten Lebensphase nahe [591].

Eine regelhafte medikamentöse VTE-Prophylaxe in dieser hochpalliativen Situation wird von der Leitliniengruppe als nicht angemessen eingeordnet und führte zur Neuaufnahme dieser Empfehlung in die Leitlinie.

13.2.2 Ambulante Tumorpatienten

13.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Ambulant therapierte Tumorpatienten mit hohem VTE-Risiko sollten eine mehrmonatige medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.		
Level of Evidence moderat			

Venöse Thromboembolien treten bei Tumorpatienten bevorzugt im nichtstationären Bereich auf. Die Auswertung von ambulanten Tumorpatienten aus Studien zur Prognosemodulation durch Antikoagulanzien [580]. ergibt VTE bei 7,1 % und schwere Blutungen bei 1,7 % in der Kontrollgruppe ohne Antithrombotika. Für die Gesamtgruppe nichthospitalisierter Tumorpatienten liegen eine Reihe älterer RCT vor (vgl. Evidenztabellen 59 und 84 der LL-Version 3.0), welche die grundsätzliche, der Placebogruppe gegenüber statistisch überlegene Wirksamkeit der mehrmonatigen medikamentösen VTE-Prophylaxe, aber auch ein numerisch vermehrtes Auftreten von schweren Blutungen belegen. Allerdings sind die Ereignisraten klein, sodass daraus keine Empfehlung zur generellen medikamentösen VTE-Prophylaxe abgeleitet wurde [592], [593].

Das VTE-Risiko von ambulant behandelten Tumorpatienten ist individuell sehr unterschiedlich und hängt nicht nur von den Malignomcharakteristika ab, sodass eine Einzelfallentscheidung erforderlich ist. Im klinischen Alltag können RAMs dazu beitragen, das individuelle VTE-Risiko abzuschätzen. Weit verbreitet und gut belegt ist dabei der Khorana-Score (Tab. 18). Allerdings sind die verfügbaren RAM nicht so sensitiv und spezifisch [594], dass auf eine individuelle VTE-Risikoeinschätzung generell verzichtet werden kann [595], [596], [597]. Die Einbeziehung von Laborparametern wie des D-Dimer-Werts kann die Diskriminierung des VTE-Risikos verbessern [22], [598]. Bei erhöhtem VTE-Risiko (z.B. Khorana-Score >2), geringem Blutungsrisiko und ausreichender Patientenprognose sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe eingeleitet werden.

Es wurden eine Reihe von Modifikationen des Khorana-Scores vorgeschlagen, die Laborparameter (z.B. D-Dimer-Wert) oder klinische Parameter (z.B. anamnestische VTE, arterielle Thromboembolien, Stadium der Tumorerkrankung oder Art der Chemotherapie) berücksichtigen. Sie wurden allerdings bislang nicht oder nur in begrenztem Umfang extern validiert; vor allem aber fehlen grenzwertbasierte Interventionsstudien weitgehend [599], [597].

Zwei große RCT [600], [601] haben jeweils eine sechsmonatige VTE-Prophylaxe mit Apixaban bzw. Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo bei ambulant behandelten Tumorpatienten mit Khorana-Score ≥ 2 untersucht. Bei deutlichen Unterschieden in der Studienmethodik und der Zusammensetzung der Studienkollektive zeigen beide RCT durch DXI in unterschiedlicher Ausprägung eine Reduktion der VTE-Rate und Zunahme von schweren Blutungen. Die Metaanalyse mit systematischem Review dieser beiden RCT [602] mit 1415 Tumorpatienten zeigt eine signifikante Reduktion (RR 0,56; 95% CI 0,35-0,89) der 6-Monats-VTE-Rate und eine numerische Zunahme schwerer (RR 1,96; 95% CI 0,80-4,82) und klinisch relevanter nicht schwerer (RR 1,28; 95% CI 0,74-2,20) Blutungen. Erwartungsgemäß profitieren Patienten mit Khorana-Score ≥ 3 mehr (VTE: RR 0,47; 95% CI 0,25-0,89; schwere Blutung: RR 1,60; 95% CI 0,42-6,01); solche mit Khorana-Score 2 weniger (VTE RR 0,60 ;95% CI 0,30-1,19; schwere Blutung: RR 1,91; 95% CI 0,56-6,53).

Aufgrund dieser im Rahmen der Aktualisierungsrecherche bewerteten Evidenz hat die Leitliniengruppe eine neue Empfehlung für eine prolongierte medikamentöse VTE-Prophylaxe bei ambulanten Tumopatienten mit hohem VTE-Risiko in die Leitlinie aufgenommen.

13.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Ambulant chemotherapeutisch behandelte Patienten mit Pankreaskarzinom sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.		
Level of Evidence moderat			

Aufgrund der eindeutigen Evidenzlage [603], bei Auswertung von 24 Studien mit einer Reduktion von VTE (OR 0,49; 95% CI 0,43-0,61) ohne Zunahme schwerer Blutungen (OR 1,30; 95% CI 0,98-1,73) und Bestätigung für Rivaroxaban [604] wird für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom bei Einleitung einer Chemotherapie durch die Leitliniengruppe, analog zu aktuellen Leitlinien [605], [606] regelhaft eine medikamentöse VTE-Prophylaxe empfohlen.

13.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Ambulant mit Imiden behandelte Patienten mit Multiplem Myelom sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Auch bei Patienten mit Multiplem Myelom, insbesondere wenn sie mit Imiden (z.B. Thalidomid oder Lenalidomid) behandelt werden, wird nach Risikoevaluation, mit einem der extern validierten RAM (IMPEDE-VTE [607], SAVED- [608], PRIM [609] mit jeweils ähnlicher Risikodifferenzierung) bei intermedialer oder hohem VTE-Risiko einvernehmlich eine medikamentöse VTE-Prophylaxe empfohlen [610], [611]. Dabei liegen limitierte vergleichende Daten für ASS, NMH, VKA und DXI (speziell: Apixaban, Rivaroxaban; off-label) vor. In einem offenen dreiarmligen RCT [612] mit 659 ausgewerteten Patienten traten innerhalb von 6 Monaten thromboembolische Komplikationen bei 6,4 % unter ASS, 8,2 % unter Warfarin und 5,0 % unter NMH auf. Ein weiterer RCT [613] vergleicht bei 342 Patienten ASS 100 mg/d (n = 176) mit Enoxaparin 40 mg/d (n = 166). Die VTE-Inzidenz war 2,27 % versus 1,20 % (absolute Risikozunahme unter ASS 1,07 %; 95% CI -1,69-3,83; p=0,452). LE traten bei 1,70 % der Patienten unter ASS, bei keinem unter NMH auf. Es wurden keine schweren Blutungen berichtet. Eine prospektive Untersuchung [614] von 250 konsekutiven Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, 98,6 % mit ASS als VTE-Prophylaxe, berichtet eine VTE-Rate von 8 % / 6 Monate bzw. 14,8 % nach einer medianen Beobachtungszeit von 19 Monaten. Schwere Blutungen traten bei 4,8 % und klinisch relevante nicht-schwere Blutungen bei 4,4 % auf. Eine retrospektive VTE-Risikokategorisierung anhand IMPEDE-VTE, PRISM und SAVED Scores identifizierte 0,8 %, 0,5 % und 1,2 % der Patienten als niedriges Risiko. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [615] von 10 RCTs und Beobachtungsstudien mit 1 026 Myelompatienten vergleicht die Primärprophylaxe mit DXI (n = 337) oder ASS (n = 689). Unter DXI traten signifikant weniger VTE (OR 0,33; 95% CI 0,16-0,68; p < 0,001) bei vergleichbarem Blutungsrisiko auf.

Aufgrund des hohen VTE-Risikos für Myelom-Patienten unter Therapie wird einvernehmlich von den Internationalen Myelom-Gruppen eine konsequente medikamentöse VTE-Prophylaxe gefordert, meist allerdings ohne konkrete risikoadaptierte Empfehlungen zu geben. Für Patienten mit erhöhtem VTE-Risiko, z.B. unter Lenalidomid- oder Thalidomid-Kombinationstherapie, wird die VTE-Prophylaxe mit

NMH oder DXI empfohlen [616]. ASS sollte aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos bei Myelom-Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko nicht Betracht gezogen werden [614], [617].

Die Leitliniengruppe betrachtet für Myelompatienten, insbesondere bei Therapie mit einem Imid, das nachgewiesene VTE-Risiko als hoch, sodass eine medikamentöse VTE-Prophylaxe generell indiziert und zu empfehlen ist. Da RCTs mit ausreichenden Fallzahlen fehlen, die die verschiedenen Medikamente im Vergleich oder gegen Placebo testen, kann nur eine allgemeine Empfehlung, und keine differenzierende Medikamentenempfehlung formuliert werden.

13.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Ambulant betreute Patienten mit Polycythaemia vera sollten eine Thromboseprophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS 100 mg tgl.) erhalten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Patienten mit Polycythaemia vera sind eine weitere hämatologische Patientengruppe, bei der neben Daten zum erhöhten VTE-Risiko auch eine Studienlage mit guter Evidenzsicherheit vorliegt. In einem älteren doppelt verblindeten RCT [618] von 518 Patienten traten in der Placebogruppe bei 4,9 % Throm-

Tabelle 1818: Khorana Score

Kriterium	Punktwert
Malignom mit sehr hohem Risiko (Pankreas, Magen)	2
Malignom mit hohem Risiko (Lunge, Lymphom, Gynäkologische Beckentumoren, Blase, Hoden)	1
Thrombozyten vor Chemotherapie $\geq 350\,000/\mu\text{l}$	1
Leukozyten $\geq 11\,000/\mu\text{l}$	1
Hb $< 10\text{ g/dl}$ oder Erythropoietin Gabe (oder Analoga)	1
BMI $\geq 35\text{ kg/m}^2$	1
Hohes Risiko: ≥ 3; intermediäres Risiko: 1-2; Geringes Risiko: 0	Summe

boembolien auf. ASS 100 mg tgl. reduzierte die Gesamtthromboembolien auf 2,0 % (RR 0,41; 95% CI 0,15-1,15). Die VTE-Rate reduzierte sich von 3,8 % auf 1,6 % (RR 0,49; 95% CI 0,13-1,73). Schwere Blutungen traten nicht vermehrt auf (1,8% vs 1,2%; RR 1,62; 95% CI 0,27-9,71). Ein systematischer Review mit Metaanalyse [619] unter Einbeziehung einer zweiten, älteren Studie [620] findet darüber hinaus Trends zugunsten einer verminderthrombotisch verursachten und Gesamt-Mortalität (OR 0,2; 95% CI 0,03-1,14 bzw. 0,46; 95% CI 0,21-1,01) durch ASS.

Diese limitierte Evidenz begründet nach einvernehmlicher Konsensfindung der Leitliniengruppe die Aufnahme der Empfehlung zur ASS-Primärprophylaxe bei Patienten mit Polycythemia vera in die Leitlinie.

13.3 Schlaganfall / Hirnblutung

Gemäß den Empfehlungen aus den Kapiteln 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten nach Schlaganfall oder Hirnblutung empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko

ist die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu prüfen und ggf. zeitnah einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist möglich. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

13.3.1 Ischämischer Insult

13.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Bei immobilen Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall sollte als nichtmedikamentöse VTE-Prophylaxe eine intermittierende pneumatische Kompressionsbehandlung erfolgen.		
Level of Evidence moderat			

13.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (97%)
Empfehlungsgrad B 	Medizinische Thromboseprophylaxe-Strümpfe als nichtmedikamentöse VTE-Prophylaxe sollten bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall nicht eingesetzt werden.		
Level of Evidence moderat			

Patienten mit akutem Schlaganfall, insbesondere bei begleitender Mobilitätseinschränkung (z.B. bei Beinparesie), haben in den ersten Wochen ein hohes Risiko für venöse Thromboembolien. Trotz stark differenzierender Literaturangaben (vgl. Evidenztabellen 60, 62 und 64 der LL-Version 3.0) kann man davon ausgehen, dass ohne VTE-Prophylaxemaßnahmen tiefe Beinvenenthrombosen in bis zu 50 % der Fälle auftreten und Lungenembolien in bis zu 20 % dieser Patienten gefunden werden [621], [622], [623]. VTE besitzen für das 3-Monats-Überleben eine negative Prädiktivität, und sind wesentliche Faktoren für die Frühmortalität [624].

Zwei bei der Aktualisierungsrecherche identifizierte systematische Reviews belegen, dass das individuelle VTE-Risiko neben dem Schlaganfallereignis und eventueller Mobilitätseinschränkung von dispositionellen Faktoren, wie fortgeschrittenem Alter, anamnestischer VTE und Begleiterkrankungen, wie Malignom, bestimmt wird [625], [626], die bei der Indikationsstellung zur VTE-Prophylaxe zu berücksichtigen sind. Spezifische Risiko-Evaluations-Instrumente, die zum Teil auch Laborparameter wie D-Dimer oder C-reaktives Protein einbeziehen, erlauben eine Diskriminierung mit einer AUC von 0.70 bis 0.912 - gepoolt 0.76 (95% CI: 0.70–0.8) - zeigen aber eine deutliche Bias-Belastung, sodass ihre Anwendung nicht vorbehaltlos empfohlen werden kann [626].

Die große CLOTS-1-Studie [627], bei der 2 512 Patienten nach Schlaganfall mit Mobilitätseinschränkung entweder zu MTPS (n= 1 556) oder konventioneller Behandlung (n= 1 562) randomisiert wurden (vgl. auch Evidenztabelle 85 der LL-Version 3.0), fand keinen Unterschied mit dopplersonografischem Screening nach 7-10 Tagen (proximale TVT 10,0 vs 10,5; RR 0,5%; 95% CI -1,9%-2,9%) sowie bezüglich symptomatischer TVT nach 25-30 Tagen (4,4 % vs 4,8 %), aber vermehrte Hautnebenwirkungen (OR 4,18, 95% CI 2,40-7,27) in der MTPS-Gruppe. Die CLOTS-3 Studie [628] rekrutierte 2 876 Schlaganfallpatienten. 7-10 Tage nach Randomisierung ließen sich bei 122 (8,5%) von 1 438 IPK-Patienten und bei 174 (12,1%) der 1 438 Kontrollpatienten proximale TVT mittels Ultraschalls nachweisen (RR 3,6%; 95% CI 1,4-5,8). Das Ergebnis bei Beschränkung auf die tatsächlich mit Ultraschall

untersuchten 2 512 Patienten zeigte eine adjustierte OR von 0,65 (95% CI 0,51-0,84; $p=0,001$). Die 30-Tage-Mortalität war nicht signifikant vermindert ($p=0,057$); Hautnebenwirkungen waren selten ($n=44$; 3%) aber signifikant ($p=0,002$) vermehrt in der IPK Gruppe; Sturzereignisse mit Verletzung waren in beiden Gruppen mit 2 % gleich. In Leitlinien wird seither von der Anwendung der MTPS bei Schlaganfallpatienten zur VTE-Prophylaxe abgeraten und die IPK als wirksame physikalische Methode der VTE-Prophylaxe empfohlen [629].

Neue Evidenzen zu physikalischen Methoden der VTE-Prophylaxe wurden bei der Aktualisierungsrecherche nicht gefunden, sodass die Leitliniengruppe die vorbestehende Empfehlung der LL-Version 3.0 bestätigte, zudem aber Empfehlung gegen die Anwendung von MTPS bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall in die Leitlinie aufnahm.

13.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (97%)
Empfehlungsgrad 0 ⇕	Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und erhöhtem VTE-Risiko können eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

13.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall sollte die medikamentöse VTE-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin oder unfaktoriertem Heparin in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Bezüglich der medikamentösen VTE-Prophylaxe findet eine ältere Metaanalyse [630] einen signifikanten Wirksamkeitsvorteil für NMH gegenüber UFH für VTE (OR 0,54; 95% CI 0,41 - 0,70; $p < 0,001$), proximale TVT (OR 0,53; 95%CI 0,37 - 0,75; $p < 0,001$) und LE (OR 0,26; 95% CI 0,07 - 0,95; $p = 0,042$) ohne Hinweis auf Blutungsrisikozunahme bei der Auswertung von 2 028 Patienten aus drei Studien (vgl. auch Evidenztabelle 63 der LL-Version 3.0). 2016 wurde durch die Europäische Schlaganfallgesellschaft eine Metaanalyse veröffentlicht [629], welche eine große Studie ($n = 14\,578$) sowie kleinere Studien zu UFH ($n = 4$), LMWH oder Heparinoiden ($n = 8$) einschloss. Prophylaktische Antikoagulanzien hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität während der Behandlungs- und Nachbeobachtungszeiten [629] oder auf den klinisch-funktionellen Status. Die Evidenzqualität wurde als hoch bewertet. Bezüglich symptomatischer Lungenembolien zeigte sich eine signifikante Reduktion beim prophylaktischen Einsatz von Antikoagulanzien (OR = 0,69; 95 % CI: 0,49-0,98), wobei die Evidenz aufgrund fehlender Verblindung oder unzureichender Präzision als moderat eingestuft wurde. Zudem wurde eine Reduktion tiefer Venenthrombosen beobachtet (OR = 0,21; 95 % CI: 0,15-0,29) bei niedriger Evidenzqualität aufgrund einer großen Heterogenität zwischen den Studien und begrenzter Aussagekraft der häufig angewendeten Isotopenscans. Gleichzeitig traten signifikant häufiger symptomatische intrakranielle (OR = 1,68; 95 % CI: 1,11-2,55) und extrakranielle Blutungen (OR = 1,65; 95 % CI: 1,0-2,75) auf. Die Evidenz hierfür wurde aufgrund fehlender Verblindung und Ungenauigkeiten als moderat eingestuft. Anhand dieser Metaanalyse wurde es als möglich erachtet, dass es eine Untergruppe von Patienten gibt, bei denen der Nutzen durch Verringerung

des Risikos venöser Thromboembolien groß genug ist, um das erhöhte Risiko intrakranieller und extrakranieller Blutungen auszugleichen [629].

Ein im Rahmen der Aktualisierungsrecherche analysierter systematischer Review mit Netzwerk-Metaanalyse [631] von 33 RCTs findet für NMH und Heparinoid im Vergleich zu Placebo signifikant verminderte Raten an TVT (RR 0,18; 95% CI 0,10-0,21) und LE (RR 0,36; 95% CI 0,20-0,63), bei einem erhöhten Risiko für intra- und extrakranielle Blutungen (RR 2,03 95% CI 1,24-3,34). Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2015 [632] mit 24 eingeschlossenen Studien und 23 748 Teilnehmern analysierte acht Studien (22 125 Teilnehmer) und fand keinen Hinweis darauf, dass eine frühe Antikoagulation die Wahrscheinlichkeit von Tod oder Abhängigkeit am Ende der Nachbeobachtung verringert (OR 0,99; 95 %CI 0,93-1,04). Frühe Antikoagulationstherapie war zwar mit einer Reduktion rezidivierender ischämischer Schlaganfälle verbunden (OR = 0,76; 95 % CI: 0,65-0,88), ging jedoch auch mit einem erhöhten Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen einher (OR = 2,55; 95 % CI: 1,95-3,33). Im Jahr 2021 wurde in einem erneuten Cochrane-Review [633] die Thematik neu bewertet und 28 Studien mit 24 025 Patienten eingeschlossen. Die Studienqualität variierte weiterhin erheblich. Untersuchte Antikoagulanzien umfassten UFH, LMWH, Heparinoide, orale Antikoagulanzien und Thrombininhibitoren. Über 90 % der Evidenz bezog sich auf eine Antikoagulationstherapie, die innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet wurde. Es zeigte sich erneut kein Hinweis darauf, dass eine frühzeitige Antikoagulation die Wahrscheinlichkeit von Tod oder Abhängigkeit am Ende des Beobachtungszeitraums verringerte (OR = 0,98; 95 % CI: 0,92-1,03; 12 RCTs, 22 428 Teilnehmende; Evidenz von hoher Sicherheit). Ebenso ließ sich kein signifikanter Einfluss auf die Gesamt mortalität nach Beginn der Therapie innerhalb von 14 Tagen nach Schlaganfall nachweisen (OR = 0,99; 95 % CI: 0,90-1,09; 22 RCTs, 22.602 Teilnehmende; Evidenz von niedriger Sicherheit). Frühe Antikoagulation war jedoch mit einer Reduktion rezidivierender ischämischer Schlaganfälle assoziiert (OR = 0,75; 95 % CI: 0,65-0,88; 12 RCTs, 21 665 Teilnehmende; Evidenz von mittlerer Sicherheit). Zudem reduzierte die frühe Antikoagulation die Häufigkeit symptomatischer LE (OR = 0,60; 95 % CI: 0,44-0,81; 14 RCTs, 22 544 Teilnehmende; Evidenz von hoher Sicherheit). Diesem Vorteil stand eine erhöhte Rate für symptomatische intrakranielle Blutungen (OR = 2,47; 95 % CI: 1,90-3,21; 20 RCTs, 23.221 Teilnehmende; Evidenz von mittlerer Sicherheit) sowie extrakranieller Blutungen (OR = 2,99; 95 % CI: 2,24-3,99; 18 RCTs, 22.255 Teilnehmende; Evidenz von mittlerer Sicherheit) gegenüber.

Die Leitliniengruppe wertete aufgrund dieser Evidenzen die vorbestehende Empfehlung der LL-Version 3.0 zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patienten mit akutem ischämischen Insult ab und bestätigte die vorbestehende Empfehlung zur Art einer medikamentösen VTE-Prophylaxe.

13.3.2 Hämorrhagischer Insult

Die differentialdiagnostische Abgrenzung von Patienten mit primär ischämischem Schlaganfall und umfangreicherer Einblutung von solchen mit primärer Hirnblutung ist im klinischen Alltag schwierig aber aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologien bedeutsam. Unter Zugrundelegung einer modernen Bildgebung gelingt diese von den aktuellen Richtlinien geforderte Abgrenzung [634].

13.14	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B 	Patienten mit Parenchymeinblutung bei Schlaganfall sollten eine physikalische VTE-Prophylaxe mit intermittierender pneumatischer Kompression erhalten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

13.15	Konsensbasierte Empfehlung	neut 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei Patienten mit Parenchymeinblutung bei Schlaganfall und erhöhtem VTE-Risiko, bei denen eine physikalische VTE-Prophylaxe nicht durchführbar ist, kann eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH erwogen werden.		

Die Ausführungen in diesem Teilkapitel beziehen sich nicht auf Patienten mit hämorrhagischem Insult unter vorbestehend antithrombotischer Therapie (z.B. kardiale Embolie bei Vorhofflimmern und Antikoagulation) oder Einblutungen bei Lysetherapie oder Katheterintervention bei Zerebralinsult, sondern ausschließlich auf Schlaganfallpatienten mit kleineren, meist diffusen Parenchymeinblutungen im Rahmen eines primär – vermutlich – ischämischen Geschehens. Evidenz-bereitstellende Untersuchungen, die speziell dieses klinisch relevante Patientenkollektiv betreffen, liegen nicht vor.

In Übertragung der Evidenz aus Kap 13.3.1 zu MTPS und IPK wird als physikalische VTE-Prophylaxe die IPK empfohlen. Die Fortführung der IPK-Prophylaxe in Reha-Einrichtungen kann nicht stets gewährleistet werden, zudem kann die IPK-Anwendung störend mit den Rehabilitationsmaßnahmen interagieren. Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mehrere Tage nach Akutereignis kommt alternativ in Betracht (vgl. Kap. 13.3.4).

In einer retrospektiven Auswertung von 383 Patienten wurde bei hämorrhagischem Schlaganfall eine geringere Hämmorrhagieausdehnung (OR 0,42, 95% CI 0,18-0,99, p = 0,049) unter NMH (Enoxaparin 40 mg 1x tgl.) im Vergleich zur Gruppe ohne medikamentöse VTE-Prophylaxe berichtet [635]. Daten, die eine medikamentöse VTE-Prophylaxe auch bei ischämischen Insult mit Parenchymhämmorrhagie vertretbar erscheinen lassen, aber einer Überprüfung im Rahmen einer RCT bedürfen.

Eine aktuellere Metaanalyse [636] überwiegend nicht randomisierter Studien bei Patienten mit intrakranieller Blutung (vergl. Kap. 13.3.3) gibt für dieses Patientenkollektiv ebenfalls Hinweise auf eine sichere Anwendbarkeit einer medikamentösen VTE-Prophylaxe.

Die Leitliniengruppe akzeptierte die Notwendigkeit, für dieses klinisch relevante Patientenkollektiv Empfehlungen in die Leitlinie aufzunehmen. Es wurde einvernehmlich, basierend auf den Evidenzen zur Gesamtgruppe der Patienten mit akutem ischämischen Insult bzw. mit Hirnblutung, eine Empfehlung zur IPK als nichtpharmakologische VTE-Prophylaxe sowie eine offene Empfehlung zur medikamentösen Prophylaxe ausgesprochen.

13.3.3 Hirnblutung

Die neu in die Leitlinie aufgenommenen Ausführungen in diesem Teilkapitel beziehen sich nicht auf Patienten mit Hirnblutungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Antithrombotika, (vgl. AWMF-Leitlinien zu Vorhofflimmern / TTV und LE), operativen Eingriffen (vgl. Kap. 12.1.2) oder Traumata (vgl. Kap. 12.1.5), sondern ausschließlich auf solche, die „spontan“ oder ohne adäquates Trauma aufgetreten sind.

13.16	Konsensbasierte Empfehlung	neut 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Patienten mit akuter, spontaner intrakranieller Blutung und Mobilitätseinschränkung sollten eine physikalische VTE- Prophylaxe, bevorzugt die intermittierende pneumatische Kompression, erhalten.		

13.17	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 ⇕	Patienten mit akuter, spontaner intrakranieller Blutung und Mobilitätseinschränkung oder hohem VTE-Risiko können eine VTE-Prophylaxe mit NMH erhalten, wenn die intermittierende pneumatische Kompression nicht durchführbar ist.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Patienten mit intrazerebralen Blutungen haben ein hohes, z.T. durch die nachfolgende Mobilitätseinschränkung bedingtes, VTE-Risiko, das für asymptomatische TTVT, symptomatische TTVT oder LE mit bis zu 40 %, 4 % und 2 % angegeben wird [637].

Physikalische Maßnahmen zur VTE-Prävention wurden in mehreren Studien untersucht. Sie belegen eine Wirksamkeit der IPK [638], [628], nicht aber der MTPS ; [639]. Ein systematischer Review mit Netzwerk-Meta-Analyse [640] von 7 RCTs und 9 nicht-RCTs bestätigt den Effekt der IPK hinsichtlich der Prophylaxe von TTVT (OR 0,30, 95% CI 0,08-1,16), insbesondere bei Betrachtung der RCTs (OR 0,33; 95% CI 0,16-0,67). MTPS waren nicht wirksam. Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhöhte das Blutungsrisiko nicht (OR 1,33, 95% CI 0,60-2,96). Für keine Prophylaxemaßnahme ließ sich ein Effekt auf die Sterblichkeit nachweisen.

Ob und wenn ja, wann eine medikamentöse VTE-Prophylaxe eingeleitet werden soll, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Eine Metaanalyse mit 4 609 Patienten, aber nur 194 davon aus RCTs, zeigt eine nicht-signifikante Reduktion von VTE (OR 0,81; 95% CI 0,43-1,51), LE (OR 0,53; 95% CI 0,17-1,60) und Mortalität (OR 0,85; 95% CI 0,64-1,12) ohne Hämatomzunahme (OR 0,97; 95% CI 0,31-3,04) durch Antikoagulanzien [636].

Eine kleine Studie (n=139; vor/nach 72 Stunden) [641] und ein systematischer Review mit Metaanalyse (n=1 005; vor/nach 48 Stunden) [642] fanden keinen Unterschied zwischen einem frühen und späten Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe bezüglich Wirksamkeit, Nachblutung und Sterblichkeit. Eine weitere Metaanalyse zur VTE-Prophylaxe mit NMH [643] wertete 30 Studien mit 2 904 Patienten aus. Die Ereignisraten an TTVT (3,6% vs. 17,5%; RR 0,25; 95% CI 0,18-0,35; p<0.00001) und LE (0,% vs. 3,2%; RR 0,29; 95% CI 0,14-0,57; p= 0,003) wurden durch NMH signifikant verbessert; nicht-signifikante Veränderungen wurden für zerebrale Hämatome (3,8% vs. 3,4%; RR 1,06; 95% CI 0,68-1,68; p= 0,79), gastrointestinalen Blutungen (3,6% vs. 6,1%; RR 0,63; 95% CI 0,31-1,28; p = 0,20) und Sterblichkeit (14,1% vs. 15,8%; RR 0,90; 95% CI 0,63-1,28; p= 0,55) berichtet.

Eine Metaanalyse mit systematischem Review [644] von 8 Studien mit 3 893 Patienten berichtet für die pharmakologische VTE-Prophylaxe eine verminderte Rate an LE (OR 0,34; 95% CI 0,15-0,80, p= 0.01) nicht aber für TTVT (OR 0,75; 95% CI 0,37-1,53, p= 0.44), ohne nachteilige Effekte hinsichtlich Hämatomvergrößerung, Blutungen oder Sterblichkeit.

Leitlinien [645] empfehlen den Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe uneinheitlich vor oder nach 48 Stunden. Die aktuelle ESO-Leitlinie aus dem Jahr 2025 empfiehlt primär den Einsatz von IPK. Für den Fall, dass IPK nicht verfügbar ist, wird eine Expertenempfehlung für den Einsatz von NMH gegeben [646].

Die Leitliniengruppe hat sich nach Diskussion der Evidenzgrundlagen einvernehmlich zur Neuformulierung von zwei Empfehlungen für Patienten nach spontaner intrazerebraler Blutung entschlossen: eine Empfehlung für den Einsatz physikalischer Methoden zur VTE-Prophylaxe, sowie eine offene Empfehlung für den Einsatz medikamentöser Verfahren.

13.3.4 Prolongierte medikamentöse VTE-Prophylaxe nach Schlaganfall ?

Über die Fortsetzung einer eingeleiteten medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Schlaganfallpatienten ist individuell unter Berücksichtigung der Risiken für VTE und Blutungen zu entscheiden.

Eine Metaanalyse mit systematischem Review [647] wertete 4 330 Schlaganfallpatienten aus vier großen RCTs zur prolongierten VTE-Prophylaxe bei konservativen Patienten (vgl. Kap. 13.1.1) aus, die ohne Risikostratifizierung nach initialer Standardprophylaxe, eine fortgeführte VTE-Prophylaxe mit Betrixaban (DOAK, nicht zugelassen in D; n= 405), Enoxaparin (n= 198) bzw. Rivaroxaban (n= 1 549) oder Placebo (n= 2 178) für insgesamt 4-5 Wochen erhielten. Das VTE-Risiko wurde durch die prolongierte medikamentöse Prophylaxe vermindert (RR 0,67; 95% CI 0,43-1,04) ohne das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen (RR 1,10; 95% CI 0,31-3,95).

Die andauernde Mobilitätseinschränkung allein durch Schlaganfall oder Blutungseignis wird allgemein meist nicht als ausreichend für eine dauerhafte Fortsetzung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe betrachtet. Allerdings sind die wenigen Publikationen zu diesem Thema (2004-2009), die in einem Leserbrief 2015 prägnant zusammengefasst wurden, überwiegend retrospektiv [648]. Sie empfehlen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe – insbesondere bei neurologischen Patienten – für 6 Wochen bis 4 Monate. Überdies besteht kein Konsens über die Definition von „Immobility“ in den Studien mit neurologischen oder internistischen Patienten [649].

Zusammenfassend legt die Datenlage die Durchführung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe für mehrere Wochen bei ischämischem Schlaganfall, spontanen intrazerebralen Blutungen bzw. neurologischen Patienten mit prolongierter Mobilitätseinschränkung nahe. Die Evidenzsicherheit wurde von der Leitliniengruppe als nicht ausreichend für die Neuformulierung einer Empfehlung angesehen.

14 Intensivmedizin

Verweisend auf die Empfehlungen in den Kapitel 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patienten, die sich einer intensivmedizinischen Behandlung unterziehen, empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Bei Patienten, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko besitzen, ist in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe – bevorzugt mit NMH oder UFH-Hochrisikodosierung – zu stellen und zeitnah einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

Patienten auf der Intensivstation stellen ein nach behandeltem Krankheitsbild und primär behandelnder Fachklinik heterogenes Patientenclientel dar, oft mit komplexen Gerinnungsstörungen [528]. In die Entscheidung zur VTE-Prophylaxe sollen das zugrundeliegende Krankheitsbild und seine Behandlung (expositionelles Risiko) sowie dispositionelle Risiken einbezogen werden.

Prospektiv-randomisierte Studien berücksichtigen meist die der ITS-Behandlung speziell zugrundeliegenden Erkrankungen (z.B. Sepsis, Leber- und/oder Nierenversagen) nur unzureichend und können einen grundsätzlichen Bias der Indirektheit darstellen und eine Abwertung der Empfehlungsstärke erfordern. Empfehlungen für Intensivstationspatienten, die in diesem Kapitel nicht behandelt werden, sind in anderen Kapiteln dargestellt. Speziell zu Covid- [650] oder Sepsis-Patienten [651] wird auf die entsprechenden S3 AWMF- bzw. Surviving-Sepsis Campaign-Leitlinien (<https://www.awmf.org>; [652]) verwiesen.

Die Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) ohne Prophylaxemaßnahmen ist bei intensivpflichtigen Patienten hoch (vgl. Evidenztabelle 66 der LL-Version 3.0), fast doppelt so hoch wie bei Patienten, die auf einer Normalstation behandelt werden. Die Heterogenität der Intensivpatienten widerspiegeln werden Inzidenzen trotz Prophylaxe zwischen 5-37 % angegeben [653], [654], [655], [656], [657]. Eine Metaanalyse [658] von 42 Studien mit 27 344 Patienten findet eine durchschnittliche VTE-Rate von 10 %, wobei invasive Eingriffe und längere Intensiv-Liegezeiten das Risiko erhöhen (vgl. unten). Auch die Art der angewandten Thromboseprophylaxe sowie die Durchführung eines Gerinnungsmonitoring oder VTE-Screening (z.B. mittels Duplexultraschall) modulieren das publizierte Risiko [658], [659], [660], [661], [495]. VTEs sind mit längerem Intensivaufenthalt sowie höherer Mortalität assoziiert [656], [662].

Tabelle 1919: Inzidenzen venöser Thromboembolien (VTE), tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis, Trauma und Covid-19 (in Anlehnung an [650], [652], [651])

	Sepsis	Trauma	COVID-19
VTE	10,8 – 16,9 %	28 %	11,4 - 34 %
TVT	5,3 - 12 %	15 - 22 %	14,8 – 23,2 %
PE	1,1 - 4%	3 - 6 %	2,3 – 13,7 %

Tabelle 2020: ICU–Venous Thromboembolism Score [663]

Risikoparameter	Punktwert (P)
Zentralvenenkatheter	5
Immobilisierung \geq 4 Tage	4
Anamnestische VTE	4
Mechanische Beatmung	2
Niedrigster Hb-Wert \leq 9 g/dl	2
Thrombozytenzahl bei Aufnahme $>$ 250 000/ μ l	1
Summe	1 - 18

< 9 P: geringes (0,3%); 9-14 P: mittleres (3,6 %); >14 P: hohes (17,7 %) VTE-Risiko (VTE -Inzidenz)

Tabelle 2121: ICU VTE Risk Assessment Model [657]

Risikoparameter	Punktwert (P)
VTE-Anamnese	3
Multitrauma	3
Alter \geq 70 Jahre	2
Thrombozytenzahl bei ITS-Aufnahme $>$ 250 000/ μ l	2
Immobilisation \geq 4 Tage	3
Invasive mechanische Beatmung	1
Zentralvenenkatheter	1
Atem- oder Herzinsuffizienz	1
Summe	0- 16

0-4 P: geringes (1,8%); 5-6 P: mittleres (17,1%); \geq 7 P: hohes (44,1%) VTE-Risiko (VTE -Inzidenz)

Um das individuelle VTE-Risiko einschätzen zu können, sind vorrangig die vorliegenden Grunderkrankungen zu berücksichtigen. Intensivpflichtige Patienten nach Trauma, insbesondere bei Beckenfrakturen, Wirbelsäulenverletzungen und Frakturen der großen Röhrenknochen oder Patienten mit Massivtransfusionen oder mit Infektionen haben ein sehr hohes VTE-Risiko (Tab. 19). Es gelten die in Kapitel 5 genannten VTE-Risikofaktoren. Intensivpatienten weisen regelhaft mehrere VTE-Risikofaktoren auf. Die oben genannte Metaanalyse [658] ergab eine VTE-Prävalenz von 10,0 % (95% CI 7,0-14,0%) und

identifizierte VTE-Prophylaxe-Strategie, "simplified acute physiology score (SAPS II)", Alter, Studienqualität, Fallzahl, Malignität, Geschlecht, Rückenmarkverletzung und den "injury severity score (ISS)" als entscheidende Faktoren für die VTE-Häufigkeit auf Intensivstationen. Retrospektiv ließ sich anhand von 6 Faktoren ein sog. „ICU-VTE-Thromboembolism-Score“ etablieren (Tab. 20) [663]. Mithilfe des in Abbildung 2 dargestellten Nomogramms kann das VTE-Risiko von invasiv-beatmeten Patienten mit ausreichender Genauigkeit vorhergesagt werden [664]. Auch mithilfe des Thromboembolism Risk Assessment Model (Tab. 21) [665] basierend auf 8 Prädiktoren lässt sich das VTE-Risiko abschätzen. Eine externe Validierung zeigt eine Überlegenheit des Thromboembolism Risk Assessment Model gegenüber dem PADUA-Score bei internistischen Patienten und Gleichwertigkeit im Vergleich zum Caprini-Score bei chirurgischen Patienten [666]. Erhalten Intensivpatienten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, so differenzieren verschiedene RAMs das residuelle VTE-Risiko unzureichend [667].

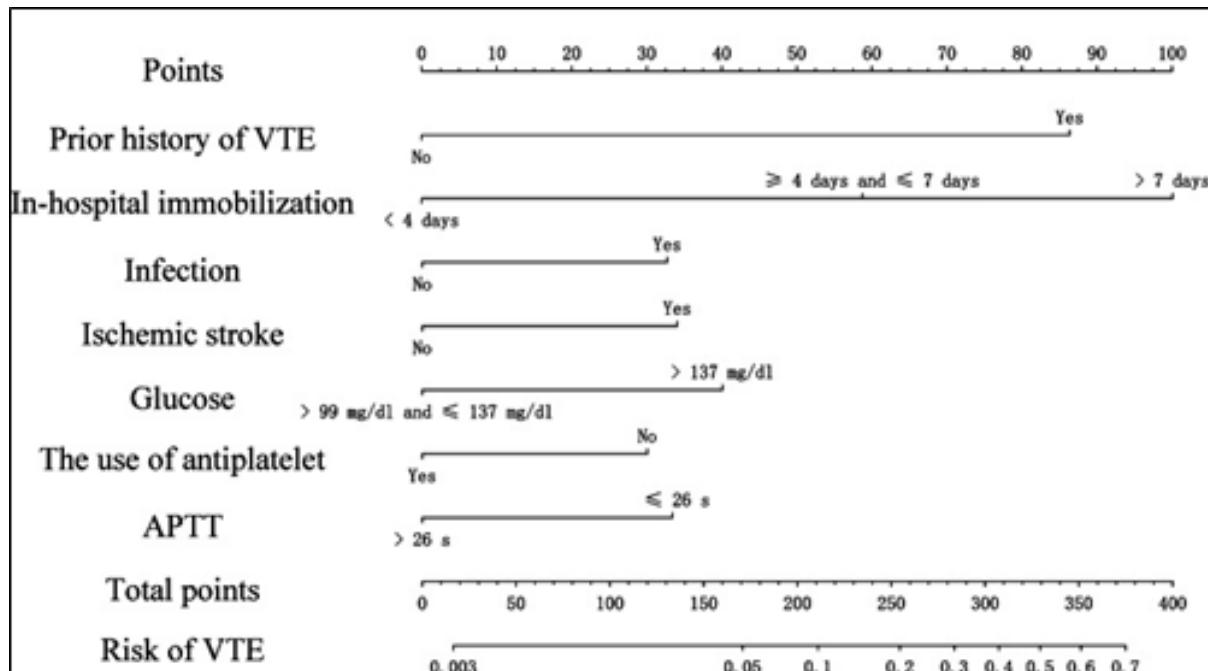


Abbildung 22: Nomogramm zur Vorhersage des absoluten VTE-Risikos bei invasiv beatmeten Patienten [664]

Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe sind physikalische Maßnahmen wirksam zur Reduktion des VTE-Risikos (vgl. Kap. 7). Die intermittierende pneumatische Kompressionstherapie (IPK) scheint anderen Verfahren überlegen. Die prospektiv randomisierte PREVENT-Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte den Effekt einer IPK zusätzlich zu einer pharmakologischen VTE-Prophylaxe gegenüber einer pharmakologischen Prophylaxe allein (Kontrollgruppe) auf das Auftreten proximaler tiefer Beinvenenthrombosen bei mehrheitlich medizinischen Patienten (77-79 %) auf der Intensivstation. Die zusätzliche Anwendung der IPK erfolgte in dieser Studie für im Mittel 22 Stunden pro Tag und resultierte in vergleichbaren Inzidenzen tiefer BVT (3,9 % vs. 4,2%; RR 0,93; 95% CI 0,60-1,44; p=0,74). Die Raten an Gesamt-VTE (Lungenembolie und TTV; 10,4 % vs. 9,4 %; (R 1,11; 95% CI 0,85-1,44) sowie 3-Monats-Mortalität (26,1 % vs. 26,7 %; RR 0,98; 95% CI 0,84-1,13) waren ebenfalls nicht unterschiedlich [668]. Daten einer 2020 veröffentlichten Metaanalyse [669] mit Traumapatienten zeigte vergleichbare VTE-Inzidenz zwischen IPK (n=379) und Prophylaxe mit NMH (n=463; RR 1,26; CI 0,72-2,22; p=0,41), bei signifikant erhöhter Blutungsrate (RR=0,46; CI 0,24-0,88) in der NMH-Gruppe. Adjunktiv zur pharmakologischen VTE-Prophylaxe eingesetzt (n=1270 vs 1399), reduziert die IPK in dieser Auswertung das VTE-Risiko nicht (RR 0,55; CI 0,24-1,27; p=0,16). Dementsprechend wird die IPK in Übereinstimmung mit Kapitel 7 als Alternative zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Blutungsneigung oder anderen Kontraindikationen zu Antikoagulanzien empfohlen. Sie kann auch bei Intensivpatienten additiv zur pharmakologischen VTE-Prophylaxe bei einem sehr hohen VTE-Risiko eingesetzt werden [670].

14.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Bei Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit niedermolekularem Heparin, in Sonderfällen mit unfractioniertem Heparin, in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung erfolgen		
Level of Evidence moderat			
14.2	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 	Die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung und mittlerem oder hohem VTE-Risiko soll innerhalb von 24 Stunden begonnen werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Auch für Intensivpatienten stehen eine Reihe von Antithrombotika mit unterschiedlichen pharmakologischen Charakteristika zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zur Verfügung (vgl. Kap. 8). Sie wurden in verschiedenen Studien (vgl. Evidenztabelle 86 der LL-Version 3.0), systematischen Reviews und Metaanalysen untersucht. Eine Metaanalyse mit Netzwerkanalyse [504] von 13 RCTs mit 9 619 Patienten bestätigt bei guter Studienqualität mit hoher Sicherheit die überlegene Wirksamkeit von NMH mit einer OR von 0,59 (95%CI 0,33-0,90) gegenüber einer Kontrollgruppe (keine Prophylaxe, Placebo oder MTS) sowie mit moderater Sicherheit und einer OR von 0,72 (95%CI 0,46-0,98) gegenüber UFH. Dabei kommt es zu keiner signifikant erhöhten Blutungsrate in der NMH-Gruppe (OR 1,71, 95%CI 0,49-5,95). Die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Anästhesie- und Intensivmedizin (ESAIC) empfiehlt mit einer 1B-Empfehlung nach GRADE ebenfalls NMH vor UFH zur VTE-Prophylaxe auf der Intensivstation [670].

Basierend auf der Evidenz der Aktualisierungsrecherche bestätigt die Leitliniengruppe die vorbestehende starke Empfehlung der LL-Version 3.0.

Eine retrospektive Analyse von Traumapatienten zeigt trotz frühzeitigem Beginn eines standardisierten, aus mechanischer und medikamentöser Thromboseprophylaxe bestehenden Therapieprotokolls eine Ultraschall-detektierte Thromboserate von 30,7% [671]. Die Effektivität eines frühen versus späten Beginns der VTE-Prophylaxe auf der Intensivstation wurde bislang nicht prospektiv randomisiert untersucht. Aktuelle intensivmedizinische Leitlinien geben für unterschiedliche Patientenkollektive keine Empfehlungen zu dieser Fragestellung [670], [672]. Analysen retrospektiver Register- und Kohortendaten zeigen Vorteile eines frühen Beginns der Thromboseprophylaxe auf der Intensivstation (innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme): Eine ältere Analyse [673] analysierte mehr als 175 000 Patienten aus 134 australischen und neuseeländischen Intensivstationen und berichtet eine höhere ITS- (7,6% vs. 6,3%, $p=0,001$) und Krankenhausmortalität (11,2% vs. 10,6%, $p=0,003$) in der „späten“ Prophylaxe-Gruppe, und dies obwohl laut Gruppen-APACHE II-Score eine niedrigere Mortalität erwartet worden war. Die statistisch signifikante Assoziation blieb auch nach Adjustierung möglicher Confounder für den Endpunkt Krankenhaus-Mortalität bestehen (OR 1,22, 95%CI 1,15-1,30, $p=0,001$). Speziell für die Subgruppen der Patienten mit Polytrauma, Sepsis, Herzstillstand und maligner Erkrankung war ein später (>24 Stunden) Beginn der Thromboseprophylaxe mit einer signifikant erhöhten Mortalität von 3,9 % (95% CI 2,2-5,6), 8,0% (95% CI 5,6-10,4), 15,4 % (95% CI 11,1-19,8) bzw. 9,4 % (95% CI, 6,4-12,4) verbunden. In die gleiche Richtung weist eine Datenauswertung aus dem Register der australischen und neuseeländischen intensivmedizinischen Gesellschaft [674], die 1 465 020 Patienten aus den Jahren 2009 bis 2020 analysierte und ein um 35 % höheres Risiko ergab, im Krankenhaus zu

versterben, wenn die Thromboseprophylaxe nicht innerhalb von 24 Stunden nach ITS-Aufnahme begonnen worden war.

Basierend auf der limitierten Evidenz der Aktualisierungsrecherche formulierte die Leitliniengruppe einvernehmlich eine starke Empfehlung für einen frühzeitigen Beginn der medikamentösen VTE-Prophylaxe.

14.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 ⇡	Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, Niereninsuffizienz oder unsicherer Resorption kann auch die intravenöse Verabreichung von unfaktoriertem Heparin in niedriger Dosierung („low-dose“) zur VTE-Prophylaxe erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Abhängig von Kreislaufsituation und peripherer Durchblutung ist die Resorption und damit die prophylaktische Wirksamkeit von subkutan verabreichten Medikamenten kritisch zu hinterfragen [675], [676]. Bei Intensivpatienten konnte die erwartete Bioverfügbarkeit von subkutanem NMH (40 mg Enoxaparin) nicht bestätigt werden, da zu den Zeitpunkten 4, 12 und 24 h nur 56,5 %, 39,3 % und 12,6 % der Patienten im empfohlenen anti-FXa-Bereich von 0,1 – 0,3 IE/ml lagen [677]; insbesondere bei Patienten mit Multiorgandysfunktion und hohem Body Mass Index (BMI) waren die Werte niedrig.

In dieser Situation könnte die laborwertadjustierte intravenöse Gabe von unfaktoriertem Heparin, welches bessere Steuerbarkeit und Antagonisierbarkeit gegenüber subkutanem NMH aufweist, Vorteile bieten [678]. Diese in der intensivmedizinischen Praxis verbreitete kontinuierlich intravenöse Applikation von UFH ist grundsätzlich wirksam [679], jedoch fehlen bislang prospektiv-randomisierte Vergleichsstudien zur VTE-Primärprophylaxe mit klinischen Endpunkten für die Gabe von intravenösem UFH gegenüber NMH.

Bei therapeutischer UFH-Dosierung zeigte sich im Vergleich zur Subkutangabe in einer älteren prospektiv-randomisierten Studie an VTE-Patienten eine überlegene Bioverfügbarkeit und Effektivität mit reduzierter VTE-Rezidivrate (5,2% vs. 19,3%, p=0,024) für die kontinuierliche intravenöse Applikation [680]. Einschränkend ist zu beachten, dass diese Daten jedoch nicht an Intensivstationspatienten erhoben wurden, welches auch für einen älteren Cochrane-Review gilt, der keinen Unterschied zwischen i.v. und s.c. Applikation von UFH zur VTE-Therapie findet [681].

Ob das regelmäßige Monitoring der bei medikamentöser VTE-Prophylaxe erreichten Plasmaspiegel bei kritisch kranken Patienten Vorteile aufweist, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion [682], [518], [683]. In der kürzlich erschienenen europäischen Leitlinie wird dies nicht empfohlen, dort wird aber auch ein Vorteil dieser Strategie für Risikogruppen (Niereninsuffizienz oder morbide Adipositas) nicht ausgeschlossen [670].

Organfunktionsstörungen können das individuelle Blutungsrisiko und die Pharmakokinetik von Antithrombotika beeinflussen (vgl Kap 8). Beim Einsatz von den verschiedenen NMH, Danaparoid und Fondaparinux bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die präparatespezifische Kumulationsgefahr mit möglicherweise konsekutiv erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen zu bedenken (vgl. Kap. 8). Eine retrospektive Single-Center Kohortenstudie [684] mit 460 niereninsuffizienten Intensivpatienten beobachtete eine erhöhte Blutungsrate unter Enoxaparin im Vergleich zu UFH (OR 1,84 (95% CI 1,11–3,04, p=0,02) bei vergleichbarer VTE-Rate (4,3 vs. 3,5%, p=0,64). Eine Subgruppenanalyse der PROTECT Studie [685] ergab, dass Intensivpatienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (n=590; Kreatinin Clearance <30ml/min.) unter Dalteparin (5.000 IE) mehr TVT (7,6 vs. 3,7%, p=0,04), vergleichbar häufig VTEs (10% vs. 6,4%, p=0,07) und Blutungen (8,9% vs. 11%, p=0,66) entwickelten als

unter UFH (5.000 IE 2x tgl.). Diese Daten sprechen für eine vergleichbare Effektivität bei reduziertem Blutungsrisiko von unfaktionsiertem Heparin gegenüber NMH bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Ein laboranalytisches Monitoring der antikoagulatorischen Plasmaspiegel bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann bei Risikopatienten (z.B. ITS-Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz) in Betracht gezogen werden (vgl. Kap. 8).

Die Leitliniengruppe erachtete die klinische Relevanz von Nierenfunktionsstörungen und die langjährige Erfahrung mit kontinuierlich verabreichtem UFH bei intensivmedizinischen Behandlungen unverändert als hoch und bestätigte die vorbestehende Empfehlung der LL-Version 3.0.

14.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 	Bei Patienten, die ein sehr hohes Thromboserisiko aufweisen, kann unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine höhere als die Hochrisikoprophylaxe-Dosierung von Heparinen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe angewendet werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Ein aktueller systematischer Review mit Netzwerkanalyse [549] von 44 prospektiv-randomisierten Studien mit 90 095 hospitalisierten internistischen Patienten kann keine Überlegenheit einer moderat intensivierten VTE-Prophylaxedosis von NMH (in der Regel einer Hochrisikodosierung entsprechend) oder UFH – nicht zu verwechseln mit einer halbtherapeutischen Dosierung – bezüglich Mortalität nachweisen. Im Vergleich zu Placebo fanden sich weniger symptomatische VTE unter Fondaparinux (OR 0,32; 95% CI 0,08-1,07) "intermediär dosierte" NMH (OR 0,66; 95% CI 0,46-0,93), DOAK (OR 0,68; 95% CI 0,33-1,34) und "intermediär dosiertem" UFH (OR 0,71; 95% CI 0,43-1,19). "Intermediär dosiertes" UFH (OR 2,63; 95% CI 1,00-6,21) und DOAK (OR 2,31; 95% CI 0,82-6,47) erhöhen vermutlich das Blutungsrisiko. Die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz dieser Untersuchung wurde von den Autoren als sehr niedrig bis niedrig eingeschätzt. Es waren nur 7 Studien an insgesamt 7 330 ITS-Patienten – ohne Subgruppenanalyse septischer oder organinsuffizienter Patienten - durchgeführt worden, welche die Übertragbarkeit auf Intensivstationspatienten weiter einschränkt. In Hinsicht auf die adäquate Dosis der VTE-Prophylaxe empfiehlt die aktuelle Leitlinie der ESAIC [670] mit niedriger Empfehlungsstärke (2B nach Grade) eine Hochrisikoprophylaxe-Dosis an NMH zur VTE-Prophylaxe für kritisch kranke Patienten, die nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung verordnet werden soll.

Sepsis oder septischer Schock gehören zu den häufigsten, auf der Intensivstation behandelten Erkrankungen. Patienten mit diesen Erkrankungen stellen durch die Kombination von expositionellen Risikofaktoren aus Inflammation, Immobilisation, einliegenden Fremdkörpern, z.B. zentrale Venenkathetern, und einer Kombination mit möglichen dispositionellen Risikofaktoren (maligne Grunderkrankung, positive VTE-Anamnese, thrombophile Grunderkrankung, etc.) ein Hochrisikoklientel für die Entwicklung einer VTE dar, sodass eine pharmakologische Prophylaxe in Hochrisikodosis geboten ist [672]. Unter kritischer Nutzen-Risiko-Analyse kann gemäß aktuellen Leitlinien bei Sepsis- und Covid-19-Patienten und intensivpflichtiger Behandlung auch eine höhere als die übliche Hochrisikodosierung von UFH oder NMH in Betracht gezogen werden (AWMF-Leitlinien "Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge" bzw. "Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit Covid 19"; "Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021"). Eine ältere retrospektive kanadische Multicenter-Studie [686], die die intravenöse Gabe einer therapeutischen Dosis von UFH bei 722 Patienten im septischen Schock im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die kein intravenöses Heparin erhalten hatte, untersuchte, zeigte eine niedrigere 28-Tage-Mortalitätsrate (40,1% vs. 44,2%, p=0,05), die bei Patienten mit einem APACHE II-Score von 29-53 signifikant reduziert war (56,0% vs. 69,0%, HR 0,70; 95% CI 0,54-0,92, p=0,01). Blutungs- und Transfusionsrate waren in dieser Untersuchung in den Studiengruppen nicht unterschiedlich.

Die Leitliniengruppe hat sich nach Würdigung der Evidenz einvernehmlich zur Neuaufnahme dieser offenen Empfehlung in die aktuelle LL-Version entschlossen.

14.5	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei Patienten mit Leberinsuffizienz, die auf einer Intensivstation behandelt werden, soll die Entscheidung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe auf Basis einer Fall-zu-Fall-Entscheidung mit individueller Nutzen-Risikoabwägung getroffen werden.		

Organfunktionsstörungen können das individuelle Blutungsrisiko und die Pharmakokinetik von Antithrombotika beeinflussen (vgl Kap 8). Die überwiegende Anzahl von Patienten mit Leberinsuffizienz, am häufigsten auf dem Boden einer Leberzirrhose, werden ambulant oder stationär auf peripheren Stationen behandelt. Komplikationen einer chronischen Lebererkrankung/-zirrhose (Varizenblutung mit hämodynamischer Beeinträchtigung, hepatisches Koma, Sepsis z.B. bei spontan-bakterieller Peritonitis, akute Niereninsuffizienz bei hepatorenalem Syndrom), vital bedrohliche Erkrankungen anderer Genese bei bekannter chronischer Lebererkrankung oder mit akutem Leberversagen (z.B. Pilzvergiftung, Budd Chiari) führen zu einer Aufnahme auf die Intensivstation. Bei stabilem chronischen Leberversagen besteht in der Regel ein hämostatisches Gleichgewicht auf niedrigem Niveau (sog. "rebalancierte Hämostase") [687], bei dem die reduzierte Synthese von Prokoagulatoren durch die parallele verminderte Aktivität von Gerinnungsinhibitoren balanciert wird. In klinisch stabilem Zustand haben diese Patienten ein erhaltenes Thrombinbildungspotenzial, welches klinisch mit einem erhöhten VTE-Risiko einhergehen kann [688]. Sie können von einer VTE-Prophylaxe bezüglich Pfortaderthrombose, Leberfunktion und Mortalität profitieren [689]. Grundsätzlich ist bei diesen Patienten jedoch auch ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber nicht-leberkranken Patienten zu beachten.

Prospektiv-randomisierte Daten zur Effektivität und Sicherheit einer medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Intensivpatienten mit Leberinsuffizienz liegen nicht vor. Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalyse [690] berichtet vergleichbare VTE- (OR 1,07; CI 0,39-2,96; p = 0,89) und Blutungsrisiken (OR 0,56; CI 0,20-1,59; p = 0,27) bei 2963 bzw. 3162 Patienten aus Studien mit geringem Bias-Risiko mit bzw. ohne medikamentöse VTE-Prophylaxe. Aktuelle intensivmedizinische Leitlinien geben keine Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei Patienten mit chronischem Leberversagen [670], [672]. Gastroenterologische, hepatologische und hämostaseologische Fachgesellschaften [691], [689], [692] empfehlen auch für Intensivpatienten mit Leberinsuffizienz die medikamentöse VTE-Prophylaxe, mit dem einschränkenden Hinweis darauf, dass bislang noch wenig über die klinischen Effekte einer VTE-Prophylaxe bei diesen Patienten bekannt ist und daher die Gabe einer Thromboseprophylaxe bei diesen Patienten nach einer Fall-zu-Fall-Entscheidung mit individueller Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden sollte [692]. Es wird [692] die Gabe von niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux vor unfractioniertem Heparin empfohlen. Bei hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose der Stadien Child-Pugh A und B und hohem Thromboserisiko, jedoch nicht Child Pugh C, kann die Thromboseprophylaxe auch mit einem DOAK erfolgen (schwache Empfehlung, in D nicht zugelassen 11/2025) [692].

In Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien hat die Leitliniengruppe es für erforderlich gehalten, für intensivpflichtige Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Empfehlung in diese LL-Version neu aufzunehmen und hat sich dabei einvernehmlich auf eine starke Empfehlung zugunsten einer individuellen Nutzen-Risiko-Evaluation verständigt.

15 Geburtshilfe und Gynäkologie

15.1 Geburtshilfe

Bevor bei schwangeren Frauen oder peripartal die Indikation zu VTE-Prophylaxemaßnahmen gestellt wird, wird empfohlen, die VTE- und Blutungsrisiken zu evaluieren. Bei Frauen, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko aufweisen, ist die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu prüfen und diese gegebenenfalls zeitnah einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

15.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Das VTE-Risiko soll bei jeder Frau, spätestens bei Erstvorstellung nach Eintreten einer Schwangerschaft, anhand anamnestischer Angaben und routinemäßig erhöbener Befunde bewertet werden. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft anstreben, sollte dies bereits vor der Schwangerschaft erfolgen.		

15.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Frauen mit geplanter oder eingetretener Schwangerschaft, die bereits in der Vorgeschichte ein VTE-Ereignis erlitten haben oder bei denen eine thrombophile Diathese bekannt ist, sollten einem Arzt mit angiologischer und/oder hämostaseologischer Expertise vorgestellt werden, um das Vorgehen hinsichtlich einer (Rezidiv-)VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft und nach der Geburt festzulegen.		

15.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Das VTE-Risiko soll im weiteren Schwangerschaftsverlauf und postpartal regelmäßig überprüft werden, um aktuelle Ereignisse beziehungsweise neu erworbene Risikofaktoren mit einzubeziehen.		

Venöse Thromboembolien stellen eine der führenden Ursachen für die schwangerschaftsassoziierte maternale Sterblichkeit in Westeuropa dar. Nach Auswertung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind etwa 14 % aller mütterlichen Todesfälle in der Schwangerschaft Folge venöser oder arterieller Thromboembolien [693]. Hauptmanifestationen sind tiefe und oberflächliche Venenthrombosen, vorzugsweise der unteren Extremitäten, Ovarialvenenthrombosen und Lungenembolien. Venöse Thrombosen mit und ohne Lungenembolie treten mit einer Häufigkeit von 0,8-3,4 pro 1.000 Schwangerschaften auf [694], [695]. Das VTE-Risiko ist bei Schwangeren durchschnittlich 4- bis 5-fach höher als bei nicht schwangeren Frauen. Eine Risikoerhöhung besteht bereits im 1. Trimenon; das VTE-Risiko steigt kontinuierlich mit Fortschreiten der Schwangerschaft und erreicht seinen Höhepunkt um den Geburtstermin bzw. in der frühen Postpartalzeit, um dann innerhalb von 6-12 Wochen wieder auf das Ausgangsniveau zu sinken [696], [697]. Postpartal kommt es in 0,5-0,8 % der Fälle zu einer klinischen manifesten VTE, wobei insbesondere der Anteil an Lungenembolien erhöht ist [698].

Der Stellenwert einer medikamentösen VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft und im Wochenbett wird seit Jahren kontrovers diskutiert, da adäquate randomisierte kontrollierte Präventionsstudien fehlen. Unabhängig davon, ob VTE-Prophylaxemaßnahmen für sinnvoll erachtet werden, sollte jede Schwangere mit erhöhtem VTE-Risiko über typische Symptome einer tiefen Venenthrombose bzw. Lungenembolie aufgeklärt und instruiert werden, bei entsprechendem klinischen Verdacht frühzeitig ihren Arzt zur weiteren Abklärung aufzusuchen.

Einigkeit besteht darüber, dass Nutzen und Risiken einer Maßnahme in einem adäquaten Verhältnis stehen sollen. Unter Berücksichtigung der Number Needed to Treat (NNT; Zahl der Behandlungsfälle zur Verhinderung einer VTE), der Number Needed to Harm (NNH; Zahl der Behandlungsfälle zur Induktion einer schweren Blutungskomplikation) und der Case Fatality Ratio (Risiko, an einer VTE oder schweren Blutung zu versterben) ergibt sich rechnerisch ein Schwellenwert für das absolute VTE-Risiko in der Schwangerschaft und in der Postpartalzeit von jeweils etwa 3 %, ab dem eine medikamentöse VTE-Prophylaxe hochwahrscheinlich von Nutzen ist (Net Clinical Benefit) [698]. Verschiedene Risk Assessment-Modelle (RAM) wurden in den letzten Jahrzehnten entwickelt und validiert, um das individuelle VTE-Risiko zu beurteilen und eine Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft und Postpartalzeit zu treffen, so auch die Kombination von Caprini-Score (Tab. 10) und D-Dimer-Wert [699]. Die Zahl der berücksichtigten Faktoren variiert und kein Score berücksichtigt alle bekannten Risiken. Oftmals fehlt eine entsprechende Validierung in prospektiven Managementstudien und der Nachweis einer effektiven Risikoreduktion. Ein systematischer Review [700] von 17 Studien mit Evaluation von 19 validierten RAMs zur Abschätzung des prä- bzw. postpartalen VTE-Risikos berichtet sehr unterschiedliche Sensitivitäten antepartum (0-100%) und postpartum (0-100%) und Spezifitäten (28-98 % bzw. 5-100 %). Ein auf alle Situationen zugeschnittenes RAM steht aktuell nicht zur Verfügung. Allerdings erhöht die Anwendung eines RAM die Wahrscheinlichkeit, bei erhöhtem VTE-Risiko eine medikamentöse VTE-Prophylaxe zu erhalten [701].

Sinnvoll ist es, bereits bei Planung oder spätestens bei Bestätigung einer Schwangerschaft sowie regelmäßig im Schwangerschaftsverlauf, bei allen Frauen eine Einschätzung des individuellen Thromboserisikos vorzunehmen. Tabelle 22 enthält eine Zusammenstellung anerkannter Faktoren bzw. Situationen, bei denen das VTE-Risiko in der Schwangerschaft und/oder Postpartalzeit erhöht ist. Anamnestische VTE, hereditäre Thrombophilien wie Antiphospholipid Syndrom, schweres ovarielles Hyperstimulationssyndrom sowie höheres mütterliches Lebensalter, Übergewicht und Rauchen sind etablierte Risikofaktoren für das Auftreten von VTE in der Schwangerschaft [702]. Mit dem Ausmaß des Übergewichts steigt das Risiko deutlich an [703]. In einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie [704] wurden 289 übergewichtige mit 4 208 normalgewichtigen Schwangeren verglichen. Im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (BMI von 18,5-24,9 kg/m²) nahm das VTE-Risiko bei BMI 25-29,9 kg/m² bzw. BMI \geq 30 kg/m² 1,5- bzw. 1,8 bis 4-fach zu (BMI >40 kg/m² OR 4,0; 95% CI 2,7-6,3). Auch eine starke Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (>22kg) steigert das VTE-Risiko (OR 1,5; 95%CI 1,0-2,2). Eine mehrtägige Immobilisierung im Schwangerschaftsverlauf oder postpartal erhöht das Risiko gemäß einer weiteren Fall-Kontrollstudie zusätzlich [705]. Ebenso geht eine geburtsunabhängige Hospitalisierung mit einem deutlich gesteigerten VTE-Risiko einher (RR 17,5; 95%-CI 7,69-40,0). Am höchsten ist das VTE-Risiko dabei im 3. Trimenon und bei Frauen > 35 Jahre [706].

Für die meisten der in Tabelle 22 aufgeführten Risikofaktoren gilt, dass sie das VTE-Risiko in der Schwangerschaft und Wochenbettphase nur gering bis moderat erhöhen, so dass eine medikamentöse Prophylaxe bei Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors nicht empfohlen wird, zumal Studiendaten für diese Situationen fehlen.

Ein Thrombophilie-Screening ist nicht erforderlich; auch sollte eine Thrombophilie-Testung nicht in der Schwangerschaft erfolgen, da die Ergebnisse einer Gerinnungsdiagnostik aufgrund physiologischer Veränderungen oftmals schwer zu interpretieren sind (z.B. erworbene APC-Resistenz, Protein-S-Erniedrigung, Faktor-VIII-Erhöhung).

Die Leitliniengruppe hat einvernehmlich dem Vorschlag der Arbeitsgruppe zugestimmt, neue konkretisierende Empfehlungen zur VTE-Risikoeinschätzung von Schwangeren in die Leitlinie aufzunehmen.

Tabelle 2222: VTE-Risikofaktoren bei Schwangerschaft und/oder Wochenbett

Starke Risikoerhöhung
VTE in der Vorgesichte (Hormon-assoziert oder spontan)
Antiphospholipid-Syndrom mit Schwangerschaftskomplikation (Obstetric APS)
wiederholter Nachweis von Antiphospholipid-Tripelpositivität oder Lupusantikoagulanzien
hereditärer schwerer oder Typ-1-Antithrombin-Mangel
hereditärer schwerer Mangel an Protein C oder Protein S
Homozygotie / Compound-Heterozygotie für Faktor V-Leiden oder Prothrombin-G20210A-Variante
schweres ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)
Immobilisierung > 7 Tage bei BMI > 25 kg/m ²
Moderate Risikoerhöhung
VTE in der Vorgesichte (in Zusammenhang mit starkem nicht-hormonellem Trigger)
Heterozygotie für Faktor V-Leiden oder Prothrombin-G20210A-Mutation (ohne bisherige VTE)
hereditärer leichter Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S (ohne bisherige VTE)
Hospitalisierung in der Schwangerschaft
Immobilisierung ≥ 7 Tage
aktive Tumorerkrankung
Sectio Caesarea
postpartale Blutung mit operativer Blutstillung
BMI ≥ 30 kg/m ²
Herzinsuffizienz
postpartale systemische Infektion
Präeklampsie
wiederholte Spontanaborte (≥ 3)
Sichelzellerkrankung
systemischer Lupus erythematoses
Totgeburt
Transfusion bzw. Gabe von gefrorenem Frischplasma, Thrombozytenkonzentrat oder Gerinnungsfaktoren
Schwache Risikoerhöhung
Alter > 35 Jahre
Anämie
Chronisch entzündliche Darmerkrankung
Chorioamnionitis
Dehydratation
Endometriose
Frühgeburt
Hyperemesis gravidarum
künstliche Befruchtung
Mehrlingsschwangerschaft
Multiparität (≥3)
Nierenerkrankung/-insuffizienz
Nikotinkonsum
Non-O-Blutgruppe
positive Familienanamnese für VTE
postpartale Blutung (postpartum haemorrhage, PPH)
Schwangerschaftshypertonie
systemische Infektion
Varikosis

15.4		Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A 		Frauen mit einer vorausgegangenen VTE, die spontan oder östrogenassoziiert (Kontrazeptiva oder Schwangerschaft) aufgetreten ist, sollen für die gesamte Schwangerschaftsdauer eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig				

Heparine sind die Mittel der Wahl für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft und Postpartalphase, da sie aufgrund ihres hohen Molekulargewichts und stark negativer Ladung die Plazentaschranke nicht passieren und auch nicht in relevanter Menge in die Muttermilch sezerniert werden [707]. Hinweise für eine Teratogenität oder ein erhöhtes kindliches Blutungsrisiko liegen nicht vor. Aufgrund der längeren Halbwertszeit und eines geringeren Nebenwirkungsrisikos im Vergleich zu UFH (vgl. Kap. 8) werden vorzugsweise NMH eingesetzt. Die Verwendung von Multidose-Präparaten soll wegen des Zusatzes von Konservierungsmitteln wie Benzylalkohol vermieden werden; Fertigspritzen sind zu bevorzugen. Für die Primärprophylaxe wie auch für die Prophylaxe nach anamnestischer VTE mit bereits abgeschlossener Behandlung wird in der Regel die Prophylaxedosis für den Hochrisikobereich eingesetzt (vgl. Tab. 23). Fondaparinux und Danaparoid sind Alternativen, die nur zur Anwendung kommen sollten, wenn Heparine aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (z.B. HIT Typ in der Anamnese, allergische Hautreaktionen) kontraindiziert sind. Beide Substanzen zeichnen sich durch eine lange Halbwertszeit aus, was insbesondere um den Geburtszeitpunkt beachtet werden muss. Ein systematischer Review mit Metaanalyse der Cochrane-Gruppe [695] wertete 29 VTE-Prophylaxe-Studien (3 839 Frauen) mit moderatem bis hohem Biasrisiko aus. Für die einzelnen Analysen standen 139 bis 476 Frauen zur Verfügung und es konnten für die verschiedenen Maßnahmen keine signifikanten Unterschiede für Wirksamkeits- oder Sicherheitsparameter, wie Müttersterblichkeit, symptomatische VTE, LE bzw. Nebenwirkungen, die zum Stopp der Prophylaxemaßnahmen führten, identifiziert werden. Es existiert eine langjährige Erfahrung mit der Anwendung von Heparinen in Schwangerschaft und Wochenbett, allerdings liegen nur unzureichende Evidenzen für die Wirksamkeit und Sicherheit vor. Die Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft sind für Fondaparinux limitierter [708], [709]; auch wurden kleinere Mengen von Fondaparinux im Nabelschnurblut von Neugeborenen berichtet [710]. Für Danaparoid liegen ebenfalls nur sehr begrenzte Erfahrungen vor [711], [712],

In einem älteren systematischen Review [713] wird das Risiko für schwere Blutungen unter einer medikamentösen VTE-Prophylaxe antepartal mit 0,4 % und postpartal mit 0,9 % beziffert. In einem prospektiven RCT [714], der im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifiziert wurde, traten bei Anwendung von NMH in Prophylaxedosis bei 3 % der 555 Frauen VTE (1% ante- und 2 % postpartal) sowie in 4 % schwere Blutungen (je 2 % ante- und postpartal) auf.

Für Frauen, die schwangerschaftsbegleitend eine VTE-Prophylaxe mit NMH erhalten haben, soll die Gabe mit Beginn der Wehentätigkeit pausiert werden. Bei geplanter Sectio beträgt der empfohlene Mindestabstand zur letzten Injektion 12 h bei prophylaktischer und 24 h bei höheren NMH-Dosierungen. Schwangeren mit prophylaktischer Antikoagulation kann eine rückenmarknahe Regionalanästhesie angeboten werden. Zu beachten ist allerdings, dass bei prophylaktischer Dosierung ein Mindestzeitabstand zur letzten NMH-Injektion von 12 h und bei Verwendung von UFH 6 h nicht unterschritten werden sollte (vgl. auch Kap 11).

Gegen Ende der Schwangerschaft bzw. unmittelbar postpartal soll bei allen Frauen erneut eine Reevaluation der VTE- und Blutungs-Risiken vorgenommen werden, um zu entscheiden, ob eine schwangerschaftsbegleitende Prophylaxe fortgeführt werden soll bzw. für die Postpartalzeit indiziert ist. In die Nutzen-Risiko-Bewertung sind dabei auch Risikofaktoren einzubeziehen, die erst im Schwangerschaftsverlauf, zum Geburtszeitpunkt oder in der Postpartalzeit neu hinzugekommen sind (Tab. 21). Bei

fehlenden Blutungskomplikationen wird eine NMH-Therapiefortsetzung in Prophylaxedosis frühestens 4-6 h nach vaginaler Entbindung bzw. 6-12 h nach Sectio empfohlen [707].

Tabelle 2323 Parenterale Antikoagulanzien zur VTE-Prophylaxe, Dosierungsempfehlungen und Erfahrungsumfang zur Anwendung in der Schwangerschaft

Antikoagulans	Halbwertszeit	Hochrisiko-Prophylaxedosis	Erfahrungsumfang in der Schwangerschaft ¹
Heparine			
Dalteparin	4–6 h	1 x 5.000 IE	sehr hoch
Enoxaparin	4–6 h	1 x 4.000 IE	hoch
Tinzaparin	4–6 h	1 x 4.500 IE	hoch
Nadroparin	4–6 h	1 x 2.850 IE	mittel
Certoparin	4–6 h	1 x 3.000 IE	mittel
UFH	1,5–2 h	3 x 5.000 IE oder 2 x 7.500 IE	mittel
Alternative Antikoagulanzien (Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit gegenüber Heparin)			
Danaparoid	22–24 h	2 x 750 IE	gering
Fondaparinux	15–20 h	1 x 2,5 mg	gering

UFH: unfaktoriertes Heparin; ¹: www.embryotox.de (letzter Zugang 07.11.2025)

Einer älteren Metaanalyse [715] zufolge ist das VTE-Risiko bei Kaiserschnittentbindung 3,7-fach (95% CI; 3,0-4,6) höher als bei vaginaler Entbindung (vgl. auch Evidenztabelle 71 der LL-Version 3.0). Die gepoolte VTE-Inzidenz betrug 2,6 VTE auf 1 000 Sectiones (95% CI 1,7-3,5) und war in den Studien mit längerer Nachbeobachtung und besserer Qualität höher (4,3 auf 1 000). Zu dem erhöhten VTE-Risiko nach Sectio tragen auch komplizierende Infektionen, schwere postpartale Blutungen, weitere Komorbiditäten und VTE-Risikofaktoren bei. Gesunde Schwangere, die elektiv per Sectio entbinden und keine weiteren Risikofaktoren aufweisen, haben ein sehr niedriges VTE-Risiko und bedürfen keiner medikamentösen VTE-Prophylaxe. Ihnen kann in Abhängigkeit von der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine VTE-Prophylaxe für den Verlauf des Krankenhausaufenthaltes angeboten werden [715], [716]. Dabei wird eine angebotene 10-tägige postpartale NMH-Prophylaxe nach Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen auch von Frauen mit niedrigem postpartalem VTE-Risiko bereitwillig angenommen [717].

Da physikalische VTE-Prophylaxemaßnahmen bei Nichtschwangeren effektiv sind (vgl. Kap. 7), sollte trotz fehlender Evidenzen [695] bei schwangeren Frauen oder postpartal eine Kompressionstherapie bei erhöhtem VTE-Risiko erwogen werden, wenn eine medikamentöse VTE-Prophylaxe nicht in Betracht kommt oder kontraindiziert ist.

Die Leitliniengruppe hat die vorbestehende schwache und allgemein gehaltene Empfehlung konkretisiert für Frauen mit anamnestischer VTE und zu einer starken Empfehlung aufgewertet.

15.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Alle Frauen mit einer vorausgegangenen VTE sollen nach der Geburt (postpartal) für mindestens 6 Wochen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.		

Auch wenn prospektive Studiendaten weitgehend fehlen, wird für alle Frauen mit stattgehabter VTE für die ersten 6 Wochen postpartum eine medikamentöse VTE-Prophylaxe empfohlen [707], [718], [719], [720], [721]. In den meisten Fällen wird hierfür NMH verwendet. In einem multizentrischen RCT [714] war eine VTE-Prophylaxe in intermediärer (d.h. 50-75% der volltherapeutischen) Dosierung der Standardprophylaxe hinsichtlich des VTE-Rezidivrisikos nicht überlegen (RR 1,16; 95% CI 0,65-2,09).

Die Leitliniengruppe hat die vorbestehende schwache und allgemein gehaltene Empfehlung konkretisiert für Frauen mit vorausgegangener VTE und zu einer starken Empfehlung aufgewertet.

15.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A ↑↑	Frauen mit einem Antiphospholipid-Syndrom, das sich mit Schwangerschaftskomplikationen manifestiert hat („obstetric“ APS) und die bislang keine thrombotischen Komplikationen erlitten haben, sollen schwangerschaftsbegleitend eine antithrombotische Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin und ASS (z.B. 100 mg tgl.) erhalten. Die Heparinbehandlung soll in diesen Fällen bis 6 Wochen postpartum fortgesetzt werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Hereditäre Thrombophilien erhöhen das Risiko für VTE, wobei das Ausmaß der Risikoerhöhung vom jeweiligen Gendefekt abhängig ist [707]. Eine positive Familienanamnese für VTE-Ereignisse bei erstgradigen Verwandten gilt als zusätzlicher unabhängiger VTE-Risikofaktor. In Abhängigkeit von der Einschätzung des VTE-Risikos sollte bei Planung oder zu Beginn einer Schwangerschaft darüber entschieden werden, ob und in welcher Form eine VTE-Prophylaxe erfolgen soll. Um Fehlinterpretationen von Gerinnungsbefunden zu vermeiden, ist bei vermuteter oder gesicherter Thrombophilie ein Arzt mit spezieller hämostaseologischer Expertise in die diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen einzubeziehen. Konkrete Handlungsempfehlungen für die einzelnen Thrombophilien sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Hierfür wird auf das Positionspapier der AG Women's Health der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung verwiesen [707].

Zu den Antiphospholipid-Antikörpern (APL), die für die Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms (APS) definierend sind, gehören Lupusantikoagulanzien sowie Antikardiolipin- und Anti-beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper vom IgG- und IgM-Typ [722], [723]. Zu den klinischen Manifestationen eines APS zählen vaskuläre Thrombosen, („thrombotic APS“). Darüber hinaus sind Schwangerschaftskomplikationen häufig, die in Form von intrauterinem Fruchttod (nach der 10. SSW), Frühaborten (≥ 3 vor der 10. SSW), schwerer Präeklampsie oder schwerer Plazentainsuffizienz auftreten können („obstetric APS“). Frauen mit einem „obstetric APS“ ohne bisherige thrombotische Komplikationen sollen präkonzeptionell beginnend und für die Dauer der Schwangerschaft niedrig-dosierte Acetylsalicylsäure (ASS, z.B. 100 mg/Tag) erhalten. Zusätzlich soll mit Bestätigung der Schwangerschaft eine NMH-Therapie in prophylaktischer Dosierung eingeleitet werden. [724], [725] (vgl. AWMF-Leitlinie "Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten"). Die klinische Relevanz von APL, ohne dass die klinischen Diagnosekriterien eines APS erfüllt sind, ist unklar; Da für „high-risk“ APL (d.h. Vorliegen

von Lupusantikoagulanzien bzw. mindestens 2 Antikörper-Entitäten) ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und einen komplikativen Schwangerschaftsverlauf beschrieben ist, sollte bei Frauen mit persistierenden Antikörperbefunden – wie Frauen mit „obstetric“ APS [Cv13] – eine Therapie mit ASS und NMH in Prophylaxedosierung erwogen werden [724], [726]. Zur Senkung des peripartalen Blutungsrisikos wird die ASS-Medikation meist 1-2 Wochen vor dem Entbindungstermin beendet. Wegen des höheren Thromboserasikos in der Postpartalzeit sollen Frauen mit „obstetric“ APS und solche mit „high-risk“ APL postpartal eine VTE-Prophylaxe mit NMH für mindestens 6 Wochen erhalten.

15.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Frauen mit schweren Verlaufsformen eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms sollten aufgrund des hohen VTE-Risikos innerhalb der ersten 3 Monate ihrer Schwangerschaft eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.		

Frauen, bei denen Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung eingeleitet wurden, haben ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu Frauen, die auf natürlichem Weg schwanger wurden [727], [728]. In einem aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse [729] von 14 Studien wurde nach künstlicher Befruchtung eine VTE-Rate von 0,23 % (95% CI; 0,07-0,46) ermittelt und damit eine Verdopplung bis Verdreifachung des VTE-Risikos im Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften (RR; 2,66; 95% CI 1,60-4,43). Die VTE-Inzidenz nach komplizierendem ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS) war mit < 0,001 %, nicht signifikant höher als nach unkomplizierter künstlicher Befruchtung (RR 14,83; 95% CI 0,86-255,62). Als VTE-Risikofaktoren bei künstlichen Befruchtungen wurden die Invitro-Fertilisation (OR 4,99; 95% CI 1,24-20,05), Hyperhomocysteinämie (OR 15,2; 95% CI 2,0-115,0), polycystisches Ovarialsyndrom (RR 4,8; 95% CI 1,7-13,4) und erfolgreiche, zur Schwangerschaft führende Therapie (OR 13,94; 95% CI 1,41-137,45) identifiziert. Das Gros der VTE-Ereignisse tritt bei Frauen mit OHSS im 1. Trimenon auf [729], [727]. Bei schweren Verlaufsformen eines OHSS wurde in einer älteren Analyse [730] eine VTE-Inzidenz von 1-4 % beobachtet, weswegen diese Frauen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe für etwa 3 Monate erhalten sollten.

Die Leitliniengruppe hat diese Empfehlung für eine spezielle, im klinischen Alltag zunehmende, Frauengruppe neu in die Leitlinie aufgenommen.

15.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Frauen, die per Sectio (Kaiserschnitt) entbunden haben und bei denen weitere VTE-Risikofaktoren vorliegen, sollten für mindestens 1-2 Wochen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Einer Metaanalyse [715] zufolge ist das VTE-Risiko nach Kaiserschnittentbindung 3,7-fach (95% CI; 3,0-4,6) höher als bei vaginaler Entbindung. Die gepoolte VTE-Inzidenz betrug 2,6 VTE auf 1 000 Sectiones (95% CI 1,7-3,5) und war in den Studien mit längerer Nachbeobachtung und besserer Qualität höher (4,3 auf 1 000). Zu dem erhöhten VTE-Risiko nach Sectio tragen auch komplizierende Infektionen, schwere postpartale Blutungen, weitere Komorbiditäten und VTE-Risikofaktoren bei. Gesunde Schwangere, die elektiv per Sectio entbinden und keine weiteren Risikofaktoren aufweisen, haben ein sehr niedriges VTE-Risiko und bedürfen keiner medikamentösen VTE-Prophylaxe. Ihnen kann in Abhängigkeit von der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine VTE-Prophylaxe für den Verlauf des

Krankenhausaufenthaltes angeboten werden [715], [716]. Dabei wird eine angebotene 10-tägige postpartale NMH-Prophylaxe nach Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen auch von Frauen mit niedrigem postpartalem VTE-Risiko bereitwillig angenommen [717].

15.2 Gynäkologische Eingriffe

15.2.1 Eingriffe im Bauch- und Beckenbereich

Bei Patientinnen, die sich gynäkologischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich unterziehen, gelten im Grundsatz die gleichen Empfehlungen wie für Patientinnen mit anderen viszeralchirurgischen, gefäßchirurgischen oder urologischen Operationen (vgl. Kap. 12.3, 12.4, 17).

Verweisend auf die Empfehlungen in den Kapiteln 5 bis 10 dieser Leitlinie wird auch bei Patientinnen, die sich gynäkologischen Operationen unterziehen, empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxemaßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Bei Patienten, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko besitzen, ist in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese bei elektiven Eingriffen bevorzugt postoperativ einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die Kombination der medikamentösen und physikalischen Prophylaxe kann die Effektivität der VTE-Prophylaxe, insbesondere bei Patientinnen mit hohem Thromboserisiko, verbessern [731], [732] (vgl. auch Kap. 7). Die Daten sind speziell bei gynäkologischen bzw. gynäkologisch-onkologischen Patientinnen limitiert (vgl. Evidenztabelle 87 der LL-Version 3.0). Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

15.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A ↑↑	Patientinnen nach großen gynäkologisch-onkologischen Eingriffen sollen eine verlängerte VTE-Prophylaxe für 4 Wochen oder während des anhaltenden VTE-Risikos erhalten.		
Level of Evidence moderat			

Bei Patientinnen mit großen gynäkologischen operativen Eingriffen beträgt die Prävalenz der tiefen Venenthrombose ohne mechanische oder pharmakologische Prophylaxe 15-40% [733]. Unter Prophylaxe liegt die Rate an VTE bei Hysterektomien bei 0,5% [734]. Zusätzlich zur klinischen Einschätzung von dispositionellem und expositionellem Risiko kann der Caprini-Score (Tab. 10, vgl. Kap. 5) zur VTE-Risiko-Einordnung hilfreich sein [735].

Analog zu anderen abdominalchirurgischen Bereichen werden gynäkologische Patientinnen zunehmend früh entlassen oder ambulant operiert. Eingriffe, die in der Vergangenheit meist per Laparotomie mit entsprechender Mobilitätseinschränkung durchgeführt worden sind, werden heute zunehmend minimalinvasiv (laparoskopisch, roboterassistiert) durchgeführt. Dies bedingt eine schnellere Mobilisierung und Entlassung aus der stationären Behandlung und somit Rückkehr in den Alltag. Ob eine frühe Entlassung mit ambulanter Weiterbetreuung z.B. im Rahmen von Fast Track Chirurgie bzw. ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) auch mit einem niedrigeren VTE-Risiko einhergeht, ist ungeklärt und wird kontrovers diskutiert.

Ältere und kleinere RCTs (vgl. Evidenztabelle 70 LL-Version 3.0) haben UFH mit NMH verglichen und keine signifikanten Unterschiede zur Wirksamkeit und zum Teil signifikante Vorteile bzgl. Blutungen für NMH gefunden. In einem systematischen Review mit Metaanalyse der Aktualisierungsrecherche

[736] von 20 RCTs mit 4 970 Patientinnen zeigten sich NMH und UFH als gleichwertig (VTE: RR 1,16 95% CI 0,85-1,56) und ohne Hinweise auf Differenzen in den Blutungsrisiken (große Blutungen: RR 0,62 95 % CI 0,32-1,23). In der Netzwerkanalyse war die Kombination aus MTPS plus NMH die wirksamste Form der VTE-Prophylaxe. Eine retrospektive Kohortenstudie [737] analysiert 122 Patientinnen, die sich gynäkologischen (34 %) bzw. gynäkologisch-onkologischen (66 %) ERAS-Operationen unterzogen, und berichtet nach mindestens 7-tägiger medikamentöser VTE-Prophylaxe (kombiniert mit MTPS während des stationären Aufenthaltes von im Mittel 3,5 Tagen) ein (0,8 %) symptomatisches VTE-Ereignis. Eine aktuelle Metaanalyse [738] berichtet von 793 VTE bei 7229 (11 %) Patientinnen nach gynäkologisch-onkologischen Eingriffen und bestätigt die VTE-Risikofaktoren Alter, fortgeschrittenes Tumorstadium, erhöhter BMI, Hypertonie und Operationsdauer [736]. Neben dispositionellen Faktoren spielen auch expositionelle, behandlungsassoziierte Risikofaktoren eine wesentliche Rolle. Die Definition eines "großen" oder "kleinen" Eingriffs ist schwierig; dies kann über den Zugangsweg, die operative Ausdehnung oder die Operationsdauer erfolgen. Im Caprini Score werden 45 min als Trennung zwischen größeren und kleineren Eingriffen angewandt. Ein erhöhtes VTE-Risiko trotz Prophylaxemaßnahmen haben insbesondere Frauen mit Tumorerkrankung, vorausgegangener VTE und in höherem Lebensalter [739]. Bei Fortbestehen relevanter Risikofaktoren für VTE nach Krankenhausentlassung sollte gemäß der Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) eine poststationäre Prophylaxe in Erwägung gezogen werden [273]. Ist eine poststationäre VTE-Prophylaxe vorgesehen, ist der nachbehandelnde Arzt darüber zu informieren und sicherzustellen, dass keine Behandlungslücken auftreten (vgl. Kap. 8 und 19). Die Leitlinie der ERAS Society empfiehlt eine 28-tägige Prophylaxe bei Laparotomie oder Risikofaktoren [740]. Eine Operation im Becken per se begründet keine Aufrechterhaltung der VTE-Prophylaxe über 21 Tage hinaus, weitere Risikofaktoren sollen berücksichtigt werden. Gynäkologische Patientinnen, die einen laparoskopischen Eingriff erhalten, sollen bis mehr Evidenz vorhanden ist, eine ähnliche Prophylaxe erhalten wie Patientinnen mit einer Laparotomie [733]. Empfehlungen, die den Leitlinienempfehlungen 12.9 bis 12.12 aus Kapitel 12.4 entsprechen.

15.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Patientinnen unter hormoneller Antikonzeption oder menopausaler Hormontherapie haben ein erhöhtes VTE-Risiko und sollten bei größeren Eingriffen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erhalten. Ein Absetzen der Antikonzeption oder Hormonersatztherapie prä-/ perioperativ wird nicht empfohlen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Hormontherapie und hormonelle Antikonzeption sind mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert. Die Einnahme einer hormonellen Antikonzeption hat das Risiko im Rahmen der OP einer Achillessehnenruptur um das 4- bis 6-fache erhöht [741]. Aussagen zur postmenopausalen Hormontherapie stützen sich sowohl auf Metaanalysen überwiegend von Beobachtungsstudien sowie die Daten der WHI-Studie (Women's Health Initiative) und der HERS (Heart Estrogen/Progestin Replacement Study) [742]. Das relative Risiko (RR) für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses steigt in Abhängigkeit von der eingesetzten Östrogendosis, der Gestagenkomponente und mit zunehmendem Lebensalter. In der WHI-Studie betrug die Hazard Ratio 2,11 (95% CI 1,58-2,82), entsprechend 34 (Hormongruppe) versus 16 Ereignisse (Placebogruppe) / 10.000 Frauen/Anwendungsjahr. Es existieren keine Studien, die zeigen, dass eine Reduktion des postoperativen Thromboserisikos mit einem präoperativen Aussetzen der Hormontherapie erzielt werden kann. Daher sollte Frauen, die eine Hormontherapie erhalten, eine perioperative Unterbrechung der Hormonapplikation nicht

routinemäßig empfohlen werden [733], [743], sondern – zumindest - für die Dauer des stationären Aufenthaltes eine Thromboseprophylaxe erhalten.

Auf die Empfehlungen der AWMF-Leitlinien "Menopausale Hormontherapie" (in Bearbeitung) sowie "Hormonelle Empfängnisverhütung" wird hingewiesen.

Über das Risiko, unter neueren Antikonzeptiva (Hormonspirale, Hormonimplantat oder Hormonpflaster) eine postoperative Thrombose zu entwickeln, liegen keine belastbaren Daten vor. Das Risiko einer ungeplanten Schwangerschaft bei Absetzen der Kontrazeptiva vor einem operativen Eingriff sollte in Bezug auf die Senkung des Thromboserisikos abgewogen werden. Eine Unterbrechung der Einnahme der Kontrazeptiva ist nicht zu empfehlen. Anwenderinnen von hormonalen Kontrazeptiva sollten bei größeren operativen Eingriffen eine medikamentöse und physikalische Thromboseprophylaxe erhalten.

Die Leitliniengruppe hat nach Sichtung, Wertung und Diskussion der Rechercheergebnisse sowie Würdigung der klinischen Relevanz der Thematik einvernehmlich für die Aufnahme einer neuen Empfehlung zum perioperativen Vorgehen bei Frauen unter hormoneller Therapie votiert.

15.2.2 Mammachirurgie

Für VTE-Prophylaxemaßnahmen in der Mammachirurgie gibt es wenig Literatur. Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalyse [744] von 6 Studien mit 2 470 Mammakarzinopatientinnen, von denen 60,9% (n=1 504) eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten hatten, findet keinen Unterschied in der VTE-Rate (0,26% vs 0,36%, p =0,88). Im Operationsgebiet waren Hämatome häufiger in der Patientinnengruppe mit VTE-Prophylaxe (6,85% vs 3,11%; p=0,001). Dies betraf auch revisionsbedürftige Hämatome (3,15% vs 0,83%; p=0,004). Patientinnen mit Mammakarzinomoperationen sollten bis zum Vorliegen von mehr Evidenz bei Vorliegen relevanter VTE-Risikofaktoren eine medikamentöse VTE-Prophylaxe für die Dauer des stationären Aufenthaltes erhalten. Die begleitende tumorspezifische Therapie muss berücksichtigt werden (z.B. Tamoxifen, Aromatasehemmer), vergleiche auch die Ausführungen in der AWMF-Leitlinie Mammakarzinom. Das Risiko einer VTE liegt im ersten Jahr nach der Operation eines Mammakarzinoms bei 0,59% [745]. Der Caprini Score (vgl. Kap 6) kann bei der Indikationsstellung zur medikamentösen VTE-prophylaxe auch bei Mammachirurgie hilfreich sein [746], [747].

Zur Dauer der medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe nach Mammachirurgie erlauben die vorliegenden Ergebnisse der klinischen Studien keine generell verbindliche Empfehlung. Sie ist abhängig vom zusätzlichen Vorhandensein dispositioneller VTE-Risikofaktoren, dem operativen Trauma und dem Grad der Mobilitäts einschränkung und sollte individuell bei Übergang in die ambulante Versorgung festgelegt werden.

Aufgrund des weitgehenden Fehlens qualitativ höherwertiger Evidenzen hat die Leitliniengruppe von der Neuformulierung einer spezifischen Empfehlung zur VTE-Prophylaxe bei Mammachirurgie Abstand genommen.

16 Pädiatrie und Neonatalogie

Es liegen keine ausreichenden Daten zur primären VTE-Prophylaxe bei Kindern und Neugeborenen vor. Eine VTE-Prophylaxe ist bei Kindern nur in Ausnahmefällen erforderlich.

16.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B↑	Bei Jugendlichen mit beginnenden Pubertätszeichen (ab Tanner II) sollten expositionelle und dispositionelle Risikofaktoren wie bei Erwachsenen bewertet werden.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Venöse Thromboembolien (VTE) im Kindesalter sind seltene Ereignisse und treten spontan hauptsächlich in der Neugeborenenperiode auf (5,1/100 000 Lebendgeburten/Jahr), mit einer weiteren Häufung zu Beginn der Pubertät. Symptomatische thromboembolische Ereignisse sind mit 0,07/10 000/Jahr für alle Kinder unter 18 Jahre und mit 5,3/10 000/Jahr bei im Krankenhaus behandelten Kindern beschrieben [748], [749], [750]. Ein im Rahmen der Aktualisierungsrecherche beurteilter systematischer Review mit Metaanalyse [751] wertet 105 Publikationen über 20 718 294 Kinder aus und ermittelte eine Krankenhaus-assoziierte VTE-Rate von 4,1 % (95% CI 2,9-5,2%) mit nicht-signifikanten Unterschieden für die einzelnen Weltregionen. Als VTE-Risikofaktoren wurden zentralvenöse Katheter, Alter > 10 Jahre, Operationen, Verletzungen, Infektionen, Adipositas, künstliche Beatmung, Bluttransfusionen, Krebserkrankung, Gerinnungsstörungen und Dauer des stationären Aufenthaltes identifiziert.

Die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe ist bei Kindern nur in Ausnahmefällen gegeben. Ein systematischer Review [752] von 10 Studien findet seltener VTE-Ereignisse bei medikamentöser VTE-Prophylaxe mit Heparinen bei Kindern auf der Intensivstation 7/23 (30 %) versus 13/24 (54 %), intensiv behandelten Kindern nach Trauma 0/21 (0%) versus 13/96 (14 %) und Kindern, die wegen akuter lymphatischer Leukämie (ALL) behandelt werden, 0/82 (0 %) versus 8/121 (7 %). Die Entscheidung für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe im Einzelfall, setzt neben der Beurteilung des expositionellen Risikos eine ausführliche Erhebung der Eigen- und Familienanamnese voraus; dabei sind vor allem Grunderkrankung, geplante diagnostische und therapeutische Interventionen und familiäre thromboembolische Ereignisse in jüngerem Lebensalter (spontane, nicht getriggerte VTE, eine bekannte schwere Thrombophilie in der Familienanamnese) bedeutsam.

Zu den speziellen Risikofaktoren bei Kindern gehören u.a. zugrunde liegende angeborene und erworbene und vorwiegend zyanotische Herzerkrankungen, die parenterale Langzeitanährung und Erkrankungen im Rahmen der Kinderonkologie.

Da bei Jugendlichen mit beginnenden Pubertätszeichen (ab Tanner II) die Risikoabschätzung wie bei Erwachsenen zu bewerten ist, beziehen sich die folgenden Empfehlungen auf Kinder (Pubertätsstadium < Tanner II).

Es liegen aktuell wenige randomisierte kontrollierte Studien zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Neugeborenen und Kindern vor (vgl. unten), daher können nur bedingt Empfehlungen ausgesprochen werden. Eine im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifizierte Metaanalyse [752] wertet 10 Studien mit insgesamt 976 Kindern aus. Je zwei der Studien betreffen Kinder auf der Intensivstation, 5 Studien das Vorgehen bei Frakturen bzw. Operationen und drei bei Kindern mit Systemerkrankungen. Die Autoren fanden eine verminderte VTE-Rate durch medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Kindern auf der Intensivstation mit zentralen Zugängen und künstlicher Beatmung (7/27 vs. 13/24) oder nach Trauma (0/21 vs. 13/96) sowie bei Kindern mit zentralem venösem Zugang, die mit Asparaginase und Kortikosteroiden bei akuter lymphatischer Leukämie behandelt wurden (0/82 vs. 8/121). Hinweise auf

ein erhöhtes Blutungsrisiko unter der medikamentösen VTE-Prophylaxe fanden die Autoren nicht. Ein individuell adaptiertes Vorgehen wird empfohlen. Bei Verdacht auf Vorliegen von Risikofaktoren für VTE /auffälliger Anamnese sollte Rücksprache mit einem pädiatrischen Hämostaseologen genommen werden. Falls eine medikamentöse VTE-Prophylaxe eingeleitet werden soll, sollten bevorzugt UFH oder NMH eingesetzt werden

Spezielle Patientenkollektive:

Kinderkardiologie: DOAK (off-label 11/2025) sind der bisherigen Standard-Thrombose-Prophylaxe mit NMH oder VKA bei kinderkardiologischen Patienten weder über- noch unterlegen. Ein systematischer Review mit Metaanalyse [753] wertet drei RCTs mit 816 Kindern mit Primärprophylaxe durch Apixaban oder Rivaroxaban aus und findet eine nicht signifikante Reduktion der VTE-Rate (OR 0,22; 95% CI 0,03-1,55) ohne vermehrte Blutungen oder unerwünschte Wirkungen. Z.T. werden bei diesen Kindern auch gewichtsbezogen therapeutische Dosierungen angewendet. [754], [755].

Kinderonkologie: Bei hämatologischen Neoplasien gibt es erste Hinweise darauf, dass der prophylaktische Einsatz von NMH im Vergleich zu UFH einen zusätzlichen VTE-protectiven Effekt aufweist. In einer randomisierten Studie [756] wurden 949 Kinder im Alter von 1 bis 18 Jahren, mit neu diagnostizierter akuter lymphatischer Leukämie in den BFM-adaptierten Behandlungsprotokollen für die Induktionstherapie randomisiert mit UFH, Enoxaparin oder Antithrombin III VTE-prophylaktisch behandelt. 8,0 % der Patienten unter UFH, 3,5 % unter Enoxaparin (p=0,01) und 1,9 % unter Antithrombinsubstitution (p<0,001) erlitten Thromboembolien. Dabei wurde die Enoxaparingabe von 33 %, die UFH- und Antithrombin-Gabe jeweils von 3 % der Patienten abgelehnt. Es fanden sich keine Unterschiede bei schweren Blutungen und beim rezidivfreien 5-Jahres-Überleben. Ein RCT [757] verglich Apixaban gegen keine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei 512 Kindern mit ALL. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 27 Tagen traten bei 12 % unter Apixaban und 18 % des Kontrollarmes VTE auf (RR 0,69; 95% CI 0,45-1,05; p=0,080). Es traten in beiden Gruppen je 2 schwere Blutungen auf (RR 1,0; 95% CI 0,14-7,01; p=1,0). Klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren unter Apixaban häufiger (RR 3,67; 95% CI 1,04-12,97, p=0,030). Ein systematischer Review mit Metaanalyse [758] von drei RCTs berichtet signifikant erniedrigte VTE-Risiken für die medikamentöse VTE-Prophylaxe – Apixaban, Edoxaban oder Antithrombinsubstitution – (OR 0,47; 95% CI 0,29-0,75; RR 0,52; 95% CI 0,33-0,83) ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen (OR 1,33; 95% CI 0,42-4,21; RR 1,32; 95% CI 0,43-4,07); dabei war die Heterogenität zwischen den Studien moderat.

16.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Bei Kindern und Jugendlichen mit Hormontherapie (Östrogene und/oder Testosteron, z.B. Hochwuchsttherapie) sollten expositionelle und dispositionelle Risikofaktoren wie bei Erwachsenen bewertet werden.		

16.3		Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025	Starker Konsens (100%)	
Empfehlungsgrad	A 	Kinder und Jugendliche mit früherer Thrombose sollen in VTE-Risikosituationen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.			
Level of Evidence	niedrig / sehr niedrig				

16.4		Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)	
EK		Kinder, bei deren Eltern oder Geschwistern eine venöse Thromboembolie im Rahmen eines gesicherten hereditären Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangel erlitten haben, sollen auf diesen Defekt getestet werden und falls dieser Defekt vorhanden ist, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe in Risikosituationen erhalten.			

16.5		Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)	
Empfehlungsgrad	B 	Die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Kindern sollte mit niedermolekularen Heparinen (NMH) oder unfractioniertem Heparin (UFH) erfolgen.			
Level of Evidence	niedrig / sehr niedrig				

Es liegen wenige randomisierte kontrollierte Studien zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Neugeborenen und Kindern vor (vgl. oben), daher können nur bedingt Empfehlungen ausgesprochen werden. Ein individuell adaptiertes Vorgehen wird empfohlen. Bei Verdacht auf Vorliegen von Risikofaktoren für VTE /auffälliger Anamnese sollte Rücksprache mit einem pädiatrischen Hämostaseologen genommen werden. Falls eine medikamentöse VTE-Prophylaxe eingeleitet werden soll, sollten bevorzugt UFH oder NMH eingesetzt werden [\[752\]](#).

Hinsichtlich des Beginns und der Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe gelten die gleichen Erwägungen wie für Erwachsene. Grundsätzlich sind die Besonderheiten der Entwicklung des hämostatischen Systems und der Pharmakokinetik im Kindesalter mit ggf. erforderlichen Dosisanpassungen zu beachten [\[759\]](#).

17 Urologie

Wie in den Kapiteln 5 bis 10 dieser Leitlinie dargelegt, wird auch für Patienten, die sich urologischen Eingriffen unterziehen, empfohlen, dass vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxe-Maßnahmen das VTE- und Blutungsrisiko evaluiert wird. Bei Patienten mit mittlerem oder hohem VTE-Risiko ist in der Regel die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen und diese bei elektiven Eingriffen postoperativ einzuleiten. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren, ggf. über den stationären Aufenthalt hinaus. Die zusätzliche Anwendung von physikalischen Maßnahmen ist in Betracht zu ziehen. Bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, stellen physikalische Maßnahmen, bevorzugt in Form der IPK, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe dar.

Urologische Eingriffe können bezüglich ihres VTE-Risikos in drei Gruppen eingeteilt werden: Die in der Literatur mitgeteilten Raten an symptomatischen VTE – mit und ohne VTE-Prophylaxe (vgl. Evidenztabellen 72 - 74 der LL-Version 3.0) – liegen je nach Eingriff bei onkologischen Operationen zwischen 2,6 und 15,7 %, und bei nicht-onkologischen Operationen zwischen 0,3 und 10,8 % [760]. Laparoskopische und transurethrale Eingriffe haben mit 0,2 bis 10,3 % i.d.R. niedrigere VTE-Raten als das korrespondierende offene Vorgehen [760]. Das Risiko bei transurethraler Resektion der Prostata bei Männern ohne zusätzliche VTE-Risikofaktoren (z.B. VTE-Anamnese) ist gering, beträgt aber in der Gesamtgruppe der Patienten etwa 3 % [761], [762].

Damit ist das VTE-Risiko bei Patienten mit urologischen Eingriffen ähnlich dem von entsprechenden viszeralchirurgischen, gefäßchirurgischen und gynäkologischen Operationen. Urologische Patienten mit offenen oder laparoskopischen Eingriffen sind älter, haben häufiger maligne Erkrankungen, länger dauernde Eingriffe in Steinschnittlage, ggf. mit Lymphknotendissektion, und dadurch bedingt eher ein höheres VTE-Risiko. Eine retrospektive multivariate Analyse von 207 861 Patienten mit und ohne medikamentöser VTE-Prophylaxe identifizierte Alter > 80 Jahre, BMI > 40 kg/m², Herzinsuffizienz, Steroidmedikation, Thrombozytose und Leukozytose als VTE-Risikofaktoren [465]. Eine umfangreiche retrospektive Auswertung [763] identifizierte anhand von 207 861 urologischen Malignomeingriffen mit 2 484 (1,2%) VTE folgende präoperative VTE-Risikofaktoren: Bluttransfusion (OR 2,29; 95% CI 1,64-3,18) geplante Zystektomie (OR 2,96; 95% CI 2,62-3,37), Alter ≥ 80 Jahre (OR 1,98; 95% CI 1,65-2,40), BMI ≥ 40 kg/m² (OR 1,82; 95% CI 1,43-2,24), Herzinsuffizienz (OR 1,75; 95% CI 1,15-2,66, Steroideinnahme (OR 1,55; 95% CI 1,26-1,94), Thrombozytose (OR 1,43; 95% CI 1,16-1,76) und Leukozytose (OR 1,41; 95% CI 1,11-1,54).

Eine retrospektive Auswertung von 6 241 Patienten nach Prostatektomie oder Nephrektomie berichtet eine Gesamt-VTE-Rate von 0,72 % [764]. Dabei erhielten 36 bzw. 50 % der Patienten, die nach retrospektiver Caprini-Score-Analyse eine medikamentöse VTE-Prophylaxe benötigt hätten, sie auch tatsächlich. Durch medikamentöse Prophylaxe nach Prostatektomie wurde das VTE-Risiko von 0,61 auf 0,07% reduziert, das Blutungsrisiko von 0,98 auf 2,3 % erhöht. Nach Nephrektomie reduzierte die medikamentöse VTE-Prophylaxe das Risiko von 1,7 auf 0,3%, ohne Zunahme des Blutungsrisikos. In Übereinstimmung damit, berichtete eine prospektive Datenauswertung bei 1,1 % von 522 Männern nach minimalinvasiver Prostatektomie symptomatische VTE ohne medikamentöse Prophylaxe [765]. Nach partiellen (n= 2 355) und kompletten (n= 5 213) Nephrektomien werden aus Dänemark unter medikamentöser Prophylaxe symptomatische VTE-Ereignisse bei 0,6 bzw. 1 % innerhalb von 4 Wochen berichtet; bei Nachverfolgung für 4 Monate verdoppeln sich diese Zahlen etwa (0,9 bzw. 2 %) [766].

Diese Daten begründen die VTE- und Blutungs-Risiken berücksichtigende medikamentöse VTE-Prophylaxe mit Heparinen, die durch physikalische Maßnahmen ergänzt werden kann. Für Fondaparinux liegen bei urologischen Eingriffen keine spezifischen Daten vor. Zwei aktuelle systematische Reviews mit Metaanalyse [767], [768] fassen die Ergebnisse für DOAK (in D dazu nicht zugelassen 11/2025) zusammen. Dabei finden sich nach Nierentransplantation [768] (n=959) für DOAK im Vergleich zu VKA weniger schwere Blutungen (RR 0,56; 95% CI 0,35-0,90; p = 0,02) und eine niedrigere Sterblichkeit (RR 0,49; 95% CI 0,33-0,74; p = 0,0006); VTE-Rate (RR 0,82; 95% CI 0,47-1.43; p = 0,48), Transplantatversagen (RR 0,43; 95% CI 0,14-1.27; p = 0,13) und Nierenfunktion (eGFR: Mittelwertdifferenz 3.72

ml/kg/1,73 m²; 95% CI -1,58-9,03; p = 0,17) waren nicht statistisch signifikant different. Nach radikaler Zystektomie [767] (n= 541) finden sich nicht-signifikant weniger VTE für DOAK im Vergleich zu NMH (OR 0,41; 95% CI 0,13-1,36; P = 0,15) und mehr Blutungen (OR 3,03; 95% CI 0,53-17,23; p = 0,21).

In dem systematischen Cochrane Review [356] konnten für die Gesamtgruppe der Patienten nach größeren Operationen im Abdomen- oder Beckenbereich (vgl. Kap. 12.4) - urologische Operationen einschließend - durch medikamentöse VTE-Prophylaxe für mindestens 14 Tage im Vergleich zu einer auf den stationären Aufenthalt beschränkten Prophylaxe die 90-Tage Ereignisraten für Gesamt-VTE signifikant von 13,2 auf 5,3 % und für symptomatische VTE nicht-signifikant von 1,0 auf 0,1 % reduziert werden, ohne signifikante Zunahme von Blutungen. Daher sollte für die dort eingeschlossenen Patientengruppen (Radikale Prostatektomie und Radikale Zystektomie) - in Übereinstimmung mit den Empfehlungen im Bereich der Tumorchirurgie im Abdominal- und Beckenbereich - eine über den stationären Aufenthalt hinausgehende Thromboseprophylaxe für ≥ 2 Wochen erfolgen.

Bei mittleren und großen urologischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich bei benignen Erkrankungen sollte in Analogie zu den Empfehlungen in Kap. 12.4) die Dauer der medikamentösen Prophylaxe zumindest bis zur Entlassung aus dem stationären Bereich betragen.

17.1 Evidenzbasierte Empfehlung modifiziert 2025 Starker Konsens (100%)	
Empfehlungsgrad 0 	Bei Lebendspender-Nephrektomie kann postoperativ eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit niedermolekularem Heparin, erfolgen.
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig	

Nach Lebend-Spendernephrektomie werden VTE-Raten von 0,3-1,4 trotz VTE-Prophylaxe berichtet. [760]. Ein kleiner alter RCT (n= 3x25) vergleicht die postoperativen VTE-Prophylaxe mit UFH oder NMH im Vergleich zu Placebo [769]. Dabei findet sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich VTE-Rate, Transfusionsbedarf, oder perirenaler Hämatome. Eine prospektive Untersuchung [770] von 130 Nierenpendenden mit Thrombophilie-Screening (5,4% positiv), regelmäßiger VTE-Ultraschall-Screening und routinemäßiger VTE-Prophylaxe mit NMH und MTPS berichtet drei nicht-symptomatische VTE mit konsekutiver VTE-Therapie innerhalb von drei Monaten postoperativ. In Analogie zur klinischen Praxis bei urologischen Patienten mit Nicht-Spender-Indikation-Nephrektomie, wird bei Lebendspendern meist eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, in aller Regel mit NMH, durchgeführt [771], [768].

Nach Reevaluation des RCT zur VTE-Prophylaxe nach Lebendspenden-Nephrektomie [769], der keinen Vorteil einer medikamentösen VTE-Prophylaxe belegt, und nach Wertung der verfügbaren Gesamtevidenz hat die Leitliniengruppe die vorbestehende starke Empfehlung für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe zu einer offenen Empfehlung abgewertet.

18 Interventionelle Medizin

Das Feld der Interventionen umfasst eine große Zahl unterschiedlicher Sonografie-, Computertomografie-, Magnetresonanztomografie-gestützter und angiografischer Verfahren an Neurocranium, Kopf-Hals-, Extremitäten und Körperstamm. Dabei handelt es sich sowohl um elektive als auch um notfallmäßige Prozeduren.

Im Bereich der chirurgischen Fächer liegen Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe für minimalinvasive oder arthroskopische Eingriffe vor (vgl. Kap 12, 16, 17), die in diesem Kapitel nicht thematisiert werden. Für andere Interventionen – insbesondere solche, bei denen nicht bereits eine therapeutische Antikoagulation vorbesteht oder anschließend fortgeführt wird – bestehen keine einheitlichen Leitlinien oder Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe. Das individuelle Vorgehen orientiert sich an Publikationen aus Angiologie / Kardiologie / Hämostaseologie und an der persönlichen Erfahrung des Interventionalisten. Dies spiegelt auch ein aktueller Survey [772] wider, an dem sich 244 Zentren beteiligten: Danach wird in 34 % während und 25 % nach elektrophysiologischen Rechtherzinterventionen eine prophylaktische Antithrombose mit ASS oder NMH durchgeführt; 13 % und 9 % der Zentren berichten interventionsassoziierte TVT bzw. LE.

Aufgrund des Fehlens einschlägiger Empfehlungen orientiert sich dieses Kapitel an der Standard Operation Procedure (SOP) der Cardiovascular and Interventional Society of Europe (CIRSE) [773]. Diese unterscheidet allerdings nicht zwischen arteriellen und venösen Thrombosen. Auch werden die wichtigen Bereiche der „nicht vaskulären“ Interventionen insbesondere im Bereich der Onkologie nicht berücksichtigt.

Allgemeine Empfehlungen:

Grundsätzlich sollte bei allen Patienten die Anamnese im Hinblick auf das Vorhandensein evtl. stattgehabter VTE, Einnahme von antithrombotisch aktiven Substanzen, Vorhandensein von hämostaseologischen oder anderen Erkrankungen, die eine VTE oder Blutungskomplikation begünstigen können, erhoben werden. Bei Patienten mit vorbestehender antithrombotischer Therapie und bestätigter Interventionsindikation ist die Absenkung des Antikoagulationsniveaus oder das Pausieren der antithrombotischen Medikation zu prüfen. Eine VTE-Prophylaxe ist hier in aller Regel nicht indiziert. Patienten mit einer VTE-Vorgeschichte, vornehmlich während der letzten Monate, sollten präinterventionell hämostaseologisch beurteilt werden.

Bei leerer VTE-Anamnese und interventionsassoziiertem VTE-Risiko sollte keine präinterventionelle medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen. Je nach Art der durchgeführten Intervention kann postinterventionell eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, bevorzugt mit Heparinen, verabreicht werden. Werden vaskuläre Implantate wie Stents verwendet, wird meist die interventionsbegleitende therapeutische Antithrombose als Antikoagulation zusammen mit doppelter Plättchenfunktionshemmung für die nächsten Wochen, ggf. länger, zur Vermeidung eines Stentverschlusses angewendet. Falls keine therapeutische Antikoagulation erfolgt, kann eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, z.B. mit NMH, für die Dauer des stationären Aufenthaltes erfolgen.

Bei Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. TIPS, intraparenchymale Tumorablationen) sollte die Indikation zur postinterventionellen medikamentösen VTE-Prophylaxe als Einzelfallentscheidung unter Berücksichtigung von patientenspezifischen VTE- und Blutungsrisiken, des Interventionsverlaufes sowie der Leber- und Nierenfunktion erfolgen.

Zusammenfassend finden sich keine evidenzbegründenden Studien, sodass die Leitliniengruppe keine Empfehlungen zu Indikation oder Art einer VTE-Prophylaxe formulieren konnte. Die Entscheidung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe liegt unverändert im Ermessen des Interventionalisten. Es sollten alle Möglichkeiten zur Erfassung der gegenwärtigen Praxis durch Surveys, retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien genutzt werden, um zukünftig auf einer fundierteren Datenbasis gemeinsam und interdisziplinär über die sich ergebenden Notwendigkeiten zu entscheiden.

19 Besonderheiten der VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin

Die Entscheidung für oder gegen eine VTE-Prophylaxe in der ambulanten Medizin erfolgt unter den spezifischen Gegebenheiten des primärmedizinischen Settings: Die Betroffenen sind meist mobiler und häufig auch weniger krank als Patienten in der Klinik. Vor der Indikationsstellung zu VTE-Prophylaxe-Maßnahmen wird empfohlen die VTE- und Blutungsrisiken zu evaluieren. Bei Patienten, die ein mittleres oder hohes VTE-Risiko besitzen, ist in der Regel auch im ambulanten Bereich die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe zu stellen. Die Dauer einer medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren. Die Anwendung von physikalischen VTE-Prophylaxe-Maßnahmen ist insbesondere bei Kontraindikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe, wie z.B. deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, eine wirksame Form der VTE-Prophylaxe (vgl. Kap. 5-10).

Es gibt insbesondere vier Szenarien, die in der ambulanten Situation berücksichtigt werden sollten:

- Patienten, die nach großer orthopädischer oder Tumor-Operation aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen werden
- Patienten bei denen aufgrund einer neu aufgetretenen Erkrankung im ambulanten Bereich Nutzen und Risiken einer medikamentösen Thromboseprophylaxe abzuwägen sind
- Patienten mit dauerhaft reduzierter Mobilität ohne akute Erkrankung
- Vorübergehende Immobilisierung ansonsten gesunder Menschen

Bei klinischem Verdacht auf eine Thromboembolie unter einer VTE-Prophylaxe mit Heparinen im ambulanten Bereich soll eine HIT als Ursache in Betracht gezogen werden und eine Bestimmung der Thrombozytenzahl sowie ein Abgleich mit dem zuletzt erhobenen Wert erfolgen (vgl. Kap. 9.3).

19.1 Patienten, die aus dem Krankenhaus in die ambulante Betreuung entlassen werden

19.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Nach Entlassung von Patienten aus dem Krankenhaus sollen die Indikation und die Dauer einer Fortführung der im Krankenhaus begonnenen medikamentösen VTE-Prophylaxe unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation geprüft werden.		

Beim Übertritt von antikoagulierten/antithrombotisch behandelten Betroffenen aus dem stationären in den ambulanten Betreuungsbereich und vice versa sollen den Betroffenen schriftliche Unterlagen für den nachfolgenden Bereich mitgegeben werden, aus denen sich Indikation, Art und Dosierung der antithrombotischen Therapie sowie gegebenenfalls letzte spezifische Laborwerte entnehmen lassen (vgl. Kap. 10).

Wird ein Patient aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen, ist zu entscheiden, ob eine im Krankenhaus begonnene Prophylaxe fortgesetzt wird. Dabei sind im hausärztlichen Beratungsgespräch die Empfehlung des Krankenhauses und die individuelle Risikosituation zu berücksichtigen.

Die Leitliniengruppe bestätigte die vorbestehende Empfehlung der LL-Version 3.0.

15.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↑	Nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperation sowie nach Operation hüftgelenksnaher Oberschenkelfrakturen sollte eine stationär begonnene medikamentöse VTE-Prophylaxe ambulant fortgeführt werden (Hüft-TEP / -Fraktur bis zu 35 Tagen; Knie-TEP bis zu 14 Tage).		
Level of Evidence moderat			

Besonders häufig stellt sich die Frage einer poststationären prolongierten medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patienten nach orthopädisch- / unfallchirurgischen Eingriffen am Hüft- oder Kniegelenk (vgl. Kap. 12). Regelhaft erfolgt in Deutschland für diese Patienten eine poststationäre Betreuung in einer stationären oder ambulanten Reha-Einrichtung. Zur Frage der prolongierten medikamentösen VTE-Prophylaxe bei dieser Patientengruppe befasst sich ein ausführlicher Cochrane-Review [416] der insgesamt 16 Studien mit 24 930 Probanden auswertet. Bei kombinierter Betrachtung von Hüft-, Kniegelenkersatzoperationen oder Hüftfraktur werden nicht-signifikante Unterschiede im Vergleich einer Heparin-Prophylaxe über 7-14 Tage oder prolongierter Heparin-Applikation (bis 35 Tage nach der OP) hinsichtlich symptomatischer VTE-Ereignisse ($n= 1\,061$ vs $1\,261$; OR 0,59; 95% CI 0,35-1,01), symptomatische TVT (OR 0,73; 95 %KC 0,39-1,38), symptomatische LE (OR 0,61; 95 %CI 0,16-2,33) und schwerer Blutungen (OR 0,59; 95 %CI 0,14-2,46) bei signifikant vermehrten leichten Blutungen bei prolongierter Prophylaxe (OR 2,01, 95% CI 1,43-2,81) berichtet. Eine prolongierte VTE-Prophylaxe mit einem DOAK (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) nach großer Gelenkoperation senkte das Risiko symptomatischer VTE ($n= 8\,581$ vs $7\,396$; OR 0,20; 95 % CI 0,06-0,68) und symptomatischer TVT (OR 0,18; 95 %CI 0,04-0,81). Unter prolongierter DOAK-VTE-Prophylaxe ergaben sich gegenüber der Prophylaxedauer von 7-14 Tagen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf LE (OR 0,25; 95% CI 0,03-2,25) sowie für schwere und nicht schwere Blutungen. Der Vergleich einer prolongierten VTE-Prophylaxe mit DOAK vs. Heparinen ergab keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf symptomatische VTE, symptomatische TBVT, symptomatische LE, schwere und nicht schwere Blutungen. Die Auswertung bezüglich der in den Studien verwendeten primären Studienendpunkte (symptomatische und asymptomatische VTE) ergab eine signifikant niedrigere VTE-Rate für die prolongierte Prophylaxe mit Heparinen ($n= 1\,374$ vs $1\,179$; OR 0,38; 95% CI 0,16-0,9) basierend auf den Ergebnissen nach Hüft-TEP (OR 0,37; 95% CI 0,25-0,56) und DOAK ($n= 864$ vs 869 ; OR 0,19; 95% CI 0,11-0,33). Im Vergleich zu Heparin ergab sich hinsichtlich der Gesamt-VTE-Rate ein Vorteil für DOAK ($n= 6\,838$ vs $5\,609$; OR 0,53; 95% CI 0,29-0,97).

Ein multizentrischer RCT [150] untersuchte bei 3 424 Patienten nach Hüft- und Kniegelenkersatz eine postoperative VTE-Prophylaxe, die bis zum 5. postoperativen Tag mit Rivaroxaban durchgeführt wurde; anschließend wurden die Betroffenen randomisiert mit Rivaroxaban oder ASS (81 mg tgl.) über 9 Tage nach Kniegelenkersatz und über 30 Tage nach Hüftgelenkersatz weiter behandelt und alle symptomatischen VTE-Ereignisse und Blutungen im 90-Tages-Follow-Up erfasst. Symptomatische VTE traten in 0,70 % im Rivaroxaban-Arm und in 0,64 % im ASS-Arm auf ($p< 0,001$ für Nichtunterlegenheit und $p=0,84$ für Überlegenheit). Schwere Blutungen wurden in 0,29 % der Fälle im Rivaroxaban-Arm und 0,47 % im ASS-Arm verzeichnet ($p=0,42$); klinisch relevante Blutungen traten in 0,99 % bzw. 1,29 % der Fälle auf ($p=0,43$). Aufgrund dieser und anderer Studiendaten (vgl. Kap 12) kann nach Hüft- oder Kniegelenkersatz auch eine Fortführung der Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem ASS erwogen werden. Allerdings ist die Evidenz mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Die Leitliniengruppe bestätigte, basierend auch auf der Evidenz der Aktualisierungsrecherche, die vorbestehende Empfehlung der LL-Version 3.0.

Auch bei Betroffenen, die nach größeren Tumor-Operationen im Bauch- und/oder Beckenbereich (vgl. Kap. 12) aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen werden, wird die stationär

begonnene prolongierte Fortführung der medikamentösen VTE-Prophylaxe regelhaft ambulant fortzuführen sein.

19.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad 0 ↔	Nach einem akuten Schlaganfall kann bei persistierender Mobilitäts einschränkung oder Vorliegen weiterer VTE-Risikofaktoren nach Entlassung aus dem Krankenhaus eine Fortführung der medikamentösen VTE-Prophylaxe über 4-5 Wochen erfolgen.		
Level of Evidence moderat			

Eine weitere klinisch relevante Gruppe sind Betroffene, die nach einem Schlaganfall (vgl. Kap. 13) aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen werden. In einem systematischen Review mit Metaanalyse der Aktualisierungsrecherche [647] wurden 4 330 Datensätze aus vier RCTs von Betroffenen mit akutem ischämischen Hirninfarkt ausgewertet. Darin wurde eine prolongierte VTE-Prophylaxe mit Rivaroxaban (n=1 549), Betrixaban (n=405) oder Enoxaparin (n=198) über eine Dauer von 4-5 Wochen mit einer VTE-Prophylaxe mit Enoxaparin (n=2 178) über 6-14 Tage verglichen. Numerisch traten weniger VTE-Ereignisse unter prolongierter Prophylaxe auf (OR 0,67; 95 %-KI 0,43-1,04), wobei auch asymptomatische VTE-Ereignisse gewertet wurden. Das Risiko für schwere Blutungen wurde nicht erhöht (OR 1,10; 95 %-KI 0,31-3,95). Die VTE-Risikofaktoren für dieses Patientenkollektiv deckten sich weitgehend mit den bekannten, generellen VTE-Risikofaktoren (anamnestische VTE, Tumorleiden, Mobilitäts einschränkung), aber beinhaltete auch weitere Faktoren wie Größe des Ischämiebereiches, Dehydratation, erhöhtes D-Dimer, erhöhtes C-reaktives Protein und andere [774].

Die Leitliniengruppe hat sich aufgrund der Ergebnisse der Aktualisierungsrecherche einvernehmlich zur Neuformulierung einer offenen Empfehlung für eine prolongierte VTE-Prophylaxe nach akutem ischämischen Schlaganfall entschlossen.

19.2 Situationen, in denen aufgrund einer neu aufgetretenen Erkrankung im ambulanten Bereich Nutzen und Risiken einer medikamentösen Thromboseprophylaxe abzuwägen sind

19.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad A ↑↑	Bei der Indikationsstellung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patienten mit akuter Erkrankung im ambulanten Bereich sollen die VTE- und Blutungsrisiken Berücksichtigung finden. (Tabelle 23 listet wesentliche Kriterien auf).		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Studien zu VTE- und Blutungsrisiken sowie VTE-Prophylaxe von ambulant betreuten Erkrankten mit Ausnahme von Malignompatienten (vgl. Kap 13.2) und Patienten nach Verletzungen im Bereich der unteren Extremität (vgl. Kap 12.6 und unten) wurden auch in der Aktualisierungsrecherche nicht

identifiziert. Internationale Leitlinien [775] verweisen auf die Empfehlungen im konservativen stationären Bereich.

Die Leitliniengruppe betrachtete die Thematik der primären VTE-Prophylaxe im ambulanten Bereich einvernehmlich als relevant, sodass einvernehmlich in Übertragung der Evidenzen aus den stationären Bereichen eine Neuformulierung einer starken Empfehlung für die Abschätzung der VTE- und Blutungsrisiken speziell auch im ambulanten Bereich erfolgte.

Tabelle 2424: Argumente für und gegen eine medikamentöse (med.) VTE-Prophylaxe

Argumente für eine med. VTE-Prophylaxe	Argumente gegen eine med. VTE-Prophylaxe
Bekannte Thrombophilie	Dauerbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmer
Familiäre Thromboseanamnese	Thrombozytopenie
Nikotinabusus	Vermehrte Blutungsneigung
Hormonelle Kontrazeption mit östrogen-haltiger Pille – insbesondere mit Desogestrel, Cyproteronacetat oder Drosipronen als Gestagen-Anteil	Frische gastroduodenale Ulcuserkrankung
Aktive Krebserkrankung	Intrakranielle /-zerebrale Blutung
Thrombozytose und/oder Polycythemia vera	Unkontrollierte Hypertonie
Herzinsuffizienz	Betroffenenalter
Adipositas permagna	Bereits für 6 Wochen medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt
Hormontherapie im Klimakterium	Patient voll mobil und ohne weitere Begleiterkrankungen
Bettlägerigkeit und/oder dauerhafte Immobilsierung eines Beines	Betroffenenpräferenz
Evidenz für Nutzen im ambulanten Bereich	
Betroffenenalter	
Betroffenenpräferenz	

19.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (97%)
Empfehlungsgrad B ↑	Bei Patienten mit akuter Erkrankung im ambulanten Bereich, erhöhtem VTE-Risiko und zugleich geringem Blutungsrisiko, sollte nach adäquater Risikostratifizierung eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Ergibt sich bei der Evaluation des VTE-Risikos bei ambulanten Patienten ein mittleres oder hohes VTE-Risiko (vgl. Kap. 5), so ist unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos meist die Indikation für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe (vgl. Kap. 6) gegeben.

Die Leitliniengruppe betrachtete die Thematik der primären VTE-Prophylaxe im ambulanten Bereich als relevant, sodass in Kenntnis der sehr limitierten, weitgehend auf Übertragung aus den Bereichen

der stationären und poststationären VTE-Prophylaxe auf ambulant akut Erkrankte beruhenden Evidenz eine Empfehlung für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe neu formuliert wurde.

19.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↓	Bei Patienten mit Immobilisation im Unterschenkelbereich sollte bei einem Punktewert < 7 im TRiP (cast) Score keine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen.		
Level of Evidence moderat			

Im ambulanten Bereich treten Erkrankungen oder Konstellationen auf, die mit einer erhöhten TVTE-Rate verknüpft sein können. In folgenden Situationen ist ein Nutzen einer generellen medikamentösen Thromboseprophylaxe nicht gesichert:

- Knie-Arthroskopien, operative Eingriffe unterhalb des Kniegelenks und Gips-Immobilisierung des Unterschenkels (vergl. Kap. 12.9)
- Akut internistisch kranke Patienten (vgl. Kap. 13.1)
- Ambulant behandelte Krebserkrankungen (vgl. Kap. 13.2)
- Schwangere und Wöchnerinnen (vgl. Kap. 15.1)
- Infektion mit SARS-CoV-2 (vgl. AWMF-LL Covid-19)
- Ambulante Varizen-Operation (vgl. Kap. 12.3)

Zur Abschätzung des VTE-Risikos bei Malignompatienten, insbesondere solchen unter Chemotherapie im ambulanten Setting können RAMs, wie der Khorana-Score (vgl. Tab. 18; Kapitel 13.2) Hilfestellung geben.

Speziell für Betroffene mit Immobilisierung des Unterschenkels wurde ein Score etabliert [776] (Tabelle 25, vgl. auch Kap. 12) und in seiner Anwendung bei 1 435 Patienten mit einem Cast für durchschnittlich 5 Wochen validiert. Es zeigte sich eine gute Diskriminierung (ROC 0,74) und Übereinstimmung der mithilfe des Scores vorhergesagten und der beobachteten VTE-Raten. Bei Verwendung des 7-Punkte-Grenzwertes ergaben sich für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert 76,1 %, 51,2 %, 2,5 % bzw. 99,2 %. In der Niedrigrisikogruppe (Score < 7; n= 728; mittleres VTE-Risiko 0,8 %) fanden sich bei 0,4% der mit NMH behandelten und 1,1 % der Patienten ohne NMH symptomatische VTE (RR 0,30 95% CI 0,03-2,60). Demnach kann bei einem Score < 7 Punkte auf eine prophylaktische Antikoagulation verzichtet werden. Bei der Hochrisikogruppe (Score ≥ 7; n= 707; mittleres VTE-Risiko 2,5%) war die VTE-Rate 2,4 % mit NMH und 2,5% ohne NMH (RR 0,96; 95% CI 0,37-2,51), hinweisend auf eine unzureichende Dosierung oder Dauer der durchgeführten NMH-Prophylaxe, insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit einem TRiP-(cast)-Score von ≥ 10 [776].

Die Leitliniengruppe betrachtete Patienten mit Trauma der unteren Extremität und Versorgung im ambulanten Bereich als relevant und die Evidenz des in der Aktualisierungsrecherche identifizierten Evaluationsinstrumentes zur Indikationsstellung einer primären VTE-Prophylaxe im ambulanten Bereich als hilfreich, sodass eine Empfehlung neu formuliert und in die Leitlinie aufgenommen wurde.

Tabelle 2525: TRiP (cast)-Score für Betroffene mit Immobilisierung aufgrund eines Unterschenkeltraumas

Item	Punktzahl
Trauma	
Hochrisiko-Trauma (Schienbein- oder Wadenbeinfraktur), Tibiakopfbruch, Achillessehnenriss	3
Mittleres Trauma (z. B. bi- oder trimalleolare Fraktur, Patellafraktur)	2
Niedrig-Risiko-Trauma (unimalleolare Fraktur, Patellaluxation, Muskelverletzung)	1
Immobilisierung	
Oberschenkel	3
Unterschenkel	2
Fuß ohne Knöcheleinschluss, Cast ohne Fußstütze	1
Cast mit Fußstütze	0
Patientenalter	
< 35 Jahre	0
35 – < 55 Jahre	1
55 – < 75 Jahre	2
Mann	1
BMI	
>25, \leq 35 kg/m ²	1
>35 kg/m ²	2
VTE bei Familienangehörigem 1. Grades	2
Anamnestische VTE, bekannte schwere Thrombophilie	4
Orale Kontrazeptiva, menopausale Hormontherapie	4
Krebsdiagnose (< 5 Jahre)	3
Schwangerschaft oder Wochenbett	3
Anderweitige Mobilitätseinschränkung	2
Krankenhausaufenthalt, Bettlägrigkeit, Beinparese, Flug > 6 h	
Operation innerhalb der letzten 3 Monate	2
Komorbidität	1
Herzinsuffizienz, Rheumatische Arthritis, chronische Niereninsuffizienz, COPD, Chronisch entzündliche Darmerkrankung	
Chronische venöse Insuffizienz (Varizen)	1
< 7 P: niedriges; 7-10 P mittleres; > 10 P hohes VTE-Risiko	

19.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↓	Ambulant betreute Betroffene mit akutem Schlaganfall und eingeschränkter Mobilität sollten als VTE-Prophylaxe keine medizinischen Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe erhalten.		
Level of Evidence moderat			

19.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
Empfehlungsgrad B ↓	Nach Varizen-Operation sollte eine Kompressionstherapie als VTE-Prophylaxe nicht über eine Dauer von einer Woche hinaus erfolgen.		
Level of Evidence niedrig / sehr niedrig			

Die Leitliniengruppe betrachtete Patienten mit akutem Schlaganfall oder nach Varizenoperation, die im ambulanten Bereich versorgt werden, als relevant, sodass die Entscheidung zur Aufnahme von diesen zwei neuen Empfehlungen – analog und basierend auf den Evidenzen in den Kapiteln 12.3.3 und 13.2 einvernehmlich beschlossen wurde.

19.3 Vorübergehende Einschränkung der Mobilität nicht erkrankter Personen

19.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Reisenden auf langen Reisen soll zu allgemeinen Basismaßnahmen der VTE-Prophylaxe geraten werden: ausreichende Flüssigkeitszufuhr, einfache Übungen zur Aktivierung der Muskelpumpe wie Fußwippen sowie Vermeidung von Alkoholkonsum und von zu enger Kleidung während der Reise.		

Lange dauernde Flug- oder Busreisen bergen ein leicht erhöhtes, nicht sicher quantifizierbares VTE-Risiko [777]. Sie erfordern aber i.d.R. keine speziellen Prophylaxemaßnahmen. Es ist jedoch sinnvoll, allen Reisenden zu allgemeinen Basismaßnahmen zu raten (Kap. 2.3.1).

In Anbetracht der häufigen Patientenanfragen im Praxisalltag hat sich die Leitliniengruppe einvernehmlich entschlossen, diese Thematik mit einer Empfehlung in dieser Leitlinienversion zu berücksichtigen.

19.4 Dauerhafte Einschränkung der Mobilität ohne akute Erkrankung

Eine dauerhafte Mobilitätseinschränkung ohne eine zusätzliche akute Erkrankung ist keine Indikation für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe. Personen, die dauerhaft eingeschränkt mobil oder dauerhaft bettlägerig sind oder eines Rollstuhls bedürfen und die zu Hause oder im Heim gepflegt werden, bedürfen keiner über die allgemeinen Basismaßnahmen hinausgehenden Prophylaxe, solange nicht eine akute und über mehrere Tage anhaltende Erkrankung hinzutritt oder eine vorbestehende Indikation für eine prolongierte VTE-Prophylaxe besteht.

Zusätzliche expositionelle und dispositionelle VTE-Risikofaktoren (vgl. auch Tab. 8, 9 und 24), wie z. B. hohes Lebensalter, frühere VTE, aktive Krebserkrankung, chronische venöse Erkrankung oder starkes Übergewicht, können in Einzelfällen zu einer abweichenden Einschätzung mit dem Rat zu zusätzlichen speziellen Prophylaxemaßnahmen wie z. B. Tragen von MTPS (Unterschenkel-Kompressionsstrümpfe), jedoch nur in Ausnahmefällen zur Empfehlung einer medikamentösen Thromboseprophylaxe führen.

20 Aufklärung des Patienten zur VTE-Prophylaxe

Die Aufklärung der Patienten über Nutzen, Risiko und Alternativen einer VTE-Prophylaxe ist eine gesetzliche Vorgabe, auch wenn deren medizinisch/organisatorische Umsetzung in der Praxis aufwendig und schwierig erscheint.

So ist es notwendig, dass der Patient vor dem Beginn einer VTE-Prophylaxe durch einen Arzt über relevante Therapierisiken der vorgesehenen Maßnahme (z.B. Hautnebenwirkungen physikalischer Maßnahmen; Erhöhung des Blutungsrisikos durch Medikamente; HIT-Risiko von Heparinen) aufzuklären ist. Dabei genügt es nicht, bezüglich medikamentöser Therapierisiken nur auf den Beipackzettel oder ein Aufklärungsformblatt zu verweisen. Unverzichtbare Voraussetzung einer wirksamen Aufklärung ist vielmehr das Aufklärungsgespräch. Dessen wesentliche Inhalte und die Einwilligung des Patienten sind schriftlich zu dokumentieren. Der Fall, dass die Prophylaxe vom Patienten verweigert oder ärztlicherseits bewusst darauf verzichtet wird, sollte ebenfalls schriftlich fixiert werden. Der personelle und organisatorische Aufwand einer Eingriffs- und/oder Risikoauflärung ist hoch. So muss der Arzt den Patienten über das konkrete eingriffsbedingte und patienteneigene (dispositionelle) Thromboserisiko, über Art und Umfang der VTE-Prophylaxe, deren Vor- und Nachteile, Risiken und Nebenwirkungen und mögliche Alternativen aufklären. Diese ärztliche Aufgabe kann nicht auf das Pflegepersonal delegiert werden. Eine praktische Erleichterung bieten schriftliche Aufklärungsbögen, auch wenn sie das Arzt-Patient-Gespräch nicht ersetzen können.

Eine weitere Erleichterung stellt aus forensischer Sicht die indizielle Beweislast des regelmäßigen Aufklärungsverhaltens dar. Ist die Aufklärung über die VTE-Prophylaxe im Rahmen einer Dienstanweisung, eines klinischen Behandlungspfades o.ä. vorgeschrieben und wird sie in dieser Weise durchgehend im Gespräch mit den Patienten praktiziert, sollte diese routinemäßige Übung im Krankenblatt durch Kürzel (Ankreuzung) vermerkt werden. Denn daraus lässt sich, wenn keine gegenteiligen Anhaltspunkte bestehen, der Schluss ziehen, dass auch im konkreten Fall dieser Übung verfahren worden ist.

Da sich die gesetzlichen Vorgaben im Vergleich zur LL-Version 3.0 nicht geändert haben und im Rahmen der Aktualisierungsrecherche keine Publikationen zu diesem Thema fanden, hat die Leitliniengruppe nach Prüfung und Diskussion die vorbestehenden Empfehlungen übernommen und einvernehmlich konsentiert.

20.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Die bei einem Patienten getroffene Abschätzung von VTE- und Blutungsrisiko und die sich daraus ergebenden Maßnahmen der VTE-Prophylaxe sollen bezüglich Nutzen, Risiko und Alternativen mit dem Patienten im Rahmen eines Aufklärungsgespräches besprochen werden.		

20.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Das Aufklärungsgespräch kann formfrei geführt werden.		

20.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Das Aufklärungsgespräch soll in seinen wesentlichen Inhalten schriftlich dokumentiert werden.		

20.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025	Starker Konsens (100%)
EK	Die etwaige Verweigerung des Patienteneinverständnisses und/oder den ärztlichen Verzicht auf eine VTE-Prophylaxe sollte der Arzt in die Patientenakte aufnehmen.		

Ein separates rechtliches Problem ist der Einsatz von Medikamenten in der VTE-Prophylaxe, die dafür nicht zugelassen sind. Nach dem Arzneimittelgesetz sind Medikamente nur für bestimmte Indikationen zugelassen. Dies kann auch bestimmte Patientengruppen, die Dosierung oder die Anwendungsdauer betreffen. Wenn diese Zulassung fehlt, darf der Arzt dennoch auf eigene Verantwortung das Medikament im Rahmen seiner ärztlichen Therapiefreiheit einsetzen, muss dies allerdings medizinisch rechtfertigen können, z.B. auf Basis von gültigen Leitlinien, Empfehlungen oder von anerkannter wissenschaftlicher Literatur. Bei einem zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln spricht man von Off-Label-Use. Dabei müssen spezifische Kriterien Berücksichtigung finden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Profil
- fehlende zugelassene Alternativen

Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend zulässig, wenn der Arzt belegen kann, dass der Einsatz eines Medikamentes zur VTE-Prophylaxe außerhalb der Zulassung medizinisch im individuellen Fall gerechtfertigt ist. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Weiterhin besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

21 Qualitätsindikatoren

Ziel der Leitlinie ist es, eine möglichst effektive Behandlung (VTE-Prophylaxe) zu empfehlen. Dazu gehören in erster Linie die

- Vermeidung thromboembolischer Ereignisse/Komplikationen
- Vermeidung von unerwünschten Effekten prophylaktischer Maßnahmen
 - Blutungen als Folge der Anwendung von Antithrombotika
 - Medikamentenspezifische Nebenwirkungen (z.B. HIT, Medikamenteninteraktionen)
 - und anderes

Die Ergebnisqualität der VTE-Prophylaxe kann nur über die Erfassung und Dokumentation der Rate thromboembolischer Ereignisse und der Rate unerwünschter Therapieeffekte abgebildet werden.

Pathophysiologisch entwickeln sich VTE zunächst in den tiefen Venen (TVT) bevorzugt in den Beinvenen (TBVT) zunächst asymptomatisch, um sich im Weiteren wieder zurückzubilden oder symptomatisch zu werden. Asymptomatische TVT können asymptomatische, symptomatische oder fatale Lungenembolien (LE) auslösen, wobei das symptomatische LE-Risiko bei proximalen TBVT höher als bei distalen ist. Der Anteil von asymptomatischen TVT, die zu symptomatischen VTE fortschreiten, hängt von expositionellen und dispositionellen Faktoren ab.

Die Kategorisierung des VTE-Risikos im klinischen Alltag orientiert sich vorwiegend an der Inzidenz von klinisch manifesten und diagnostisch gesicherten, d.h. symptomatischen VTE, die spontan oder im Zusammenhang mit einem auslösenden Ereignis (expositionelles Risiko) auftreten, wobei eine Ursachen-Wirkung-Relation bis zu 90 Tage nach Exposition als gegeben akzeptiert wird. Zusätzlich wird das individuelle VTE-Risiko von dispositionellen Gegebenheiten wie hereditärer oder erworberner Thrombophilie, (z.B. Faktor V-Leiden-Mutation, Krebserkrankung) verändert, wobei diese VTE-Risikoerhöhung so lange fortbesteht, wie die entsprechende Disposition.

Der Nachweis der Wirksamkeit spezifischer VTE-Prophylaxemaßnahmen erfolgt in klinischen, optimalerweise prospektiv randomisierten Studien. Für viele Jahrzehnte wurden sowohl für placebokontrollierte als auch für vergleichende Studien verschiedener VTE-Prophylaxemaßnahmen symptomatische zusammen mit asymptomatischen, d.h. durch Screeningmethoden nachgewiesene VTE als Studienendpunkte und zur statistischen Planung der Studiengröße verwendet. Patienten mit asymptomatischen VTE wurden nach Diagnose antithrombotisch behandelt, sodass der mögliche Progress zur symptomatischen VTE weitestgehend limitiert wurde. Auch liegt die Nachbeobachtungszeit der klinischen (Zulassungs-)Studien meist deutlich unter den o.g. 90 Tagen.

Die – nachträgliche – Auswertung dieser Studien ausschließlich anhand der Rate symptomatischer VTE-Ereignisse in den verschiedenen Studienarmen widerspiegelt die tatsächliche Wirksamkeit von VTE-Prophylaxemaßnahmen nicht wirklichkeitsnah, weil durch die Antikoagulationsbehandlung asymptomatischer VTE deren mögliches Fortscheinen zur symptomatischen VTE weitestgehend verhindert und damit die Rate klinisch-symptomatischer Ereignisse reduziert wurde.

Dies berücksichtigend ist die Wirksamkeit von VTE-Prophylaxemaßnahmen unterschiedlich zu bewerten. Der Nachweis der VTE-Prophylaxe-Wirksamkeit anhand der Gesamtheit von asymptomatischen und symptomatischen Ereignissen als Surrogatparameter für symptomatische venöse Thromboembolien ist Basis bei der Zulassung von Antithrombotika zur VTE-Prophylaxe und Grundlage der Bewertung der Wirksamkeit einzelner antithrombotischer Substanzen. Eine wirklichkeitsnahe Studienplanung und -durchführung, basierend auf ausschließlich symptomatischen VTE-Endpunkten, würde die klinische Wirklichkeit optimaler widerspiegeln, wäre aber für die Studienteilnehmenden mit einem erhöhten Risiko symptomatischer – unter Umständen bedrohlicher oder Folgeschäden-auslösender – VTE-Ereignisse verbunden.

Für den stationären Versorgungsbereich wird die Erfassung der Rate postoperativer oder stationär erworberner LE und TVT international unter dem Aspekt der Patientensicherheit und Qualitätskontrolle empfohlen (OECD Health Care Quality Indicators Project). Zu berücksichtigen ist, dass der Rückgriff auf Routinedaten zu einer Unterschätzung der Zahl tatsächlich eingetretener thromboembolischer

Komplikationen führen kann, da in der Regel nur symptomatische Ereignisse über einen kurzen Beobachtungszeitraum erfasst werden, während die VTE-Gefährdung zumindest über die ersten vier Wochen nach operativen Eingriffen – mit abnehmender Häufigkeit – fortbesteht [206]. Es besteht jedoch eine enge Korrelation zwischen den Raten asymptomatischer distaler und proximaler TVT, symptomatischer TVT, symptomatischer LE und tödlicher LE [61], [778]. Allerdings ist diese Korrelation für jedes VTE-Risikokollektiv vermutlich unterschiedlich ausgeprägt [62]. Andererseits liegt keine ausreichende Evidenz vor, die ein routinemäßiges Screening asymptomatischer Patienten – außerhalb von Höchstriksituationen – rechtfertigen würde.

Hinsichtlich der Erfassung der Rate unerwünschter Therapieeffekte ist zu berücksichtigen, dass die im Rahmen der Aktualisierungsrecherche für diese Leitlinie identifizierten Quellen unerwünschte Effekte nicht einheitlich definieren. Die Dokumentation sollte daher spezifische Angaben enthalten, die eine Identifikation klinisch relevanter Ereignisse erlauben (z.B. therapiebedürftige Blutungskomplikationen unter medikamentöser VTE-Prophylaxe, laboranalytisch bestätigte Heparin-induzierte Thrombozytopenie).

Die Empfehlungen der Leitlinie fokussieren auf die Evaluation von VTE- und Blutungsrisiken, angemessene Indikationsstellung und Durchführung von Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe, um die oben genannten Ziele zu erreichen. Zur Erfassung der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen (Prozessqualität) und zur Vereinheitlichung der Dokumentation wurden 2015 zwei Qualitätsindikatoren vorgeschlagen. Diese Indikatoren wurden auf Basis der aktuellen Leitlinienempfehlungen modifiziert, durch die Leitliniengruppe hinsichtlich ihrer methodischen Güte (Validität, Machbarkeit) beurteilt, ausgewählt und konsentiert. Mit den hier vorgeschlagenen Indikatoren kann ein wichtiger Schritt in Richtung der Qualitätssicherung für die VTE-Prophylaxe getan werden. Der vordringliche nächste Schritt ist ihr Einsatz im Rahmen einer Pilotphase. Dabei ist auch die Erreichbarkeit von Referenzbereichen zu überprüfen. Erst mit den so generierten Daten können die Indikatoren einer vollständigen methodischen Güteprüfung unterzogen werden [779], [780].

Tabelle 2626: Qualitätsindikatoren

Leitlinienempfehlung	Qualitätsziel	Qualitätsindikator (Referenzbereich)
Kap. 10 Dauer der VTE-Prophylaxe		
Empfehlung 10.4 <i>Bei Fortführung der Prophylaxe und Zuständigkeitswechsel soll eine Übergabe an die Weiterbehandelnden sicher gestellt und der Patient angehalten werden, sich bei den Weiterbetreuenden vorzustellen, um eine lückenlose VTE-Prophylaxe zu gewährleisten.</i>	Dokumentation der Schnittstellen-Versorgung	Anteil der Patienten, die sich mit Krankenhaus-Entlassungsbuch und darin enthaltenen Angaben zu nahtloser Fortführung oder beendeter medikamentöser VTE-Prophylaxe bei den Weiterbehandelnden vorstellen ($\geq 95\%$).
Kap. 20 Aufklärung des Patienten zur VTE-Prophylaxe		
Empfehlung 20.1 <i>Die bei einem Patienten getroffene Abschätzung von VTE- und Blutungsrisiko und die sich daraus ergebenden Maßnahmen der VTE-Prophylaxe sollen bezüglich Nutzen, Risiko und Alternativen mit dem Patienten im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs besprochen werden.</i>	Dokumentation der Patienteninformation	Anteil der Patienten mit dokumentiertem Aufklärungsgespräch über Nutzen, Risiko und Alternativen der prophylaktischen Maßnahmen an allen Patienten, die eine VTE-Prophylaxe erhalten ($\geq 95\%$)
Empfehlung 20.3. <i>Das Aufklärungsgespräch soll in seinen wesentlichen Inhalten schriftlich dokumentiert werden.</i>		Anteil der Patienten mit schriftlich dokumentiertem Aufklärungsgespräch über Nutzen, Risiko und Alternativen der prophylaktischen Maßnahmen an allen Patienten, die eine VTE-Prophylaxe erhalten ($\geq 95\%$).

22 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen
Tabelle 2: Arbeitsgruppe
Tabelle 3: Abkürzungen
Tabelle 4: Evidenzgraduierung
Tabelle 5: Empfehlungsgraduierung
Tabelle 6: Konsensstärken
Tabelle 7: Risikogruppen und Häufigkeiten von VTE ohne Thromboseprophylaxe
Tabelle 8: Beispielhafte expositionelle Risikokategorien
Tabelle 9: Beispielhafte dispositionelle Risikofaktoren
Tabelle 10: Caprini-Score
Tabelle 11: Medikamente zur wirksamen VTE-Prophylaxe
Tabelle 12: Laborwerte zu Nachweis und Quantifizierung der Wirkung von
Antikoagulanzien, Halbwertzeiten und spezifische Antagonisierungs-
möglichkeiten .
Tabelle 13: HIT-Inzidenz in verschiedenen Patientenpopulationen
Tabelle 14: HIT T4-Score
Tabelle 15: Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarknaher Punktion
bzw. Katheterentfernung für eine Auswahl von häufig verwendeten
Antithrombotika in VTE-Prophylaxe-Dosierungen
Tabelle 16: IMPROVE-VTE Risiko-Score
Tabelle 17: IMPROVE-Blutungs-Score
Tabelle 18: Khorana Score
Tabelle 19: Inzidenzen von VTE, TVT und LE bei kritisch kranken Patienten mit
Sepsis, Trauma und Covid-19
Tabelle 20: ICU-Venous Thromboembolism Score
Tabelle 21: ICU VTE Risk Assessment Model
Tabelle 22: VTE-Risikofaktoren im Zusammenhang mit Schwangerschaft
und/oder Wochenbett
Tabelle 23: Parenterale Antikoagulanzien zur VTE-Prophylaxe, Dosierungsem-
pfehlungen und Erfahrungsumfang zur Anwendung in der Schwangerschaft
Tabelle 24: Argumente für und gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe
Tabelle 25: TRIP (cast)-Score für Betroffene mit Immobilisierung aufgrund eines
Unterschenkeltraumas
Tabelle 26: Qualitätsindikatoren

23 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Möglicher Algorithmus zur medikamentösen VTE-Prophylaxe bei

Knie- oder Hüftendoprothetik

Abbildung 2: Nomogramm zur Vorhersage des absoluten VTE-Risikos bei invasiv
beatmeten Patienten

24 Literaturverzeichnis

1. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn S, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013;126(9): 832.e13-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830539/>
2. Ohlmeier C, Leverkus F, Kloss S, Basic E, Bleß H. [Estimating the incidence of venous thromboembolism (VTE) using various types of routine data of the German healthcare system]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2018;139: 46-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477975/>
3. Turpie A, Farjat A, Haas S, Ageno W, Weitz J, Goldhaber S, et al. 36-month clinical outcomes of patients with venous thromboembolism: GARFIELD-VTE. *Thromb Res.* 2023;222: 31-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36565677/>
4. Guyatt G, Akl E, Crowther M, Guterman D, Schuünemann H. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl): 7S-47S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315257/>
5. Godier A, Lasne D, Pernod G, Blais N, Bonhomme F, Bounes F, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: 2024 guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) developed in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR), the French Society of Thrombosis and Haemostasis (SFTH) and the French Society of Vascular Medicine (SFMV) and endorsed by the French Society of Digestive Surgery (SFCD), the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT) and INNO-VTE (Investigation Network On Venous ThromboEmbolism) network. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2024;: 101446. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39447869/>
6. Morán L, Mateo F, Balanyà R, Revuelta J, Martínez S, Fombella J, et al. SEOM clinical guidelines on venous thromboembolism (VTE) and cancer (2023). *Clin Transl Oncol.* 2024;26(11): 2877-2901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39110395/>
7. Streiff M, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Buckner T, Diep R, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(7): 483-506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39236759/>
8. Darvall K, Bradbury A. Pathways for venous thromboembolic prophylaxis in medical and surgical patients. *Phlebology.* 2012;27 Suppl 2: 33-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457303/>
9. Raya-Benítez J, Heredia-Ciuró A, Calvache-Mateo A, Martín-Núñez J, Valenza-Peña G, López-López L, et al. Effectiveness of non-instrumental early mobilization to reduce the incidence of deep vein thrombosis in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2025;161: 104917. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413511/>
10. Wang P, Yang Y, Zheng L, Qi X, Yan S, Dong H. The predicted value for venous thromboembolism based on a modified model of caprini combined with fasting blood glucose and D-dimer: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025;26(1): 130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39920615/>
11. Guo Y, Zhang D, Chen Y, Liu W, Gao N, Weng X, et al. Integrating D-Dimer Thresholds into the Revised Caprini Risk Stratification to Predict Deep Vein Thrombosis Risk in Preoperative Knee Osteoarthritis Patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2025;31: 10760296241311265. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39784945/>

12. Englisch C, Nopp S, Moik F, Starzer A, Quehenberger P, Preusser M, et al. The Vienna CATScore for predicting cancer-associated venous thromboembolism: an external validation across multiple time points. *ESMO Open*. 2025;10(2): 104130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39891990/>
13. Chi G, Lee J, Memar Montazerin S, Marszalek J. Association of D-dimer with short-term risk of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2022;27(5): 478-486. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35913041/>
14. Gibson C, Jennings L, Chi G, Yee M, Halaby R, Nafee T, et al. Association of D-dimer Levels with Clinical Event Rates and the Efficacy of Betrixaban versus Enoxaparin in the APEX Trial. *TH Open*. 2018;2(1): e16-e24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249924/>
15. Cushman M, Folsom A, Wang L, Aleksic N, Rosamond W, Tracy R, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood*. 2003;101(4): 1243-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393393/>
16. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;153(8): 523-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956709/>
17. Otero R, Solier-López A, Sánchez-López V, Oto J, Arellano E, Marín S, et al. Biomarkers of Venous Thromboembolism Recurrence after Discontinuation of Low Molecular Weight Heparin Treatment for Cancer-Associated Thrombosis (HISPALIS-Study). *Cancers (Basel)*. 2022;14(11): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35681751/>
18. Bounameaux H, Miron M, Blanchard J, de Moerloose P, Hoffmeyer P, Leyvraz P. Measurement of plasma D-dimer is not useful in the prediction or diagnosis of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9(8): 749-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 9890718/>
19. Wahl W, Brandt M, Ahrns K, Corpron C, Franklin G. The utility of D-dimer levels in screening for thromboembolic complications in burn patients. *J Burn Care Rehabil*. 2002;23(6): 439-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 12432321/>
20. Shorr A, Trotta R, Alkins S, Hanzel G, Diehl L. D-dimer assay predicts mortality in critically ill patients without disseminated intravascular coagulation or venous thromboembolic disease. *Intensive Care Med*. 1999;25(2): 207-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 10193549/>
21. Richardson J, Clark C, Bastani A, Shams A, Fermann G, Hiestand B, et al. D-dimer Levels in Acute, Medically Ill, Hospitalized Patients: A Large, Prospective, Multicenter Study in the United States. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2025;31: 10760296251320406. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39943869/>
22. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter E, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 2018;5(7): e289-e298. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885940/>
23. Vladić N, Englisch C, Berger J, Moik F, Berghoff A, Preusser M, et al. Validation of risk assessment models for venous thromboembolism in patients with cancer receiving systemic therapies. *Blood Adv*. 2025;9(13): 3340-3349. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40117478/>
24. Jin S, Qin D, Wang C, Liang B, Zhang L, Gao W, et al. Development, validation, and clinical utility of risk prediction models for cancer-associated venous thromboembolism: A retrospective and prospective cohort study. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2025;12: 100691. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40291141/>

25. Cofrancesco E, Cortellaro M, Corradi A, Ravasi F, Bertocchi F. Coagulation activation markers in the prediction of venous thrombosis after elective hip surgery. *Thromb Haemost*. 1997;77(2): 267-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 9157579/>
26. Hoek J, Nurmohamed M, ten Cate J, Büller H, Knipscheer H, Hamelynck K, et al. Thrombin-anti-thrombin III complexes in the prediction of deep vein thrombosis following total hip replacement. *Thromb Haemost*. 1989;62(4): 1050-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 2559485/>
27. Ding J, Yue X, Tian X, Liao Z, Meng R, Zou M. Association between inflammatory biomarkers and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2023;21(1): 82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:37525162/>
28. Zakai N, Wilkinson K, Sparks A, Packer R, Koh I, Roetker N, et al. Development and validation of a risk model for hospital-acquired venous thrombosis: the Medical Inpatients Thrombosis and Hemostasis study. *J Thromb Haemost*. 2024;22(2): 503-515. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:37918635/>
29. Morelli V, Lijfering W, Rezende S, Vlieg A, Rosendaal F, Cannegieter S. Role of Routine Laboratory Tests in Assessing Risk of Recurrent Venous Thrombosis: Results from the MEGA Follow-Up Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(11): 1918-1929. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:30357778/>
30. Henke P, Pannucci C. Venous thromboembolism risk factor assessment and prophylaxis. *Phlebology*. 2010;25(5): 219-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:20870868/>
31. Lutsey P, Zakai N. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(4): 248-262. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:36258120/>
32. Lavikainen L, Guyatt G, Sallinen V, Karanicolas P, Couban R, Singh T, et al. Systematic Reviews and Meta-analyses of the Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in General Abdominal, Colorectal, Upper Gastrointestinal, and Hepatopancreatobiliary Surgery. *Ann Surg*. 2024;279(2): 213-225. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37551583/>
33. Darzi A, Karam S, Charide R, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Cushman M, Gould M, et al. Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020;135(20): 1788-1810. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092132/>
34. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper J, Paterno M, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352(10): 969-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 15758007/>
35. Anderson F, Wheeler H, Goldberg R, Hosmer D, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med*. 1992;152(8): 1660-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1497399/>
36. Di Minno G, Mannucci P, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglini U, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3(7): 1459-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978103/>
37. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. Current concepts for the prevention of venous thromboembolism. *Eur J Clin Invest*. 2005;35 Suppl 1: 4-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15701142/>
38. Forgo G, Micieli E, Ageno W, Castellucci L, Cesarman-Maus G, Ddungu H, et al. An update on the global use of risk assessment models and thromboprophylaxis in hospitalized patients with medical illnesses from the World Thrombosis Day steering committee: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2022;20(2): 409-421. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34822215/>

39. Häfliiger E, Kopp B, Darbellay Farhoumand P, Choffat D, Rossel J, Reny J, et al. Risk Assessment Models for Venous Thromboembolism in Medical Inpatients. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5): e249980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38728035/>
40. Pandor A, Tonkins M, Goodacre S, Sworn K, Clowes M, Griffin X, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(7): e045672. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326045/>
41. Hayssen H, Cires-Drouet R, Englum B, Nguyen P, Sahoo S, Mayorga-Carlin M, et al. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;10(6): 1401-1409.e7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926802/>
42. Wan T, Garland S, Drury C, Lambert J, Yoon J, Chan M. Anticoagulation stewardship: Improving adherence to clinical guidelines and reducing overuse of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients. *Thromb Res*. 2024;239: 109036. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38776611/>
43. Bakhsh E. The Benefits and Imperative of Venous Thromboembolism Risk Screening for Hospitalized Patients: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(22): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38002623/>
44. Djulbegovic M, Chen K, Sureshanand S, Chaudhry S. Overuse of Primary Thromboprophylaxis in Medical Inpatients at Low Risk of Venous Thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2021;36(9): 2883-2885. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464465/>
45. Cohen A, Tapson V, Bergmann J, Goldhaber S, Kakkar A, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610): 387-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242412/>
46. Lobastov K, Urbanek T, Stepanov E, Lal B, Marangoni J, Krauss E, et al. The Thresholds of Caprini Score Associated With Increased Risk of Venous Thromboembolism Across Different Specialties: A Systematic Review. *Ann Surg*. 2023;277(6): 929-937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36912040/>
47. Darzi A, Repp A, Spencer F, Morsi R, Charide R, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Risk-assessment models for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: an overview of systematic reviews. *Blood Adv*. 2020;4(19): 4929-4944. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049056/>
48. Kahn S, Morrison D, Diendéré G, Piché A, Filion K, Klil-Drori A, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4): CD008201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687454/>
49. Abboud J, Abdel Rahman A, Kahale L, Dempster M, Adair P. Prevention of health care associated venous thromboembolism through implementing VTE prevention clinical practice guidelines in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Implement Sci*. 2020;15(1): 49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580777/>
50. Caprini J, Arcelus J, Hasty J, Tamhane A, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17 Suppl 3: 304-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548861/>
51. Gu Z, Dai M, Hu M, Yan Y, Lin H, Zhang L, et al. A new simplified risk assessment model enhances postoperative prophylaxis of venous thromboembolism in Chinese adult patients with inguinal hernia (CHAT-3): a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2024;110(9): 5538-5544. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38833328/>

52. Spyropoulos A, Anderson F, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong B, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011;140(3): 706-714. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21436241/>
53. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos A. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6): e001152. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25404191/>
54. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11): 2450-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20738765/>
55. Nendaz M, Spirk D, Kucher N, Aujesky D, Hayoz D, Beer J, et al. Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism Explicit ASsessment of Thromboembolic RIsk and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzErland (ESTIMATE). *Thromb Haemost.* 2014;111(3): 531-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226257/>
56. Stuck A, Spirk D, Schaudt J, Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients A systematic review. *Thromb Haemost.* 2017;117(4): 801-808. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28150851/>
57. Xiong W, Cheng Y, Zhao Y. Risk Scores in Venous Thromboembolism Guidelines of ESC, ACCP, and ASH: An Updated Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30: 10760296241263856. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38887044/>
58. Chiasakul T, Lam B, McNichol M, Robertson W, Rosovsky R, Lake L, et al. Artificial intelligence in the prediction of venous thromboembolism: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Haematol.* 2023;111(6): 951-962. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37794526/>
59. Liu K, Qian D, Zhang D, Jin Z, Yang Y, Zhao Y. A risk prediction model for venous thromboembolism in hospitalized patients with thoracic trauma: a machine learning, national multicenter retrospective study. *World J Emerg Surg.* 2025;20(1): 14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39948568/>
60. Geerts W, Pineo G, Heit J, Bergqvist D, Lassen M, Colwell C, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl): 338S-400S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383478/>
61. Rodgers A, MacMahon S. Systematic underestimation of treatment effects as a result of diagnostic test inaccuracy: implications for the interpretation and design of thromboprophylaxis trials. *Thromb Haemost.* 1995;73(2): 167-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7792725/>
62. Chan N, Stehouwer A, Hirsh J, Ginsberg J, Alazzoni A, Coppens M, et al. Lack of consistency in the relationship between asymptomatic DVT detected by venography and symptomatic VTE in thromboprophylaxis trials. *Thromb Haemost.* 2015;114(5): 1049-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134342/>
63. Machin M, Younan H, Smith S, Salim S, Davies A, Shalhoub J. Systematic review on the benefit of graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in low-risk surgical patients. *Phlebology*. 2021;36(3): 184-193. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016226/>
64. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(2): 73-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18626046/>

65. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308(6923): 235-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8054013/>
66. Mismetti P, Laporte-Simtsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2000;83(1): 14-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10669147/>
67. Westrich G, Haas S, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2000;82(6): 795-800. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10990299/>
68. Wille-Jørgensen P, Rasmussen M, Andersen B, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2004(3): CD001217. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 11686983/>
69. Oates-Whitehead R, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4): CD003679. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 14583989/>
70. Dorr L, Gendelman V, Maheshwari A, Boutary M, Wan Z, Long W. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(12): 2648-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056497/>
71. Alshaqqaq H, Al-Sharydah A, Alshahrani M, Alqahtani S, Amer M. Prophylactic Inferior Vena Cava Filters for Venous Thromboembolism in Adults With Trauma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2023;38(6): 491-510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36939472/>
72. Sochart S, Baryeh K, Sochart D. The use of pre-operative Inferior Vena Cava filters for thromboprophylaxis in ultra-high-risk patients undergoing total hip and knee arthroplasty: a systematic review and narrative analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2023;33(7): 2749-2764. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37000238/>
73. Pillai A, Kathuria M, Bayona Molano M, Sutphin P, Kalva S. An expert spotlight on inferior vena cava filters. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(7): 593-605. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34139952/>
74. Zhao J, He M, Xiao Z, Li T, Wu H, Jiang H. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12): CD009543. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528992/>
75. Andrews L. Different Types of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Preventing Venous Thromboembolism in Patients After Total Hip Replacement. *Orthop Nurs*. 2016;35(6): 424-425. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27851681/>
76. Schwahn-Schreiber C, Breu F, Rabe E, Buschmann I, Döller W, Lulay G, et al. [S1 guideline on intermittent pneumatic compression (IPC)]. *Hautarzt*. 2018;69(8): 662-673. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29951853/>
77. Zhang D, Li F, Li X, Du G. Effect of Intermittent Pneumatic Compression on Preventing Deep Vein Thrombosis Among Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2018;15(3): 189-196. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729658/>
78. Wang X, Zhang Y, Fang F, Jia L, You C, Xu P, et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological prophylaxis and intermittent pneumatic compression for prevention of venous thromboembolism in adult undergoing neurosurgery: a systematic review and network meta-

- analysis. *Neurosurg Rev.* 2021;44(2): 721-729. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300889/>
79. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11): CD001484. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390397/>
80. Ho K, Tan J. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation.* 2013;128(9): 1003-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23852609/>
81. Pavon J, Adam S, Razouki Z, McDuffie J, Lachiewicz P, Kosinski A, et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty.* 2016;31(2): 524-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26525487/>
82. Lott N, Robb F, Nolan E, Attia J, Reeves P, Gani J, et al. Efficacy of intermittent compression devices for thromboembolic prophylaxis in major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2022;92(11): 2926-2934. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36259216/>
83. Herring B, Lowen D, Ho P, Hodgson R. A systematic review of venous thromboembolism mechanical prophylaxis devices during surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408(1): 410. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851108/>
84. Kakkos S, Kirkilesis G, Caprini J, Geroulakos G, Nicolaides A, Stansby G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;1(1): CD005258. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35089599/>
85. Turner B, Machin M, Salih M, Jasionowska S, Lawton R, Siracusa F, et al. An Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Impact of Graduated Compression Stockings in Addition to Pharmacological Thromboprophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Inpatients. *Ann Surg.* 2024;279(1): 29-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37753655/>
86. Schlitt A, Jámbor C, Spannagl M, Gogarten W, Schilling T, Zwissler B. The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(31-32): 525-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24069073/>
87. Mehilli J, Winhard M. [ESC guidelines 2022 on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: What is new?]. *Herz.* 2023;48(1): 31-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36449042/>
88. Sterne J, Bodalia P, Bryden P, Davies P, López-López J, Okoli G, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017;21(9): 1-386. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279251/>
89. Gage B, Bass A, Lin H, Woller S, Stevens S, Al-Hammadi N, et al. Effect of Low-Intensity vs Standard-Intensity Warfarin Prophylaxis on Venous Thromboembolism or Death Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(9): 834-842. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479138/>
90. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N, Gurwitz J, Chandramohan A, Saulino J, et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2): 284-294. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28102615/>
91. Lassen M, Davidson B, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total

- knee replacement. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12): 2368-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17868430/>
92. Derbalah A, Duffull S, Newall F, Moynihan K, Al-Sallami H. Revisiting the Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(8): 1015-1028. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850987/>
93. Samimi M, Hale A, Schults J, Fischer A, Roberts J, Dhanani J. Clinical guidance for unfractionated heparin dosing and monitoring in critically ill patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2024;25(8): 985-997. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38825778/>
94. Ludwig R, Schindewolf M, Utikal J, Lindhoff-Last E, Boehncke W. Management of cutaneous type IV hypersensitivity reactions induced by heparin. *Thromb Haemost.* 2006;96(5): 611-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17080218/>
95. Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. *CMAJ.* 2009;181(8): 477-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786468/>
96. Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, Recke A, Louwen F, Wolter M, et al. High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1): 131-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726261/>
97. Alban S. Adverse effects of heparin. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(207): 211-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566227/>
98. Morris T. Heparin and low molecular weight heparin: background and pharmacology. *Clin Chest Med.* 2003;24(1): 39-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12685055/>
99. Jaspers T, Remmelzwaal P, Weersink E, Meijer K, Khorsand N. A systematic review on anti-Xa monitoring in the therapeutic use of Low-Molecular-Weight Heparins. *J Thromb Haemost.* 2025;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40617505/>
100. Wu T, Xia X, Chen W, Fu J, Zhang J. The effect of anti-Xa monitoring on the safety and efficacy of low-molecular-weight heparin anticoagulation therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(4): 602-608. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449992/>
101. van den Broek M, Verschueren M, Knibbe C. Critical appraisal of evidence for anti-Xa monitoring and dosing of low-molecular-weight heparin in renal insufficiency. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(10): 1155-1163. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36189469/>
102. Ma S, Fan G, Xu F, Zhang X, Chen Y, Tao Y, et al. Efficacy and safety of anticoagulant for treatment and prophylaxis of VTE patients with renal insufficiency: a systemic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2024;22(1): 17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38317247/>
103. Atiq F, van den Bemt P, Leebeek F, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(8): 921-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071276/>
104. Pannucci C, Fleming K, Holoyda K, Moulton L, Prazak A, Varghese T. Enoxaparin 40 mg per Day Is Inadequate for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Thoracic Surgical Procedure. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(2): 404-411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626461/>
105. Baumgartner J, McKenzie S, Block S, Costantini T, Lowy A. Prophylactic enoxaparin doses may be inadequate in patients undergoing abdominal cancer surgery. *J Surg Res.* 2018;221: 183-189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229126/>
106. Jones D, Jones W, Fleming K, Higgins T, Rothberg D, Zhang Y, et al. Underdosing of Prophylactic Enoxaparin Is Common in Orthopaedic Trauma and Predicts 90-Day Venous

- Thromboembolism. J Orthop Trauma. 2019;33(11): 570-576. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31634287/>
107. Testroote M, Stigter W, Janssen L, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(4): CD006681. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771319/>
108. Liu K, Hu C, Zhou L, Tang Z, Wu Y, Huang Y, et al. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis in abdominal or pelvic cancer surgery: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2025;249: 109294. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40054328/>
109. Johnston A, Hsieh S, Carrier M, Kelly S, Bai Z, Skidmore B, et al. A systematic review of clinical practice guidelines on the use of low molecular weight heparin and fondaparinux for the treatment and prevention of venous thromboembolism: Implications for research and policy decision-making. PLoS One. 2018;13(11): e0207410. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30412622/>
110. Barrera L, Perel P, Ker K, Cirocchi R, Farinella E, Morales Uribe C. Thromboprophylaxis for trauma patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(3): CD008303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543562/>
111. Tran A, Fernando S, Carrier M, Siegal D, Inaba K, Vogt K, et al. Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2022;275(1): 19-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34387202/>
112. Dooley C, Kaur R, Sobieraj D. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. Curr Med Res Opin. 2014;30(3): 367-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23971722/>
113. Al Yami M, Silva M, Donovan J, Kanaan A. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed treatment comparison meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2018;45(1): 36-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043538/>
114. Junqueira D, Zorzela L, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4): CD007557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431186/>
115. Turpie A, Bauer K, Eriksson B, Lassen M. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med. 2002;162(16): 1833-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196081/>
116. Colwell C, Kwong L, Turpie A, Davidson B. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. J Arthroplasty. 2006;21(1): 36-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16446183/>
117. Dong K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D, et al. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10(10): CD005134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797404/>
118. Peng S, Zhang M, Jin J, MacCormick A. The effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis interventions in trauma patients: A systematic review and network meta-analysis. Injury. 2023;54(12): 111078. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37865011/>
119. Tan E, Thompson G, Ekstrom C, Lucas M. Non-immediate heparin and heparinoid cutaneous allergic reactions: a role for fondaparinux. Intern Med J. 2018;48(1): 73-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314514/>

120. Linkins L, Hu G, Warkentin T. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(4): 678-683. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30349886/>
121. Cuker A, Arepally G, Chong B, Cines D, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22): 3360-3392. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482768/>
122. Nilius H, Kaufmann J, Cuker A, Nagler M. Comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2021;96(7): 805-815. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857342/>
123. Yin Q, Han L, Wang Y, Kang F, Cai F, Wu L, et al. Unlocking the potential of fondaparinux: guideline for optimal usage and clinical suggestions (2023). *Front Pharmacol.* 2024;15: 1352982. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38529183/>
124. Bauersachs R, Lindhoff-Last E, Klamroth R, Koster A, Schindewolf M, Magnani H. Danaparoid-Consensus Recommendations on Its Clinical Use. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39770426/>
125. Sandercock P, Leong T. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4): CD000119. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374884/>
126. Newsom C. Low-Molecular-Weight Heparin or Heparinoids vs Unfractionated Heparin in Acute Ischemic Stroke. *Am J Nurs.* 2018;118(5): 61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29698282/>
127. Ding K, Yan W, Zhang Y, Li J, Li C, Liang C. The safety and efficacy of NOACs versus LMWH for thromboprophylaxis after THA or TKA: A systemic review and meta-analysis. *Asian J Surg.* 2024;47(10): 4260-4270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38443248/>
128. Huang Z, Xu X, Xu D, Zhao P, Zou M. Efficacy of 11 anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(2): e32635. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36637921/>
129. Foerster K, Hermann S, Mikus G, Haefeli W. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(8): 967-980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157630/>
130. Albuloushi A, Rhoten M, Kelly J, Sylvester K, Grandoni J, Connors J. Evaluation of the use of direct oral anticoagulants for the management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(4): 597-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36129561/>
131. Mahoney R, DeLoughery T, Jung E, Shalhub S, Liem T. Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) in the Direct Oral Anticoagulants (DOAC) Era. *Ann Vasc Surg.* 2024;108: 166-170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38942369/>
132. Steinmetz S, Shor A, Jakubovics M. Systematic Literature Review of DOACs as Treatment for Confirmed or Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT). *Ann Pharmacother.* 2025;: 10600280251322549. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40411430/>
133. Byon W, Garonzik S, Boyd R, Frost C. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10): 1265-1279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089975/>
134. Raskob G, Gallus A, Pineo G, Chen D, Ramirez L, Wright R, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(2): 257-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323697/>

135. Reçber T, Haznedaroğlu İ, Çelebier M. Review on Characteristics and Analytical Methods of Rivaroxaban. *Crit Rev Anal Chem.* 2022;52(4): 865-877. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146024/>
136. Turpie A, Lassen M, Eriksson B, Gent M, Berkowitz S, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost.* 2011;105(3): 444-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21136019/>
137. Burness C, McKeage K. Dabigatran etexilate: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Drugs.* 2012;72(7): 963-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564134/>
138. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, Clemens A, Hantel S, Feuring M, et al. Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for venous thromboembolism prevention after total hip arthroplasty: pooled analysis of two phase 3 randomized trials. *Thromb J.* 2015;13: 36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578849/>
139. Friedman R, Dahl O, Rosencher N, Caprini J, Kurth A, Francis C, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res.* 2010;126(3): 175-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434759/>
140. Chen F, Guo J. The efficacy of aspirin compared to low molecular weight heparin as thromboprophylaxis after orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Phlebology.* 2025;: 2683555251325415. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40080857/>
141. Steinhubl S. Antiplatelet therapy: aspirin. *J Invasive Cardiol.* 2003;15 Suppl B: 11B-16B; discussion 16B. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12724581/>
142. Azboy I, Barrack R, Thomas A, Haddad F, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J.* 2017;99-B(11): 1420-1430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29092979/>
143. Nimerta F, Faisal S, Reyaz N, Shah S, Gurajala S, Khenhrani R, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Aspirin and Low-Molecular-Weight Heparin in Patients With a Fracture: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023;15(5): e39025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37323315/>
144. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet.* 2000;355(9212): 1295-302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10776741/>
145. Maddukuri R, Chava H, Kondaveeti S, Mutthineni M, Vigesana B. Aspirin for prophylaxis of VTE in patients with Hip/ Knee replacement: Systematic review and Meta-analysis of Non-Randomized studies. *Indian J Pharmacol.* 2024;56(6): 420-429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39973831/>
146. Matharu G, Kunutsor S, Judge A, Blom A, Whitehouse M. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020;180(3): 376-384. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011647/>
147. Sidhu V, Kelly T, Pratt N, Graves S, Buchbinder R, Adie S, et al. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA.* 2022;328(8): 719-727. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997730/>
148. Meng J, Liu W, Xiao Y, Tang H, Wu Y, Gao S. The role of aspirin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2023;109(11): 3648-3655. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37578443/>

149. Anderson D, Dunbar M, Bohm E, Belzile E, Kahn S, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(11): 800-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23732713/>
150. Anderson D, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn S, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2018;378(8): 699-707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466159/>
151. Mirghaderi P, Pahlevan-Fallahy M, Rahimzadeh P, Habibi M, Pourjoula F, Azarboo A, et al. Low-versus high-dose aspirin for venous thromboembolic prophylaxis after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2024;19(1): 848. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39702480/>
152. Aspirin or enoxaparin for VTE prophylaxis after primary partial, total or revision hip or knee arthroplasty: A secondary analysis from the CRISTAL cluster randomized trial. *PLoS One.* 2024;19(4): e0298152. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38626226/>
153. Dahl O, Quinlan D, Bergqvist D, Eikelboom J. A critical appraisal of bleeding events reported in venous thromboembolism prevention trials of patients undergoing hip and knee arthroplasty. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9): 1966-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20586919/>
154. Tafur A, Douketis J. In medical inpatients, the IMPROVE risk score had moderate predictive power for 14-d in-hospital bleeding. *Ann Intern Med.* 2024;177(1): JC11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38163369/>
155. La Regina M, Orlandini F, Marchini F, Marinaro A, Bonacci R, Bonanni P, et al. Combined assessment of thrombotic and haemorrhagic risk in acute medical patients. *Thromb Haemost.* 2016;115(2): 392-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403152/>
156. Depietri L, Marietta M, Scarlini S, Marcacci M, Corradini E, Pietrangelo A, et al. Clinical impact of application of risk assessment models (Padua Prediction Score and Improve Bleeding Score) on venous thromboembolism, major hemorrhage and health expenditure associated with pharmacologic VTE prophylaxis: a "real life" prospective and retrospective observational study on patients hospitalized in a Single Internal Medicine Unit (the STIME study). *Intern Emerg Med.* 2018;13(4): 527-534. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502330/>
157. Fu W, Zhao M, Ding S, Xin M, Yang K, Jiang L, et al. Efficacy and safety of anticoagulants on venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2024;15: 1519869. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39845789/>
158. Perrotta C, Chahla J, Badariotti G, Ramos J. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8): CD005259. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35993965/>
159. Zee A, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8): CD006681. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780771/>
160. Khan N, Patel P, Sharpe J, Lee S, Sorenson J. Chemical venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical patients: an updated systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2018;129(4): 906-915. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29192859/>
161. Själlander A, Jansson J, Bergqvist D, Eriksson H, Carlberg B, Svensson P. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2008;263(1): 52-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18088252/>

162. Salazar C, Basilio Flores J, Malaga G, Malasquez G, Bernardo R. Direct factor Xa inhibitors versus low molecular weight heparins or vitamin K antagonists for prevention of venous thromboembolism in elective primary hip or knee replacement or hip fracture repair. Cochrane Database Syst Rev. 2025;1(1): CD011762. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39868562/>
163. Wang C, Lan S, Xie P, Yang R. Efficacy and Safety of Rivaroxaban and Enoxaparin for Thromboprophylaxis Among Total Hip Arthroplasty Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Z Orthop Unfall. 2024;162(4): 368-381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36716770/>
164. Hull R, Liang J, Bergqvist D, Yusen R. Benefit-to-harm ratio of thromboprophylaxis for patients undergoing major orthopaedic surgery A systematic review. Thromb Haemost. 2014;111(2): 199-212. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24154501/>
165. Spahn D, Kaserer A. Management of severe peri-operative bleeding: A call for action by the ESAIC. Eur J Anaesthesiol. 2023;40(4): 223-225. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36855940/>
166. Cattaneo M. The role of laboratory monitoring in antiplatelet therapy. Handb Exp Pharmacol. 2012;(210): 471-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918743/>
167. Kumano O, Akatsuchi K, Amiral J. Updates on Anticoagulation and Laboratory Tools for Therapy Monitoring of Heparin, Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants. Biomedicines. 2021;9(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33799956/>
168. Rodrigues A, Gonçalves L, Gregório T, Baldaia C, Santo G, Gouveia J. Urgent Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Critical and Life-Threatening Bleeding: A Multidisciplinary Expert Consensus. J Clin Med. 2024;13(22): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39597986/>
169. Bekka E, Liakoni E. Anticoagulation reversal (vitamin K, prothrombin complex concentrates, idarucizumab, andexanet- α , protamine). Br J Clin Pharmacol. 2025;91(3): 604-614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38926082/>
170. Parks A, Stevens S, Woller S. Anticoagulant therapy in renal insufficiency theme: Anticoagulation in complex situations. Thromb Res. 2024;241: 109097. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39094333/>
171. Steuber T, Howard M, Nisly S. Direct Oral Anticoagulants in Chronic Liver Disease. Ann Pharmacother. 2019;53(10): 1042-1049. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30947523/>
172. Yarbrough P, Varedi A, Walker A, Rondina M. Argatroban dose reductions for suspected heparin-induced thrombocytopenia complicated by child-pugh class C liver disease. Ann Pharmacother. 2012;46(11): e30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073302/>
173. Desborough M, Oakland K, Landoni G, Crivellari M, Doree C, Estcourt L, et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost. 2017;15(2): 263-272. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893176/>
174. Bydlowski S, Stivaletti V, Douglas C. Effect of mast cell stimulators or inhibitors on plasma lipids and aortic content of lipids, hexosamine and hydroxyproline in rats. Gen Pharmacol. 1986;17(1): 83-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3081403/>
175. Hogan M, Berger J. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. Vasc Med. 2020;25(2): 160-173. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32195628/>
176. Martel N, Lee J, Wells P. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005;106(8): 2710-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15985543/>

177. Warkentin T, Sheppard J, Sigouin C, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006;108(9): 2937-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16857993/>
178. Greinacher A, Warkentin T. Thrombotic anti-PF4 immune disorders: HIT, VITT, and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1): 1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38066843/>
179. Arachchillage D, Laffan M, Khanna S, Vandenbriele C, Kamani F, Passariello M, et al. Frequency of Thrombocytopenia and Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Compared With Cardiopulmonary Bypass and the Limited Sensitivity of Pretest Probability Score. *Crit Care Med*. 2020;48(5): e371-e379. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058356/>
180. Falvo N, Bonithon-Kopp C, Rivron Guillot K, Todoli J, Jiménez-Gil M, Di Micco P, et al. Heparin-associated thrombocytopenia in 24,401 patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2011;9(9): 1761-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21676169/>
181. Lo G, Juhl D, Warkentin T, Sigouin C, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4): 759-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16634744/>
182. May J, Cuker A. Practical guide to the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1): 388-395. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39644042/>
183. Linkins L, Dans A, Moores L, Bona R, Davidson B, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl): e495S-e530S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315270/>
184. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Dohmen P, Brachmann J, et al. Use of Fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21): 2636-2648. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169470/>
185. Sun Z, Lan X, Li S, Zhao H, Tang Z, Xi Y. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106(4): 476-483. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600720/>
186. Sadowski C, Reinert J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in the treatment of the acute phase of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Am J Health Syst Pharm*. 2024;81(19): e584-e593. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38651828/>
187. Gajic-Veljanoski O, Phua C, Shah P, Cheung A. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2016;31(8): 947-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895998/>
188. Yang S, Niu Q, Gan L, Zhang X, Tu L, Zuo L. Effect of long-term use of unfractionated or low-molecular-weight heparin on bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2020;24(3): 374-382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520445/>
189. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander V, Laitinen L, Tiitinen A, Kaaja R. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res*. 2016;143: 122-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236710/>
190. Fiordellisi W, White K, Schweizer M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Vitamin K Antagonist Use and Fracture. *J Gen Intern Med*. 2019;34(2): 304-311. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511289/>

191. Tsai S, Hu C, Shao S, Tischler E, Obisesan O, Vervoort D, et al. Comparative Risks of Fracture Among Direct Oral Anticoagulants and Warfarin: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9: 896952. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677694/>
192. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt B. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity?. *Lupus.* 2010;19(1): 3-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934178/>
193. Sutzko D, Georgoff P, Obi A, Healy M, Osborne N. The association of venous thromboembolism chemoprophylaxis timing on venous thromboembolism after major vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2018;67(1): 262-271.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870681/>
194. Postoperative Timing of Chemoprophylaxis and Its Impact on Thromboembolism and Bleeding Following Major Abdominal Surgery: A Multicenter Cohort Study. *World J Surg.* 2023;47(5): 1174-1183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36806555/>
195. Anteby R, Allar B, Broekhuis J, Patel P, Marcaccio C, Papageorge M, et al. Thromboprophylaxis Timing After Blunt Solid Organ Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Surg Res.* 2023;282: 270-279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36332306/>
196. Tan I, Pandit A, Joshi S, Khan M, Sayar Z, Westwood J, et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in elective cranial surgery: a systematic review of time of initiation, regimen and duration. *Br J Neurosurg.* 2022;36(3): 407-414. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35445634/>
197. Shuja M, Nasir M, Mushahid H, Khan A, Iqbal J, Jawaid A, et al. A systematic review and meta-analysis on the impact of early vs delayed pharmacological thromboprophylaxis in patients with traumatic brain injury. *J Clin Neurosci.* 2025;132: 110936. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39662114/>
198. Shu H, Yu A, Lim P, Scolaro J, Shafiq B. Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in pelvic and/or acetabular fractures: A systematic review. *Injury.* 2022;53(4): 1449-1454. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35148902/>
199. Klonis N, Sawyer W. The thiourea group modulates the fluorescence emission decay of fluorescein-labeled molecules. *Photochem Photobiol.* 2003;77(5): 502-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12812292/>
200. Recommendations from the ICM-VTE: General. *J Bone Joint Surg Am.* 2022;104(Suppl 1): 4-162. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35315607/>
201. McAlpine K, Breau R, Werlang P, Carrier M, Le Gal G, Fergusson D, et al. Timing of Perioperative Pharmacologic Thromboprophylaxis Initiation and its Effect on Venous Thromboembolism and Bleeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg.* 2021;233(5): 619-631.e14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34438079/>
202. Amaral F, Baptista-Silva J, Nakano L, Flumignan R. Pharmacological interventions for preventing venous thromboembolism in people undergoing bariatric surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;11(11): CD013683. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36413425/>
203. Effect of timing of perioperative chemical thromboprophylaxis on thromboembolic, bleeding, and other complications during and after antireflux surgery: multicentre cohort study. *BJS Open.* 2023;7(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37158433/>
204. Klonis C, Ashraf H, Cabalag C, Wong D, Stevens S, Liu D. Optimal Timing of Perioperative Chemical Thromboprophylaxis in Elective Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2023;277(6): 904-911. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36538616/>
205. Liu D, Newbold R, Stevens S, Wong E, Fong J, Mori K, et al. Early Versus Postoperative Chemical Thromboprophylaxis Is Associated with Increased Bleeding Risk Following Abdominal Visceral

- Resections: a Multicenter Cohort Study. *J Gastrointest Surg.* 2022;26(7): 1495-1502. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35318594/>
206. Singh T, Lavikainen L, Halme A, Aaltonen R, Agarwal A, Blanker M, et al. Timing of symptomatic venous thromboembolism after surgery: meta-analysis. *Br J Surg.* 2023;110(5): 553-561. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36912116/>
207. Neeman E, Liu V, Mishra P, Thai K, Xu J, Clancy H, et al. Trends and Risk Factors for Venous Thromboembolism Among Hospitalized Medical Patients. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11): e2240373. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36409498/>
208. White R, Romano P, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med.* 1998;158(14): 1525-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9679793/>
209. Douketis J, Eikelboom J, Quinlan D, Willan A, Crowther M. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med.* 2002;162(13): 1465-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12090882/>
210. Extended pharmacological thromboprophylaxis and clinically relevant venous thromboembolism after major abdominal and pelvic surgery: international, prospective, propensity score-weighted cohort study. *Br J Surg.* 2025;112(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40067192/>
211. Eworuke E, Crisafi L, Liao J, Akhtar S, Van Cleef M, Racoosin J, et al. Risk of serious spinal adverse events associated with epidural corticosteroid injections in the Medicare population. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(3): 203-209. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277405/>
212. Kulkarni S, Tayade D, Kane P, Bhingarde K, Jain P, Futane S, et al. Major complications following central neuraxial block - A multi-centre observational study in Maharashtra (MGMM CNB Study). *Indian J Anaesth.* 2023;67(Suppl 1): S15-S28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37065945/>
213. Makito K, Mouri H, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Yasunaga H. Spinal epidural hematoma and abscess after neuraxial anesthesia: a historical cohort study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Can J Anaesth.* 2021;68(1): 42-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33037571/>
214. Kietabl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane A, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(2): 100-132. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980845/>
215. Godier A, Dincq A, Martin A, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2017;38(31): 2431-2439. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821169/>
216. Merli G, Kraft W, Eraso L, Galanis T, Thomson L, Ouma G, et al. Apixaban Discontinuation for Invasive Or major Surgical procedures (ADIOS): A prospective cohort study. *Vasc Med.* 2022;27(3): 269-276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34809507/>
217. Douketis J, Spyropoulos A, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur A, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11): 1469-1478. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31380891/>
218. Douketis J, Li N, St John M, Nixon J, Moffat K, Shaw J, et al. Perioperative management of direct oral anticoagulants in patients having a high-bleed-risk surgery or neuraxial procedure: the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE)-2 pilot randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2025;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40086754/>
219. Horlocker T, Vandermeuelen E, Kopp S, Gogarten W, Leffert L, Benzon H. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional

- Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). Reg Anesth Pain Med. 2018;43(3): 263-309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29561531/>
220. Kopp S, Vandermeulen E, McBane R, Perlas A, Leffert L, Horlocker T. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (fifth edition). Reg Anesth Pain Med. 2025;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39880411/>
221. Bahl V, Shuman A, Hu H, Jackson C, Pannucci C, Alaniz C, et al. Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in otolaryngology. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;140(11): 999-1005. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 25275427/>
222. Moreano E, Hutchison J, McCulloch T, Graham S, Funk G, Hoffman H. Incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngology-head and neck surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;118(6): 777-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 9627236/>
223. Höing B, Geisthoff U, Dempfle C, Lang S, Stuck B. [Prophylaxis of venous thromboembolic events in head and neck surgery]. HNO. 2017;65(11): 894-900. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699039/>
224. Cramer J, Shuman A, Brenner M. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolism and Prevention of Thrombosis in Otolaryngology-Head and Neck Surgery: State of the Art Review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;158(4): 627-636. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29484922/>
225. Weitzman R, Zhao K, Sclafani M, Srinivasan Y, Stein E, Cole A, et al. Venous Thromboembolism Risk Assessment in Inpatient and Ambulatory Otolaryngology Surgical Patients. Laryngoscope. 2025;135(4): 1359-1366. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39470104/>
226. Edwards M, Brennan E, Rutt A, Muraleedharan D, Casler J, Spaulding A, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Otolaryngologic Patients Using Caprini Assessment. Laryngoscope. 2024;134(3): 1169-1182. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37740910/>
227. Reinisch J, Bresnick S, Walker J, Rosso R. Deep venous thrombosis and pulmonary embolus after face lift: a study of incidence and prophylaxis. Plast Reconstr Surg. 2001;107(6): 1570-5; discussion 1576-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11335838/>
228. Spires J, Byers R, Sanchez E. Pulmonary thromboembolism after head and neck surgery. South Med J. 1989;82(9): 1111-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2772680/>
229. Kitajiri S, Tabuchi K, Hiraumi H. [Fatal pulmonary embolism developing after tympanoplasty: a case report and incidence of pulmonary embolism at Toyooka Hospital]. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2001;104(3): 212-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11305052/>
230. Kanzaki S, Kunihiro T, Imanishi T, Yamashita D, Ogawa K. Two cases of pulmonary embolism after head and neck surgery. Auris Nasus Larynx. 2004;31(3): 313-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364371/>
231. Höing B, Hussain T, Kanaan O, Stuck B, Mattheis S, Lang S, et al. [Perioperative medical prophylaxis of venous thromboembolic events in head and neck surgery: A retrospective study and recommendations]. HNO. 2021;69(12): 961-968. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33594495/>
232. Cevik J, Newland D, Cheong E, Shadid O, Pang S, Nagpal S, et al. Unfractionated Heparin Administered Every 8 h Outperforms 12 Hourly Administration for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Reconstructive Head and Neck Tumor Patients: A 12 Year Retrospective Cohort Study. Microsurgery. 2024;44(8): e31248. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39431625/>
233. Marongiu F, Cauli C, Mariotti S. Thyroid, hemostasis and thrombosis. J Endocrinol Invest. 2004;27(11): 1065-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15754740/>

234. Isaac H, Arnold M, Pagedar N, Buchakjian M, Arnold K. Is Preoperative Chemoprophylaxis Safe for Venous Thromboembolism Prevention in Patients With Head and Neck Cancer?. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;171(4): 1097-1105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38943444/>
235. Geerts W. Prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;: 462-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124100/>
236. George A, Nair S, Karthic J, Joseph M. The incidence of deep venous thrombosis in high-risk Indian neurosurgical patients: Need for early chemoprophylaxis?. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(7): 412-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555696/>
237. Guo F, Shashikiran T, Chen X, Yang L, Liu X, Song L. Clinical features and risk factor analysis for lower extremity deep venous thrombosis in Chinese neurosurgical patients. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(4): 471-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752303/>
238. Hamilton M, Hull R, Pineo G. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery.* 1994;34(2): 280-96; discussion 296. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8177390/>
239. Hachem L, Mansouri A, Scales D, Geerts W, Pirouzmand F. Anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism following severe traumatic brain injury: A prospective observational study and systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;175: 68-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30384119/>
240. Scherer A, White I, Shaikh K, Smith J, Ackerman L, Fulkerson D. Risk of deep venous thrombosis in elective neurosurgical procedures: a prospective, Doppler ultrasound-based study in children 12 years of age or younger. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20(1): 71-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 28474980/>
241. Bratton S, Chestnut R, Ghajar J, McConnell Hammond F, Harris O, Hartl R, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury V Deep vein thrombosis prophylaxis. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1: S32-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511543/>
242. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med.* 1998;339(2): 80-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9654538/>
243. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I Clinical profile. *J Neurooncol.* 1992;14(2): 119-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1331348/>
244. Sawaya R, Glas-Greenwalt P. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part II Hemostatic profile. *J Neurooncol.* 1992;14(2): 127-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1331349/>
245. Sawaya R, Highsmith R. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part III Biochemical profile. *J Neurooncol.* 1992;14(2): 113-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1331347/>
246. Skillman J, Collins R, Coe N, Goldstein B, Shapiro R, Zervas N, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery.* 1978;83(3): 354-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/628896/>
247. Turpie A, Gallus A, Beattie W, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology.* 1977;27(5): 435-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/558547/>
248. Turpie A, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients A randomized trial comparing graduated compression stockings alone

- or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. Arch Intern Med. 1989;149(3): 679-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2645846/>
249. Sobieraj-Teague M, Hirsh J, Yip G, Gastaldo F, Stokes T, Sloane D, et al. Randomized controlled trial of a new portable calf compression device (Venowave) for prevention of venous thromboembolism in high-risk neurosurgical patients. J Thromb Haemost. 2012;10(2): 229-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22188037/>
250. Collen J, Jackson J, Shorr A, Moores L. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest. 2008;134(2): 237-249. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18641095/>
251. Salmaggi A, Simonetti G, Trevisan E, Beecher D, Carapella C, DiMeco F, et al. Perioperative thromboprophylaxis in patients with craniotomy for brain tumours: a systematic review. J Neurooncol. 2013;113(2): 293-303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543244/>
252. Zhang Z, Cai H, Vleggeert-Lankamp C. Thromboembolic prophylaxis in neurosurgical practice: a systematic review. Acta Neurochir (Wien). 2023;165(11): 3119-3135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37796296/>
253. Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. J Neurosurg. 1978;49(3): 378-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 681999/>
254. Jiang S, Hukamdad M, Gould A, Bhaskara M, Chiu R, Sadeh M, et al. Effect of perioperative anti-coagulant prophylaxis in patients with traumatic subdural hematoma and a history of anticoagulant use: a propensity-matched National Trauma Data Bank analysis. Neurosurg Focus. 2023;55(4): E3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37778050/>
255. Alshehri N, Cote D, Hulou M, Alghamdi A, Alshahrani A, Mekary R, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in brain tumor patients undergoing craniotomy: a meta-analysis. J Neurooncol. 2016;130(3): 561-570. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27591773/>
256. Fluss R, Kobets A, Inocencio J, Hamad M, Feigen C, Altschul D, et al. The incidence of venous thromboembolism following surgical resection of intracranial and intraspinal meningioma A systematic review and retrospective study. Clin Neurol Neurosurg. 2021;201: 106460. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444944/>
257. Macdonald R, Amidei C, Baron J, Weir B, Brown F, Erickson R, et al. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. Surg Neurol. 2003;59(5): 363-72; discussion 372-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765806/>
258. Goldhaber S, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park J, Black P. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. Chest. 2002;122(6): 1933-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475829/>
259. Bell J, Florence T, Phillips H, Patel K, Macaluso N, Villanueva P, et al. Comparison of the Safety of Prophylactic Anticoagulants After Intracranial Surgery. Neurosurgery. 2021;89(3): 527-536. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161594/>
260. Macki M, Fakih M, Anand S, Suryadevara R, Elmenini J, Chang V. A direct comparison of prophylactic low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in neurosurgery: A meta-analysis. Surg Neurol Int. 2019;10: 202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768282/>
261. Nurmohamed M, van Riel A, Henkens C, Koopman M, Que G, d'Azemar P, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. Thromb Haemost. 1996;75(2): 233-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8815566/>

262. Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, Guloglu R, Kizilirmak S, Buyukkurt D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World J Surg.* 2004;28(8): 807-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15457363/>
263. Prell J, Schenk G, Taute B, Scheller C, Marquart C, Strauss C, et al. Reduced risk of venous thromboembolism with the use of intermittent pneumatic compression after craniotomy: a randomized controlled prospective study. *J Neurosurg.* 2019;130(2): 622-628. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600912/>
264. Algattas H, Damania D, DeAndrea-Lazarus I, Kimmell K, Marko N, Walter K, et al. Systematic Review of Safety and Cost-Effectiveness of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor. *Neurosurgery.* 2018;82(2): 142-154. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402497/>
265. Pranata R, Deka H, Yonas E, Vania R, Tondas A, Lukito A, et al. The use of intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in neurosurgical patients-A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;191: 105694. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006929/>
266. Oberle L, Tatagiba M, Naros G, Machetanz K. Intermittent pneumatic venous thromboembolism (VTE) prophylaxis during neurosurgical procedures. *Acta Neurochir (Wien).* 2024;166(1): 264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 38874608/>
267. Gerlach R, Scheuer T, Beck J, Woszczyk A, Seifert V, Raabe A. Risk of postoperative hemorrhage after intracranial surgery after early nadroparin administration: results of a prospective study. *Neurosurgery.* 2003;53(5): 1028-34; discussion 1034-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14580268/>
268. Kleindienst A, Harvey H, Mater E, Bronst J, Flack J, Herenz K, et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2003;145(12): 1085-90; discussion 1090-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14663565/>
269. Sjåvik K, Bartek J, Solheim O, Ingebrigtsen T, Gulati S, Sagberg L, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Meningioma Surgery: A Population-Based Comparative Effectiveness Study of Routine Mechanical Prophylaxis with or without Preoperative Low-Molecular-Weight Heparin. *World Neurosurg.* 2016;88: 320-326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746334/>
270. Borbas B, Whitfield P, King N. The safety of early pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in patients with traumatic intracranial haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg.* 2024;: 1-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38688329/>
271. Rivas L, Vella M, Ju T, Fernandez-Moure J, Sparks A, Seamon M, et al. Early Chemoprophylaxis Against Venous Thromboembolism in Patients With Traumatic Brain Injury. *Am Surg.* 2022;88(2): 187-193. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502231/>
272. Geerts W, Bergqvist D, Pineo G, Heit J, Samama C, Lassen M, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl): 381S-453S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 18574271/>
273. Key N, Khorana A, Kuderer N, Bohlke K, Lee A, Arcelus J, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(16): 3063-3071. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37075273/>
274. Croke L. Guideline for Prevention of Venous Thromboembolism. *AORN J.* 2022;116(6): P4-P6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36440935/>
275. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes A. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in patients undergoing cardiac or thoracic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6): CD009658. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091835/>

276. Brown J, Aranda-Michel E, Kilic A, Serna-Gallegos D, Bianco V, Thoma F, et al. Outcomes With Heparin-Induced Thrombocytopenia After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(2): 487-493. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307073/>
277. Parenti C. Pulmonary embolism after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Nurs Q.* 1994;17(3): 48-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8000937/>
278. Shammas N. Pulmonary embolus after coronary artery bypass surgery: a review of the literature. *Clin Cardiol.* 2000;23(9): 637-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:11016012/>
279. Josa M, Siouffi S, Silverman A, Barsamian E, Khuri S, Sharma G. Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(4): 990-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8450170/>
280. Lo B, Fijnheer R, Castigliego D, Borst C, Kalkman C, Nierich A. Activation of hemostasis after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2004;99(3): 634-640. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333385/>
281. Cartier R, Robitaille D. Thrombotic complications in beating heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(5): 920-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11326235/>
282. Ho K, Bham E, Pavey W. Incidence of Venous Thromboembolism and Benefits and Risks of Thromboprophylaxis After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10): e002652. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26504150/>
283. Ahmed A, Koster A, Lance M, Faraoni D. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Cardiovascular and thoracic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(2): 84-89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112541/>
284. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(3): 252-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176382/>
285. Koster A, Nagler M, Erdoes G, Levy J. Heparin-induced Thrombocytopenia: Perioperative Diagnosis and Management. *Anesthesiology.* 2022;136(2): 336-344. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34910815/>
286. Riess F. Anticoagulation management and cardiac surgery in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;17(1): 85-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16104366/>
287. Morgan R, Ashoorion V, Cuker A, Begum H, Ross S, Martinez N, et al. Management of heparin-induced thrombocytopenia: systematic reviews and meta-analyses. *Blood Adv.* 2020;4(20): 5184-5193. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095876/>
288. Pötzsch B, Klövekorn W, Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2000;343(7): 515. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10950681/>
289. Piriou V, Rossignol B, Laroche J, Ffrench P, Lacroix P, Squara P, et al. [Prevention of venous thromboembolism following cardiac, vascular or thoracic surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(8): 938-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009530/>
290. Beghi C, Fragnito C, Antonelli A, Reverberi C, Ferrari P, Saccani S, et al. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol.* 1993;12(4): 383-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8207317/>
291. Goldhaber S, Hirsch D, MacDougall R, Polak J, Creager M, Cohn L. Prevention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery (a randomized trial comparing two mechanical prophylaxis strategies). *Am J Cardiol.* 1995;76(14): 993-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7484878/>

292. Ramos R, Salem B, De Pawlikowski M, Coordes C, Eisenberg S, Leidenfrost R. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest*. 1996;109(1): 82-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8549224/>
293. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6): 524. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35636831/>
294. Cade J, Clegg E, Westlake G. Prophylaxis of venous thrombosis after major thoracic surgery. *Aust N Z J Surg*. 1983;53(4): 301-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6577843/>
295. Jackaman F, Perry B, Siddons H. Deep vein thrombosis after thoracotomy. *Thorax*. 1978;33(6): 761-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/746501/>
296. Nagahiro I, Andou A, Aoe M, Sano Y, Date H, Shimizu N. Intermittent pneumatic compression is effective in preventing symptomatic pulmonary embolism after thoracic surgery. *Surg Today*. 2004;34(1): 6-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14714221/>
297. Saarinen J, Kallio T, Sisto T, Tarkka M. Incidence of deep venous thrombosis after thoracotomy. *Vasa*. 2001;30(4): 259-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11771209/>
298. Ziomek S, Read R, Tobler H, Harrell J, Gocio J, Fink L, et al. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(2): 223-6; discussion 227. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8347002/>
299. Dong J, Wang J, Feng Y, Qi L, Fang H, Wang G, et al. Effect of low molecular weight heparin on venous thromboembolism disease in thoracotomy patients with cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(3): 1850-1856. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707339/>
300. Wang Q, Ding J, Yang R. The venous thromboembolism prophylaxis in patients receiving thoracic surgery: A systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;17(5): e142-e152. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009716/>
301. Zhao M, Bao Y, Jiang C, Chen L, Xu L, Liu X, et al. Rivaroxaban versus nadroparin for thromboprophylaxis following thoracic surgery for lung cancer: A randomized, noninferiority trial. *Am J Hematol*. 2023;98(8): 1185-1195. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:37139837/>
302. Shargall Y, Wiercioch W, Brunelli A, Murthy S, Hofstetter W, Lin J, et al. Joint 2022 European Society of Thoracic Surgeons and The American Association for Thoracic Surgery guidelines for the prevention of cancer-associated venous thromboembolism in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;63(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36519935/>
303. A-Lai G, Zhu Y, Li G, Mai-Ji M, Deng H, Luo J, et al. Preoperative thromboprophylactic administration of low-molecular-weight-heparin significantly decreased the risk of intraoperative bleeding compared with heparin in patients undergoing video-assisted lobectomy for lung cancer. *Ann Transl Med*. 2019;7(5): 90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31019940/>
304. Li J, Huang A, Han Z, Zhou Y, Tang M, Wu W, et al. Postoperative intermittent pneumatic compression for preventing venous thromboembolism in Chinese lung cancer patients: a randomized clinical trial. *Thromb J*. 2023;21(1): 56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37165434/>
305. Spiez L, Liew A, Campello E, Di Gregorio G, Zuin A, Simioni P. Thrombotic risk following video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30(4): 573-581. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971231/>

306. Durinka J, Hecht T, Layne A, Jackson B, Woo E, Fairman R, et al. Aggressive venous thromboembolism prophylaxis reduces VTE events in vascular surgery patients. *Vascular*. 2016;24(3): 233-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123057/>
307. Fletcher J, Batiste P. Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery. *Int Angiol*. 1997;16(1): 65-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9165361/>
308. Passman M, Farber M, Marston W, Carlin R, Owens L, Burnham C, et al. Prospective screening for postoperative deep venous thrombosis in patients undergoing infringuinal revascularization. *J Vasc Surg*. 2000;32(4): 669-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11013029/>
309. Gloviczki P, Lawrence P, Wasan S, Meissner M, Almeida J, Brown K, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024;12(1): 101670. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37652254/>
310. Pannier F, Noppeney T, Alm J, Breu F, Bruning G, Flessenkämper I, et al. S2k guidelines: diagnosis and treatment of varicose veins. *Hautarzt*. 2022;73(Suppl 1): 1-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35438355/>
311. Noppeney T, Nüllen H. [Current status of standard and endovascular varicosity surgery]. *Hautarzt*. 2006;57(1): 33-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391941/>
312. Nüllen H, Noppeney T. [Diagnosis and treatment of varicose veins: part 2: therapeutic procedures and results]. *Chirurg*. 2010;81(12): 1125-37; quiz 1138. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21052970/>
313. Enoch S, Woon E, Blair S. Thromboprophylaxis can be omitted in selected patients undergoing varicose vein surgery and hernia repair. *Br J Surg*. 2003;90(7): 818-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12854106/>
314. Onwudike M, Abbas K, Thompson P, McElvenny D. Editor's Choice - Role of Compression After Radiofrequency Ablation of Varicose Veins: A Randomised Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;60(1): 108-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278637/>
315. Alameer A, Aherne T, Naughton P, Aly S, McHugh S, Moneley D, et al. Peri-procedural thromboprophylaxis in the prevention of DVT in varicose vein interventions: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2022;20(6): e392-e404. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35589498/>
316. Turner B, Machin M, Jasionowska S, Salim S, Onida S, Shalhoub J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Additional Benefit of Pharmacological Thromboprophylaxis for Endovenous Varicose Vein Interventions. *Ann Surg*. 2023;278(2): 166-171. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36205129/>
317. De Maeseneer M, Kakkos S, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(2): 184-267. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35027279/>
318. Clagett G, Reisch J. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients Results of meta-analysis. *Ann Surg*. 1988;208(2): 227-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2456748/>
319. Leonardi M, McGory M, Ko C. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2): 929-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17103259/>
320. Rasmussen A, Hansen P, Lindholt J, Poulsen T, Toftdahl D, Gram J, et al. Venous thrombosis after abdominal surgery A comparison between subcutaneous heparin and antithrombotic

- stockings, or both. *J Med.* 1988;19(3-4): 193-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2972790/>
321. Wille-Jørgensen P, Hauch O, Dimo B, Christensen S, Jensen R, Hansen B. Prophylaxis of deep venous thrombosis after acute abdominal operation. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172(1): 44-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1702235/>
322. Kim N, Ryu S, Kim Y. Effects of intermittent pneumatic compression devices interventions to prevent deep vein thrombosis in surgical patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2024;19(7): e0307602. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39042653/>
323. Milinis K, Shalhoub J, Coupland A, Salciccioli J, Thapar A, Davies A. The effectiveness of graduated compression stockings for prevention of venous thromboembolism in orthopedic and abdominal surgery patients requiring extended pharmacologic thromboprophylaxis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(6): 766-777.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126797/>
324. Mismetti P, Laporte S, Darmon J, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001;88(7): 913-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11442521/>
325. Matar C, Kahale L, Hakoum M, Tsolakian I, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yosuico V, et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7): CD009447. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29993117/>
326. Qin S, Guo S, Yao Y, He Y, Xu D, Su H, et al. Comparison of efficacy and safety of thrombus prevention strategies after abdominal and pelvic cancer surgery: Bayesian network based meta-analysis. *Front Oncol.* 2025;15: 1445485. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40007998/>
327. Bajpai V, Patel T, Dwivedi P, Kabi A, Mishra A, Sharma R, et al. Factor Xa Inhibitors and Low Molecular Weight Heparins in Perioperative Surgical Thromboprophylaxis: A Network Meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2025;23(2): 112-127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39360536/>
328. Al Tannir A, Biesboer E, Pokrzywa C, Figueroa J, Harding E, de Moya M, et al. The efficacy of various Enoxaparin dosing regimens in general surgery patients: A systematic review. *Surgery.* 2023;174(2): 315-323. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37198037/>
329. Catheline J, Turner R, Gaillard J, Rizk N, Champault G. Thromboembolism in laparoscopic surgery: risk factors and preventive measures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 1999;9(2): 135-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11757541/>
330. Blake A, Toker S, Dunn E. Deep venous thrombosis prophylaxis is not indicated for laparoscopic cholecystectomy. *JSLS.* 2001;5(3): 215-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11548825/>
331. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med.* 2002;162(19): 2173-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390058/>
332. Zacharoulis D, Kakkar A. Venous thromboembolism in laparoscopic surgery. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9(5): 356-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12904703/>
333. Ageno W, Manfredi E, Dentali F, Silingardi M, Ghezzi F, Camporese G, et al. The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3): 503-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17092300/>
334. Chen H, Chen Y, Zheng A, Tan X, Han L. Is pharmacologic venous Thromboprophylaxis necessary for patients undergoing minimally invasive surgery for endometrial Cancer? A systematic

- review and Meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2024;188: 27-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38901080/>
335. Obitsu T, Tanaka N, Oyama A, Ueno T, Saito M, Yamaguchi T, et al. Efficacy and Safety of Low-Molecular-Weight Heparin on Prevention of Venous Thromboembolism after Laparoscopic Operation for Gastrointestinal Malignancy in Japanese Patients: A Multicenter, Open-Label, Prospective, Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg.* 2020;231(5): 501-509.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822887/>
336. Xiang L, Jin S, Yu Y, Wang D, Chen H. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing gastric cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023;23(1): 933. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37789268/>
337. Lancellotti F, Coletta D, de'Liguori Carino N, Satyadas T, Jegatheeswaran S, Maruccio M, et al. Venous thromboembolism (VTE) after open hepatectomy compared to minimally invasive liver resection: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2023;25(8): 872-880. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37169670/>
338. Wani M, Al-Mitwalli A, Mukherjee S, Nabi G, Somani B, Abbaraju J, et al. Venous Thromboembolism (VTE) in Post-Prostatectomy Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37373673/>
339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39977558/>
340. Edwards M, Falsttin M, Uddandam A, Brennan E, Spaulding A. Caprini guideline indicated venous thromboembolism (VTE) prophylaxis among inpatient surgical patients: are there racial/ethnic differences in practice patterns and outcomes?. *Am J Surg.* 2024;236: 115785. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38849278/>
341. Gharaibeh L, Albsoul-Younes A, Younes N. Evaluation of VTE Prophylaxis in an Educational Hospital: Comparison Between the Institutional Guideline (Caprini 2006) and the ACCP Guideline (Ninth Edition). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(7): 627-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753966/>
342. Gould M, Garcia D, Wren S, Karanicolas P, Arcelus J, Heit J, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl): e227S-e277S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315263/>
343. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall T, Abdelhamid M, Barbato E, et al. [2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2023;24(1 Suppl 1): e1-e102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36645369/>
344. Rajan N, Rosero E, Joshi G. Patient Selection for Adult Ambulatory Surgery: A Narrative Review. *Anesth Analg.* 2021;133(6): 1415-1430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34784328/>
345. Andriyashkin A, Loban K, Kalinina A, Ivakhov G, Zolotukhin I, Sazhin A. Risk factors of venous thromboembolism after incisional ventral hernia repair. *Hernia.* 2023;27(4): 895-899. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36471032/>
346. Plancher K, Mannina C, Schwartz E, Briggs K, Petterson S. Outpatient Revision TKA Does Not Increase Incidence of Repeat Revision or Medical and Surgical Complications Compared With Inpatient Revision TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2025;483(7): 1302-1307. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39915268/>
347. Zhu J, Wang T, Chen D, Lei L. Safety evaluation of outpatient vs inpatient unicompartmental knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2024;144(8): 3615-3624. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39002050/>

348. Pollock M, Somerville L, Firth A, Lanting B. Outpatient Total Hip Arthroplasty, Total Knee Arthroplasty, and Unicompartmental Knee Arthroplasty: A Systematic Review of the Literature. *JBJS Rev.* 2016;4(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28060788/>
349. Singh N, Siddiqui N, Makkar J, Guffey R, Singh P. Optimal local anesthetic for spinal anesthesia in patients undergoing ambulatory non-arthroplasty surgery: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2025;72(4): 550-566. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40199797/>
350. Baltatzis M, Low R, Stathakis P, Sheen A, Siriwardena A, Jamdar S. Efficacy and safety of pharmacological venous thromboembolism prophylaxis following liver resection: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2017;19(4): 289-296. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28162922/>
351. Karunakaran M, Kaur R, Ismail S, Cherukuru S, Jonnada P, Senadhipan B, et al. Post-hepatectomy venous thromboembolism: a systematic review with meta-analysis exploring the role of pharmacological thromboprophylaxis. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(8): 3221-3233. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35881311/>
352. Ruffolo L, Levstik M, Boehly J, Spiro M, Raptis D, Liu L, et al. What is the optimal prophylaxis against postoperative deep vein thrombosis in the living donor to avoid complications and enhance recovery? - A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* 2022;36(10): e14688. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35468241/>
353. Reddy M, Kasahara M, Ikegami T, Lee K. An international survey of venous thromboembolic events and current practices of peri-operative VTE prophylaxis after living donor hepatectomy. *Clin Transplant.* 2024;38(1): e15209. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38064308/>
354. Kamei H, Onishi Y, Kurata N, Ishigami M, Ogura Y. Donor Selection and Prophylactic Strategy for Venous Thromboembolic Events in Living Donors of Liver Transplantation Based on Results of Thrombophilia Screening Tests. *Ann Transplant.* 2017;22: 409-416. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674378/>
355. Rasmussen M. Does prolonged thromboprophylaxis improve outcome in patients undergoing surgery?. *Cancer Treat Rev.* 2003;29 Suppl 2: 15-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887945/>
356. Felder S, Rasmussen M, King R, Sklow B, Kwaan M, Madoff R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8(8): CD004318. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31449321/>
357. Fagarasanu A, Alotaibi G, Hrimiuc R, Lee A, Wu C. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5): 1422-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26887853/>
358. Knoll W, Fergusson N, Ivankovic V, Wang T, Caiano L, Auer R, et al. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Res.* 2021;204: 114-122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175749/>
359. Zhou H, Ye L, Zhou J, Ma F, Ma J, Zhang J. Direct oral anticoagulants (DOACs) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2024;38(3): 1131-1138. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38267639/>
360. Zhou H, Chen T, Ye L, Ma J, Zhang J. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2024;22(1): 69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38403630/>

361. Lyman S, Sherman S, Carter T, Bach P, Mandl L, Marx R. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;448: 152-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16826110/>
362. Willis A, Warren R, Craig E, Adler R, Cordasco F, Lyman S, et al. Deep vein thrombosis after reconstructive shoulder arthroplasty: a prospective observational study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009;18(1): 100-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095183/>
363. Heyer J, Parker R, Lynch T, Parry T, Neviaser A. Rate of venous thromboembolism after surgical treatment of proximal humerus fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(3): 403-409. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504179/>
364. Jameson S, James P, Howcroft D, Serrano-Pedraza I, Rangan A, Reed M, et al. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20(5): 764-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420324/>
365. Navarro R, Inacio M, Burke M, Costouros J, Yian E. Risk of thromboembolism in shoulder arthroplasty: effect of implant type and traumatic indication. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(5): 1576-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392993/>
366. Saleh H, Pennings A, ElMaraghy A. Venous thromboembolism after shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013;22(10): 1440-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973166/>
367. Kunutsor S, Barrett M, Whitehouse M, Blom A. Venous thromboembolism following 672,495 primary total shoulder and elbow replacements: Meta-analyses of incidence, temporal trends and potential risk factors. *Thromb Res.* 2020;189: 13-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32135385/>
368. Li T, Li Y, Zhang L, Pang L, Tang X, Zhu J. Venous thromboembolism after arthroscopic shoulder surgery: a systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1): 103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788620/>
369. Dattani R, Smith C, Patel V. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J.* 2013;95-B(1): 70-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307676/>
370. Duncan S, Sperling J, Morrey B. Prevalence of pulmonary embolism after total elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(7): 1452-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17606783/>
371. Triplet J, Schuette H, Cheema A, Marigi E, Hassett L, Barlow J, et al. Venothromboembolism following shoulder arthroscopy: a systematic review. *JSES Rev Rep Tech.* 2022;2(4): 464-468. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37588470/>
372. Budin J, Ramos T, Segel K, Rumps M, Mulcahey M. Venous Thromboembolism Chemical Prophylaxis in Patients Undergoing Shoulder Arthroscopy. *JBJS Rev.* 2024;12(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38466802/>
373. Suna K, Herrmann E, Kröger K, Schmandra T, Müller E, Hanisch E, et al. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative pulmonary embolism A propensity-matched retrospective case-control study of 24 273 patients. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;56: 203-210. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670570/>
374. Colditz G, Tuden R, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomised clinical trials. *Lancet.* 1986;2(8499): 143-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2873407/>
375. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988;318(18): 1162-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3283548/>

376. Santana D, Emara A, Orr M, Klika A, Higuera C, Krebs V, et al. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824931/>
377. Leclerc J, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Ginsberg J. The incidence of symptomatic venous thromboembolism after enoxaparin prophylaxis in lower extremity arthroplasty: a cohort study of 1,984 patients Canadian Collaborative Group. *Chest*. 1998;114(2 Suppl Evidence): 115S-118S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9726704/>
378. Liu K, Bagrodia N, Richardson M, Piple A, Kusnezov N, Wang J, et al. Risk Factors Associated with Thromboembolic Complications After total Hip Arthroplasty: An Analysis of 1,129 Pulmonary Emboli. *J Am Acad Orthop Surg*. 2024;32(14): e706-e715. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38626438/>
379. Hunt L, Ben-Shlomo Y, Clark E, Dieppe P, Judge A, MacGregor A, et al. 90-day mortality after 409,096 total hip replacements for osteoarthritis, from the National Joint Registry for England and Wales: a retrospective analysis. *Lancet*. 2013;382(9898): 1097-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075049/>
380. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res*. 2001;102(4): 295-309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11369423/>
381. Yong B, Ling R, Li R, Poh J, Tan C, Ho S, et al. Pharmacotherapy for Venous Thromboprophylaxis following Total Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2025;51(3): 290-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38950598/>
382. Mariscal G, Tarazona-Santabalbina F, Marin-Peña O, Rotavista E, Martín S, de Sevilla M, et al. Efficacy and safety of fondaparinux in elective total hip arthroplasty and hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2025;20(1): 538. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40442800/>
383. Venker B, Ganti B, Lin H, Lee E, Nunley R, Gage B. Safety and Efficacy of New Anticoagulants for the Prevention of Venous Thromboembolism After Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2017;32(2): 645-652. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823844/>
384. Migliorini F, Maffulli N, Velaj E, Bell A, Kämmer D, Hildebrand F, et al. Antithrombotic prophylaxis following total hip arthroplasty: a level I Bayesian network meta-analysis. *J Orthop Traumatol*. 2024;25(1): 1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38194191/>
385. Nederpelt C, Bijman Q, Krijnen P, Schipper I. Equivalence of DOACS and LMWH for thromboprophylaxis after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2022;53(3): 1169-1176. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34916036/>
386. Hood B, Springer B, Odum S, Curtin B. No difference in patient compliance between full-strength versus low-dose aspirin for VTE prophylaxis following total hip and total knee replacement. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021;31(4): 779-783. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211234/>
387. Hood B, Cowen M, Zheng H, Hughes R, Singal B, Hallstrom B. Association of Aspirin With Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty Compared With Other Anticoagulants: A Noninferiority Analysis. *JAMA Surg*. 2019;154(1): 65-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347089/>
388. Bala A, Murasko M, Burk D, Huddleston J, Goodman S, Maloney W, et al. Venous thromboprophylaxis after total hip arthroplasty: aspirin, warfarin, enoxaparin, or factor Xa inhibitors?. *Hip Int*. 2020;30(5): 564-571. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990095/>

389. Bala A, Huddleston J, Goodman S, Maloney W, Amanatullah D. Venous Thromboembolism Prophylaxis After TKA: Aspirin, Warfarin, Enoxaparin, or Factor Xa Inhibitors?. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(9): 2205-2213. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569372/>
390. Matharu G, Garriga C, Whitehouse M, Rangan A, Judge A. Is Aspirin as Effective as the Newer Direct Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Arthroplasty? An Analysis From the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland, and the Isle of Man. *J Arthroplasty.* 2020;35(9): 2631-2639.e6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532481/>
391. Ren Y, Cao S, Li Z, Luo T, Feng B, Weng X. Comparable efficacy of 100 mg aspirin twice daily and rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis following primary total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(2): 164-172. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33410616/>
392. Salman L, Altahtamouni S, Khatkar H, Al-Ani A, Hameed S, Alvand A. The efficacy of aspirin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis after knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2025;33(5): 1605-1616. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39228215/>
393. Syed F, Amin H, Benjamin B, Hendrix M, Savaridas T. Comparative efficacy of aspirin versus direct oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis following primary total hip arthroplasty or total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Exp Orthop.* 2024;11(3): e70010. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39224751/>
394. Singjie L, Halomoan R, Saleh I, Sumargono E, Kholinne E. Clinical effectiveness and safety of aspirin and other anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *EFORT Open Rev.* 2022;7(12): 792-799. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36541528/>
395. Eriksson B, Lassen M. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2003;163(11): 1337-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796070/>
396. O'Donnell M, Linkins L, 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: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163(11): 1362-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796074/>
397. Eriksson B, Borris L, Friedman R, Haas S, Huisman M, Kakkar A, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26): 2765-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579811/>
398. Kakkar A, Brenner B, Dahl O, Eriksson B, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632): 31-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18582928/>
399. Lassen M, Gallus A, Raskob G, Pineo G, Chen D, Ramirez L. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26): 2487-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175312/>
400. Eriksson B, Dahl O, Huo M, Kurth A, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*) A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4): 721-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225098/>

401. Negm A, Yamaura L, Clarke A, Chaudhry D, Cherppukaran T, Schneider P. Effectiveness of Thromboprophylaxis Agents Following Hip Fracture: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. JB JS Open Access. 2023;8(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37936980/>
402. van de Ree C, De Jongh M, Peeters C, de Munter L, Roukema J, Gosens T. Hip Fractures in Elderly People: Surgery or No Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2017;8(3): 173-180. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835875/>
403. Zhang Y, Su C, Hu M, Wei J, Xiang S, Xu H. Efficacy and safety of aspirin in preventing venous thromboembolism after hip arthroplasty for femoral neck fracture: a noninferiority prospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 2024;25(1): 1079. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39731033/>
404. O'Connor M, Switzer J. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Hip Fractures in Older Adults. J Am Acad Orthop Surg. 2022;30(20): e1291-e1296. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36200817/>
405. Winfield J, McNicoll L, Moppett I. Epidemiology, patient outcome and complications after non-operative management of hip fracture: a systematic review. Anaesthesia. 2025;80(11): 1397-1413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40855691/>
406. Kim S, Park H, Lee D. Outcome of nonoperative treatment for hip fractures in elderly patients: A systematic review of recent literature. J Orthop Surg (Hong Kong). 2020;28(2): 2309499020936848. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638635/>
407. Loggers S, Van Lieshout E, Joosse P, Verhofstad M, Willems H. Prognosis of nonoperative treatment in elderly patients with a hip fracture: A systematic review and meta-analysis. Injury. 2020;51(11): 2407-2413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907702/>
408. Mula V, Parikh S, Suresh S, Bottle A, Loeffler M, Alam M. Venous thromboembolism rates after hip and knee arthroplasty and hip fractures. BMC Musculoskelet Disord. 2020;21(1): 95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050949/>
409. Huang H, Li S, Yang X, Xie Q, Tian X. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(48): e13465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508972/>
410. Feng W, Wang X, Huang D, Lu A. Ranking the efficacy of anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: A systematic review and a network meta-analysis. Pharmacol Res. 2021;166: 105438. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33540046/>
411. Ren Y, Peng J, Su Y, Lin J, Luo H. Aspirin Is as Effective as Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Arthroplasty. 2025;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40015383/>
412. Warwick D, Friedman R, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. J Bone Joint Surg Br. 2007;89(6): 799-807. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17613508/>
413. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin The TIFDED Study Group. Haemostasis. 1999;29(6): 310-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10844404/>
414. Liu K, Piple A, Richardson M, Mayer L, Mayfield C, Christ A, et al. Increased Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Postoperative Anemia After Total Joint Arthroplasty: Are Transfusions to Blame?. J Bone Joint Surg Am. 2023;105(17): 1354-1361. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37471565/>

415. Shohat N, Goel R, Ludwick L, Parvizi J. Time to Venous Thromboembolism Events Following Total Hip Arthroplasty: A Comparison Between Aspirin and Warfarin. *J Arthroplasty*. 2022;37(6): 1198-1202.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35149168/>
416. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3): CD004179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27027384/>
417. Riehl J, Embry N, Zeter D, Potgieter C, Box M. Incidence of venous thromboembolism in fracture below the knee with and without chemical thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;145(1): 86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39714529/>
418. Nemeth B, Cannegieter S. Venous thrombosis following lower-leg cast immobilization and knee arthroscopy: From a population-based approach to individualized therapy. *Thromb Res*. 2019;174: 62-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30579148/>
419. Pandor A, Horner D, Davis S, Goodacre S, Stevens J, Clowes M, et al. Different strategies for pharmacological thromboprophylaxis for lower-limb immobilisation after injury: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2019;23(63): 1-190. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851608/>
420. Almoosawy S, Ofosu-Asiedu A, Hanna J, Conlen B, Elliott H, Harrison A, et al. Venous thromboembolism risk following temporary immobilisation after injury: evaluation of the Aberdeen VTE risk tool. *Emerg Med J*. 2023;40(5): 361-368. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36653159/>
421. Husted H, Otte K, Kristensen B, Ørsnes T, Wong C, Kehlet H. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2010;81(5): 599-605. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20919815/>
422. Zhu S, Qian W, Jiang C, Ye C, Chen X. Enhanced recovery after surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2017;93(1106): 736-742. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751437/>
423. Choi Y, Kim T, Chang M, Kang S, Chang C. Enhanced recovery after surgery for major orthopedic surgery: a narrative review. *Knee Surg Relat Res*. 2022;34(1): 8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35193701/>
424. Sattler L, Puze E, Sands K, Talbot W. Enhanced recovery pathways improve early outcomes and reduce length of stay in primary hip and knee arthroplasty: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Orthop Trauma Nurs*. 2025;57: 101186. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40318430/>
425. Ishaku Z, Koshy D, Adamu Bala M. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Pathways in Elective Total Joint Arthroplasty. *Cureus*. 2025;17(9): e91481. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40917910/>
426. VAN Egmond J, DE Wert L, Siemons-Beer A, Gosens T. Patients' perspective of fast-track total joint arthroplasty: a systematic review. *Acta Orthop Belg*. 2024;90(1): 115-122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38669660/>
427. Deng Q, Gu H, Peng W, Zhang Q, Huang Z, Zhang C, et al. Impact of enhanced recovery after surgery on postoperative recovery after joint arthroplasty: results from a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2018;94(1118): 678-693. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665908/>
428. Jiang M, Liu S, Deng H, Liang X, Bo Z. The efficacy and safety of fast track surgery (FTS) in patients after hip fracture surgery: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1): 162. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33639957/>

429. Berkovic D, Vallance P, Harris I, Naylor J, Lewis P, de Steiger R, et al. A systematic review and meta-analysis of short-stay programmes for total hip and knee replacement, focusing on safety and optimal patient selection. *BMC Med.* 2023;21(1): 511. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38129857/>
430. Moisander A, Pamilo K, Eskelinen A, Huopio J, Kautiainen H, Kuitunen A, et al. Venous thromboembolism is rare after total hip and knee joint arthroplasty with long thromboprophylaxis in Finnish fast-track hospitals. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143(9): 5623-5629. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37067559/>
431. Moisander A, Pamilo K, Huopio J, Kautiainen H, Kuitunen A, Paloneva J. The incidence of venous thromboembolism is low when risk stratification-based thromboprophylaxis is used after fast-track hip and knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1): 1094. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39736658/>
432. Abelseth G, Buckley R, Pineo G, Hull R, Rose M. Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma.* 1996;10(4): 230-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8723400/>
433. Jørgensen P, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res.* 2002;105(6): 477-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091045/>
434. Lassen M, Borris L, Nakov R. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med.* 2002;347(10): 726-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12213943/>
435. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W, Schindler G, Weckbach A. [Thrombosis prevention in outpatients with lower limb injuries]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992;117(1): 6-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1309691/>
436. Horner D, Stevens J, Pandor A, Nokes T, Keenan J, de Wit K, et al. Pharmacological thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization after injury: systematic review and network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2): 422-438. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654551/>
437. Douillet D, Chapelle C, Ollier E, Mismetti P, Roy P, Laporte S. Prevention of venous thromboembolic events in patients with lower leg immobilization after trauma: Systematic review and network meta-analysis with meta-epidemiological approach. *PLoS Med.* 2022;19(7): e1004059. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35849624/>
438. Mizel M, Temple H, Michelson J, Alvarez R, Clanton T, Frey C, et al. Thromboembolism after foot and ankle surgery A multicenter study. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(348): 180-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9553551/>
439. Mangwani J, Houchen-Wolloff L, Malhotra K, Booth S, Smith A, Teece L, et al. UK Foot and Ankle Thromboembolism (UK-FATE). *Bone Joint J.* 2024;106-B(11): 1249-1256. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39481430/>
440. Demers C, Marcoux S, Ginsberg J, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med.* 1998;158(1): 47-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9437378/>
441. Li H, Zhang H, Zhou S, Hu C, Guan Y, Jin R. Risk factors for venous thromboembolism after hip arthroscopy: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2025;20(1): 134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39905503/>
442. Parsa A, Bedi A, Domb B. Current trends for venous thromboembolic prophylaxis for hip arthroscopy: a modified Delphi and nominal group technique consensus study. *J Hip Preserv Surg.* 2024;11(3): 192-197. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39664206/>

443. Mittal M, Chandra K, Bollepalli H, Acevedo K, Hosseinzadeh P. How Do Venous Thromboembolism Rates in Adolescents and Adults Compare After Arthroscopic Knee Surgery? A Propensity-Matched Study. *J Pediatr Orthop.* 2025;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40243189/>
444. Desbordes J, Mesz M, Maissin F, Bataille B, Guenot M. [Retrospective multicenter study of prevention of thromboembolic complications after lumbar disk surgery]. *Neurochirurgie.* 1993;39(3): 178-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8295650/>
445. Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(22): 2962-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074685/>
446. Andreshak T, An H, Hall J, Stein B. Lumbar spine surgery in the obese patient. *J Spinal Disord.* 1997;10(5): 376-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9355052/>
447. Rahmani R, Eaddy S, Stegelmann S, Skrobot G, Andreshak T. Chemical prophylaxis and venous thromboembolism following elective spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *N Am Spine Soc J.* 2024;17: 100295. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38204918/>
448. Smith M, Bressler E, Lonstein J, Winter R, Pinto M, Denis F. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after major reconstructive operations on the spine A prospective analysis of three hundred and seventeen patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(7): 980-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8027126/>
449. Dearborn J, Hu S, Tribus C, Bradford D. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999;24(14): 1471-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10423793/>
450. Solaru S, Alluri R, Wang J, Hah R. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Elective Spine Surgery. *Global Spine J.* 2021;11(7): 1148-1155. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33034229/>
451. Muralidharan A, Gong D, Baumann A, Piche J, Walley K, Kashlan O, et al. Venous thromboembolism chemoprophylaxis is not supported following elective spine surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Spine Surg.* 2025;11(2): 242-255. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40621383/>
452. Murtada D, Daher M, Aoun M, Mouawad A, Kreichati G, Kharrat K, et al. Traumatic spine fractures and concomitant venous thromboembolism: A systematic review. *World Neurosurg X.* 2024;24: 100404. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39399353/>
453. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma.* 2003;54(6): 1116-24; discussion 1125-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12813332/>
454. Gandhi S, Mohanty S, von Riegen H, Akodu M, Oginni E, Yeritsyan D, et al. Efficacy and Safety of Chemical Venous Thromboembolism Prophylaxis in Spine Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Comparing Anticoagulant Types. *Clin Spine Surg.* 2025;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40071770/>
455. Geerts W, Code K, Jay R, Chen E, Szalai J. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994;331(24): 1601-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7969340/>
456. Zhang P, Bian Y, Xu F, Lian L, Zhu S, Tang Z, et al. The Incidence and Characteristics of Venous Thromboembolism in Neurocritical Care Patients: A Prospective Observational Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26: 1076029620907954. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32090609/>

457. Wang K, Li K, Fan B, Gu Y, Wen X, Wu Z, et al. Global Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Patients with Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurotrauma Rep.* 2025;6(1): 491-505. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40630647/>
458. Godat L, Kobayashi L, Chang D, Coimbra R. Can we ever stop worrying about venous thromboembolism after trauma?. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(3): 475-80; discussion 480-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710416/>
459. Giorgi Pierfranceschi M, Donadini M, Dentali F, Ageno W, Marazzi M, Bocchi R, et al. The short- and long-term risk of venous thromboembolism in patients with acute spinal cord injury: a prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2013;109(1): 34-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23223906/>
460. Piran S, Schulman S. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with acute spinal cord injury: A retrospective study. *Thromb Res.* 2016;147: 97-101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721141/>
461. Rubin-Asher D, Zeilig G, Ratner A, Asher I, Zivelin A, Seligsohn U, et al. Risk factors for failure of heparin thromboprophylaxis in patients with acute traumatic spinal cord injury. *Thromb Res.* 2010;125(6): 501-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19853891/>
462. Wei B, Zhou H, Liu G, Zheng Y, Zhang Y, Hao C, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *J Spinal Cord Med.* 2023;46(2): 181-193. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33890837/>
463. Maung A, Schuster K, Kaplan L, Maerz L, Davis K. Risk of venous thromboembolism after spinal cord injury: not all levels are the same. *J Trauma.* 2011;71(5): 1241-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071925/>
464. Adegeest C, van Gent J, Stolwijk-Swüste J, Post M, Vandertop W, Öner F, et al. Influence of severity and level of injury on the occurrence of complications during the subacute and chronic stage of traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Neurosurg Spine.* 2022;36(4): 632-652. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767527/>
465. Lazrak H, René É, Elftouh N, Leblanc M, Lafrance J. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1): 187. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592259/>
466. Do J, Kim dH, Sung D. Incidence of deep vein thrombosis after spinal cord injury in Korean patients at acute rehabilitation unit. *J Korean Med Sci.* 2013;28(9): 1382-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015047/>
467. Miranda A, Hassouna H. Mechanisms of thrombosis in spinal cord injury. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14(2): 401-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806563/>
468. Masuda M, Ueta T, Shiba K, Iwamoto Y. D-dimer screening for deep venous thrombosis in traumatic cervical spinal injuries. *Spine J.* 2015;15(11): 2338-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130085/>
469. Kumagai G, Wada K, Kudo H, Asari T, Ichikawa N, Ishibashi Y. D-dimer monitoring combined with ultrasonography improves screening for asymptomatic venous thromboembolism in acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2020;43(3): 353-357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30199352/>
470. Eichinger S, Eischer L, Sinkovec H, Wittgruber G, Traby L, Kammer M, et al. Risk of venous thromboembolism during rehabilitation of patients with spinal cord injury. *PLoS One.* 2018;13(3): e0193735. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590126/>
471. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma.* 2003;54(6): 1116-24; discussion 1125-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12813332/>

472. Schellong S, Beyer J, Kakkar A, Halbritter K, Eriksson B, Turpie A, et al. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis after major orthopaedic surgery: the VENUS study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(7): 1431-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17419763/>
473. Robinson K, Anderson D, Gross M, Petrie D, Leighton R, Stanish W, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;127(6): 439-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9313000/>
474. Hon B, Botticello A, Kirshblum S. Duplex ultrasound surveillance for deep vein thrombosis after acute traumatic spinal cord injury at rehabilitation admission. *J Spinal Cord Med*. 2020;43(3): 298-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30939080/>
475. Draganich C, Park A, Sevigny M, Charlifue S, Coons D, Makley M, et al. Venous thromboembolism: Exploring incidence and utility of screening in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2024;47(6): 824-831. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37162305/>
476. Eriks-Hoogland I, Müller L, Baumberger M, Huber B, Michel F, Belfrage C, et al. Evidence based clinical practice guideline for follow-up care in persons with spinal cord injury. *Front Rehabil Sci*. 2024;5: 1371556. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39314837/>
477. Cryns N, Himmelhaus S, Irrgang S, Ernst M, Weidner N, Scheel-Sailer A. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Acute Spinal Cord Injury. *Dtsch Arztebl Int*. 2025;122(8): 219-224. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40073287/>
478. Chung S, Lee S, Kim E, Eoh W. Incidence of deep vein thrombosis after spinal cord injury: a prospective study in 37 consecutive patients with traumatic or nontraumatic spinal cord injury treated by mechanical prophylaxis. *J Trauma*. 2011;71(4): 867-70; discussion 870-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21986735/>
479. Sajid M, Tai N, Goli G, Morris R, Baker D, Hamilton G. Knee versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep venous thrombosis: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(6): 730-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16931066/>
480. Halim T, Chhabra H, Arora M, Kumar S. Pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury: an Indian perspective. *Spinal Cord*. 2014;52(7): 547-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24819510/>
481. Eppsteiner R, Shin J, Johnson J, van Dam R. Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and posttrauma patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2010;34(1): 10-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20020289/>
482. Arnold P, Harrop J, Merli G, Tetreault L, Kwon B, Casha S, et al. Efficacy, Safety, and Timing of Anticoagulant Thromboprophylaxis for the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2017;7(3 Suppl): 138S-150S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164021/>
483. Lin Z, Sun Y, Xue H, Chen L, Yan C, Panayi A, et al. The effectiveness and safety of LMWH for preventing thrombosis in patients with spinal cord injury: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1): 262. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853656/>
484. Ploumis A, Ponnappan R, Maltenfort M, Patel R, Bessey J, Albert T, et al. Thromboprophylaxis in patients with acute spinal injuries: an evidence-based analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(11): 2568-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19884429/>
485. Godat L, Haut E, Moore E, Knudson M, Costantini T. Venous thromboembolism risk after spinal cord injury: A secondary analysis of the CLOTT study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2023;94(1): 23-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36203245/>
486. Zheng R, Guan B, Fan Y, Fu R, Yao L, Wang W, et al. A critical appraisal of clinical practice guidelines for management of four common complications after spinal cord injury. *Spine J*. 2023;23(6): 888-899. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36521679/>

487. Prevention of Venous Thromboembolism in Individuals with Spinal Cord Injury: Clinical Practice Guidelines for Health Care Providers, 3rd ed: Consortium for Spinal Cord Medicine. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2016;22(3): 209-240. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339863/>
488. Moore R, Rimler J, Smith B, Wirth G, Paydar K. Venous Thromboembolism: A Comparison of Chronic Spinal Cord Injury and General Surgery Patients in a Metropolitan Veterans Affairs Hospital. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(5): 908e-914e. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783010/>
489. Chu X, Liu S, Dai X, Chen W, Qi G, Jiang X, et al. Systematic analysis of the occurrence characteristics and impact on hospitalization costs of trauma complications. *Am J Surg.* 2024;237: 115936. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39241624/>
490. Ko A, Harada M, Barmparas G, Chung K, Mason R, Yim D, et al. Association Between Enoxaparin Dosage Adjusted by Anti-Factor Xa Trough Level and Clinically Evident Venous Thromboembolism After Trauma. *JAMA Surg.* 2016;151(11): 1006-1013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383732/>
491. Bassa B, Little E, Ryan D, Cronin J, Lyons F, Ainle F, et al. VTE rates and risk factors in major trauma patients. *Injury.* 2024;55(12): 111964. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39481253/>
492. Cobler-Lichter M, Collie B, Delamater J, Shagabayeva L, Lyons N, Bustillos L, et al. A 20-year retrospective analysis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among combat casualties requiring damage-control laparotomy at US military Role 2 surgical units. *J Trauma Acute Care Surg.* 2024;97(2S Suppl 1): S55-S59. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38787627/>
493. Rogers F, Shackford S, Horst M, Miller J, Wu D, Bradburn E, et al. Determining venous thromboembolic risk assessment for patients with trauma: the Trauma Embolic Scoring System. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(2): 511-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23019680/>
494. Meizoso J, Karcutskie C, Ray J, Ruiz X, Ginzburg E, Namias N, et al. A simplified stratification system for venous thromboembolism risk in severely injured trauma patients. *J Surg Res.* 2017;207: 138-144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979470/>
495. Tran A, Fernando S, Rochwerg B, Hameed M, Dawe P, Hawes H, et al. Prognostic factors associated with venous thromboembolism following traumatic injury: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2024;97(3): 471-477. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38548736/>
496. Mahmoud S, Esser M, Jain A. Thromboembolic events in pelvic and acetabulum fractures: a systematic review of the current literature on incidence, screening, and thromboprophylaxis. *Int Orthop.* 2022;46(8): 1707-1720. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35543748/>
497. Hutchison T, Krueger C, Berry J, Aden J, Cohn S, White C. Venous thromboembolism during combat operations: a 10-y review. *J Surg Res.* 2014;187(2): 625-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405609/>
498. Tachino J, Yamamoto K, Shimizu K, Shintani A, Kimura A, Ogura H, et al. Quick risk assessment profile (qRAP) is a prediction model for post-traumatic venous thromboembolism. *Injury.* 2019;50(9): 1540-1544. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248583/>
499. Yumoto T, Naito H, Yamakawa Y, Iida A, Tsukahara K, Nakao A. Venous thromboembolism in major trauma patients: a single-center retrospective cohort study of the epidemiology and utility of D-dimer for screening. *Acute Med Surg.* 2017;4(4): 394-400. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123899/>

500. Wahl W, Ahrns K, Zajkowski P, Brandt M, Proctor M, Arbabi S, et al. Normal D-dimer levels do not exclude thrombotic complications in trauma patients. *Surgery*. 2003;134(4): 529-32; discussion 532-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14605611/>
501. Gritsiouk Y, Hegsted D, Schlesinger P, Gardiner S, Gubler K. A retrospective analysis of the effectiveness of low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients. *Am J Surg*. 2014;207(5): 648-51; discussion 651-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560359/>
502. Arnold J, Dart B, Barker D, Maxwell R, Burkholder H, Mejia V, et al. Gold Medal Forum Winner Unfractionated heparin three times a day versus enoxaparin in the prevention of deep vein thrombosis in trauma patients. *Am Surg*. 2010;76(6): 563-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20583509/>
503. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke R, Murad M, Cade J, Cook D. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9): 2088-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782973/>
504. Fernando S, Tran A, Cheng W, Sadeghirad B, Arabi Y, Cook D, et al. VTE Prophylaxis in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Chest*. 2022;161(2): 418-428. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34419428/>
505. van Veen J, Maclean R, Hampton K, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective?. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(7): 565-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21959588/>
506. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023;27(1): 80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36859355/>
507. Haut E. Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) practice management guidelines and the perpetual quest for excellence. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(1): 1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251261/>
508. Spano P, Shaikh S, Boneva D, Hai S, McKenney M, Elkbuli A. Anticoagulant chemoprophylaxis in patients with traumatic brain injuries: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;88(3): 454-460. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923051/>
509. Coaston T, Vadlakonda A, Shen A, Balian J, Cho N, Benharash P, et al. Thromboembolism prophylaxis timing is associated with center mortality in traumatic brain injury: A Trauma Quality Improvement Program retrospective analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2025;98(3): 468-475. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39560961/>
510. Shalhoub J, Lawton R, Hudson J, Baker C, Bradbury A, Dhillon K, et al. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmacothromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369: m1309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404430/>
511. Elkbuli A, Fanfan D, Sutherland M, Newsome K, Morse J, Babcock J, et al. The Association Between Early Versus Late Physical Therapy Initiation and Outcomes of Trauma Patients With and Without Traumatic Brain Injuries. *J Surg Res*. 2022;273: 34-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026443/>
512. Cronin B, Godat L, Berndtson A, Pham A, Kolan S, Box K, et al. Anti-Xa guided enoxaparin dose adjustment improves pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis in burn patients. *Burns*. 2019;45(4): 818-824. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827851/>
513. Malinoski D, Jafari F, Ewing T, Ardary C, Conniff H, Baje M, et al. Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. *J Trauma*. 2010;68(4): 874-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20386282/>

514. Singer G, Riggi G, Karcutskie C, Vaghawalla T, Lieberman H, Ginzburg E, et al. Anti-Xa-guided enoxaparin thromboprophylaxis reduces rate of deep venous thromboembolism in high-risk trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(6): 1101-1108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488490/>
515. Kopelman T, Walters J, Bogert J, Bharat A, Pieri P, Davis K, et al. Goal directed enoxaparin dosing provides superior chemoprophylaxis against deep vein thrombosis. *Injury.* 2017;48(5): 1088-1092. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108019/>
516. Walker C, Sandmann E, Horyna T, Gales M. Increased Enoxaparin Dosing for Venous Thromboembolism Prophylaxis in General Trauma Patients. *Ann Pharmacother.* 2017;51(4): 323-331. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228055/>
517. Emigh B, Sahi S, Teal L, Blake J, Heron C, Teixeira P, et al. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury in Severely Injured Patients Using Current Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definitions. *J Am Coll Surg.* 2020;231(3): 326-332. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585304/>
518. Bigos R, Solomon E, Dorfman J, Ha M. A Weight- and Anti-Xa-Guided Enoxaparin Dosing Protocol for venous thromboembolism Prophylaxis in intensive care unit Trauma Patients. *J Surg Res.* 2021;265: 122-130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930618/>
519. Grange L, Chapelle C, Ollier E, Zufferey P, Douillet D, Killian M, et al. Adjusted versus fixed doses of LMWHs in trauma patients: A systematic review and meta-analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41(6): 101155. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36087698/>
520. Verhoeff K, Raffael K, Connell M, Kung J, Strickland M, Parker A, et al. Relationship between anti-Xa level achieved with prophylactic low-molecular weight heparin and venous thromboembolism in trauma patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;93(2): e61-e70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35195094/>
521. Lim W, Dentali F, Eikelboom J, Crowther M. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144(9): 673-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16670137/>
522. Shariff M, Kumar A, Adalja D, Doshi R. Inferior vena cava filters reduce symptomatic but not fatal pulmonary emboli after major trauma: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2021;47(6): 1805-1811. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221636/>
523. Ho K, Rao S, Honeybul S, Zellweger R, Wibrow B, Lipman J, et al. A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients. *N Engl J Med.* 2019;381(4): 328-337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31259488/>
524. Ho K, Tan J, Burrell M, Rao S, Misur P. Venous thrombotic, thromboembolic, and mechanical complications after retrievable inferior vena cava filters for major trauma. *Br J Anaesth.* 2015;114(1): 63-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980424/>
525. Martyn J. Clinical pharmacology and drug therapy in the burned patient. *Anesthesiology.* 1986;65(1): 67-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2873763/>
526. Dries D. Activation of the clotting system and complement after trauma. *New Horiz.* 1996;4(2): 276-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8774802/>
527. Lawrence C, Atac B. Hematologic changes in massive burn injury. *Crit Care Med.* 1992;20(9): 1284-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1521443/>
528. Nimah M, Brilli R. Coagulation dysfunction in sepsis and multiple organ system failure. *Crit Care Clin.* 2003;19(3): 441-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848314/>
529. Ahuja R, Bansal P, Pradhan G, Subberwal M. An analysis of deep vein thrombosis in burn patients (part II): A randomized and controlled study of thrombo-prophylaxis with low molecular

- weight heparin. *Burns*. 2016;42(8): 1693-1698. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633687/>
530. Xie L, Xu A, Cai D, Ma J. Development of a predictive model for deep vein thrombosis in burn patients based on the Caprini Risk Assessment Scale. *Am J Transl Res*. 2025;17(1): 538-549. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39959209/>
531. Ball R, Keyloun J, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Palmieri T, Johnson L, et al. Burn-Induced Coagulopathies: a Comprehensive Review. *Shock*. 2020;54(2): 154-167. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31804296/>
532. Kuznetsova T, Andryukov B, Besednova N. Modern Aspects of Burn Injury Immunopathogenesis and Prognostic Immunobiochemical Markers (Mini-Review). *BioTech (Basel)*. 2022;11(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35822791/>
533. Kowal-Vern A, Gamelli R, Walenga J, Hoppensteadt D, Sharp-Pucci M, Schumacher H. The effect of burn wound size on hemostasis: a correlation of the hemostatic changes to the clinical state. *J Trauma*. 1992;33(1): 50-6; discussion 56-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1635106/>
534. Fecher A, O'Mara M, Goldfarb I, Slater H, Garvin R, Birdas T, et al. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. *Burns*. 2004;30(6): 591-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302428/>
535. Purdue G, Hunt J. Pulmonary emboli in burned patients. *J Trauma*. 1988;28(2): 218-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3346921/>
536. Rue L, Cioffi W, Rush R, McManus W, Pruitt B. Thromboembolic complications in thermally injured patients. *World J Surg*. 1992;16(6): 1151-4; discussion 1155. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1455888/>
537. Sheridan R, Rue L, McManus W, Pruitt B. Burns in morbidly obese patients. *J Trauma*. 1992;33(6): 818-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1474621/>
538. Liu A, Minasian R, Maniago E, Justin Gillenwater T, Garner W, Yenikomshian H. Venous Thromboembolism Chemoprophylaxis in Burn Patients: A Literature Review and Single-Institution Experience. *J Burn Care Res*. 2021;42(1): 18-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32842151/>
539. Lu P, Harms K, Paul E, Bortz H, Lo C, Cleland H. Venous thromboembolism in burns patients: Are we underestimating the risk and underdosing our prophylaxis?. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74(8): 1814-1823. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33414092/>
540. Vermaak P, D'Asta F, Provins J, Farr M, Wilson Y. Thromboprophylaxis in adult and paediatric burn patients: A survey of practice in the United Kingdom. *Burns*. 2019;45(6): 1379-1385. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079961/>
541. Ben Khalifa H, Mokline A, Fraj H, Zarrouk S, Eljemi I, Gasri B, et al. [VENOUS THROMBO-EMBOLISM IN BURNS: INCIDENCE AND RISK FACTORS]. *Ann Burns Fire Disasters*. 2024;37(3): 233-237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39350889/>
542. Bordeanu-Diaconescu E, Grosu-Bularda A, Frunza A, Grama S, Andrei M, Neagu T, et al. Venous Thromboembolism in Burn Patients: A 5-Year Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38399545/>
543. Stinnett J, Pendleton R, Skordos L, Wheeler M, Rodgers G. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol*. 2005;78(3): 167-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15726600/>
544. Cohen A, Davidson B, Gallus A, Lassen M, Prins M, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients:

- randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537): 325-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16439370/>
545. Leizorovicz A, Cohen A, Turpie A, Olsson C, Vaitkus P, Goldhaber S. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7): 874-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289368/>
546. Samama M, Cohen A, Darmon J, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11): 793-800. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477777/>
547. Magna A, Maggio E, Vidili G, Sciacqua A, Cogliati C, Di Giulio R, et al. Rate and predictors of thromboprophylaxis in internal medicine wards: Results from the AURELIO study. *Thromb Res*. 2024;243: 109148. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39326194/>
548. Wein L, Wein S, Haas S, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(14): 1476-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17646601/>
549. Eck R, Elling T, Sutton A, Wetterslev J, Gluud C, van der Horst I, et al. Anticoagulants for thrombosis prophylaxis in acutely ill patients admitted to hospital: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;378: e070022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35788047/>
550. Millar J, Gee A. Estimation of clinical and economic effects of prophylaxis against venous thromboembolism in medical patients, including the effect of targeting patients at high-risk. *Intern Med J*. 2016;46(3): 315-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749038/>
551. Veeranki S, Xiao Z, Levorsen A, Sinha M, Shah B. Real-World Comparative Effectiveness and Cost Comparison of Thromboprophylactic Use of Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in 376,858 Medically Ill Hospitalized US Patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(4): 443-452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313988/>
552. Schellong S, Haas S, Greinacher A, Schwanebeck U, Sieder C, Abletshauser C, et al. An open-label comparison of the efficacy and safety of certoparin versus unfractionated heparin for the prevention of thromboembolic complications in acutely ill medical patients: CERTAIN. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(18): 2953-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950224/>
553. Riess H, Haas S, Tebbe U, Gerlach H, Abletshauser C, Sieder C, et al. A randomized, double-blind study of certoparin vs unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6): 1209-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20218984/>
554. Schünemann H, Cushman M, Burnett A, Kahn S, Beyer-Westendorf J, Spencer F, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22): 3198-3225. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482763/>
555. Goldhaber S, Leizorovicz A, Kakkar A, Haas S, Merli G, Knabb R, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23): 2167-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077144/>
556. Cohen A, Spiro T, Büller H, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6): 513-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 23388003/>
557. Nafee T, Gibson C, Yee M, Alkhalfan F, Chi G, Travis R, et al. Betrixaban for first-line venous thromboembolism prevention in acute medically ill patients with risk factors for venous

- thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(11): 845-855. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296387/>
558. Le P, Martinez K, Pappas M, Rothberg M. A decision model to estimate a risk threshold for venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6): 1132-1141. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28371250/>
559. Abenante A, Squizzato A, Bertù L, Arioli D, Buso R, Carrara D, et al. Predictors for the prescription of pharmacological prophylaxis for venous thromboembolism during hospitalization in Internal Medicine: a sub-analysis of the FADOI-NoTEVole study. *Intern Emerg Med.* 2025;20(1): 151-158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39333275/>
560. Darzi A, Karam S, Spencer F, Spyropoulos A, Mbuagbaw L, Woller S, et al. Risk models for VTE and bleeding in medical inpatients: systematic identification and expert assessment. *Blood Adv.* 2020;4(12): 2557-2566. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542391/>
561. Wilkinson K, Sparks A, Gergi M, Repp A, Al-Samkari H, Thomas R, et al. Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) risk scores for venous thromboembolism and bleeding in an independent population. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(4): 102441. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38953050/>
562. Rosenberg D, Press A, Fishbein J, Lesser M, McCullagh L, McGinn T, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost.* 2016;116(3): 530-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307054/>
563. Djulbegovic B, Boylan A, Kolo S, Scheurer D, Anuskiewicz S, Khaledi F, et al. Converting IMPROVE bleeding and VTE risk assessment models into a fast-and-frugal decision tree for optimal hospital VTE prophylaxis. *Blood Adv.* 2024;8(12): 3214-3224. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38621198/>
564. Raskob G, Ageno W, Albers G, Elliott C, Halperin J, Maynard G, et al. Benefit-Risk Assessment of Rivaroxaban for Extended Thromboprophylaxis After Hospitalization for Medical Illness. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(20): e026229. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36205248/>
565. Hull R, Schellong S, Tapson V, Monreal M, Samama M, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(1): 8-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20621900/>
566. Gibson C, Halaby R, Korjian S, Daaboul Y, Arbetter D, Yee M, et al. The safety and efficacy of full- versus reduced-dose betrixaban in the Acute Medically Ill VTE (Venous Thromboembolism) Prevention With Extended-Duration Brixaban (APEX) trial. *Am Heart J.* 2017;185: 93-100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267480/>
567. Cohen A, Harrington R, Goldhaber S, Hull R, Wiens B, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Brixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2016;375(6): 534-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27232649/>
568. Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Banifadel M, Abdalla A, Chahine A, et al. Extended duration of thromboprophylaxis for medically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intern Med J.* 2020;50(2): 192-199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31276276/>
569. Alshouimi R, Al Rammah S, Alzahrani M, Badreldin H, Al Yami M, Almohammed O. The use of direct oral anticoagulants for extended duration thromboprophylaxis in medically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(3): 422-429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31222563/>
570. Neumann I, Izcovich A, Zhang Y, Rada G, Kahn S, Spencer F, et al. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv.* 2020;4(7): 1512-1517. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289163/>

571. Maynard G, Morris T, Jenkins I, Stone S, Lee J, Renvall M, et al. Optimizing prevention of hospital-acquired venous thromboembolism (VTE): prospective validation of a VTE risk assessment model. *J Hosp Med.* 2010;5(1): 10-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19753640/>
572. Lee A, Levine M. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1): I17-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814981/>
573. Otten H, Prins M, Smorenburg S, Hutten B. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical patients: cancer as a risk factor. *Haemostasis.* 2000;30 Suppl 2: 72-6; discussion 63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11251345/>
574. Cafagna D, Ponte E. [Pulmonary embolism of paraneoplastic origin]. *Minerva Med.* 1997;88(12): 523-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9540782/>
575. Khorana A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res.* 2010;125(6): 490-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20097409/>
576. Johnson M, Sproule M, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1999;11(2): 105-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10378636/>
577. Ogren M, Bergqvist D, Wählander K, Eriksson H, Sternby N. Troussseau's syndrome - what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost.* 2006;95(3): 541-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16525584/>
578. Harry J, Bucciol R, Finnigan D, Hashem H, Araki A, Othman M. The incidence of venous thromboembolism by type of solid cancer worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol.* 2025;95: 102764. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39919489/>
579. van Doormaal F, Di Nisio M, Otten H, Richel D, Prins M, Buller H. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(15): 2071-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502549/>
580. Schünemann H, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Noble S, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7(10): e746-e755. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32976752/>
581. Englisch C, Vladic N, Ay C. Bleeding Risk in Patients with Cancer. *Hamostaseologie.* 2025;45(2): 188-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39227022/>
582. Alikhan R, Cohen A, Combe S, Samama M, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(4): 341-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12945875/>
583. Haas S, Schellong S, Tebbe U, Gerlach H, Bauersachs R, Melzer N, et al. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer - a subgroup analysis of CERTIFY. *BMC Cancer.* 2011;11: 316. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791091/>
584. Lyman G, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks L, Khorana A, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4): 927-974. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570602/>
585. Ay C, Pabinger I. VTE risk assessment in cancer Who needs prophylaxis and who does not?. *Hamostaseologie.* 2015;35(4): 319-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740182/>
586. Patell R, Rybicki L, McCrae K, Khorana A. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol.* 2017;92(6): 501-507. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240823/>

587. Hart C, van Es N, Voigtlaender M. Primary Prevention of Cancer-Associated Thrombosis: Current Perspectives. Hamostaseologie. 2025;45(2): 127-138. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39389569/>
588. Chiasakul T, Evans C, Spyropoulos A, Raskob G, Crowther M, Cuker A. Extended vs standard-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2019;184: 58-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707152/>
589. Osataphan S, Patell R, Chiasakul T, Khorana A, Zwicker J. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with cancer: a systemic review and meta-analysis. Blood Adv. 2021;5(8): 2055-2062. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861298/>
590. Debourdeau P, Sevestre M, Bertoletti L, Mayeur D, Girard P, Scotté F, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in patients under palliative care. Arch Cardiovasc Dis. 2024;117(1): 94-100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38072741/>
591. White C, Noble S, Watson M, Swan F, Allgar V, Napier E, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDen): a prospective longitudinal observational study. Lancet Haematol. 2019;6(2): e79-e88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30709436/>
592. García-Escobar I, Brozos-Vázquez E, Gutierrez Abad D, Martínez-Marín V, Pachón V, Muñoz Martín A. Direct oral anticoagulants for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: current evidence. Clin Transl Oncol. 2021;23(6): 1034-1046. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33206333/>
593. Muñoz Martín A, Gallardo Díaz E, García Escobar I, Macías Montero R, Martínez-Marín V, Pachón Olmos V, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). Clin Transl Oncol. 2020;22(2): 171-186. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981080/>
594. Vladic N, Englisch C, Berger J, Moik F, Berghoff A, Preusser M, et al. Validation of risk assessment models for venous thromboembolism in patients with cancer receiving systemic therapies. Blood Adv. 2025;9(13): 3340-3349. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40117478/>
595. Huang X, Chen H, Meng S, Pu L, Xu X, Xu P, et al. External validation of the Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2024;159: 104867. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39151210/>
596. van Es N, Ventresca M, Di Nisio M, Zhou Q, Noble S, Crowther M, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. J Thromb Haemost. 2020;18(8): 1940-1951. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336010/>
597. Drăgan A, Drăgan A. Novel Insights in Venous Thromboembolism Risk Assessment Methods in Ambulatory Cancer Patients: From the Guidelines to Clinical Practice. Cancers (Basel). 2024;16(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38275899/>
598. Roy D, Wang T, Lun R, Zahrai A, Mallick R, Burger D, et al. Circulating Blood Biomarkers and Risk of Venous Thromboembolism in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2024;124(12): 1117-1133. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38768631/>
599. Celli C, Knoedler M, Hall M, Arcopinto M, Bagnardi V, Gervaso L, et al. Validation of the ONKO-TEV Risk Prediction Model for Venous Thromboembolism in Outpatients With Cancer. JAMA Netw Open. 2023;6(2): e230010. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795409/>
600. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med. 2019;380(8): 711-719. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511879/>

601. Khorana A, Soff G, Kakkar A, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8): 720-728. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786186/>
602. Li A, Kuderer N, Garcia D, Khorana A, Wells P, Carrier M, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(12): 2141-2151. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420937/>
603. Becattini C, Verso M, Muñoz A, Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica.* 2020;105(3): 838-848. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171643/>
604. Vadhan-Raj S, McNamara M, Venerito M, Riess H, O'Reilly E, Overman M, et al. Rivaroxaban thromboprophylaxis in ambulatory patients with pancreatic cancer: Results from a pre-specified subgroup analysis of the randomized CASSINI study. *Cancer Med.* 2020;9(17): 6196-6204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663379/>
605. Farge D, Frere C, Connors J, Khorana A, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7): e334-e347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35772465/>
606. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023;34(5): 452-467. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36638869/>
607. Sanfilippo K, Luo S, Wang T, Fiala M, Schoen M, Wildes T, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol.* 2019;94(11): 1176-1184. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31379000/>
608. Dima D, Li A, Granat L, Dhillon P, Chamseddine F, Yalamanchali A, et al. External validation of the SAVED score for venous thromboembolism risk stratification in patients with multiple myeloma receiving immunomodulatory drugs. *Br J Haematol.* 2023;201(2): 280-284. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604838/>
609. Chakraborty R, Rybicki L, Wei W, Valent J, Faiman B, Samaras C, et al. Abnormal metaphase cytogenetics predicts venous thromboembolism in myeloma: derivation and validation of the PRISM score. *Blood.* 2022;140(23): 2443-2450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35772005/>
610. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools. *Cancers (Basel).* 2020;12(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940972/>
611. Gerotziafas G, Fotiou D, Nijhof I, Ay C, Lecumberri R, Laroca A, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: Clinical practice guidelines on behalf of the European Myeloma Network. *Hemisphere.* 2025;9(8): e70177. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40880878/>
612. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(8): 986-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282540/>
613. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 2012;119(4): 933-9; quiz 1093. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835953/>

614. Fernandez-Vargas O, Amezcuia I, Cabello B, Quintana Martinez A, Espinoza R, Cesarman-Maus G. Multiple myeloma: retrospective assessment of routine thromboprophylaxis and utility of thrombotic risk scores. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(7): 102571. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39552772/>
615. Costa T, Felix N, Costa B, Godoi A, Nogueira A, Rossi A. Direct oral anticoagulants versus aspirin for primary thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma undergoing outpatient therapy: A systematic review and updated meta-analysis. *Br J Haematol.* 2023;203(3): 395-403. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37533165/>
616. Frenzel L, Decaux O, Macro M, Belhadj-Merzoug K, Manier S, Touzeau C, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and multiple myeloma patients in real-life: Results of a large survey and clinical guidance recommendations from the IFM group. *Thromb Res.* 2024;233: 153-164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38064842/>
617. Charalampous C, Shah D, Kumar S, Chakraborty R. Thromboprophylaxis in multiple myeloma: a case-based review with practical guidelines. *Ann Hematol.* 2024;103(10): 3881-3888. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38630132/>
618. Landolfi R, Marchioli R, Kutt J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350(2): 114-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14711910/>
619. Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, Middeldorp S. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(4): CD006503. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633335/>
620. Low-dose aspirin in polycythaemia vera: a pilot study Gruppo Italiano Studio Policitemia (GISP). *Br J Haematol.* 1997;97(2): 453-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9163613/>
621. Brandstater M, Roth E, Siebens H. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(5-S): S379-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1301012/>
622. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt B. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke.* 2001;32(1): 262-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11136946/>
623. Nicolaides A, Breddin H, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol.* 2001;20(1): 1-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342993/>
624. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet.* 1997;349(9065): 1569-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9174558/>
625. Tøndel B, Morelli V, Hansen J, Braekkan S. Risk factors and predictors for venous thromboembolism in people with ischemic stroke: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2022;20(10): 2173-2186. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35815351/>
626. Fu H, Hou D, Xu R, You Q, Li H, Yang Q, et al. Risk prediction models for deep venous thrombosis in patients with acute stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2024;149: 104623. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37944356/>
627. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9679): 1958-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477503/>
628. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had

- a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9891): 516-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727163/>
629. Dennis M, Caso V, Kappelle L, Pavlovic A, Sandercock P. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2016;1(1): 6-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008263/>
630. Shorr A, Jackson W, Sherner J, Moores L. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke: a metaanalysis. *Chest*. 2008;133(1): 149-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17925410/>
631. Wang C, Han M, Ren L, Wang Y, Wei Q, Mou P, et al. Comparative Study of Venous Thromboembolic Prophylaxis Strategies for Patients with Ischemic Stroke: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Thromb Hemost*. 2025;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40639815/>
632. Sandercock P, Counsell C, Kane E. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3): CD000024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25764172/>
633. Wang X, Ouyang M, Yang J, Song L, Yang M, Anderson C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10): CD000024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34676532/>
634. Sacco R, Kasner S, Broderick J, Caplan L, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7): 2064-89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652265/>
635. Muscari A, Bartoli E, Faccioli L, Franchi E, Pastore Trossello M, Puddu G, et al. Venous thromboembolism prevention with low molecular weight heparin may reduce hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2020;41(9): 2485-2494. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212012/>
636. Paciaroni M, Agnelli G, Alberti A, Becattini C, Guercini F, Martini G, et al. PREvention of VENous Thromboembolism in Hemorrhagic Stroke Patients - PREVENTIHS Study: A Randomized Controlled Trial and a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2020;83(6): 566-575. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190135/>
637. Cai Q, Zhang X, Chen H. Patients with venous thromboembolism after spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Thromb J*. 2021;19(1): 93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34838069/>
638. Dong C, Li Y, Ma Md Z. Venous Thromboembolism Prophylaxis After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Review. *Neurologist*. 2024;29(1): 54-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37582632/>
639. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9(7): 840-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156220/>
640. Maraziti G, Mosconi M, Paciaroni M. Comparative study of venous thromboembolic prophylaxis strategies in hemorrhagic stroke: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Stroke*. 2024;19(9): 973-980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38591740/>
641. Qian C, Huhtakangas J, Juvela S, Bode M, Tatlisumak T, Savolainen M, et al. Early vs late enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with ICH: A double blind placebo controlled multicenter study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;202: 106534. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578226/>
642. Salvagni F, Palavani L, Ferreira M, Andreão F, Dos Santos B, Jiménez L, et al. Timing Matters: Ultra-Early and Early versus Late Thromboprophylaxis Following Spontaneous Intracerebral

- Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurg Rev.* 2024;47(1): 393. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39090364/>
643. Li H, Wu Z, Zhang H, Qiu B, Wang Y. Low-molecular-weight heparin in the prevention of venous thromboembolism among patients with acute intracerebral hemorrhage: A meta-analysis. *PLoS One.* 2024;19(10): e0311858. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413073/>
644. Shojaei F, Chi G, Memar Montazerin S, Najafi H, Lee J, Marszalek J, et al. Clinical outcomes of pharmacological thromboprophylaxis among patients with intracerebral hemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022;212: 107066. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34883283/>
645. Wein T, Lindsay M, Gladstone D, Poppe A, Bell A, Casaubon L, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations, seventh edition: acetylsalicylic acid for prevention of vascular events. *CMAJ.* 2020;192(12): E302-E311. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392513/>
646. Steiner T, Purucker J, Aguiar de Sousa D, Apostolaki-Hansson T, Beck J, Christensen H, et al. European Stroke Organisation (ESO) and European Association of Neurosurgical Societies (EANS) guideline on stroke due to spontaneous intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2025;: 23969873251340815. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40401775/>
647. Valeriani E, Potere N, Candeloro M, Spoto S, Porreca E, Rutjes A, et al. Extended venous thromboprophylaxis in patients hospitalized for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;95: 80-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34649783/>
648. Khan M, Riaz Sipra Q, Aswaeer M, Riaz I. The role of thromboprophylaxis in patients with permanent immobility. *Am J Med.* 2015;128(3): e7-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25446302/>
649. Ye F, Bell L, Mazza J, Lee A, Yale S. Variation in Definitions of Immobility in Pharmacological Thromboprophylaxis Clinical Trials in Medical Inpatients: A Systematic Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(1): 13-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301904/>
650. Powitz F. [New S3 guideline on COVID-19 therapy]. *MMW Fortschr Med.* 2024;166(3): 61-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38389018/>
651. Brunkhorst F, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen S, Meier-Hellmann A, et al. [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare: Long version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2020;115(Suppl 2): 37-109. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356041/>
652. Palmowski L, Adamzik M, Rahmel T. [Not Available]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2022;57(5): 360-370. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588749/>
653. Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med.* 2005;33(7): 1565-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16003063/>
654. Shorr A, Williams M. Venous thromboembolism in critically ill patients Observations from a randomized trial in sepsis. *Thromb Haemost.* 2009;101(1): 139-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132200/>
655. Lewis T, Cortes J, Altshuler D, Papadopoulos J. Venous Thromboembolism Prophylaxis: A Narrative Review With a Focus on the High-Risk Critically Ill Patient. *J Intensive Care Med.* 2019;34(11-12): 877-888. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165770/>
656. Kaplan D, Casper T, Elliott C, Men S, Pendleton R, Kraiss L, et al. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest.* 2015;148(5): 1224-1230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111103/>
657. Zhang C, Zhang Z, Mi J, Wang X, Zou Y, Chen X, et al. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended

- thromboprophylaxis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23): e15833. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169685/>
658. Gao X, Zeng L, Wang H, Zeng S, Tian J, Chen L, et al. Prevalence of Venous Thromboembolism in Intensive Care Units: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(22): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36431168/>
659. Krishnamoorthy A, Hansdak S, Peter J, Pichamuthu K, Rajan S, Sudarsan T, et al. Incidence and Risk Factors for Deep Venous Thrombosis and Its Impact on Outcome in Patients Admitted to Medical Critical Care. *Indian J Crit Care Med*. 2024;28(6): 607-613. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39130389/>
660. Gibson C, Colvin M, Park M, Lai Q, Lin J, Negassa A, et al. Prevalence and Predictors of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Medical Patients Who Underwent Diagnostic Duplex Ultrasonography. *J Intensive Care Med*. 2020;35(10): 1062-1066. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30453801/>
661. Dibiasi C, Gratz J, Wiegele M, Baierl A, Schaden E. Anti-factor Xa Activity Is Not Associated With Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients Receiving Enoxaparin for Thromboprophylaxis: A Retrospective Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9: 888451. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35573015/>
662. Torres C, Haut E. Prevention, diagnosis, and management of venous thromboembolism in the critically ill surgical and trauma patient. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(6): 640-647. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33027148/>
663. Viarasilpa T, Panyavachiraporn N, Marashi S, Van Harn M, Kowalski R, Mayer S. Prediction of Symptomatic Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients: The ICU-Venous Thromboembolism Score. *Crit Care Med*. 2020;48(6): e470-e479. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187076/>
664. Lin J, Zhang Y, Lin W, Meng Y. Development and Validation of a Risk Assessment Model for Venous Thromboembolism in Patients With Invasive Mechanical Ventilation. *Cureus*. 2022;14(7): e27164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017277/>
665. Zhang C, Mi J, Wang X, Gan R, Luo X, Nie Z, et al. Development of a Risk Assessment Tool for Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients in the ICU. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30: 10760296241280624. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39215514/>
666. Zhang L, Chen F, Hu S, Zhong Y, Wei B, Wang X, et al. External Validation of the ICU-Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Adult Critically Ill Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30: 10760296241271406. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39215513/>
667. Al-Dorzi H, Arishi H, Al-Hameed F, Burns K, Mehta S, Jose J, et al. Performance of Risk Assessment Models for VTE in Patients Who Are Critically Ill Receiving Pharmacologic Thromboprophylaxis: A Post Hoc Analysis of the Pneumatic Compression for Preventing VTE Trial. *Chest*. 2025;167(2): 598-610. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39232999/>
668. Arabi Y, Al-Hameed F, Burns K, Mehta S, Alsolamy S, Alshahrani M, et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2019;380(14): 1305-1315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779530/>
669. Wang Y, Huang D, Wang M, Liang Z. Can Intermittent Pneumatic Compression Reduce the Incidence of Venous Thrombosis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26: 1076029620913942. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33074726/>
670. Bounes F, Ferrandis R, Frere C, Helms J, Llau J. European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update: Chapter 4: Prophylaxis in critical care patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2024;41(8): 582-588. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38957023/>

671. Hamada S, Espina C, Guedj T, Buaron R, Harrois A, Figueiredo S, et al. High level of venous thromboembolism in critically ill trauma patients despite early and well-driven thromboprophylaxis protocol. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1): 97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900890/>
672. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith C, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11): 1181-1247. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599691/>
673. Ho K, Chavan S, Pilcher D. Omission of early thromboprophylaxis and mortality in critically ill patients: a multicenter registry study. *Chest*. 2011;140(6): 1436-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940768/>
674. Sahle B, Pilcher D, Peter K, McFadyen J, Litton E, Bucknall T. Mortality data from omission of early thromboprophylaxis in critically ill patients highlights the importance of an individualised diagnosis-related approach. *Thromb J*. 2023;21(1): 59. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37221578/>
675. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, Joukhadar C, Graf S, Berger R, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill?. *Crit Care Med*. 2003;31(5): 1405-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771610/>
676. Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont A, Meijers J, Vroom M, Büller H, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet*. 2002;359(9309): 849-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11897286/>
677. Mayr A, Dünser M, Jochberger S, Fries D, Klingler A, Joannidis M, et al. Antifactor Xa activity in intensive care patients receiving thromboembolic prophylaxis with standard doses of enoxaparin. *Thromb Res*. 2002;105(3): 201-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11927124/>
678. Iyama K, Ikeda S, Inokuma T, Sato S, Yamano S, Tajima G, et al. How to Safely Prevent Venous Thromboembolism in Severe Trauma Patients. *Int Heart J*. 2020;61(5): 993-998. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921671/>
679. Cheng S, Nordenholz K, Matero D, Pearlman N, McCarter M, Gajdos C, et al. Standard subcutaneous dosing of unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in surgical ICU patients leads to subtherapeutic factor Xa inhibition. *Intensive Care Med*. 2012;38(4): 642-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22231174/>
680. Hull R, Raskob G, Pineo G, Green D, Trowbridge A, Elliott C, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;326(15): 975-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1545850/>
681. Robertson L, Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2): CD006771. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195640/>
682. Vahtera A, Vaara S, Pettilä V, Kuitunen A. Plasma anti-FXa level as a surrogate marker of the adequacy of thromboprophylaxis in critically ill patients: A systematic review. *Thromb Res*. 2016;139: 10-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26916290/>
683. Rajsic S, Breitkopf R, Treml B, Jadzic D, Innerhofer N, Eckhardt C, et al. Association of anti-factor Xa-guided anticoagulation with hemorrhage during ECMO support: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2024;47(5): e24273. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38693831/>
684. DeBiase C, Giuliano C, Doshi M, Ganoff M, Alexander Paxton R. Enoxaparin versus unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in renally impaired ICU patients. *Pharmacotherapy*. 2021;41(5): 424-429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33641194/>

685. Pai M, Adhikari N, Ostermann M, Heels-Ansdell D, Douketis J, Skrobik Y, et al. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS One*. 2018;13(6): e0198285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856817/>
686. Zarychanski R, Doucette S, Fergusson D, Roberts D, Houston D, Sharma S, et al. Early intra-venous unfractionated heparin and mortality in septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36(11): 2973-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18824906/>
687. Lisman T, Porte R. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116(6): 878-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400681/>
688. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, Tuddenham E, Makris M, Burroughs A. Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9): 1994-2000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546119/>
689. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143(5): 1253-1260.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819864/>
690. Pasta A, Calabrese F, Labanca S, Marenco S, Pieri G, Plaz Torres M, et al. Safety and efficacy of venous thromboembolism prophylaxis in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2023;43(7): 1399-1406. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37249027/>
691. Roberts L, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Stanworth S, Thachil J, Tripodi A, et al. Thromboprophylaxis for venous thromboembolism prevention in hospitalized patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2022;20(10): 2237-2245. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948998/>
692. Simonetto D, Singal A, Garcia-Tsao G, Caldwell S, Ahn J, Kamath P. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1): 18-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895720/>
693. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6): e323-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103301/>
694. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm M, Maniadakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(1): 4-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26489486/>
695. Middleton P, Shepherd E, Gomersall J. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3): CD001689. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779986/>
696. Virkus R, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Bjerregaard L, Skovlund C, et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperal period: a study of 1210 events. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(10): 1135-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23869667/>
697. Kamel H, Navi B, Sriram N, Hovsepian D, Devereux R, Elkind M. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*. 2014;370(14): 1307-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24524551/>
698. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1): 387-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25696883/>

699. Liu H, Li L, Zhao Z. Values of Caprini Risk Assessment Scale and D-Dimer for Predicting Venous Thromboembolism During Puerperium. *Int J Womens Health*. 2024;16: 47-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38229588/>
700. Pandor A, Daru J, Hunt B, Rooney G, Hamilton J, Clowes M, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in pregnancy and in the puerperium: a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(10): e065892. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36223963/>
701. Chau C, Campagna J, Vial M, Rambeaud C, Loundou A, Bretelle F. Use of a personalized iterative score to evaluate risk of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(3): 277-282. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578681/>
702. Larsen T, Sørensen H, Gislum M, Johnsen S. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res*. 2007;120(4): 505-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17257657/>
703. Pecks U, Bohlmann M, Andresen K, Büchel J, Bartmann C, Sitter M, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnant women and incidence of thromboembolic disease: an analysis of the Covid-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS) in Germany. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;311(6): 1667-1682. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40131456/>
704. Blondon M, Harrington L, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Righini M, Smith N. Pre-pregnancy BMI, delivery BMI, gestational weight gain and the risk of postpartum venous thrombosis. *Thromb Res*. 2016;145: 151-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27421192/>
705. Jacobsen A, Skjeldestad F, Sandset P. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(6): 905-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363820/>
706. Abdul Sultan A, West J, Tata L, Fleming K, Nelson-Piercy C, Grainge M. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ*. 2013;347: f6099. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24201164/>
707. Hart C, Bauersachs R, Scholz U, Zott R, Bergmann F, Rott H, et al. Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium with a Special Focus on Women with Hereditary Thrombophilia or Prior VTE-Position Paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Hamostaseologie*. 2020;40(5): 572-590. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32590872/>
708. Dempfle C, Koscielny J, Lindhoff-Last E, Linnemann B, Bux-Gewehr I, Kappert G, et al. Fondaparinux Pre-, Peri-, and/or Postpartum for the Prophylaxis/Treatment of Venous Thromboembolism (FondaPPP). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27: 10760296211014575. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33942675/>
709. Shan D, Han J, Ji Y, Wu Y, Yi K. Safety profiles of fondaparinux in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2025;81(4): 465-477. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39836237/>
710. Dempfle C. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med*. 2004;350(18): 1914-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115845/>
711. Magnani H. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran). *Thromb Res*. 2010;125(4): 297-302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656552/>
712. Yoshihara H, Sugiura-Ogasawara M, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y. Danaparoid is effective and safe for patients with obstetric antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol*. 2020;30(2): 332-337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924705/>

713. Greer I, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2): 401-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811953/>
714. Bistervels I, Buchmüller A, Wiegers H, Ní Áinle F, Tardy B, Donnelly J, et al. Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;400(10365): 1777-1787. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36354038/>
715. Blondon M, Casini A, Hoppe K, Boehlen F, Righini M, Smith N. Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis. *Chest*. 2016;150(3): 572-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27262227/>
716. Rath W, Tsikouras P, Pecks U. Pharmacologic thromboprophylaxis following cesarean delivery-what is the evidence? A critical reappraisal. *J Perinat Med*. 2025;53(5): 553-560. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40123282/>
717. Blondon M, Lansiaux M, Bryan S, Dongala A, Pavoncello R, Chatellier G, et al. Preferences of pregnant women for postpartum thromboprophylaxis: the bicentric PREFER-PostPartum study. *J Thromb Haemost*. 2024;22(10): 2834-2843. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38972385/>
718. Bates S, Greer I, Middeldorp S, Veenstra D, Prabulos A, Vandvik P. VTE, thrombophilia, anti-thrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl): e691S-e736S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315276/>
719. Chan W, Rey E, Kent N, Chan W, Kent N, Rey E, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(6): 527-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24927193/>
720. ACOG Practice Bulletin No 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1): e1-e17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939938/>
721. Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger M, James A, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(22): 3317-3359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482767/>
722. Devreese K, de Groot P, de Laat B, Erkan D, Favaloro E, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11): 2828-2839. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462974/>
723. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo M, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10): 1258-1270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37640450/>
724. Tektonidou M, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10): 1296-1304. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092409/>
725. Czwalinna A, Bergmann F. Prevention of Pregnancy Complications in Antiphospholipid Syndrome. *Hamostaseologie*. 2020;40(2): 174-183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32455458/>
726. Grygiel-Górniak B, Mazurkiewicz Ł. Positive antiphospholipid antibodies: observation or treatment?. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;56(2): 301-314. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37264223/>

727. Rova K, Passmark H, Lindqvist P. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012;97(1): 95-100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118992/>
728. Mor Y, Schenker J. Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombotic events. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(6): 541-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146913/>
729. Goualou M, Noumegni S, de Moreuil C, Le Guillou M, De Coninck G, Hoffmann C, et al. Venous Thromboembolism Associated with Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2023;123(3): 283-294. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588288/>
730. Wormer K, Jangda A, El Sayed F, Stewart K, Mumford S, Segars J. Is thromboprophylaxis cost effective in ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and cost analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224: 117-124. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602141/>
731. Duval C, Sirois C, Savoie-White F, Tardif P, Bérubé M, Turgeon A, et al. Effect of Intermittent Pneumatic Compression in Addition to Pharmacologic Prophylaxis for Thromboprophylaxis in Hospitalized Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor.* 2022;4(10): e0769. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36212735/>
732. Fan C, Jia L, Fang F, Zhang Y, Faramand A, Chong W, et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression in Hospitalized Patients Receiving Pharmacologic Prophylaxis for Venous Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nurs Scholarsh.* 2020;52(4): 397-405. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468697/>
733. Prevention of Venous Thromboembolism in Gynecologic Surgery: ACOG Practice Bulletin, Number 232. *Obstet Gynecol.* 2021;138(1): e1-e15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34259490/>
734. Swenson C, Berger M, Kamdar N, Campbell D, Morgan D. Risk factors for venous thromboembolism after hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5): 1139-1144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932841/>
735. Lewis G, Spaulding A, Brennan E, Bakkum-Gamez J, Dinh T, Colibaseanu D, et al. Caprini assessment utilization and impact on patient safety in gynecologic surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(3): 901-912. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072583/>
736. Insin P, Vitoopinyoparb K, Thadanipon K, Charakorn C, Attia J, McKay G, et al. Prevention of venous thromboembolism in gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery: A systematic review and network meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2021;161(1): 304-313. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33563489/>
737. Parrish R, Findley R, Elias K, Kramer B, Johnson E, Gramlich L, et al. Pharmacotherapeutic prophylaxis and post-operative outcomes within an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) program: A randomized retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;73: 103178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35003725/>
738. Pan J, Zhao G. Meta-analysis of Risk Factors for Venous Thromboembolism in Patients with Gynecologic Malignant Tumors. *Altern Ther Health Med.* 2024;30(12): 416-423. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38551421/>
739. Clarke-Pearson D, Dodge R, Synan I, McClelland R, Maxwell G. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1): 157-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12517661/>
740. Nelson G, Fotopoulou C, Taylor J, Glaser G, Bakkum-Gamez J, Meyer L, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society guidelines for gynecologic oncology: Addressing implementation challenges - 2023 update. *Gynecol Oncol.* 2023;173: 58-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37086524/>

741. Pedersen M, Wahlsten L, Grønborg H, Gislason G, Petersen M, Bonde A. Symptomatic Venous Thromboembolism After Achilles Tendon Rupture: A Nationwide Danish Cohort Study of 28,546 Patients With Achilles Tendon Rupture. *Am J Sports Med.* 2019;47(13): 3229-3237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574237/>
742. Grady D, Wenger N, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(9): 689-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10787361/>
743. Cushman M, Kuller L, Prentice R, Rodabough R, Psaty B, Stafford R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13): 1573-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15467059/>
744. Dhannoos A, Balasubramanian I, Dhannoos A, Butt A, Hill A. The Risk of Haematoma and Venous Thrombosis Associated With Thromboprophylaxis Use in Breast Cancer Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Breast J.* 2025;2025: 9898596. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39950030/>
745. Björklund J, Rautiola J, Zelic R, Edgren G, Bottai M, Nilsson M, et al. Risk of Venous Thromboembolic Events After Surgery for Cancer. *JAMA Netw Open.* 2024;7(2): e2354352. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38306100/>
746. Laws A, Anderson K, Hu J, McLean K, Novak L, Dominici L, et al. Implementation of a Venous Thromboembolism Prophylaxis Protocol Using the Caprini Risk Assessment Model in Patients Undergoing Mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(12): 3548-3555. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128903/>
747. Kim N, Conway-Pearson L, Kavanah M, Mendez J, Sachs T, Drake F, et al. Standardized Risk Assessment and Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Undergoing Breast Operation. *J Am Coll Surg.* 2020;230(6): 947-955. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31809861/>
748. Azu M, McCormack J, Scriven R, Brebbia J, Shapiro M, Lee T. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary?. *J Trauma.* 2005;59(6): 1345-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394907/>
749. Radecki R, Gaebler-Spira D. Deep vein thrombosis in the disabled pediatric population. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(3): 248-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8129573/>
750. Rask O, Berntorp E, Ljung R. Risk factors for venous thrombosis in Swedish children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2005;94(6): 717-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16188774/>
751. Zhou J, Zhu Y, Liu Y, Zhan H, Niu P, Chen H, et al. Proportion and risk factors for hospital-acquired venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of data from 20 million individuals in 22 countries. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(6): 102541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39398295/>
752. Pedersen L, Villadsen G, Hellfritsch M, Hvas A. Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Children: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(4): 413-421. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35772401/>
753. Gianni R, Menichelli D, D'Amico F, Idiota L, Cirino M, Scardoni L, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in the pediatric population: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2023;21(10): 2784-2796. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37481075/>
754. Payne R, Burns K, Glatz A, Male C, Donti A, Brandão L, et al. Apixaban for Prevention of Thromboembolism in Pediatric Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(24): 2296-2309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38057072/>

755. VanderPluym C, Esteso P, Ankola A, Hellinger A, Ventresco C, Hawkins B, et al. Real-world use of apixaban for the treatment and prevention of thrombosis in children with cardiac disease. *J Thromb Haemost*. 2023;21(6): 1601-1609. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36921920/>
756. Greiner J, Schrappe M, Claviez A, Zimmermann M, Niemeyer C, Kolb R, et al. THROMBOTECT - a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Haematologica*. 2019;104(4): 756-765. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262570/>
757. O'Brien S, Rodriguez V, Lew G, Newburger J, Schultz C, Orgel E, et al. Apixaban versus no anti-coagulation for the prevention of venous thromboembolism in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia or lymphoma (PREVAPIX-ALL): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2024;11(1): e27-e37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37980924/>
758. Al Lami B, Aziz S, Al-Tawil Y, Aras R, Dlshad B, Wilya R, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(9): e70078. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39449923/>
759. Monagle P, Chan A, Goldenberg N, Ichord R, Journey cake J, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl): e737S-e801S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315277/>
760. Tikkinen K, Craigie S, Agarwal A, Siemieniuk R, Cartwright R, Violette P, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Non-cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;73(2): 236-241. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284738/>
761. Zheng Z, Wu Z, Li K, Zhu Q, Li H, Liu X, et al. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism in Patients After Transurethral Resection of the Prostate (TURP). *Front Surg*. 2021;8: 744244. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35198593/>
762. Kim J, Alrumaih A, Donnelly C, Uy M, Hoogenes J, Matsumoto E. The impact of tranexamic acid on perioperative outcomes in urological surgeries A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2023;17(6): 205-216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36952300/>
763. Najdi J, Ayoub C, Chawareb E, El Baba B, Malik E, El-Hajj A. Preoperative risk factors for venous thromboembolism in major urologic cancer surgeries. *World J Urol*. 2024;43(1): 10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39627453/>
764. Klose C, Rodgers I, Qualkenbush E, Andrew Zganjar , Brennan E, Spaulding A, et al. Risks and Benefits of Caprini Score Recommended Thromboprophylaxis After Radical Prostatectomy and Nephrectomy. *Urol Pract*. 2025;12(3): 343-355. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39903837/>
765. Leong C, Ranjan S, Javed A, Alsaedi B, Nabi G. Predictive accuracy of boosted regression model in estimating risk of venous thromboembolism following minimally invasive radical surgery in pharmacological prophylaxis-naïve men with prostate cancer. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1): 67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38395873/>
766. Azawi N, Subhi Y, Tolouee S, Geertsen L, Bjerrum S, Laier G, et al. Incidence and Associated Risk Factors of Venous Thromboembolism After Open and Laparoscopic Nephrectomy in Patients Administered Short-period Thromboprophylaxis: A Danish Nationwide Population-based Cohort Study. *Urology*. 2020;143: 112-116. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32569656/>
767. Ramadhan M, AlMehandi A, Al-Naseem A, Hayat J, Almarzouq A. Prophylactic direct oral anti-coagulants vs low molecular weight heparin after urological surgery: A systematic review and

- meta-analysis. *Arab J Urol.* 2025;23(1): 84-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39776556/>
768. Roca Mora M, Milani Reis A, Piazzini Tavares F, Santos Oliveira L, Godoi A, Viana P, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando).* 2025;39(1): 100899. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39693729/>
769. Osman Y, Kamal M, Soliman S, Sheashaa H, Shokeir A, Shehab el-Dein A. Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Urology.* 2007;69(4): 647-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17445641/>
770. Biglarnia A, Bergqvist D, Johansson M, Wadström J. Venous thromboembolism in live kidney donors--a prospective study. *Transplantation.* 2008;86(5): 659-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18791446/>
771. Biglarnia A, Bergqvist D, Johansson M, Wadström J. Venous thromboembolism in live kidney donors--a prospective study. *Transplantation.* 2008;86(5): 659-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18791446/>
772. Mugnai G, Farkowski M, Tomasi L, Roten L, Migliore F, de Asmundis C, et al. Prevention of venous thromboembolism in right heart-sided electrophysiological procedures: results of an European Heart Rhythm Association survey. *Europace.* 2023;26(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38091971/>
773. Hadi M, Walker C, Desborough M, Basile A, Tsetis D, Hunt B, et al. CIRSE Standards of Practice on Peri-operative Anticoagulation Management During Interventional Radiology Procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(4): 523-536. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33474606/>
774. Tøndel B, Morelli V, Hansen J, Braekkan S. Risk factors and predictors for venous thromboembolism in people with ischemic stroke: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2022;20(10): 2173-2186. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35815351/>
775. Kahn S, Lim W, Dunn A, Cushman M, Dentali F, Akl E, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl): e195S-e226S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315261/>
776. Nemeth B, Douillet D, le Cessie S, Penalosa A, Moumneh T, Roy P, et al. Clinical risk assessment model to predict venous thromboembolism risk after immobilization for lower-limb trauma. *EClinicalMedicine.* 2020;20: 100270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300734/>
777. Clarke M, Broderick C, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4): CD004002. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878207/>
778. Wiklund P, Medson K, Elf J. Unreported incidental pulmonary embolism in patients with cancer: Radiologic natural history and risk of recurrent venous thromboembolism and death. *Thromb Res.* 2023;224: 65-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36867992/>
779. Reiter A, Fischer B, Kötting J, Geraedts M, Jäckel W, Döbler K. [QUALIFY--a tool for assessing quality indicators]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2007;101(10): 683-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18309894/>
780. Nothacker M, Stokes T, Shaw B, Lindsay P, Sipilä R, Follmann M, et al. Reporting standards for guideline-based performance measures. *Implement Sci.* 2016;11: 6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26772173/>

25 Anhang (Evidenztabellen der LL-Version 3.0)

25.1 Operative Medizin/Trauma

25.1.1 Eingriffe im Kopf- und Halsbereich

Hierzu wurde keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien identifiziert.

25.1.2 Neurochirurgische Eingriffe

Evidenztabelle 1: Neurochirurgische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Turpie et al., 1977, RCT ++	Hirnblutung, Hirntumor-OP, n=128	IPK	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 1,5% vs. 19,1% p=0,00082, Blutg. k.A.
Skillman et al., 1978, RCT +-	Neurochir. OP (53% WS, 47% Kraniotomie), n=95	IPK	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 8,5% vs. 25% p<0,05, Blutg. k.A.
Turpie et al., 1989, dreiarmige RCT --+	Neurochir. OP (95% Kopf), n=239	MTPS + IPK // MTPS	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 9% vs. 8,8% vs. 19,8% p=0,028, Blutg. k.A.

Evidenztabelle 2: Neurochirurgische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. med. Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kurtoglu et al., 2004, pRCT --+	Kopftrauma (90% intrakranielles Hämatom, 10% WS, mittlerer ISS= 19), n=120	IPK	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	VTE-Rate _{duplex} 6,6% vs. 5,0% n.s., Blutg. _{major} 1,6% vs. 1,6% n.s.

Evidenztabelle 3: Neurochirurgische Eingriffe: Heparine vs. keine medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Nurmohamed et al., 1996, RCT -++	Neurochir. OP (82% Hirntumor), n=485	NMH 7500 aXaU (Nadroparin) s.c. alle 24h + MTPS	Placebo s.c. alle 24h + MTPS	VTE-Rate _{sono+phleb.} 13,7% vs. 20,9% p=0,018, Blutg. _{major} 2,5% vs. 0,8% p=0,087
Agnelli et al., 1998, RCT +-	Neurochir. OP (85% intrakraniel, 15% WS), n=307	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS	Placebo s.c. alle 24h + MTPS	VTE-Rate _{phleb.} 17% vs. 32% p=0,004, Blutg. _{major} 3% vs. 3% n.s.
Cerrato et al., 1978, RCT --+	Neurochir. intrakraniale OP (86% Hirntumor), n=100	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 6% vs. 34% p<0,005, Blutg. _{major} 4% vs. 2%, n.s.

Evidenztabelle 4: Neurochirurgische Eingriffe: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Goldhaber et al., 2002, RCT +++	Kraniotomie b. Hirntumor, n=150	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + IPK + MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + IPK + MTPS	TVT-Rate _{duplex} 12% vs. 6,7% n.s., Blutg. _{major} 2,6% vs. 1,3% k.A.z.Sign.
Macdonald et al., 2003, RCT ++	Kraniotomie (63% Hirntumor), n=100	NMH (Dalteparin) 2500 IU alle 24h + IPK	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + IPK	TVT-Rate _{duplex} 4% vs. 0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 2% n.s.

25.2 Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe

Evidenztabelle 5: Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe: Stellenwert der physikalischen Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Goldhaber et al., 1995, RCT --+	Offene koronare Bypass-Chirurgie, n=344	MTPS + IPK	MTPS	TVT-Rate _{doppler} 19% vs. 22% n.s., Blutg. k.A.
Ramos et al., 1996, RCT ---	Offene koronare Bypass-Chirurgie, n=2551	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + IPK	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	LE-Rate _{klin+szint} 1,5% vs. 4,0% p<0,001, Blutg. k.A.

Evidenztabelle 6: Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe: Heparin vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Belch et al., 1979, RCT -++	Offener prothetischer Aortenersatz, n=49	UFH (2500 IU s.c. präop., dann 5000 IU s.c. alle 12h)	Placebo s.c. präop. und alle 12h	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 8% vs. 24% p<0,05, Blutg. _{major} 33% vs. 4% p<0,05
Spebar et al., 1981, RCT --+	Peripher-gefäßchir. OP (inkl. Carotis), n=43	UFH (5000 IU s.c. 2h präop., dann 5000 IU s.c. alle 12h)	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 13% vs. 11% n.s., Blutg. _{minor} 8% vs. 16% k.A.z.Sign.
Killewich et al., 1997, RCT --+	Offener prothetischer Aortenersatz, n=100	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + IPK	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{duplex} 2% vs. 2% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Evidenztabelle 7: Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Speziale et al., 1988, RCT --+	Große gefäßchir. OP, n=92	NMH (Parnaparin) 1500 aXaU s.c. 2h präop., po. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., po. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 7% vs. 9% n.s., Blutg. _{major} 2% vs. 2% n.s.

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Beghi et al., 1993, RCT --+	Offene koronare By-pass-Chirurgie, n=39	NMH (Parnaparin) 3200 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{duplex} 0% vs. 0% n.s., Blutg. _{minor} 0% vs. 21% k.A.z.Sign.
Farkas et al., 1993, RCT +-+	Große gefäßchir. OP, n=233	NMH (Enoxaparin) 4200 aXaU s.c. alle 24h	UFH 7500 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{duplex} 8,2% vs. 3,6% n.s., Blutg. _{major} 2,4% vs. 2,7% n.s.
Wiszniewski et al., 2002, RCT +-+	Gefäßchir. OP b. peripherer arterieller Verschlusskrankheit, n= 242	NMH (Nadroparin 2850 aXaU oder Enoxaparin 2000 aXaU) 2h präop., po. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{duplex} 0,0% vs. 1,0% n.s., Blutg. _{major} 0,0% vs. 1,0% n.s.

Evidenztabelle 8: Herz-, thorax- und gefäßchirurgische Eingriffe: Vergleich verschiedener Heparin-Dosierungen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Cade et al., 1983, RCT --+	Thorakotomie bei Bronchial- oder Ösophagus-CA, n=100	UFH 7500 IU s.c. alle 12h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 22% vs. 33% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

25.3 Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich

Evidenztabelle 9: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Stellenwert der physikalischen Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Browse und Negus, 1970, RCT--+	Allgemeinchir. OP, n=110 (220 Beine)	Elektrische Muskelstimulation (ein Bein)	Keine Prophylaxe (anderes Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 8,2% vs. 20,9% n.s., Blutg. k.A.
Roberts und Cotton, 1974, RCT +-+	Allgemeinchir. OP, n=99	IPK während der OP	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 6,4% vs. 26,0% p< 0,005, Blutg. k.A.
Holford, 1976, RCT+-+	Allgemeinchir. OP, n=98	MTPS	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 23% vs. 49% p< 0,025, Blutg. k.A.
Scurr et al., 1977, RCT+-+	Abdominalchir. OP, n=75	MTPS (ein Bein)	Keine Prophylaxe (anderes Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 11% vs. 37% p= 0,0003, Blutg. k.A.
Butson, 1981, RCT +-+	Abdominalchir. OP, n=119	IPK	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 9,7% vs. 7,0% n.s., Blutg. k.A.
Allan et al., 1983, RCT+-+	Abdominalchir. OP, n=200	MTPS	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 15,5% vs. 35,9% p< 0,0005, Blutg. k.A.

Scurr et al., 1987, RCT --+	Abdominalchir. OP, n=78	IPK + MTPS (ein Bein)	IPK (anderes Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 1% vs. 9% p= 0,0156, Blutg. k.A.
-----------------------------	-------------------------	-----------------------	--------------------	---

Evidenztabelle 10: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Moser et al., 1980, RCT ++	Allgemeinchir. OP, n=227	UFH 5000 IU + DHE 0,5mg s.c. alle 12h // UFH 5000 IU alle 8h	KG + IPK (1h am Tag)	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 9,2% vs. 6,6% n.s., Blutg. k.A.
Törngren, 1980, RCT --+	Abdominalchir. OP, n=98	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + MTPS (ein Bein)	UFH 5000 IU s.c. alle 12h (anderes Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 4% vs. 12% p<0,004, Blutg. k.A.
Nicolaides et al., 1983 dreiarlige RCT ++	Abdominalchir. OP, n=150	IPK + MTPS // Elektr. Muskelstimulation	UFH 5000 IU alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 4% vs. 18% vs. 9% p<0,05 (4% vs. 9% n.s.), Blutg. k.A.
Fasting et al., 1985, RCT ---	Allgemeinchir. OP, n=112	MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle12h	TVT-Rate _{RFUT} 5,8% vs. 8,9% n.s., Blutg. k.A.
Wille-Jørgensen et al., 1985, RCT --	Abdominalchir. OP, n=176	UFH 5000 IU s.c. alle12h + MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle12h	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 2% vs. 12% p<0,05, Blutg. k.A:
Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Mellbring und Palmer, 1986, RCT ++	Allgemeinchir. OP, n=114	IPK	UFH+DHE 5000IU+0,5mg s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 19% vs. 4% p<0,05, Blutg. 0% vs. 4% k.A.z.Sign.
Rasmussen et al., 1988, dreiarlige RCT --+	Abdominalchir. OP, n=248	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + MTPS	MTPS // UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{99mTc-Plasmin} 25,8% vs. 29,7% vs. 29,4% n.s., Blutg. k.A.
Wille-Jørgensen et al., 1991, dreiarlige RCT ++	Abdominalchir. OP (Notfall), n= 245	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + MTPS	MTPS + Dextran // UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT+phleb.} 3% vs. 15% vs. 15% p=0,013, Blutg. k.A.
Kosir et al., 1996, dreiarlige RCT ---	Allgemeinchir. OP, n=137	IPK für 2d	UFH 5000 IU s.c. alle 12h für 7d // keine Prophylaxe	TVT-Rate _{Duplex} 0% vs. 0% vs. 0% n.s., Blutg. k.A.
Kosir et al., 1998, RCT ---	Allgemeinchir. OP, n=232	IPK für 2d	UFH 5000 IU s.c. alle 12h für 2d	VTE-Rate _{Duplex} 1% vs. 2% n.s., Blutg. k.A.

Evidenztabelle 11: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kakkar et al., 1975, RCT ++	Allgemeinchir. OP (inkl. urol. u. gynäkol. OPs), n= 4471	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	Tödl. LE-Rate _{Autopsie} 0,1% vs. 0,8% p<0,005, Blutg. _{major} 1,0% vs. 1,0% n.s.
Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group, 1979, RCT +++	Elektive abdominalchir. OP, n=199	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Placebo s.c. alle 8h	VTE-Rate _{RFUT} 4% vs. 22% p<0,01, Blutg. 8% vs. 4% n.s.
Negus et al., 1980, RCT ++-	Abdominalchir. OP, n=105	UFH (1 IU/kg/h) i.v.	Placebo i.v.	VTE-Rate _{RFUT} 4% vs. 22% p<0,01, Blutg. n.s.
Sasahara et al., 1984, fünfarmige RCT +-+	Allgemeinchir. OP (abdominalchir. 79,3%, Becken 12,9%, Thorax 7,8%), n=880	UFH/DHE 5000 IU s.c. // UFH/DHE 2500 IU s.c. // UFH 5000 IU s.c. alle 12h	DHE 0,5mg s.c. // Placebo s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 9,4% vs. 16,8% // 16,8% // 19,4% // 24,4% p<0,05, Blutg. _{major} 1,8% vs. 3,6% vs. 3,3% vs. 1,8% vs 1,9% n.s.
Valle et al., 1988, RCT +-	Abdominal- oder thoraxchir. OP, n=100	NMH (Parnaparin) 3200 aXaU s.c. 2h präop., dann alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{duplex+phleb.} 0% vs. 6% n.s., Blutg. _{minor} 0% vs 2% n.s.
Ockelford et al., 1989, RCT +-+	Große abdominalchir. OP, n=183	NMH (Dalteparin) 2500 aXaU s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{RFUT} 4,2% vs. 15,9% p=0,008, Blutg. _{minor} 2,1% vs 2,2% n.s.
Pezzuoli et al., 1989/90, RCT	Allgemeinchir. OP (abdominalchir. 64,8%), n= 4498	NMH (Nadroparin) 2850 aXaU s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	LE-Rate _{Autopsie} 0,1% vs. 0,2% n.s., Blutg. _{major} 3,0% vs 1,3% p<0,05
Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Marassi et al., 1993, RCT ---	Abdominal- onkologische OP, n=61	NMH (Nadroparin) 3825 aXaU s.c. 2x am OP-Tag, dann alle 24h	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{RFUT} 6,8% vs. 35,4% p<0,01, Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.
Bergqvist et al., 1996 RCT +-+	Abdominalchir. OP (Notfall), n=80	NMH (Tinzaparin) 3500 aXaU	Placebo s.c. alle 24h	TVT-Rate _{RFUT} 7,7% vs. 22,0% n.s., Blutg. _{major} 2,5% vs. 0% k.A.z.Sign.
Ho et al, 1999, RCT +-+	Kolorektale OP, n=320	NMH (Enoxaparin) 20mg präop., dann 40mg s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{klin/dopp} 0% vs. 3% p=0,045, Blutg. _{major} 6,7% vs. 1,8% p=0,037

Evidenztabelle 12: Minimal-invasive Abdominaleingriffe: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Baca et al., 1997, RCT --+	Laparoskopische Cholezystektomie (zu 89%), n=718	NMH (Reviparin 1750 IU s.c. alle 24h) + Physiotherapie	Physiotherapie	TVT/LE-Rate _{duplex} . 0,5% vs. 0% n.s., Blutg. 5,0% vs. 4,4% n.s.

Evidenztabelle 13: Allgemeinchirurgische Eingriffe: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppen	Kontrollgruppen	Ergebnisse
Koch et al., 2001, individuelle Patientendaten (IPD) Meta-Analyse	Allgemeinchir. OP (inkl. urol. u. gynäkol. OP), n= 14.246 Pat. in 25 Studien	NMH in niedriger oder hoher Dosis (< oder >3400 aXaU)	UFH (in adäquater Dosierung)	TVT-Rate _{Div.Meth.} 3,6% vs. 3,8% n.s., Blutg.Wunde 4,7% vs. 5,3% n.s.
Mismetti et al., 2001, publikationsbasierte MetaAnalyse	Allgemeinchir. OP (inkl. urol. u. gynäkol. OP), n= 17.995 Pat. in 41 Studien	NMH in niedriger oder hoher Dosis (< oder >3400 aXaU)	UFH (in adäquater Dosierung)	TVT-Rate _{Div.Meth.} 4,5% vs. 5,0% n.s., Blutg.Wunde 5,2% vs. 6,1% n.s.
Haas et al., 2005, RCT +++	Allgemeinchir. OP (inkl. urol. u. gynäkol. OP), n= 23.078	NMH (Certoparin) 3000 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Tödl. LE-Rate _{Autopsie} 0,15% vs. 0,16% n.s.

Evidenztabelle 14: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Fondaparinux und Danaparoid vs. andere Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Gallus et al., 1993, RCT+++	Onkologische OP (75% Abd., 25% Thx), n=513	Danaparoid (Orgaran) 750 aXaU s.c. alle 12h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 10,4% vs. 14,9% n.s., Blutg.major 1,1% vs. 1,5%
Agnelli et al., 2005, RCT +++	Abdominalchir. OP (hohes Risiko), n=2048	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 4,6% vs. 6,1% n.s., Blutg. _{major} 3,4% vs. 2,4%
Turpie et al., APOLLO, 2007, RCT++-	Abdominalchir. OP (mittleres bis hohes Risiko), n=1309	IPK + Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 7d	IPK	VTE-Rate _{phleb.} 1,7% vs. 5,3%, p=0,004, Blutg. _{major} 1,6% vs. 0,2%, p= 0,006

Evidenztabelle 15: Allgemeinchirurgische Eingriffe: Kurze vs. fortgesetzte medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Lausen et al., 1998, RCT ++	Allgemeinchir. OP, n=176	NMH (Tinzaparin) 3500IU s.c. alle 24h + MTPS 4 Wo	NMH (Tinzaparin) 3500IU s.c. alle 24h + MTPS 1 Wo	VTE-Rate _{phleb.} 5,2% vs. 10% n.s., Blutg. k.A.
Bergqvist et al., 2002, RCT ++	Onkologische OP, n=332	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h über 28d	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h 610d, dann Placebo s.c. 21d	VTE-Rate _{phleb.} 4,8% vs. 12% p=0,02, Blutg. _{major} 1,2% vs. 0,4%
Rasmussen et al., 2006, RCT +++	Allgemeinchir. OP, n= 427	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. über 28d	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. über 7d	VTE-Rate _{phleb.} 7,3% vs. 16.3%, p= 0,012, Blutg. _{major} 0,5% vs. 1,8% n.s.

Evidenztabelle 16: Minimal-invasive Abdominaleingriffe: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Tincani et al., 2004, RCT ---	Laparoskop. Eingriffe (66% Cholezystektomien), n=209	NMH (Dalteparin 2500 o. 5000 IU s.c. alle 24h) bis Entlassung (4d) und dann für 1 Wo.	NMH (Dalteparin 2500 o. 5000 IU s.c. alle 24h) bis Entlassung (4d)	VTE/LE-Rate _{kompress.} 0% vs. 0,95%, Blutg. 0% vs. 0% n.s.

25.4 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der oberen Extremität

Hierzu wurde keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien identifiziert.

25.5 Operationen und Verletzungen an Gelenken, Knochen und Weichteilen der unteren Extremität

25.5.1 Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik

Evidenztabelle 17: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Stellenwert physikalischer Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hull et al., 1990, RCT ++	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=310	IPK + KG	Keine Prophylaxe + KG	TVT-RateRFUT 24% vs. 49% p=0,00001, Blutg. k.A.
Fordyce et al., 1992, RCT ++	Hüftgelenkersatz, n=84	A-V Impulssystem (OP Bein) + MTPS	MTPS	TVT-Ratephleb. 5% vs. 40% p<0,001, Blutg. n.s.
Stranks et al., 1992, RCT ---	Schenkelhalsfraktur (TEP), n=82	A-V Impulssystem (OP Bein)	Keine Prophylaxe	TVT-Ratedoppler 0% vs. 23% p<0,01, Blutg. k.A.
Bradley et al., 1993, RCT ---	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=74	A-V Impulssystem + UFH 5000 IU s.c. + Hydroxychloroquinsulfat 400mg alle 12h	UFH 5000 IU s.c. + Hydroxychloroquinsulfat 400mg alle 12h	TVT-Ratephleb. 6,6% vs. 27,3% p<0,025, Blutg. k.A.
Fisher et al., 1995, RCT ++	Schenkelhals- oder Beckenfrakturen, n=304	IPK (beidseitig)	Keine Prophylaxe	VTE-Rateduplex 4,1% vs. 11,3% p= 0,02, Blutg. k.A.
Asano et al., 2001, RCT ---	Hüft-OPs, n=62	A-V Impulssystem (OP-Bein)+ elastische Wickel	Elastische Wickel	LE-Rateszinti 21% vs. 55% p=0,008, Blutg. k.A.
Anders et al., 2004, RCT ---	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=104	A-V Impulssystem (OP-Bein) 24h + NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	LE-Rateszinti 10% vs. 15% p= n.s., Blutg. k.A.
Ivanic et al., 2006, RCT ++	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=41	A-V Impulssystem (OP Bein) 2h/d + MTPS + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	MTPS + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Rateduplex 0% vs. 10% k.A.z.Sign., Blutg. k.A.
Cohen et al., 2007, RCT ++	Elektiver Hüftgelenkersatz (95%) oder Schenkelhalsfraktur, n=874	MTPS für 6 Wo. + Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 1 Wo.	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 1 Wo.	TVT-Rateduplex 4,1% vs. 4,8% n.s., Blutg. minor 6,3% vs. 7,1% n.s.

Evidenztabelle 18: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Paiement et al., 1987, RCT --	Hüftgelenkersatz (TEP), n=163	External pneumatic compression boots (IPK)	Warfarin (niedrig dosiert, nach PTT p.o. alle 14h)	TVT-Ratephleb. 16,6% vs. 16,7% n.s., keine Blutg.

Bailey et al., 1991, RCT ---	Hüftgelenkersatz (TEP), n=95	Sequential compression devices + MTPS	Warfarin (niedrig dosiert, nach PTT) p.o. alle 24h + MTPS	TVT-Ratephleb. 6,0% vs. 26,6% p<0,006, Blutg. k.A.
Francis et al., 1992, RCT +-+	Hüftgelenkersatz (TEP), n=232	External pneumatic compression (IPK) + MTPS	Warfarin (niedrig dosiert, nach PT) p.o. alle 24h, 10-14d prä-OP beginnend + MTPS	TVT-Ratephleb. 27% vs. 31% n.s., Blutg. n.s.
Santori et al, 1994, RCT +-+	Hüftgelenkersatz (TEP), n=132	A-V Impulssystem + MTPS + KG	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MTPS + KG	TVT-Ratedoppler 13,4% vs. 35,4% p<0,005, Blutg.major 0% vs. 13,8%
Kalodiki et al., 1996, RCT +++	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=78	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Ratephleb. 25% vs. 38% n.s., Blutg. n.s.
Stannard et al., 1996, dreiarlige RCT -++	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=75	IPK // IPK mit Heparin und Aspirin	UFH 5000IU s.c. alle 12h für 3d, dann Aspirin 325mg p.o. alle 24h	VTE-Rateduplex 0% vs. 0% vs. 1,25% p=0,009, Blutg.minor physik.<medik., p<0,05
Stone et al., 1996, RCT ---	Hüftgelenkersatz (TEP), n=50	IPK	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Ratedoppler 4% vs. 4% n.s., Blutg.major 12% vs. 24% n.s.
Warwick et al., 1998, RCT +-+	Hüftgelenkersatz (TEP), n=290	A-V Impulssystem + MTPS	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS	VTE-Ratephleb. 18% vs. 13% n.s., Blutg.minor 44% vs. 86% p<0,05
Pitto et al., 2004, RCT +-+	Hüftgelenkersatz (TEP), n= 200	Fußpumpensystem (A-V Impulssystem) + MTPS	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h + MTPS	TVT-Ratedoppler 3% vs. 6% p<0,05, Blutg.major 0% vs. 0% n.s.

Evidenztabelle 19: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Collins et al., 1988, publikationsbasierte MetaAnalyse	Große unfallchirurgisch-orthopädische OP, n= 1254 Pat. in 21 Studien	UFH in verschiedenen Dosierungen	Placebo oder keine Prophylaxe	TVT-RateDiv.Meth. 23,8% vs. 47,5% p< 0,001, Blutg.major 3,5% vs. 2,9% n.s.
Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Zufferey et al., 2003, publikationsbasierte MetaAnalyse	Große unfallchirurgischorthopädische OP, n= 1695 Pat. in 13 Studien (11 zum Hüftgelenkersatz)	NMH in verschiedenen Dosierungen (3000 bis 6000 aXaU), prä- oder postop. Beginn	Placebo (in 11/13 Studien)	TVT-RateDiv.Meth. 24,9% vs. 48,9% p< 0,001, Blutg.Wunde 7,4% vs. 5,4% n.s.

Evidenztabelle 20: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Barre et al., 1987, RCT -++	Hüftgelenkersatz (TEP), n=80	NMH (Kabi2165) 2500 aXaU s.c. alle 12h	UFH s.c alle 8h (nach PTT)	VTE-Ratephleb. 17,5% vs. 10% n.s., Blutg. n.s.
Lassen et al., 1988, dreiarmlige RCT +-+	Hüftgelenkersatz (TEP), n=356	NMH/DHE 1500 aPPTU s.c. alle 24h	UFH/DHE 5000 aXaU s.c. alle 12h // Placebo alle 12h	VTE-RateRFUT 30% vs. 33% n.s. vs. 55% p<0,01, Blutg. n.s.
Planes et al., 1988, RCT -++	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=237	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + elastische Wickel	UFH 5000 IU alle 8h + elastische Wickel	VTE-Ratephleb. 12,5% vs. 25,0% p=0,03, Blutg.major 1,6% vs. 0% k.A.z.Sign.
Dechavanne et al., 1989, dreiarmlige RCT +-+	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=124	NMH (Kabi 2165) 2500 aXaU s.c. alle 12h // 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH s.c. (nach aPTT)	VTE-RateRFUT 4,9% vs. 7,3% vs. 10% n.s., Blutg. n.s.
Monreal et al., 1989, RCT +++	Hüftgelenknahe Frakturen, n=90	NMH (Kabi 2165) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{phleb.} 30,4% vs. 13,6% p=0,041, Blutg.major 4,3% vs. 2,3% k.A.z.Sign
Pini et al., 1989, RCT -++	Hüftgelenknahe Frakturen, n=49	NMH 7500 aXaU s.c. alle 12h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-RateRFUT 20% vs. 29% n.s., Blutg. n.s.
Eriksson et al., 1991, RCT -++	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=136	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{phleb.} 30% vs. 42% n.s., Blutg.major 1% vs. 7% n.s.
Freick und Haas, 1991, RCT +-	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=110	NMH (Certoparin) + DHE 1500 aP-TTU s.c. alle 24h	UFH + DHE 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{phleb.} 9,6% vs. 25% k.A.z.Sign., Blutg.major 0% vs. 3,6% k.A.z.Sign.
Levine et al., 1991, RCT --+	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=665	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c alle 12h	UFH 7500 IU s.c alle 12h	VTE-RateRFUT 19,4% vs. 23,3% n.s., Blutg.major 3,3% vs. 5,7% n.s.
Leyvraz et al., 1991, RCT +-	Hüftgelenkersatz (TEP), n=349	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h + MTPS	UFH s.c. alle 8h (nach aPTT) + MTPS	VTE-Rate _{phleb.} 12,6% vs. 16,0% n.s., Blutg.major 0,5% vs. 1,5% k.A.z.Sign.
Weber et al., 1991, RCT --+	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=105	NMH 2500 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-RateRFUT 50,0% vs. 30,6% n.s., Blutg. n.s.
Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
GHAT-Group, 1992, RCT +++	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=341	NMH (Nadroparin) 48mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{phleb.} 27,5% vs. 29,7% n.s., Blutg.major 1,2% vs. 1,2% n.s.

Eriksson et al., 1993, RCT ++	Hüftgelenkersatz (TEP), n=136	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 30% vs. 42% n.s., Blutg.major 1,5% vs. 10,8% k.A.z.Sign.
Colwell et al., 1994, dreiarmige RCT ++	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=610	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h // NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 5% vs. 15% und 12% p<0,05, Blutg.major 4% vs. 1% vs. 6% n.s.
Avikainen et al., 1995, RCT --+	Hüftgelenkersatz (TEP), n=167	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 1,2% vs. 4,8% n.s., Blutg. n.s.
Colwell et al., 1995, RCT --+	Hüftgelenkersatz, n=1940	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	UFH 7500 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 12% vs. 16% n.s., Blutg.major 4% vs. 6% n.s.
Hoffmann et al., 1996, RCT --+	Hüftgelenknahe Frakturen, n=167	NMH (Certoparin) 3000 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 13,4% vs. 26,7% n.s., Blutg.major 0% vs. 6,4% k.A.z.Sign.
Kakkar et al., 2000, RCT +++	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=300	NMH (Bemiparin) 3500 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{phleb.} 7,2% vs. 18,7% p=0,01, Blutg.major 3,4% vs. 4,0% n.s.
Senaran et al. 2006, RCT --+	Hüftgelenkersatz (TEP), n=100	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{duplex} 4% vs. 4% n.s., Blutg.major 4% vs. 0% n.s.

Evidenztabelle 21: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Kumarin vs. Heparin

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Harris et al., 1974, vierarmige RCT ++ -	Hüftgelenkersatz, n=71	Warfarin (p.o. nach Quick) + MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 32% vs. 55% n.s., Blutg. n.s.
Morris und Mitchell, 1976, RCT ++-	Schenkelhalsfraktur, n=207	Warfarin (nach Quick)	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{FUT} 31% vs. 68% p<0,001, Blutg.major 10% vs. 0% k.A.z.Sign.
Francis et al., 1997, RCT --+	Hüftgelenkersatz, n=580	Warfarin (p.o. nach INR (2,5))	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 49% vs. 28% p=0,006, Blutg.major 1% vs. 2% n.s.
Colwell et al., 1999, RCT --+	Hüftgelenkersatz (TEP), n=3011	Warfarin p.o. nach INR (2-3)	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Rate _{klin./phleb.} 1,1% vs 0,3% p=0,0083, Blutg.major 0,5% vs. 1,2% n.s.
Hull et al., 2000, dreiarmige RCT +++	Hüftgelenkersatz, n=1472	Warfarin (oral, nach INR (2-3))	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h, Beginn prä-OP bzw. post-OP	TVT-Rate _{phleb.} 24,0% vs. 10,7% und 13,1% p<0,01, Blutg.major 0,4 vs. 0,8% k.A.z.Sign.
				2,2% (p=0,01) vs. 0,8% k.A.z.Sign.

Samama et al., 2002, RCT +++]	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=1279	NMH (Reviparin) 4200 aXaU s.c. alle 24h für 3d, dann Kumarin p.o. nach INR (2-3) für 6 Wo.	NMH (Reviparin) 4200 aXaU s.c. alle 24h für 3d und 6 Wo.	VTE-Ratephleb. 3,3% vs. 2,3% n.s., Blutg.major 5,5% vs. 1,4% p=0,001
--------------------------------	--	--	--	--

Evidenztabelle 22: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Fondaparinux vs. andere oder keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Lassen et al. (EPHESUS), 2002, RCT +++	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=2309	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 4% vs. 9% p<0,0001, Blutg.major 4,1% vs. 2,8% n.s.
Eriksson et al. (PENTHIFRA), 2001, RCT +++	Hüftgelenknahe Frakturen, n=1711	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 8,3% vs. 19,1% p<0,001, Blutg.major 0,5% vs. 1,2% n.s.
Turpie et al. (PENTATHLON), 2002, RCT +++	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=2275	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Rate _{phleb.} 6% vs. 8% n.s., Blutg.major 1,7% vs. 0,9% n.s.

Evidenztabelle 23: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Heparinoid vs. andere oder keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Gerhart et al., 1991, RCT --+	Schenkelhalsfraktur, n=263	Heparinoid (ORG 10172 Lomo-paran) 750 aXaU s.c. alle 12h bis 9. po. OP Tag, ab 7. po. Tag + Warfarin	Warfarin (nach Prothrombinzeit: 1,5fach)	TVT-RaterFUT 7% vs. 21% p<0,001, Blutg.major 6,0% vs. 3,8% n.s.
Hoek et al., 1992, RCT +-+	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=197	Heparinoid (ORG 10172 Lomo-paran) 750 aXaU s.c. alle 12h	Placebo s.c. alle 12h	TVT-Ratephleb. 15,5% vs. 56,6% p<0,001, Blutg.minor 6,1% vs. 0% p<0,05
Gent et al., 1996, RCT +-+	Hüftgelenknahe Frakturen, n=251	Heparinoid (Danaparoid) 750 aXaU s.c. alle 12h	Aspirin 100mg p.o. alle 12h	TVT-RaterFUT 27,8% vs. 44,3% p=0,028, Blutg.major 1,6% vs. 6,4% n.s.
Bergqvist et al. (TIFTED), 1999, dreiarmige RCT --+	Hüftgelenknahe Frakturen, n=197	Heparinoid (Danaparoid) 750 aXaU s.c. alle 12h	NMH (Enoxaparin) 40 mg s.c. alle 24h // Dalteparin 5000 IU s.c. alle 24h	TVT-Ratephleb. 5,7% vs. 15,4% vs. 8,8% n.s., Blutg.major 1,5% vs. 3,0% vs. 1,5% n.s.

Evidenztaqelle 24 Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Prä- vs. postoperativer Beginn der medikamentösen Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Planes et al., 1991, RCT --+	Hüftgelenkersatz unter Spinalanästhesie, n=188	NMH (Enoxaparin 20 mg s.c. präop, dann 40mg s.c. alle 24h)	NMH (Enoxaparin 40mg s.c. alle 24h po.)	TVT-Ratephleb. 11,7% vs. 17,0% n.s., Blutg.major 1,6% vs. 1,5% n.s.
Laguardia et al., 1992, RCT --+	Hüftgelenkersatz, n=40	NMH (Parnaparin 15000 IU s.c. alle 24h beginnend 2h präop.)	NMH (Parnaparin 15000 IU s.c. alle 24h beginnend 2h po.)	TVT-Ratephleb. 5,3% vs. 4,8% n.s., Blutg. n.s.
Jorgensen et al., 1998, RCT +-+	Schenkelhalsfraktur, n=239	NMH (Enoxaparin 40mg s.c. alle 24h beginnend präop.)	NMH (Enoxaparin 40mg s.c. alle 24h beginnend po.)	TVT-Ratephleb. 12% vs. 21% n.s., Blutg. n.s.
Hull et al., 2000, RCT +-+	Hüftgelenkersatz, n=1472	NMH (Dalteparin) 5000IU s.c. alle 24h, beginnend mit 2500 IU 2h präop.	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h, beginnend 4h po.	TVT-Ratephleb. 10,7% vs. 13.1% k.A.z.Sign., Blutg.major 2,2% vs. 0,8% k.A.z.Sign.

Evidenztabelle 25: Schenkelhalsfraktur und Hüftgelenkendoprothetik: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Bergqvist et al., 1996, RCT +-+	Hüftgelenkersatz, n=262	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 28d.	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 10-11d, dann Placebo s.c. alle 24h für 17-18d	TVT-Ratephleb. 18% vs. 39% p<0,001, Blutg.major 0% vs. 0% n.s.
Planès et al., 1996, RCT +-+	Hüftgelenkersatz (TEP), n=179	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 5 Wo.	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 2 Wo, dann Placebo s.c. alle 24h für 3 Wo.	TVT-Ratephleb. 7,1% vs. 19,3% p=0,018 Blutg.minor 18,9% vs. 4,5% k.A.z.Sign.
Dahl et al., 1997, RCT --+	Hüftgelenkersatz n=308	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h + Dextran + MTPS für 1 Wo., dann NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h für 4 Wo.	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h + Dextran + MTPS für 1 Wo., dann Placebo s.c. alle 24h für 4 Wo.	VTE-Ratephleb./szinti./röntg. 19,3% vs. 31,7% p=0,034, Blutg. n.s.
Lassen et al., 1998, RCT +-+	Hüftgelenkersatz (TEP), n=281	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h für 35d	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h für 7d, dann Placebo s.c. alle 24h für 28d	TVT-Ratephleb. 4,4% vs. 11,8% p=0,039, Blutg.minor 12,8% vs. 7,8% k.A.z.Sign.
Manganelli et al., 1998, RCT ---	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n= 79	UFH (5000 IU alle 8 h) für 30 Tage	UFH (5000 IU alle 8 h) für 12 Tage	TVT-Ratephleb. 12% vs. 21% n.s., Blutg.minor 0% vs. 0% n.s.

Haentjens et al., 2000, RCT ---	Elektiver Hüftgelenkersatz (TEP), n=296	NMH (Nadroparin) s.c. für 3 Wo. nach Entlassung	Keine nach Krankenhausentlassung fortgeführte Prophylaxe	TVT-Rateduplex 1,3% vs. 6,4% p=0,021, Blutg.minor 3,2% vs. 0% k.A.z.Sign.
Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hull et al., 2000, RCT ++	Hüftgelenkersatz, n= 569	NMH (Dalteparin) s.c. alle 24h für 36d	Warfarin p.o. nach INR (2-3) für 7d, dann Placebo s.c. alle 24h für 29d	TVT-Ratephleb. 10,5% vs. 4,8% p=0,03, Blutg.major 0% vs. 0% n.s.
Prandoni et al., 2002, RCT +++	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=360	Warfarin p.o. nach INR (2-3) im Krankenhaus und 4 Wochen nach Entlassung	Warfarin p.o. nach INR (2-3) im Krankenhaus, dann keine Prophylaxe	TVT-Ratekompress. 0,5% vs. 5,1% p<0,5 Blutg.minor 0,5% vs. 0% n.s.
Kolb et al., 2003, RCT ++	OP untere Extremität (87,4% Hüfte), n=360	NMH (Certoparin) 3000 aXaU s.c. alle 24h für 6 Wo.	NMH (Certoparin) 3000 aXaU s.c. alle 24h für 2 Wo, dann Placebo s.s alle 24h	TVT-Ratekompress/duplex. 5,0% vs. 12,1% p=0,02 Blutg.minor 0,6% vs. 0% k.A.z.Sign.
Eriksson et al., 2004, RCT +++	Hüftgelenknahe Frakturen, n=656	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 28d	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h für 7d, dann Placebo s.c. alle 24h für 21d	VTE-Ratephleb. 1,4% vs. 35% p=0,001, Blutg.major 2,0% vs. 0,6% n.s.

25.5.2 Kniegelenkendoprothetik

Evidenztabelle 26: Kniegelenkendoprothetik: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe, Vergleich physikalischer Maßnahmen untereinander

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hull et al., 1979, RCT ++	Große Knie OP, n=61	IPK (Unterschenkel)	Keine Prophylaxe	TVT-Ratephleb. 6% vs. 66% p<0,01, Blutg. k.A.
McKenna et al., 1980, vierarmige RCT ---	Kniegelenkersatz (TEP), n=46	IPK (Unter- und Oberschenkel)	Keine Prophylaxe // Aspirin 325 mg alle 8 h // Aspirin 1,3 mg alle 8 h	TVT-Ratephleb. 10% vs. 75% vs. 78% vs. 8% p<0,01, Blutg. k.A.
Lynch et al., 1988, RCT ++]	Kniegelenkersatz (TEP), n=150	Continuous passive motion machine + KG + Aspirin 650mg p.o. alle 12h	KG + 650mg Aspirin p.o. alle 12h	TVT-Rate _{phleb.} 45,3% vs. 37,3% n.s., Blutg. k.A.
Wilson et al., 1992, RCT --+	Kniegelenkersatz, n=60	A-V Impulssystem	Keine Prophylaxe	TVT-Ratephleb. 50% vs. 68,7% n.s., Blutg. k.A.
Westrich et al., 1996, RCT ---	Kniegelenkersatz (TEP), n=164 (Knorpel)	Aspirin 325mg p.o. alle 12h + pulsatile pneumatische Fußpumpe	Aspirin 325mg p.o. alle 12h	TVT-Ratephleb. 27% vs. 59% p<0,001, Blutg. n.s.

Lachiewicz et al., 2004, RCT ++	Kniegelenkersatz (TEP), n= 472 (Kniee)	RIAC (rapid inflation asymmetrical compression device) + MTPS + Aspirin 650mg p.o. alle 12h	SCD (sequential circumferential compression device) + MTPS + Aspirin 650mg p.o. alle 12h	TVT-Rateduplex. 6,9% vs. 15,0% p=0,007, Blutg. k.A.
---------------------------------	--	---	--	---

Evidenztabelle 27 Kniegelenkendoprothetik: Stellenwert der physikalischen Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Norgren et al., 1998, RCT ++	Kniegelenkersatz, n=40	Fußpumpe + MTPS	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Ratephleb. 27% vs. 0% p<0,05, Blutg. n.s.
Rader et al., 1998, RCT --+	Kniegelenkersatz (TEP), n=160	Sprunggelenkbewegungsschiene + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Rateduplex. 2,2% vs. 11,4% p<0,05, Blutg. n.s.
Blanchard et al., 1999, RCT ++	Elektiver Kniegelenkersatz, n=130	IPK (A-V Impuls-system)	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	TVT-Ratephleb. 64,6% vs. 26,7% p<0,001, Blutg.major 0% vs. 1,5% n.s.
Warwick et al., 2002, RCT ++	Kniegelenkersatz (TEP), n=229	A-V Impuls Fußpumpe + MTPS	NMH (Enoxaparin) 40 mg s.c. alle 24h + MTPS	TVT-Ratephleb. 58% vs. 54% n.s., Blutg.major 0% vs. 3,7% k.A.z.Sign.

Evidenztabelle 28: Kniegelenkendoprothetik: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Leclerc et al., 1992, RCT +++	Große Knie-OP, n=131	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	Placebo s.c. alle 12h	TVT-Ratephleb. 19% vs. 65% p<0,0001, Blutg.insg. 6% vs. 8% n.s.
Levine et al., 1996, RCT +++	Große Knie-OP, n=246	NMH (Ardeparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 12h + MTPS	Placebo s.c. alle 12h + MTPS	VTE-Ratephleb. 29,7% vs. 58,7% p<0,001, Blutg.major 2,6% vs. 2,4% n.s.
Wang et al., 2004, RCT --+	Kniegelenkersatz (TEP), n= 150	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Ratephleb. 50% vs. 71% p=0,042, Blutg. k.A.

Evidenztabelle 29: Kniegelenkendoprothetik: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Faunø et al., 1994, RCT +-+	Kniegelenkersatz (TEP), n=185	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c alle 24h + MTPS	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MTPS	TVT-Rate _{phleb.} 23% vs. 27% n.s., Blutg. n.s.

Evidenztabelle 30: Kniegelenkendoprothetik: Kumarin vs. NMH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Lelerc et al., 1996, RCT +++	Kniegelenkersatz, n=670	Warfarin p.o. nach INR (2-3) alle 24h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	TVT-Ratephleb. 51,7% vs. 36,9% p=0,003, Blutg.major 1,8% vs. 2,1% n.s.
Heit et al., 1997, RCT ++	Kniegelenkersatz, n=860	Warfarin p.o. nach INR (2-3) alle 24h	NMH (Ardeparin) gewichtsadaptiert (50 aXaU/kg) s.c. alle 12hh	TVT-Ratephleb. 38% vs. 27% p=0,019, Blutg.major 4,4% vs. 7,9% n.s.
Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Fitzgerald et al., 2001, RCT ++	Kniegelenkersatz, n=349	Warfarin p.o. nach INR (2-3) p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Ratephleb. 45% vs. 25% p=0,0001, Blutg.major 2,3% vs. 5,2% n.s.

Evidenztabelle 31: Kniegelenkendoprothetik: Fondaparinux vs. andere oder keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Bauer et al., 2001, RCT +++	Elektive große Knie OP, n=1049	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Ratephleb. 12,5% vs. 27,8% p<0,001, Blutg.major 2,1% vs. 0,2% p=0,006

25.5.3 Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt

Evidenztabelle 32: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Physikalische Maßnahmen vs. keine zusätzliche Prophylaxe, Vergleich physikalischer Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hui et al., 1996, RCT ---	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=177	MTPS bis zur Hüfte // MTPS bis zum Knie	Keine Prophylaxe	TVT-Ratephleb. 40% vs. 60% vs. 57% n.s., Blutg k.A.
Silbersack et al., 2003, RCT ---	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=131	IPK + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	MTPS + NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	TVT-Ratekompress. 0% vs. 28,6% p<0,0001, Blutg. n.s.

Evidenztabelle 33: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kaempfle et al., 1991, RCT ++	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=149	IPK	Warfarin (p.o. nach PT bei 15sek.)	TVT-Ratephleb. 25% vs. 25% n.s., Blutg. n.s.

Evidenztabelle 34: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Medikamentöse Prophylaxe mit Heparin vs. keine Prophylaxe

Evidenztabelle 35 Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Ringeisen und Matzen, 1995, RCT -- [592]	Hüftgelenkersatz oder andere orthopäd. OPs, n=168	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h + MTPS + KG	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MTPS + KG	TVT-RaterFUT 4,8% vs. 9,5% n.s., Blutg n.s.
Rader et al., 1997/98, RCT -- [593; 594]	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=246	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h + MTPS	UFH 5000 IU / 7500 IU (PTT-gesteuert: 40sek.) s.c. alle 8h + MTPS	TVT-Rateduplex 6,1% vs. 1,7% k.A.z.Sign., Blutg. n.s.

Evidenztabelle 36: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Kumarin vs. NMH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hull et al., 1993, RCT -- [595]	Elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=1436	Warfarin (p.o. nach INR)	NMH (Tinzaparin gewichtsadaptiert s.c. alle 24h)	TVT-Ratephleb., 37,4% vs. 31,4% p=0,03, Blutg.major 2,8% vs. 1,2% p=0,04
RD Heparin Arthroplasty Group, 1994, dreiarmige RCT -- [596]	Elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=969	Warfarin p.o. nach INR (1,5-3) alle 24h	NMH (RD Heparin) 50 aXaU/kg s.c. alle 12h // 90 aXaU/kg s.c. alle 24h	TVT-Ratesono. o. plethys. 27% vs. 16% vs. 21% p<0,001 // n.s., Blutg. 5,2% vs. 5,1% vs. 6,6% n.s.
Hamulyak et al., 1995, RCT -- [597]	Knie- oder Hüftgelenkersatz, n=672	Kumarin p.o. nach INR (2-3) + MTPS	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h + MTPS	TVT-Ratephleb. 20% vs. 17% n.s., Blutg.major 2,3% vs. 1,5%

Evidenztabelle 37: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Medikamentöse Prophylaxe mit Kumarinen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Francis et al., 1983, RCT -- [598]	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=100	Warfarin p.o. nach INR (1,5-3) alle 24h	Dextran 40 7 ml/kg KG tägl.	TVT-Ratephleb 21% vs. 51% p<0,01, Blutg 4% vs. 3% n.s.

Evidenztabelle 38: Hüft- und Kniegelenkendoprothetik gemischt: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Heit et al., 2000, RCT +++ [599]	Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=1195	NMH (Ardeparin) gewichtsadaptiert (50 aXaU/kg) s.c. alle 12h für 4-10d, dann Ardeparin 100 aXaU/kg s.c. alle 24h bis 6.Wo. po.	NMH (Ardeparin) gewichtsadaptiert (50 aXaU/kg) s.c. alle 12h für 4-10d, dann Placebo s.c. alle 24h bis 6.Wo. po.	VTE-Rateklin.+duplex/phleb. 1,5% vs. 2,0% n.s., Blutg.major 0,3% vs. 0,5% n.s.

Comp et al., 2001, RCT +++ [330]	Elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz (TEP), n=873	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h für 7-10d, dann Enoxaparin 40mg s.c. alle 24h für 3 Wo.	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h für 7-10d, dann Placebo s.c. alle 24h für 3 Wo.	VTE-Rate phleb. 8,0% vs. 23,2% p<0,001, Blutg. major 0% vs. 0,2% n.s.
----------------------------------	--	---	---	---

25.5.4 Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität

Evidenztabelle 39: Kniegelenkarthroskopie: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Michot et al. 2002, RCT --- [600]	Kniearthroskopie, n=218	NMH (Dalteparin) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate kompress. 1,5% vs. 15,6% p=0,004, Blutg. major 0% vs. 0% n.s.
Wirth et al., 2001, RCT --- [601]	Kniearthroskopie, n=262	NMH (Reviparin 1750 IU s.c. alle 24h)	Keine Prophylaxe	TVT-Rate kompress 0,9% vs. 4,1% n.s., Blutg. major 0% vs. 0% n.s.
Roth, 1995, RCT --- [602]	Ambul. arthroskopische Meniskuschirurgie, n=122	NMH (Nadroparin) 7500 aXaU ^s s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Ratedoppler. 1,6% vs. 8,2% k.A.z.Sign., Blutg. major 0% vs. 0% n.s.

^s Die aXa-Aktivität wurde hier nach der (heute überholten) Messmethodik des Choay-Instituts angegeben.

Evidenztabelle 40: Arthroskopische Eingriffe: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Marlovits et al., 2007, RCT --- [603]	Arthroskopische Kreuzbandersatzplastik, n=159	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 3-8d und dann für 20d	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h für 3-8d, dann Placebo s.c. alle 24 für 20d	TVT-Raten MR-phleb.+phleb. 2,8% vs. 41,2% k.A.z.Sign., Blutg. major 0% vs. 0% n.s.

25.5.5 Immobilisation an der unteren Extremität

Evidenztabelle 41: Immobilisierung des Unterschenkels nach Verletzung: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kujath et al.; 1993, RCT --- [320; 604; 605]	Ruhigstellung nach Fraktur des Beines, n=253	NMH (Nadroparin) 36mg s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate kompress. 4,8% vs. 16,5% p<0,01, Blutg. k.A.
Kock et al. 1995, RCT --- [322; 606608]	Ruhigstellung nach Fraktur des Beines, n=339	NMH (Certoparin) 3000 aXaU s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate-klin/plethys/kompress/du plex 0% vs. 4,8% p<0,006, Blutg. major 0% vs. 0% n.s.

Gehling et al., 1998, RCT --- [609]	Ruhigstellung nach Fraktur oder Sehnenverletzung, n=287	NMH (Reviparin 1750 aXaU) s.c. alle 24h	Aspirin 500mg p.o. alle 12h	TVT-Rateduplex. 6,3% vs. 4,8% n.s., Blutg.major 0% vs. 0% n.s.
-------------------------------------	---	---	-----------------------------	--

Evidenztabelle 42: Immobilisierung des Unterschenkels nach Verletzung: Kurze vs. fortgeföhrte medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Jorgensen et al., 2002, RCT +++ [318]	Ruhigstellung nach Fraktur des Beines oder Achillessehnenruptur, n=300	NMH (Tinzaparin 3500 IU s.c. alle 24h)	Keine Therapie	TVT-Ratephleb. 10% vs. 17%, p=0,15, Blutg.major 0% vs. 0% n.s.
Lassen et al., 2002, RCT +++ [319]	Ruhigstellung nach Fraktur des Beines oder Achillessehnenruptur, n=440	NMH (Reviparin 1750 IU s.c. alle 24h)	Placebo	TVT-Ratephleb. 9% vs 19% p=0,01, Blutg.major 0,9% vs. 0,4% n.s.
Lapidus et al., 2007, RCT +++ [610]	Ruhigstellung des Beines wegen Achillessehnenruptur, n=101	NMH (Dalteparin 5000 IU s.c. alle 24h)	Placebo	TVT-Rateduplex. 34% vs. 36% n.s., Blutg.major 0% vs. 0% n.s.
Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Lapidus et al., 2007, RCT ++ [611]	Knöchelfraktur mit Osteosynthese und Ruhigstellung des Beines für 44d, n=272	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h für 7d, und dann für 35d	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h für 7d, dann Placebo s.c. alle 24h für 35d	TVT-Ratephleb. 21% vs. 28% n.s., Blutg.minor 1% vs. 1% n.s.

25.6 Eingriffe und Verletzungen an der Wirbelsäule, Polytrauma, Verbrennungen

25.6.1 Eingriffe an der Wirbelsäule

Evidenztabelle 43: Eingriffe an der Wirbelsäule: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Skillman et al., 1978, RCT ++ [233]	Neurochir. OP, (53% WS, 47% Kraniotomie), n=95	IPK	Keine Prophylaxe	TVT-RateRFUT+phleb. 8,5% vs. 25% p<0,05, Blutg. k.A.

Evidenztabelle 44: Eingriffe an der Wirbelsäule: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Voth et al., 1992, RCT ++ [349]	Lumbale Bandscheiben-OP, n=179	NMH (Certoparin) 1500 aPTT-U + DHE 0,5mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c.+ DHE 0,5mg alle 12h	TVT-RateRFUT+phleb. 1,1% vs. 2,1% k.A.z.Sign., Blutg.major 0% vs. 4,3% k.A.z.Sign.

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Gruber et al., 1984, RCT +++ [346]	Lumbale Bandscheiben-OP, n=50	UFH 2500 IU s.c.+ DHE 0,5mg alle 12h	Placebo	TVT-Rate- teklin.+phleb./Doppler 4% vs. 0% n.s., Blutg.minor 0% vs. 8% n.s.

Evidenztabelle 45: Eingriffe an der Wirbelsäule: NMH vs. UFH

Prestar, 1992, RCT --+ [348]	Lumbale Bandscheiben-OP (mikroneurochir.), n=200	NMH (Certoparin) 1500 aPTT-U alle 24h + MTPS	UFH 5000 IU alle 8h + MTPS	LE-Rate- teklin.+perf.szint. 0% vs. 2% k.A.z.Sign., Blutg.major 0% vs. 0% n.s.
------------------------------	--	---	----------------------------	--

Evidenztabelle 46: Eingriffe an der Wirbelsäule: Sonstige Vergleiche

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Rokito et al., 1996, dreiarmige RCT --+ [347]	Mehrsegmentale posteriore oder anteriore WS- Stabilisierungen, n=110	MTPS + IPK // MTPS + Kumarin nach Prothrombinzeit (1,3-1,5)	MTPS	TVT-Ratesono+ _{phleb.} 0% vs. 0% vs. 0%, n.s., Blutg.major 0% vs. 0% vs. 5,7%
Wood et al., 1997, RCT --+ [612]	Mehrsegmentale posteriore oder anteriore WS- Stabilisierungen, n=136	MTPS + IPK (Oberschenkel)	MTPS + IPK (Fuß)	TVT-Ratesono+ _{phleb.} 0% vs. 2,4% k.A.z.Sign., Blutg. k.A.

25.6.2 Verletzungen an der Wirbelsäule

Evidenztabelle 47: Verletzungen der Wirbelsäule: Stellenwert physikalischer Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Merli et al., 1988, dreiar- mige RCT --+ [613]	Rückenmarkver-letzungen (C2-Th11), n=48	Elektrische Stimula- tion + UFH 5000 IU s.c. alle 8h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h // Placebo s.c. alle 8h	TVT-RateRFUT 6,7% vs. 50% und 47% p<0,05, Blutg. k.A.
SCITI Studiengruppe, 2003, RCT --+ [350]	Rückenmarkver-letzungen, n=107	IPK + UFH 5000 IU s.c. alle 8h	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	VTE-Rate _{phleb.} 63,3% vs. 65,5% n.s., Blutg.ma- jor 5,3% vs. 2,6% n.s.

Evidenztabelle 48: Verletzungen der Wirbelsäule: Heparine vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Frisbie und Sa- sahara, 1981, RCT --+ [614]	Rückenmarkver-letzungen, n=32	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Keine Prophylaxe	TVT-Rateplethys.+phleb. 6,6% vs. 5,8% k.A.z.Sign., Blutg. k.A.

Evidenztabelle 49: Verletzungen der Wirbelsäule: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Green et al, 1990, RCT --+ [615]	Rückenmarkver-letzungen, n=41	NMH 3500 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rateduplex. 0% vs. 23,8% p=0,02, Blutg.major 0% vs. 7,9% k.A.z.Sign.

Lohmann et al., 2001, RCT --+ [616]	WS-Verletzungen mit Querschnittsyndromen, n=166	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 7500 IU s.c. alle 12h	TVT-Rateklin.+phleb. 7,5% vs. 14,0% n.s., Blutg.major 0% vs. 0% n.s.
-------------------------------------	---	--	---------------------------	--

25.6.3 Polytrauma

Evidenztabelle 50: Polytrauma: Stellenwert physikalischer Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Fuchs et al., 2005, RCT ++-[617]	Traumata untere Extremität, n=227	Arthroflow device + UFH 5000 IU s.c. alle 8h + KG	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + KG	TVT-Rateplethys/kompress/doppler. 3,6% vs. 25% p<0,001, Blutg. k.A.
Stannard et al. 2001, RCT ++-[363]	Becken-/Azetabulumfrakturen, n=107	Thigh-calf low-pressure sequential compression device	Calf-foot high-pressure pulsatile compression pump	TVT-Rateduplex/MRT. 19% vs. 9%, n.s., Blutg. k.A.
Velmahos et al., 2005, RCT ++-[618]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 20), n= 60	Elektrische Muskelstimulation beider Beine (bis medik. VTEProphylaxe möglich)	Keine Therapie (bis medik. VTEProphylaxe möglich)	TVT-Ratephleb./duplex. 27% vs. 29% n.s., zu Blutg. k.A.

Evidenztabelle 51: Poly-/Neurotrauma: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Knudson et al., 1992, RCT--- [354]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 17), n= 113	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) nach Aufnahme	IPK und MTPS	TVT/LE-Rateduplex. 8% vs. 12% n.s., Blutg. 8% vs. 12% n.s.
Knudson et al., 1996, RCT--- [620]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 15), n= 372	NMH (Enoxaparin s.c. alle 12h, k.A. zur Dosis)	IPK oder AVI, je nach Verletzungsmuster	TVT/LE-Rateduplex. 1% vs. 2% n.s., Blutg. 1% vs. 0% n.s.
Kurtoglu et al., 2004, pRCT --- [241]	Kopftrauma (90% intrakranielles Hämatom, 10% WS, mittlerer ISS= 19), n=120	IPK	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	VTE-Rateklin./duplex 6,6% vs. 5,0% n.s., Blutg.major 1,6% vs. 1,6% n.s.

Evidenztabelle 52: Polytrauma: Heparine vs. keine Prophylaxe oder physikalische Maßnahmen

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Knudson et al., 1994, RCT--- [353] ⁶	Polytrauma-Patienten, n= 108	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) nach Aufnahme	Keine Prophylaxe	TVT/LE-Rate _{duplex} 2% vs. 3% n.s., Blutg. k.A.
Knudson et al., 1994, RCT--- [353] ⁶	Polytrauma-Patienten, n= 46	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) nach Aufnahme	Keine Prophylaxe	TVT/LE-Rate _{duplex} . 5% vs. 7% n.s., Blutg. k.A.
Ginzburg et al., 2003, RCT +++ [621]	Polytrauma-Patienten, n= 442	NMH (Enoxaparin) 30mg s.c. alle 12h	IPK	TVT/LE-Rate _{duplex} . 0,5% vs. 2,7% n.s., Blutg. % vs. 0% n.s.

Evidenztabelle 53: Polytrauma: UFH vs. NMH, sowie Beginn der Gabe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Geerts et al., 1996, RCT+++ [325]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 23), n= 344	NMH (Enoxaparin 3000 IU s.c. alle 12h) beginnend 36h nach Trauma	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) beginnend 36h nach Trauma	TVT-Rate _{phleb.} 31% vs. 44% p=0,01, Blutg. _{major} 3% vs. 1% n.s.
Stannard et al., 2006, RCT++ [355]	Polytrauma-Patienten (mittlerer ISS= 14), n= 224	NMH (Enoxaparin 3000 IU s.c. alle 12h) beginnend 24h nach Trauma	Fußpumpe, dann NMH (Enoxaparin 3000 IU s.c. alle 12h) beginnend 5d nach Trauma	TVT-Rate _{MRT/duplex} 13% vs. 9% n.s., Blutg. _{major} 1% vs. 3% n.s.

25.6.4 Verbrennungen

Hierzu wurde keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien identifiziert.

25.7 Innere Medizin/Neurologie

25.7.1 Akute internistische Erkrankungen

Evidenztabelle 54: Akute internistische Erkrankungen: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kierkegaard und Norgren, 1993, RCT --+ [623]	Akuter Myokardinfarkt, n=160 (Beine)	MTPS (an einem Bein)	Keine Prophylaxe (am anderen Bein)	TVT-Rate _{RFUT} 0% vs. 10% p= 0,003, Blutg. k.A.

Evidenztabelle 55: Akute internistische Erkrankungen: Heparine vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Belch et al., 1981, RCT --+[627]	Internist. Patienten (kardiolog, pulmolog.), n= 100	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 4% vs. 26% p<0,01 Blutg. _{minor} 2% vs. 0% n.s.
Cade et al., 1982, dreiarmlige RCT +++ [628]	Internist., z.T. intensivpflichtige Patienten, n=234	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Placebo s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 10% vs. 19% p=0,05, Blutg. _{minor} 36% vs. 11% p<0,01
Dahan et al., 1986, RCT --+ [629]	Internist. Patienten über 65J., n=270	NMH (Enoxaparin) 60mg s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	TVT-Rate _{RFUT} 3% vs. 9% p=0,03, Blutg. _{minor} 0,80% vs. 0,38% p<0,05
Gardlund et al., 1996, RCT --- [388]	Internist. Patienten (verschiedene infektöse Erkrankungen), n= 11.693	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Keine Therapie	LE-Rate _{Autopsie} 0,3% vs. 0,3% n.s., Blutg. n.s.
Samama et al. (MEDENOX), 1999, dreiarmlige RCT +++ [378; 630]	Internist. Patienten, n=1102	NMH (Enoxaparin) 20mg s.c. alle 24h // NMH (Enoxaparin)	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 15,0% vs. 5,5% vs. 14,9% p<0,001, Blutg. _{major} 0,3% vs. 1,7% vs. 1,1% n.s.

		40mg s.c. alle 24h		
Fraisse et al., 2000, RCT ++ [415]	Dekompensierte COPD, n=223	NMH (Nadroparin gewichtsadaptiert s.c. alle 24h)	Placebo s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 15,5% vs. 28,2% p=0,045, Blutg. _{major} 5,5% vs. 2,6% n.s.
Leizorovicz et al., 2004, RCT ++ [379; 631]	Internist. Patienten, n=3706	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	TVT/LE-Rate _{kompress.} 2,77% vs. 4,96% p=0,0015, Blutg. _{major} 0,49% vs. 0,16% n.s.

Evidenztabelle 56: Akute internistische Erkrankungen: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Poniewierski et al., 1988, RCT ++ [632]	Internist. Patienten, n=200	NMH (Dalteparin) 2500 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{therm.+phleb.} 0% vs. 0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.
Harenberg et al., 1990, RCT ++ [633]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=166	NMH (Certoparin) 1500 aPTTU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{doppler+phleb.} 3,6% vs. 4,5% k.A:z.Sign., Blutg. _{minor} 24% vs. 57% p<0,001
Bergmann et al., 1996, RCT +++ [634]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=442	NMH (Enoxaparin) 20mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{RFUT} 4,8% vs. 4,6% n.s. Blutg. _{major} 0,45% vs. 0,90% n.s.
Harenberg et al., 1996, RCT ++ [128; 635]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=1968	NMH (Nadroparin) 36mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVE-Rate _{kompress-phleb.} 0,5% vs. 0,7% n.s., Blutg. _{major} 0,6% vs. 0,5% n.s.
Lechner et al., 1996, RCT --+ [636]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=959	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{duplex+phleb.} 0,2% vs. 1,4% n.s., Blutg. _{major} 0,4% vs. 1,5% n.s.
Kleber et al., 2003, RCT ++ [637]	Internist. Patienten (Lunge, Herz), n=665	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{phleb.} 8,4% vs. 10,4% n.s., Blutg. _{major} 0,3% vs. 0,3% n.s.

Evidenztabelle 57: Akute internistische Erkrankungen: Fondaparinux vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Cohen et al. (AR-TEMIS), 2006, RCT +++ [377]	Internist. Patienten, n=849	Fondaparinux 2,5mg s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{phleb.} 5,6% vs. 10,5% p=0,029, Blutg. _{major} 0,2% vs. 0,2% n.s.

Evidenztabelle 58: Akute internistische Erkrankungen: Kurze vs. fortgeführte medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Luba et al., 2007, RCT --+ [640]	Internist. Patienten (bettlägerig), n=300	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert solange Pat. bettlägerig (5d), dann weitere 10d	NMH (Nadroparin) gewichtsadaptiert solange Pat. bettlägerig (5d)	TVT-Rate _{kompr.} 3% vs. 8%, n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0%, n.s.

25.7.2 Maligne Erkrankungen (nicht-operative Therapie)

Evidenztabelle 59: Maligne Erkrankungen: Medikamentöse vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Levine et al., 1994, RCT -++ [641]	Patientinnen mit Mamma-Ca. und Chemotherapie, n=311	Warfarin 1mg für 6 Wo., dann ggf. Dosisanpassung auf INR 1,3 bis 1,9	Placebo s.c. alle 24h	VTE-Rate _{kl.in.+duplex+phleb.} 0,7% vs. 4,4% p=0,03, Blutg. _{minor} 5,3% vs. 3,1% n.s.

25.7.3 Schlaganfall

Evidenztabelle 60: Schlaganfall: Physikalische vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Muir et al., 2000, RCT --+ [642]	Schlaganfall, n=98	MTPS	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{duplex} 10,8% vs. 21,9% n.s., Blutg. k.A.

Evidenztabelle 61: Schlaganfall: Physikalische vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Pambianco et al., 1995, vierarmige ⁷ RCT --- [643]	Rehabilitation nach akutem Schlaganfall, n=360	IPK	UFH 5000 IU s.c. alle 8h (PTT 30-39,9sek.) // keine Prophylaxe	TVT-Rate _{duplex} 9,4% vs. 6,0% vs. 6,9% n.s., Blutg. k.A.

Evidenztabelle 62: Schlaganfall: Heparine vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
McCarthy et al., 1986, RCT --+ [644]	Schlaganfall, n=305	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 22,2% vs. 72,2% p<0,001, Blutg. k.A.
Prins et al, 1989, RCT -++ [645]	Schlaganfall, n=60	NMH (Kabi 2165) 2500 aXaU s.c. alle 12h	Placebo s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 22% vs. 50% p=0,05, Blutg. _{major} 13,2% vs. 6,6% n.s.
Elias et al, 1990, RCT ---[646]	Hemiplegie nach Schlaganfall, n=30	NMH (CY 222) 15000 aXaU s.c. alle 24h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 0% vs. 3,6 % k.A.z.Sign., Blutg. k.A.
Sandset et al., 1990, RCT -++ [647]	Akuter Schlaganfall, n=103	NMH (Kabi 2165) gewichtsadaptiert s.c. alle 24h	Placebo s.c. alle 24h	TVT-Rate _{phleb.} 36% vs. 34% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Evidenztabelle 63: Schlaganfall: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hillbom et al., 2002, RCT +++ [402]	Akuter Schlaganfall, n=212	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{phleb.} 16,0% vs. 24,5% n.s., Blutg. _{major} 0,9% vs. 0% k.A.z.Sign.
Diener et al. (PROTECT), 2006, RCT +++ [400]	Akuter Schlaganfall, n=545	NMH (Certoparin) 3000aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE-Rate _{duplex} 6,6% vs. 8,8% p=0,008 ⁸ , Blutg. _{major} 1,1% vs. 1,8% k.A.z.Sign.
Sherman et al. (PREVAIL), 2007, RCT +-+ [401]	Akuter Schlaganfall, n=1762	NMH (Enoxaparin) 40mg s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{duplex+phleb.} 10,2% vs. 18,1% p=0,0001, Blutg. _{major} 1,3% vs. 0,7%, n.s.

⁸ Die Signifikanztestung erfolgte hier auf Nichtunterlegenheit (beÄquivalenzschranke von 5%).

Evidenztabelle 64: Schlaganfall: Danaparoid vs. andere oder keine medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Gallus et al., 1973, RCT +++[653]	Intensivpflichtige kardiolog. Patienten, n=78	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Keine Prophylaxe	TVT-Rate _{RFUT} 3% vs. 23% p< 0,05, Blutg. 0% vs. 0% n.s.
Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Turpie et al., 1987, RCT +-+ [648]	Akuter Schlaganfall, n=85	ORG 10172 (Orgaran) 1000 IU i.v., dann 750 IU s.c. alle 12h	Placebo i.v., dann s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 4% vs. 28% p=0,005, Blutg. _{major} 2% vs. 0% n.s.
Turpie et al., 1992, RCT +-+ [649]	Akuter Schlaganfall, n=87	ORG 10172 (Orgaran) 750 aXaU s.c. alle 12h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 8,9% vs. 31,0% p=0,014, Blutg. _{major} 2,2% vs. 0% k.A.z.Sign.
Dumas et al., 1994, RCT +-+ [650]	Akuter Schlaganfall, n=179	ORG 10172 (Orgaran) 1250 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{RFUT} 14,6% vs. 19,8% n.s., Blutg. _{major} 1,1% vs. 1,1% n.s.

Evidenztabelle 65: Schlaganfall oder Lähmung: Warfarin vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Ginsberg et al., 2002, RCT +++ [651]	Rehabilitation nach akutem Schlaganfall, n=103	Warfarin 2mg p.o. alle 24h (INR <2,0)	Placebo p.o. alle 24h	TVT-Rate _{duplex+phleb.} 7,7% vs. 20,0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

25.8 Intensivmedizin

Evidenztabelle 66: Intensivmedizin: Medikamentöse Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Cade, 1982, RCT +++ [628]	Intensivpflichtige Patienten (operativ und nicht-operativ), n= 119	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Placebo s.c. alle 12h	TVT- Rate _{RFUT} 13% vs. 29% n.s., Blutg. k.A.

25.9 Geburtshilfe und Gynäkologie

Evidenztabelle 67: Gynäkologische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Clarke-Pearson et al., 1984, RCT --+ [654]	Onkologische OP, n=194	IPK bis zum 5. Tag	Keine Prophylaxe	VTE- Rate _{RFUT} 12,4% vs. 18,6% n.s., Blutg. k.A.
Turner et al., 1984, RCT ++ [655]	Große benigne gyn. OP, n=196	MTPS	Keine Prophylaxe	TVT- Rate _{RFUT} 0% vs. 4,2% p=0,048, Blutg. k.A.

Evidenztabelle 68: Gynäkologische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
[291] Clarke-Pearson et al., 1993, RCT ++	Onkologische OP, n=208	IPK bis zum 5. Tag	UFH 5000 IU s.c. alle 8h bis zum 7. Tag	TVT- Rate _{RFUT} 4% vs. 6,5% n.s., Blutg. _{major} 16,8% vs. 31,7% p=0,02
Maxwell et al., 2001, RCT ++ [292]	Onkologische OP, n=211	IPK bis zum 5. Tag	NMH (Dalteparin) 5000 IU alle 24h bis zum 5. Tag	TVT-Rate _{duplex} 0,9% vs. 1,9% k.A.z.Sign., Blutg. _{major} 32,0% vs. 31,4% n.s.

Evidenztabelle 69: Gynäkologische Eingriffe: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine zusätzliche geeignete Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kajanoja und Forss, 1981 -- [656]	Abd. Hysterektomie, n=65	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Dipyramidol 75mg p.o. alle 8h + Naproxen 250mg p.o. alle 12h	TVT- Rate _{RFUT} 0% vs. 3 % k.A.z.Sign., Blutg. _{major} 43% vs. 7% k.A.z.Sign.
Welti 1981, RCT++, [657]	Große gynäkologische Eingriffe u. Sectio caesarea, n=2367	UFH (5000 IU s.c. alle 12h) zusätzlich zu physikalischen Maßnahmen (Beinwickeln)	Keine Therapie zusätzlich zu physikalischen Maßnahmen (Beinwickeln)	TVT-Rate _{klin.+RFUT} 1,0% vs. 1,4% n.s.
Clarke-Pearson et al., 1983, RCT ++ [658]	Onkologische OP, n=185	UFH 5000 IU s.c. alle 12h + Erhöhung des Bettendes um 2030 Grad ohne weitere Maßnahmen	Erhöhung des Bettendes um 2030 Grad ohne weitere Maßnahmen	TVT- Rate _{RFUT} 14,8% vs. 12,4% n.s., Blutg. k.A.

Evidenztabelle 70: Gynäkologische Eingriffe: NMH vs. UFH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Borstad et al., 1988, RCT ++ [659]	Große gynäkologische OP, n=215	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{pleth.+phleb.} 0% vs. 0% n.s., Blutg. _{minor} 58% vs. 50% n.s.
Briel et al., 1988, RCT --- [660]	Hysterektomie, n=200	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH-DHE 5000 IU s.c. alle 12h	TVT-Rate _{therm.+phleb.} 1% vs. 1% n.s., Blutg. _{minor} 4,1% vs. 2,8% k.A.z.Sign.
Fricker et al., 1988, RCT --- [661]	Onkologische OP (75% gynäkologisch), n=80	NMH (Dalteparin) 5000 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	VTE- Rate _{szint.} 0% vs. 5% n.s., Blutg. _{minor} 5,0% vs. 27,5% p=0,006
Steiner et al., 1989, RCT --- [662]	Große gynäkologische OP, n=191	NMH (Certoparin) 1500 IU + DHE 0,5 mg s.c. alle 24h	UFH 1500 IU s.c. + DHE 0,5 mg alle 12h, nach 48h Aceno-coumarol p.o.	VTE-Rate _{duplex} 2% vs. 1% n.s., Blutg. _{minor} 23% vs. 10% p<0,02
Heilmann et al., 1989, RCT ++ [663]	Große gynäkologische OP, n=300	NMH (Certoparin) 1500 aPTT-U s.c. alle 24h + MKS + KG	UFH 5000 IU s.c. alle 8h + MKS + KG	TVT-Rate _{plethysm.+phleb.} 1,3% vs. 4,0% n.s., Blutg. _{major} 7,3% vs. 8,0% n.s.
Borstad et al., 1992, RCT ++ [664]	Große gynäkologische OP, n=141	NMH (Dalteparin) 2500 aXaU s.c. alle 24h	UFH 5000 aXaU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{klin.+phleb.} 0% vs. 0% n.s., Blutg. _{major} 20% vs. 14% p=0,02
Ward und Pradhan, 1998, RCT ++ [665]	Große gyn. OP, n=566	NMH (Dalteparin) 5000 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{klin.+duplex/phleb.} 1,8% vs. 0,7% n.s., Blutg. 20,4% vs. 13,6% n.s.
Baykal et al., 2001, RCT++ [666]	Onkologische OP, n=102	NMH (Enoxaparin) 2500 IU s.c. alle 24h	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	TVT-Rate _{klin.+duplex/phleb.} 0% vs. 0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 0% n.s.

Evidenztabelle 71: Entbindung per Kaiserschnitt: Medikamentöse Prophylaxe vs. keine Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Hill et al., 1988, RCT +++ [667]	Sectio caesarea, n= 50	UFH (5000 IU, alle 12 h über 5 Tage)	Placebo	VTE-Rate k.A., Blutg. 12% vs. 12% n.s.
Heilmann et al., 1991, RCT --+ [668]	Sectio caesarea, n= 207	UFH (5000 IU, alle 8h über 7 Tage)	Hydroxyäthylstärke 6% 500ml i.v. präop., dann 2 x 500 ml po.	TVT-Rate _{plethysm.+phleb.} 7,8% vs. 5,9% n.s., Blutg. 4,9% vs. 1,9% n.s.
Burrows et al., 2001, RCT --+ [669]	Sectio caesarea, n= 67	NMH (Dalteparin 2500 IU s.c. alle 24h)	Placebo	TVT-Rate _{klin.+duplex} 3% vs. 0% n.s., Blutg. 0% vs. 0% n.s.
Gates et al., 2004, RCT+++ [670]	Sectio caesarea, n= 141	NMH (Enoxaparin 4000 IU s.c. alle 24h)	Placebo	VTE-Rate _{klin.+szint.} 2% vs. 0% n.s., Blutg. 9% vs. 1%

25.10 Pädiatrie und Neonatologie

Hierzu wurden keine randomisiert kontrollierten Studien identifiziert.

25.11 Urologie

Evidenztabelle 72: Urologische Eingriffe: Physikalische Maßnahmen vs. medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Coe et al., 1978, dreiarmige ⁹ RCT [671]	Offene urologische OP, n=83	IPK	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{RFUT} 7% vs. 21% p<0,04, Blutg. _{major} 31% vs. 50% k.A.z.Sign.
Hansberry et al., 1991, dreiarmige RCT --+ [672]	Offene urologische OP, n=74	IPK // MTPS	UFH-DHE 5000 IU s.c. alle 12h	VTE-Rate _{szint.+phleb.} 12,5% vs. 20% vs. 8% n.s., Blutg. _{major} n.s.
Chandhoke et al., 1992, RCT --+ [673]	Offene urologische OP, n=100	IPK	Warfarin p.o. nach Prothrombinzeit (1,5fach der Norm)	VTE-Rate _{kompress} 4% vs. 0% n.s., Blutg. _{major} 0% vs. 2% n.s.

⁹ Aufgrund des dreiarmigen Designs (IPK, UFH, Kontrolle) wird diese Studie in dieser und der folgenden Tabelle aufgeführt.

Evidenztabelle 73: Urologische Eingriffe: Heparine vs. keine zusätzliche geeignete medikamentöse Prophylaxe

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Kutnowski et al., 1977, RCT +++ [674]	Große urolog. OP (offene Prostatektomie), n=47	UFH 5000 IU s.c. alle 8h	Placebo s.c. alle 8h	VTE-Rate _{RFUT} 9% vs. 36% p<0,05, Blutg. _{minor} 9% vs. 12% n.s.
Coe et al., 1978, dreiarmige RCT --+ [671]	Offene urologische OP, n=83	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{RFUT} 21% vs. 25% n.s., Blutg. _{major} 50% vs. 25% k.A.z.Sign.

Bergqvist und Hallböök, 1980, Subgruppe RCT --- [675]	Urolog. OP, n=59	UFH 5000 IU s.c. alle 12h	Keine Prophylaxe	VTE-Rate _{RFUT} 17% vs. 32% p=0,047, Blutg. k.A.z.Sign. der Subgruppe
Vandendris et al., 1980, RCT +++ [676]	Offene Prostatektomie, n= 64	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., dann alle 12h	Placebo s.c. 2h präop., dann alle 12h	VTE-Rate _{RFUT} 10% vs. 39% p<0,01, Bltg _{minor} 13% vs. 9% n.s.
Bejjani et al., 1983, RCT +-+ [677]	Transurethrale Prostataresektion, n=34	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., dann alle 12h	Placebo s.c. 2h präop., dann alle 12h	LE-Rate _{szint.} 0% vs. 6% n.s., Bltg _{major} 12% vs. 6% n.s.

Evidenztabelle 74: Urologische Eingriffe: Heparine und physikalische Maßnahmen vs. physikalische Maßnahmen alleine

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Sebeseri et al., 1975, RCT +-+ [678]	Große OP an Niere, Ureter oder Blase, n= 65	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., dann alle 12h, MTPS	MTPS	TVT-Rate _{RFUT} 12% vs. 58% p=0,001, Blutg. k.A.
Bigg und Catalona, 1992, pRCT --- [679][Offene radikale Prostatektomie, n=68	UFH 5000 IU s.c. 2h präop., dann alle 12h + MTPS	Keine Therapie + MTPS	LE-Rate _{klin/szint.} 0% vs. 11% n.s., Bltg. n.s., Studienabbruch

25.12 Evidenztabellen Addendum 2010 zu Dabigatranetexilate und Rivaroxaban bei elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz

Evidenztabelle 75: Hüft- oder Kniegelenkersatz: Dabigatranetexilate vs. NMH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Eriksson et al., 2007, dreiarmlige RCT+++ [24]	Elektiver Kniegelenkersatz, n=2101	Dabigatran 150 bzw. 220 mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod. 40,5% bzw. 36,4% vs. 37,7% p=n.s., Blutg. _{major} 1,5% bzw. 1,3% vs. 1,3% n.s.
Eriksson et al., 2007, dreiarmlige RCT+++ [25]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=3494	Dabigatran 150 bzw. 220 mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 9% bzw. 6% vs. 7% p=n.s., Blutg. _{major} 1,3% bzw. 2,0% vs. 1,6% n.s.
Ginsberg et al., 2009, dreiarmlige RCT+++ [28]	Elektiver Kniegelenkersatz, n=2615	Dabigatran 150 bzw. 220 mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 30 mg s.c. alle 12h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 31,1% bzw. 33,7% vs. 25,3% p<0,05, Blutg. _{major} 0,6% bzw. 0,6% vs. 1,4% n.s.

Evidenztabelle 76: Hüft- oder Kniegelenkersatz: Rivaroxaban vs. NMH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Eriksson et al., 2008, RCT+++ [23]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=4541	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 1,1% vs. 3,7% p<0,001, Blutg. _{major} 0,3% vs. 0,1% n.s.
Kakkar et al., 2008, RCT+++ [29]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n=2509	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h über 5 Wo.	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h) über 2 Wo.	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 2,0% vs. 9,3% p<0,0001, Blutg. _{major} <0,1% vs. <0,1% n.s.
Lassen et al., 2008, RCT+++ [30]	Elektiver Kniegelenkersatz n=2531	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 9,6% vs. 18,9% p<0,001, Blutg. _{major} 0,6% vs. 0,5% n.s.
Turpie et al., 2009, RCT+++ [31]	Elektiver Kniegelenkersatz n=3148	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 30 mg s.c. alle 12h)	VTE-Rate _{phleb.} o. Tod 6,9% vs. 10,1% p=0,0118, Blutg. _{major} 0,7% vs. 0,3% n.s.

25.13 Evidenztabellen Aktualisierung 2015

Evidenztabelle 77: Neurochirurgische Eingriffe

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
SobierajTeague M, Hirsh J, Yip G, Gastaldo F, Stokes T, Sloane D, et al. Randomized controlled trial of a new portable calf compression device (Venowave) for prevention of venous thrombosis in highrisk neurosurgical patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(2):22935.	<p>Inclusion criteria ≥ 18</p> <p>Undergoing cranial or spinal neurosurgery Patients admitted with intracranial hemorrhage (subarachnoid, intracerebral, or subdural) who had motor deficits but were not undergoing surgery</p> <p>Exclusion criteria Contraindications to the use of mechanical compression devices (leg ulceration, symptomatic peripheral neuropathy, peripheral arterial disease) Allergy to contrast medium or pre-existing renal impairment</p>	Venowave calf compression device, starting within 4 hours of surgery or within 24 hours of admission to hospital in non-operated patients, continued continuously until the development of symptomatic VTE, patient refusal, or venographic or ultrasound examination. + below-knee graduated compression s + early mobilization + could receive pharmacologic prophylaxis at the discretion of the neurosurgeon	Below-knee graduated compression s + early mobilization + could receive pharmacologic prophylaxis at the discretion of the neurosurgeon	<i>DVT + symptomatic PE (9±2 days or discharge, venography or compression ultrasound)</i> 4.0% / 18.7%; 0.008 <i>Symptomatic DVT (9±2 days or discharge)</i> 0 / 2; 0.50 <i>Analysed patients</i> n = 75 (ITT) <i>Drop-outs</i> n = 0	High risk of bias Blinding of participants and personnel

Evidenztabelle 78: Allgemein- und Viszeralchirurgie („General Surgery“)

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Murugesan A, Srivastava DN, Ballehaninna UK, Chumber S, Dhar A, Misra MC, et al. Detection and Prevention of Post-Operative Deep Vein Thrombosis [DVT] Using Nadroparin. Among Patients Undergoing Major Abdominal Operations in India; a Randomised Controlled Trial. The Indian journal of surgery. 2010;72(4):312-7.	<p>Inclusion criteria > 40 years Major abdominal operations > 30 minutes</p> <p>Exclusion criteria Bleeding haemorrhoids History of upper gastrointestinal bleed Stroke Intracranial haemorrhage Recent history of major trauma in preceding 2 weeks Renal failure Allergy to heparin Platelet count less than $1 \times 10^6 / \text{mm}^3$ and haemoglobin less than 10 gm / dl</p>	<p>Nadroparin 0,3 ml, subcutaneously, started 2 hours before surgery and continued once daily for 7-9 days</p>	<p>No DVT prophylaxis</p> <p>Analysed patients N = 31 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> <p>Analysed patients n = 34 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p>	<p>DVT (day 7-10, bilateral lower limb venogram) 0 / 0</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: Results from a multicenter, randomized, openlabel study. <i>Thrombosis Research</i> . 2010;125(3):e65e70.	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 40 years Planned, curative laparotomy for cancer of > 45 minutes <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Received surgery under laparoscopy or other endoscopic conditions Hypersensitivity to heparin or thrombocytopenia due to heparin Clinical signs of DVT at screening or evidence of thromboembolic disease within 1 year before surgery Had received systemic chemotherapy within 3 weeks (or radiotherapy within 15 days) before study drug initiation Childbearing potential, pregnant or lactating 	<p>Enoxaparin 20 mg, subcutaneous injection, twice daily, start 24-36 hours after surgery for 7-14 days + at least one course of postsurgical intermittent pneumatic compression 0-24 hours after surgery, the duration of intermittent pneumatic compression left to the discretion of the investigator</p> <p>Analysed patients n = 83 (PP, at least one study treatment + appropriate VTE imaging) n = 109 (modified ITT, at least one study treatment)</p> <p>Drop-outs unclear</p>	<p>Intermittent pneumatic compression, duration not specified</p> <p>Analysed patients n = 31 (PP, at least one study treatment + appropriate VTE imaging) n = 38 (modified ITT, at least one study treatment)</p> <p>Drop-outs unclear</p>	<p>PP DVT + PE (during treatment + 1 day, systematic venography) 1.2% / 19.4%; < 0.05</p> <p>DVT (during treatment + 1 day, systematic venography) 1.2% / 19.4%; < 0.05</p> <p>PE (during treatment + 1 day) 0 / 0</p> <p>Modified-ITT, at least one study treatment Bleeding (day 28±5) 9.2% / 7.9%; > 0.05</p> <p>AE (day 28±5) 94.5% / 97.4%; NR</p> <p>Mortality (day 28±5) 0 / 0</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Random sequence generation Allocation concealment Incomplete outcome data Other sources of bias (statistical analyses method)</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Shukla PJ, Sid-dachari R, Ahire S, Arya S, Ra-mani S, Barreto SG, et al. Postoperative deep vein thrombosis in patients with colorectal cancer. Indian Journal of Gastroenterology. 2008;27(2):71-3.	<p>Inclusion criteria Colorectal cancer ≥ 30 Undergoing colorectal surgeries under general anesthesia in the lithotomy position</p> <p>Exclusion criteria DVT prior to surgery Severe or accelerated hypertension Renal or hepatic failure Documented systemic bleeding diathesis Septic endocarditis Received prior anticoagulants, NSAIDs or antiplatelet therapy Hypersensitivity to heparin, LMWH or contrast media Cerebral hemorrhage 3 months before surgery Eye, ear, CNS surgery less than a month before surgery < 40 kg Pregnant or lactating Systemic sepsis Acute infectious disease</p>	Dalteparin sodium 2500 IU (subcutaneously about 2 hours before surgery) followed by 2500 IU (6 ± 1 days, every morning, subcutaneously)	<p>No prophylaxis</p> <p>Analysed patients n = 48 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p> <p>Analysed patients n = 51 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p>	<p>DVT (day 6 ± 1, duplex ultrasound) 0 / 0</p> <p>PE (day 6 ± 1) 0 / 0</p> <p>Bleeding (day 6 ± 1) 0 / 0</p> <p>Mortality (day 6 ± 1) 0 / 0</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Random sequence generation Blinding of outcome assessment Other sources of bias (only 99 of the 189 patients planned in sample size calculation were included)</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
De A, Roy P, Garg VK, Pandey NK. Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients undergoing major surgery. <i>Blood Coagulation and Fibrinolysis</i> . 2010;21(1):57-61.	<p>Inclusion criteria Critically ill patients > 40 years old Scheduled to undergo major elective surgery</p> <p>Exclusion criteria Congenital or acquired bleeding diathesis Had hepatic or renal failure Heparin-induced thrombocytopenia Hemorrhagic stroke Gastrointestinal hemorrhage in previous 3 months Pregnant or lactating</p>	<p>Low-dose unfractionated heparin, 5000 IU, subcutaneously, twice daily, begun 1-12h before surgery, at least 6 days</p> <p>Analysed patients n = 81 (unclear)</p> <p>Drop-outs unclear</p>	<p>Enoxaparin, 40 mg, subcutaneously, once daily + placebo injection, begun 1-12h before surgery, at least 6 days</p> <p>Analysed patients n = 75 (unclear)</p> <p>Drop-outs unclear</p>	<p>DVT (6 months after surgery, Doppler ultrasonography) 2.66% / 1.23%; 0.51</p> <p>Bleeding (6 months after surgery) 24% / 9.87%; 0.01</p> <p>Mortality (6 months after surgery) 8% / 11.11%; NR</p>	<p>Unclear risk of bias</p> <p>Random sequence generation</p> <p>Allocation concealment</p> <p>Blinding of participants and personnel</p> <p>Blinding of outcome assessment</p> <p>Incomplete outcome data</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: A randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2013;158(11):800-6.</p>	<p>Inclusion criteria All patients undergoing elective unilateral total hip arthroplasty Long-term aspirin daily dose < 100 mg (amendment during recruiting)</p> <p>Exclusion criteria Hip fracture in the previous 3 months Metastatic cancer Life expectancy less than 6 months Bleeding that precluded use of anti-coagulant prophylaxis Active peptic ulcer disease or gastritis that precluded aspirin use Aspirin allergy Heparin-induced thrombocytopenia or heparin allergy Creatinine clearance less than 30 mL / min per 1.73 m² Platelet count less than 100 x 10⁹ cells / L Need for long-term anticoagulation due to a pre-existing comorbid condition or VTE developing after surgery but before randomization</p>	<p>Treatment first 10 days: 5000 U of the low-molecular-weight heparin (dalteparin) once daily by subcutaneous injection + placebo aspirin tablets once daily for 28 more days</p> <p>Analysed patients n = 400 (modified—ITT, at least one dose of study drug) n = 398 (PP, excluding drop outs)</p> <p>Drop-outs n = 2</p>	<p>81 mg of aspirin orally + placebo dalteparin injections, which contained Saline once daily for 28 more days</p> <p>Analysed patients n = 385 (modified—ITT, at least one dose of study drug) n = 380 (PP, excluding drop outs)</p> <p>Drop-outs n = 6</p>	<p>PP Symptomatic VTE (90 days, compression ultrasonography) 1.3% / 0.3% 0.22</p> <p>Symptomatic proximal DVT (90 days, compression ultrasonography) 0.5% / 0.3%; NR</p> <p>PE (90 days) 0.8% / 0; NR</p> <p>Overall thromboembolic events (90 days) 1.3% / 0.3%; > 0,05</p> <p>Modified-ITT Major bleeding (90 days) 0.3% / 0; 1.00</p> <p>Minor bleeding (90 days) 4.5% / 2.1%; 0.164</p> <p>Mortality (90 days) 0.3% / 0; 1.00</p> <p>Wound infection (90 days) 2.5% / 3.1%; 0.67</p> <p>Myocardial infarction (90 days) 0.3% / 0; 1.00</p> <p>Stroke or transient ischemic attack (90 days) 0 / 0; 1.00</p>	<p>Unclear risk of bias Other sources of bias (inconsistent reporting of patient flow)</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Bramlage P, Michaelis HC, Melzer N. Comparison of 3,000 and 5,000 IU aXa/day certoparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. Thrombosis Journal. 2012;10.	<p>Inclusion criteria ≥ 40 years Scheduled for elective primary hip replacement</p> <p>Exclusion criteria Severe renal impairment (serum creatinine > 200 $\mu\text{mol/l}$) or hepatic dysfunction (INR > 1.2) Severe hypertension (B$> 200 / 105$ mmHg) Known bleeding diathesis Allergy to heparin or its fragments Allergy to iodine containing radiopaque contrast media Hyperthyroidism Premenopausal women being pregnant or not actively preventing pregnancy Breast feeding Usage of drugs which might influence coagulation within seven days prior to surgery</p>	<p>3,000 IU aXa of certoparin subcutaneously, once a day, prophylactic treatment was continued for a minimum of 8 up to a maximum 16 days</p> <p>Analysed patients n = 193 (PP, evaluable outcome) n = 247 (modified-ITT, operated patients)</p> <p>Drop-outs n = 59</p>	<p>5,000 IU aXa of certoparin subcutaneously once a day, prophylactic treatment was continued for a minimum of 8 up to a maximum 16 days</p> <p>Analysed patients n = 205 (PP, evaluable outcome) n = 232 (modifiedITT, operated patients)</p> <p>Drop-outs n = 43</p>	<p>PP DVT (8-16 days after surgery, bilateral ascending venography) 11.1% / 14.1%; > 0.05</p> <p>PE (8-16 days after surgery) 0.8% / 0; > 0.16</p> <p>Modified ITT Intraoperative bleeding 42.5% / 51.7%; > 0.05</p> <p>Postoperative bleeding (till day of discharge) 68.9% / 72.0%; > 0.05</p> <p>Mortality (till day of discharge) 0.8% / 0.9%; > 0.05</p>	<p>Unclear risk of bias Random sequence generation Allocation concealment Incomplete outcome data Other sources of bias (statistical test not reported; rate of PE inconsistently reported)</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
					KEINE
Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2008;358(26):2765-75.	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 years Scheduled to undergo elective total hip arthroplasty <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Scheduled to undergo staged, bilateral hip arthroplasty Pregnant or breastfeeding Active bleeding High risk of bleeding Contraindication for prophylaxis with enoxaparin or a condition that might require an adjusted dose of enoxaparin Conditions preventing bilateral venography Substantial liver disease Severe renal impairment (creatinine clearance, < 30 ml per minute) Concomitant use of protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection Planned intermittent pneumatic compression Requirement for anticoagulant therapy that could not be stopped 	<p>Rivaroxaban, 10 mg, oral, once daily, beginning after surgery, through day 35 (range 31 – 39) + a placebo injection</p> <p>Analysed patients n = 1595 (PP, undergone planned surgery, taken a study drug, adequate assessment for thromboembolism) n = 2209 (modified-ITT, taken a study drug) n = 2193 (modified ITT, take study drug, underwent surgery)</p> <p>Drop-outs n = 671</p>	<p>Enoxaparin, 40 mg, subcutaneously, once daily, beginning the evening before surgery, through day 35 (range 31 – 39) after surgery + a placebo tablet</p> <p>Analysed patients n = 1558 (PP, undergone planned surgery, taken a study drug, adequate assessment for thromboembolism) n = 2224 (modifiedITT, taken a study drug) n = 2206 (modified ITT, take study drug, underwent surgery)</p> <p>Drop-outs n = 717</p>	<p>PP</p> <p>DVT (symptomatic or bilateral venography) + nonfatal PE + mortality (30 - 42 days) 1.1% / 3.7%; < 0.001</p> <p>DVT (during treatment, symptomatic or bilateral venography) 0.8% / 3.4%; < 0.001</p> <p>Nonfatal PE (during treatment) 0.3% / 0.1%; 0.37</p> <p>Mortality (during treatment) 0.3% / 0.3%; 1.00</p> <p>Mortality (during follow-up) 0.1% / 0.0%; 1.00</p> <p>Modified-ITT, take study drug</p> <p>Major bleeding (during treatment) 0.3% / 0.1%; 0.18</p> <p>Bleeding (two days after last study drug) 6.0% / 5.9%; 0.94</p> <p>AE (during treatment) 64.0% / 64.7%; NR</p> <p>SAE (during treatment) 6.6% / 8.1%; NR</p> <p>Modified-ITT, take study drug and underwent surgery</p> <p>Symptomatic VTE (during treatment) 0.3% / 0.5%; 0.22</p> <p>Symptomatic VTE (during follow-up) < 0.1% / 0.2%; 0.37</p>	

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II): A randomised, double-blind, noninferiority trial. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2011;105(4):721-9.	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 years Scheduled for primary, unilateral, elective total hip arthroplasty <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Bleeding-related contraindications Contraindications to enoxaparin or dabigatran treatment Elevated liver enzymes (alanine aminotransferase level greater than three times the upper limit of the normal range) Severe renal insufficiency [creatinine clearance < 30 ml / minute] Known inherited or acquired clinically significant bleeding disorder Major surgery Trauma Uncontrolled hypertension Myocardial infarction within the last 3 months History of acute intracranial disease Hemorrhagic stroke Gastrointestinal, urogenital bleeding or ulcer disease within the last 6 months Severe liver disease Aspartate or alanine aminotransferase levels higher than 2× the upper limit of the normal range within the last month Severe renal insufficiency (creatinine 	<p>Dabigatran 220 mg (2 x 110 mg capsules), once-daily, starting 1-4 hours after surgery (half doses) + subcutaneous placebo, start evening before surgery; both for 28-35 days</p> <p>Drop-outs n = 244</p>	<p>Enoxaparin 40 mg subcutaneous injection, start evening before surgery + oral placebo, 1-4 hours after surgery; both for 28-35 days</p> <p>Analysed patients n = 785 (PP, treated with study drug, underwent surgery and had venography data)</p> <p>Analysed patients n = 792 (PP, treated with study drug, underwent surgery and had venography data)</p> <p>n = 1003 (modifiedITT, received at least one dose of study drug) n = 992 (ModifiedITT, treated with study drug, underwent surgery)</p> <p>n = 1010 (modified-ITT, received at least one dose of study drug) n = 1001 (Modified-ITT, treated with study drug, underwent surgery)</p> <p>n = 951 (PP, completed follow-up)</p> <p>Drop-outs n = 234</p>	<p>PP received study drug, underwent surgery and had venography</p> <p>DVT (symptomatic or compression ultrasound or venography) + PE + mortality (during treatment) 7.7% / 8.8%; < .0001 (non-inferiority); 0.43 (superiority)</p> <p>DVT (during treatment, compression ultrasound or venography) 7.6% / 8.6%; 0.48 (superiority)</p> <p>Modified-ITT, received at least one dose of study drug</p> <p>Major bleeding (during treatment) 1.4% / 0.9%; 0.40 (superiority)</p> <p>Bleeding (during treatment) 9.7% / 8.3%; 0.26 (superiority)</p> <p>AE (during treatment) 67.7% / 69.4%; NR</p> <p>SAE (during treatment) 5.6% / 5.9%; NR</p> <p>Modified-ITT, received at least one dose of study drug</p>	<p>Unclear risk of bias Incomplete outcome data</p>

	<p>clearance < 30 mL / min)</p> <p>Need for concomitant longacting nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy</p> <p>Treatment with an anticoagulant during study drug treatment</p> <p>Active malignant disease</p> <p>Platelet count less than $100 \times 10^9 / L$, pregnant, nursing</p> <p>Premenopausal women of child-bearing potential who were not practicing effective birth control</p>		<p><u>and underwent surgery</u></p> <p><i>Mortality (during treatment)</i> 0.0% / 0.1%; 0.50 (superiority)</p> <p><i>Symptomatic DVT (during treatment)</i> .0% / 0.4%; 0.06 (superiority)</p> <p><i>Symptomatic VTE (during treatment)</i> 0.1% / 0.6%; 0.40 (superiority)</p>	
--	--	--	--	--

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Hardwick ME, Pulido PA, Colwell CW, Jr. A mobile compression device compared with low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty. <i>Orthopaedic nursing / National Association of Orthopaedic Nurses.</i> 2011;30(5):3126.</p>	<p>Inclusion criteria > 18 years Unilateral total hip arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria History of thrombosis Mental deficiency Known coagulation disorder Solid malignant tumor Peptic ulcer disease</p>	<p>Mobile compression device, provided in operating room, continued use for 10 days</p> <p>Analysed patients n = 198 (safety analysis, inclusion not specified) n = 196 (ITT, according authors)</p> <p>Drop-outs NR</p>	<p>Enoxaparin 30 mg every 12 hours starting the morning after surgery. 40 mg once daily after hospital discharge for 10 more days</p> <p>Analysed patients n = 194 (safety analysis, inclusion not specified) n = 190 (ITT, according authors)</p> <p>Drop-outs NR</p>	<p>ITT (according authors) <i>DVT (day 10-12, bilateral duplex ultrasound)</i> 4.1% / 4.2%; > 0.05</p> <p>PE (day 10-12) 1% / 1%; > 0.05</p> <p>Safety analysis Major Bleeding (during treatment) 0% / 6%; 0.0004</p> <p>Minor bleeding (during treatment) 0.37% / 0.40%; NR</p>	<p>High risk of bias Allocation concealment Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Blinding of outcome assessment Incomplete outcome data</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. <i>The Lancet.</i> 2008;372(9632):319.</p>	<p>Inclusion criteria ≥ 18 years Elective total hip arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria Staged bilateral hip arthroplasty Active bleeding High risk of bleeding Any condition contraindicating the use of enoxaparin Severe renal impairment Significant liver disease Pregnancy or breastfeeding Concomitant use of HIV protease inhibitors Fibrinolytic therapy Planned intermittent pneumatic compression during study period Conditions preventing bilateral venography Requirement for an anticoagulant that could not be discontinued</p>	<p>Oral rivaroxaban 10 mg tablets once daily, 6–8 hours after wound closure for 31–39 days + placebo injections starting 12 hours before surgery for 10–14 days</p> <p>Analysed patients n = 1228 (modified-ITT, at least one study medication) n = 864 (PP, at least one dose of study medication, had undergone planned surgery, and had adequate assessment of thromboembolism)</p> <p>Drop-outs n = 440</p>	<p>Subcutaneous injections of enoxaparin sodium 40 mg once daily, 12 hours before surgery and restarted 6–8 hours after wound closure for 10–14 days + placebo tablets starting 6–8 hours after wound closure for 31–39 days</p> <p>Analysed patients n = 1229 (modifiedITT, at least one study medication) n = 869 (PP, at least one dose of study medication, had undergone planned surgery, and had adequate assessment of thromboembolism)</p> <p>Drop-outs n = 454</p>	<p>PP DVT (bilateral venography) + non-fatal PE + all-cause mortality (during treatment) 2.0% / 9.3%; < 0.0001</p> <p>DVT (during treatment, bilateral venography) 1.6% / 8.2%; < 0.0001</p> <p>Mortality (62-75 days) 8 / 2; NR</p> <p>Non-fatal PE (during treatment) 0.1% / 0.5%; 0.37</p> <p>Modified-ITT Major bleeding events (during treatment) 1 / 1; NR</p> <p>Minor bleeding (during treatment) 6.5% / 5.5%; > 0.05</p> <p>SAE + AE (during treatment) 60.4% / 61.7%; > 0.05</p>	<p>-</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. New England Journal of Medicine. 2010;363(26):248798.	<p>Inclusion criteria Elective total hip replacement Revision of a previously inserted hip prosthesis</p> <p>Exclusion criteria Active bleeding or at high risk for bleeding Contraindication to anticoagulant prophylaxis Need for ongoing anticoagulant or antiplatelet treatment</p>	Apixaban 2.5 mg, orally twice daily + placebo injections once daily; Apixaban start 12 to 24 hours after wound closure + injection placebo start 12 hours±3 hours before surgery continued after surgery according to the investigator's standard of care + placebo tablets start 12 to 24 hours after wound closure for 32 to 38 days Analysed patients n = 2659 (modified-ITT, received at least one study medication) n = 2598 (PP, completed follow up) n = 1949 (PP, primary outcome that could be evaluated) Drop-outs n = 75	Enoxaparin 40 mg subcutaneously, once daily + placebo tablets twice daily; enoxaparin start 12 hours±3 hours before surgery, continued after surgery according to the investigator's standard of care + placebo tablets start 12 to 24 hours after wound closure for 32 to 38 days Analysed patients n = 2673 (modified-ITT, received at least one study medication) n = 2577 (PP, completed follow up) n = 1917 (PP, primary outcome that could be evaluated) Drop-outs n = 122	Modified-ITT, at least one study medication Bleeding (during treatment) 0.8% / 0.7%; 0.54 AE (during treatment) 65.5% / 68.1%; NR PP, completed follow up Symptomatic DVT (day 90-100, bilateral venography) 1 / 8; NR Non-fatal PE (day 90-100) 2 / 9; NR Mortality (day 90-100) 5 / 2; NR PP, primary outcome that could be evaluated DVT (bilateral venography) + nonfatal PE + death (during treatment) 1.4% / 3.9%; < 0.001 DVT (during treatment, bilateral venography) 1.1% / 3.6%; NR Proximal DVT + PE (during treatment, bilateral venography) 0.5% / 1.1%; 0.01	-

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, Hagio S, Ishii K, Takata C. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population? Journal of Bone and Joint Surgery - Series B. 2011;93 B(2):251-6.</p>	<p>Inclusion criteria ≥ 20 years Elective primary unilateral total hip replacement</p> <p>Exclusion criteria Bilateral and revision total hip replacement Long-term anti-coagulation treatment Coagulation disorder including antiphospholipid syndrome Solid malignant tumour or a peptic ulcer Major surgery in the preceding three months Caucasian patients</p>	<p>Fondaparinux 2.5mg subcutaneous (once daily), starting postoperatively for 10 days + thigh-high elastic compression, pneumatic intermittent compression device (removed on second postoperative day) + mobilisation exercises</p> <p>Analysed patients n = 84 (PP, received at least one dose of drug, undergone the appropriate surgery and had an adequate assessment for VTE)</p> <p>Drop-outs n = 1</p>	<p>Enoxaparin v40 mg (20 mg twice daily) starting postoperatively for 10 days + thigh-high elastic compression bandage + pneumatic intermittent compression device (removed on second postoperative day) + mobilisation exercises</p> <p>Analysed patients n = 83 (PP, received at least one dose of drug, undergone the appropriate surgery and had an adequate assessment for VTE)</p> <p>Drop-outs n = 3</p>	<p>Placebo (0.5 ml of isotonic saline) starting postoperatively for 10 days + thigh-high elastic compression bandage + pneumatic intermittent compression device (removed on second postoperative day) + mobilisation exercises</p> <p>Analysed patients n = 83 (PP, received at least one dose of drug, undergone the appropriate surgery and had an adequate assessment for VTE)</p> <p>Drop-outs n = 2</p>	<p>VTE (day 11, bilateral duplex ultrasonography) 7.1% / 6.0% / 7.2%; 0.95</p> <p>DVT (day 11, duplex ultrasonography) 7.1% / 6.0% / 7.2%; 0.95</p> <p>Symptomatic DVT (day 11) 1 / 0 / 0; 0.37</p> <p>PE (day 11) 0 / 0 / 0</p> <p>Bleeding (day 11) 7 / 6 / 2; 0.22</p> <p>VTE (day 84, bilateral duplex ultrasonography) 7.1% / 6.0% / 7.2%; 0.95</p>

Evidenztabelle 80: Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: A randomized comparison. <i>Thrombosis Research</i>. 2010;126(4):e298-e304.</p>	<p>Inclusion criteria ≥ 45 years First total unilateral knee arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria History of confirmed symptomatic venous thromboembolism at any time Stroke or myocardial infarction within the previous month Current active bleeding Gastrointestinal bleeding or hemorrhagic stroke within the previous six months Brain, spinal, ophthalmological or other major surgery within the previous month Active cancer Renal impairment (defined as creatinine clearance according to the Cockcroft formula of 30 mL / min or less) Hepatic impairment (prothrombin time < 60%) A contraindication to anticoagulant therapy (e.g. hemophilia) Hypersensitivity to heparin Required therapeutic anticoagulation</p>	<p>35\pm5 days after surgery: Unfractionated heparin (5000 U, two to three times per day), or 4000 IU enoxaparin, or 5000 IU dalteparin, or 4500 IU tinzaparin, or body-weight adjusted nadroparin, or 2.5 mg fondaparinux</p> <p>Analysed patients n = 422 (PP, excluding drop outs)</p> <p>Drop-outs n = 8</p>	<p>10\pm2 days after surgery: Unfractionated heparin (5000 U, two to three times per day), or 4000 IU enoxaparin, or 5000 IU dalteparin, or 4500 IU tinzaparin, or body-weight adjusted nadroparin, or 2.5 mg fondaparinux</p> <p>Analysed patients n = 420 (PP, excluding drop outs)</p> <p>Drop-outs n = 7</p>	<p>Proximal DVT (ultrasonography) + any symptomatic DVT (extra duplex ultrasonography), nonfatal symptomatic PE + major bleeding + heparin-induced thrombocytopenia + all-cause death (day 35\pm5 after surgery) 2.4% / 4.0%; > 0.05 (non-inferiority)</p> <p>Proximal DVT (3 month, ultrasonography) 4 / 6; NR</p> <p>Symptomatic DVT (3 month, ultrasonography) 2 / 7; NR</p> <p>Non-fatal symptomatic PE (3 month after surgery) 1 / 2; NR</p> <p>Major bleeding (3 month after surgery) 3 / 3; NR</p> <p>Mortality (day 35\pm5 after surgery) 0 / 0</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Selective reporting</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)		
Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong). 2009;17(1):1-5.	Inclusion criteria Elective total knee arthroplasty Low-risk patients	Graduated compression stockings (GCS), applied directly to both legs continued until day 5 to 7	Intermittent pneumatic compression(IPC), with each inflation-deflation cycle lasting one minute continued until day 5 to 7	Injections of enoxaparin, subcutaneous, sodium 40 mg once daily, continued until day 5 to 7	No prophylaxis (CG)	DVT (measurement time point NR, bilateral duplex ultrasonography) 13% / 8% / 6% / 22%; 0.001 (overall); 0.119 (GCS vs. CG); 0.032 (IPC vs. CG); 0.001 (enoxaparin vs. CG)	High risk of bias Blinding of participants and personnel

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Kulshrestha V, Kumar S. DVT Prophylaxis After TKA: Routine Anticoagulation Vs Risk Screening Approach - A Randomized Study. Journal of Arthroplasty. 2013	<p>Inclusion criteria Primary and staged bilateral total knee arthroplasty surgery</p> <p>Exclusion criteria Already on anticoagulation Contraindications to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs</p>	<p>Risk stratification* Risk score 0-2: Aspirin (325 mg) 12 hourly starting on the first postoperative day, for 4 weeks + sham anticoagulant injection Risk score > 2: Enoxaparin 40 mg subcutaneous, followed by 2 weeks of oral Aspirin (325 mg twice a day) + placebo Aspirin tablets</p> <p>Analysed patients risk score 0-2: n = 194 (ITT); risk score > 2: n = 256 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p>	<p>CG: 20mg subcutaneous Enoxaparin, 8 hours after surgery, switch to 40 mg on the first postoperative day for two weeks</p> <p>Analysed patients n = 450 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p>	<p>Symptomatic DVT (1year, whole-leg compression ultrasonography) 2.4% / 1.8%; 0.487</p> <p>PE (1year) 0.44% / 0.67%; NR</p> <p>Wound Complications (1year) 4.4% / 8.4%; 0.014</p>	-

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Kulshrestha V, Kumar S. DVT Prophylaxis After TKA: Routine Anticoagulation Vs Risk Screening Approach - A Randomized Study. Journal of Arthroplasty. 2013	<p>Inclusion criteria Primary and staged bilateral total knee arthroplasty surgery</p> <p>Exclusion criteria Already on anticoagulation Contraindications to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs</p>	<p>Risk stratification* Risk score 0-2: Aspirin (325 mg) 12 hourly starting on the first postoperative day, for 4 weeks + sham anticoagulant injection <u>Risk score > 2</u>: Enoxaparin 40 mg subcutaneous, followed by 2 weeks of oral Aspirin (325 mg twice a day) + placebo Aspirin tablets</p> <p>Analysed patients risk score 0-2: n = 194 (ITT); risk score > 2: n = 256 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p>	<p>CG: 20mg subcutaneous Enoxaparin, 8 hours after surgery, switch to 40 mg on the first postoperative day for two weeks</p> <p>Analysed patients n = 450 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p>	<p>Symptomatic DVT (1year, whole-leg compression ultrasonography) 2.4% / 1.8%; 0.487</p> <p>PE (1year) 0.44% / 0.67%; NR</p> <p>Wound Complications (1year) 4.4% / 8.4%; 0.014</p>	-

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2008;358(26):277686.	<p>Inclusion criteria ≥ 18 years Total knee arthroplasty</p> <p>Exclusion criteria Active bleeding or a high risk of bleeding Conditions preventing bilateral venography Liver disease Concomitant use of protease inhibitors of the human immunodeficiency virus or fibrinolytic agents Requirement of ongoing anticoagulant Pregnancy or breastfeeding</p>	<p>Rivaroxaban, oral 10 mg tablet, once-daily, initiated 6 to 8 hours after wound closure, then every 24h for 10-14 days, dummy NR</p> <p>Analysed patients n = 1220 (modified-ITT, at least one study medication) n = 1201 (modified-ITT, at least one study medication and underwent surgery) n = 824 (PP, eligible for assessment)</p> <p>Drop-outs n = 430</p>	<p>Enoxaparin sodium injection 40 mg, once-daily, initiated 12 hours before surgery + again 6 to 8 hours after wound closure, then every 24h for 10 -14 days, dummy NR</p> <p>Analysed patients n = 1239 (modified-ITT, at least one study medication) n = 1217 (modified-ITT, at least one study medication and underwent surgery) n = 878 (PP, eligible for assessment)</p> <p>Drop-outs n = 429</p>	<p>PP DVT (bilateral venography) + nonfatal PE + death (day 13 - 17 after surgery) 9.6% / 18.9%; < 0.001</p> <p>DVT (day 11 - 15 after surgery, bilateral venography) 9.6% / 18.2%; < 0.001</p> <p>PE (day 13 - 17 after surgery) 0 / 4; 0.06</p> <p>Modified-ITT (underwent surgery) Mortality (day 30 - 35 after surgery) 0 / 4; 0.05</p> <p>Symptomatic DVT + PE (day 30 - 35 after surgery) 5 / 3; 0.44</p> <p>Modified-ITT (at least one study medication) Bleeding (2 days after last dose) 4.9% / 4.8%; 0.93</p> <p>Major bleeding (2 days after last dose) 0.6% / 0.5%; 0.77</p> <p>AE (2 days after last dose) 63.6% / 68.1%; NR</p>	-

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2009;361(6):594604.	<p>Inclusion criteria Total knee replacement surgery for one or both knees Revision of a previously inserted artificial joint</p> <p>Exclusion criteria Active bleeding Contraindication to anticoagulant prophylaxis Uncontrolled hypertension Hepatobiliary disease clinically significant impairment of renal function Thrombocytopenia Anemia Allergy to heparin Allergy to radiographic contrast dye Contraindication to bilateral venography</p>	Apixaban orally, 2.5 mg, twice daily + injection of placebo, start 12 to 24 hours after surgery, 10 to 14 days treatment	Enoxaparin, subcutaneously, 30 mg every 12 hours + placebo tablets, start 12 to 24 hours after surgery, 10 to 14m days treatment	<p>Modified-ITT, at least one study drug Bleeding (during treatment) 5.3% / 6.8%; 0.08</p> <p>SAE (60 days after last study medication) 8.5% / 8.6%; NR</p> <p>Analysed patients n = 1596 (modified-ITT, at least one study drug) n = 1562 (PP, at least one study drug + completed follow up) n = 1157 (PP, efficacy outcome that could be evaluated)</p> <p>Analysed patients n = 1588 (modified-ITT, at least one study drug) n = 1554 (PP, at least one study drug + completed follow up) n = 1130 (PP, efficacy outcome that could be evaluated)</p> <p>Drop-outs n = 442</p> <p>Drop-outs n = 466</p>	<p>Mortality (60 days after last study medication) 3 / 6; NR</p> <p>PP, at least one study drug + completed follow up PE (60 days after last study medication) 17 / 12; NR</p> <p>Symptomatic DVT (60 days after last study medication, bilateral venography) 6 / 9; NR</p> <p>PP DVT (bilateral venography) + nonfatal PE + death (during treatment) 9.0% / 8.8%; 0.06 (noninferiority)</p> <p>DVT (during treatment, bilateral venography) 7.8% / 8.2%; NR</p> <p>Symptomatic DVT (during treatment, bilateral venography) 0.2% / 0.4%; NR</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. <i>The Lancet.</i> 2010;375(9717):807-15.</p>	<p>Inclusion criteria Unilateral elective total knee replacement or revision Same-day bilateral knee replacement or revision</p> <p>Exclusion criteria Active bleeding Contraindication to anticoagulant prophylaxis Needed continuing anticoagulant or antiplatelet treatment Uncontrolled hypertension Active hepatobiliary disease Impaired renal function Thrombocytopenia Anaemia Heparin allergy Allergy to radiographic contrast dye Other disorders preventing bilateral venography</p>	<p>Apixaban 2.5 mg twice daily oral; started 12–24 hours, continued for 10–14 days + matching subcutaneous placebo</p> <p>Analysed patients n = 1501 (modified-ITT, at least one study drug) n = 1458 (PP, completed follow up) n = 976 (PP, assessable primary efficacy outcome)</p> <p>Drop-outs n = 70</p>	<p>Enoxaparin 40 mg per day subcutaneous; started 12 hours before operation, injections were resumed after surgery according to investigators' standard of care; continued for 10–14 days + matching oral placebo</p> <p>Analysed patients n = 1508 (modified-ITT, at least one study drug) n = 1469 (PP, completed follow up) n = 997 (PP, assessable efficacy outcome)</p> <p>Drop-outs n = 60</p>	<p>Modified-ITT Bleeding (during treatment) 6.9% / 8.4; 0.141</p> <p>AE (during treatment) 52% / 55%; NR</p> <p>PP, completed follow-up Symptomatic DVT (day 60 after last dose of study drug, venography or ultrasonography) 5 / 8; NR</p> <p>PE (day 60 after last dose of study drug) 7 / 1; NR</p> <p>Mortality 3 / 1; NR</p> <p>PP, assessable efficacy outcome DVT+ non-fatal PE + all-cause death (12 days or during treatment + 2 days) 15.06% / 24.37%; < 0.0001 (superiority)</p> <p>DVT (12 days or during treatment + 2 days, venography or ultrasonography) 14.6% / 24.4%; NR</p>	<p>-</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RE-CORD4): a randomised trial. <i>The Lancet.</i> 2009;373(9676):1673-80.	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 Undergoing total knee arthroplasty <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Active bleeding / high risk of bleeding Any disorder contraindicating the use of enoxaparin / bilateral or venography Clinically significant liver disease Renal impairment Concomitant use of drugs that strongly inhibit cytochrome P450 Pregnancy or breastfeeding Planned intermittent pneumatic compression Requirement for ongoing anticoagulant therapy 	<p>Rivaroxaban 10 mg, once daily orally, beginning 6-8 hours after wound closure), + placebo injections, Treatment for 11-15 days</p> <p>Analysed patients n = 965 (PP, underwent surgery and adequate assessment) n = 864 (PP, underwent surgery and adequate assessment and no major protocol deviations) n = 1526 (modified ITT, received at least one study drug)</p> <p>Drop-outs n = 720</p>	<p>Enoxaparin 30 mg, every 12h 14 hours subcutaneous, beginning 12-24 hours after wound closure) + placebo tablets, Treatment for 11-15 days</p> <p>Analysed patients n = 959 (PP, underwent surgery and adequate assessment) n = 878 (PP, underwent surgery and adequate assessment and no major protocol deviations) n = 1508 (modified ITT, received at least one study drug)</p> <p>Drop-outs n = 776</p>	<p>PP, no major protocol violations</p> <p><i>DVT + non-fatal PE + death(17 days after surgery, ultrasound and bilateral venography) 6.7% / 9.3%; 0.036 non-inferiority</i></p> <p>PP, adequate assessment</p> <p><i>DVT + non-fatal PE + death (day 17 after surgery, ultrasound and bilateral venography)</i> 6.9% / 10.1%; 0.012 (superiority)</p> <p><i>Asymptomatic DVT (day 17 ultrasound and bilateral venography)</i> 55 / 76; NR</p> <p><i>Symptomatic DVT</i> 6 / 10; NR</p> <p><i>Non-fatal PE</i> 4 / 8; NR</p> <p>Modified-ITT</p> <p><i>Symptomatic VTE (during follow-up [day 30-35 after surgery])</i> 3 / 3; 0.998</p> <p><i>Mortality (during followup [day 30-35 after surgery])</i> 4 / 3; 0.804</p> <p>Major Bleeding (2 days after last dose)</p> <p><i>10 / 4; 0.11</i></p> <p>Mortality (2 days after last dose)</p> <p><i>2 / 3; NR</i></p> <p>SAE (during study period)</p> <p><i>7.5% / 8.9%; NR</i></p> <p>AE (2 days after last dose)</p> <p><i>80.1% / 80.6%; NR</i></p>	-

Evidenztabelle 81: Arthroskopische Eingriffe an der unteren Extremität

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: A randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2008;149(2):73-82.	<p>Inclusion criteria Arthroscopy or arthroscopy-assisted knee surgery for partial meniscectomy, cartilage shaving, cruciate ligament reconstruction, synovial resection, or combined surgical procedures</p> <p>Exclusion criteria < 18 Pregnant Previous VTE Active cancer Thrombophilia Receiving mandatory anticoagulation Hypersensitive to LMWH Recent major bleeding event Severe renal or hepatic failure Anticipated poor adherence Geographic inaccessibility Tourniquet thigh time greater than 1 hour</p>	<p>Full-length graduated compression stockings for 7 days (30 to 40 mm Hg at the ankle)</p> <p>Analysed patients n = 660 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 31</p>	<p>Daily nadroparin injection for 7 days (3800 anti-Xa IU)</p> <p>Analysed patients n = 657 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 12</p>	<p>Asymptomatic proximal DVT (3 month, ultrasonography) 1.1% / 0.3%; NR</p> <p>Symptomatic proximal DVT (3 month, ultrasonography) 0.2% / 0; NR</p> <p>Symptomatic distal DVT (3 month, ultrasonography) 1.7% / 0.3%; < 0.05</p> <p>Asymptomatic distal DVT (3 month, ultrasonography) 1.5% / 0.9%; NR</p> <p>Symptomatic nonfatal PE (3 month) 0.3% / 0.3%; NR</p> <p>Asymptomatic proximal DVT (ultrasonography) + symptomatic PE + all-cause mortality 3.2% / 0.9%; 0.005</p> <p>Major bleeding (7 days) 0.2% / 0.3%; NR</p> <p>Minor bleeding (7 days) 3.0% / 3.5%; NR</p> <p>Clinically relevant bleeding events 0.2% / 0.6%; NR</p> <p>Mortality (7 days) 0 / 0</p> <p>Overall bleeding events (7 days) 3.3% / 4.4%; NR</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p>

Evidenztabelle 82: Wirbelsäulenverletzungen

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Agarwal NK, Mathur N. Deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. Spinal Cord. 2009;47(10):76972.	<p>Inclusion criteria Acute spinal cord injury</p> <p>Exclusion criteria -</p>	<p>5000 IU of unfractionated low-dose heparin, subcutaneously 12 hourly, from the day of admission until 3 months after injury</p> <p>Analysed patients n = 166 (unclear)</p> <p>Drop-outs unclear</p>	<p>Not given heparin</p> <p>Analysed patients n = 131 (unclear)</p> <p>Drop-outs unclear</p>	<p>DVT (3 months, color Doppler) 1.8% / 3.0%; > 0.05</p>	<p>High risk of bias Random sequence generation</p> <p>Unclear risk of bias Allocation concealment Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment Incomplete outcome data Other sources of bias (statistical significance inconsistently reported)</p>

Agarwal NK, Mathur N. Deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. <i>Spinal Cord</i> . 2009;47(10):76972.	Inclusion criteria Acute spinal cord injury	5000 IU of unfractionated low-dose heparin, subcutaneously 12 hourly, from the day of admission until 3 months after injury	Not given heparin	DVT (3 months, color Doppler) 1.8% / 3.0%; > 0.05	High risk of bias Random sequence generation
	Exclusion criteria -	Analysed patients n = 131 (unclear)	Analysed patients n = 131 (unclear)	Drop-outs unclear	Unclear risk of bias Allocation concealment Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment Incomplete outcome data Other sources of bias (statistical significance inconsistently reported)

Evidenztabelle 83: Akute internistische Erkrankungen

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGN / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. New England Journal of Medicine. 2013;368(6):513-23.	<p>Inclusion criteria ≥ 40 years Hospitalized for a specified acute medical illness for less than 72 hours Reduced mobility</p> <p>Exclusion criteria Contraindications for the use of enoxaparin Bleeding riskrelated criteria (e.g. known coagulopathy) Concomitant conditions or diseases (e.g. severe renal insufficiency) Required drugs or procedures (e.g. > 2 days of prophylactic use of anti-coagulants)</p>	Subcutaneous placebo, once daily, for 10 ± 4 days + oral Rivaroxaban (10 mg) once daily, for 35 ± 4 days Analysed patients n = 2967 (modifiedITT, at least one dose of study medication, adequate assessment of venous thromboembolism) n = 3997 (modifiedITT, least one dose of study medication) Drop-outs n = 1083	Subcutaneous Enoxaparin (40 mg) once daily, for 10 ± 4 days + oral placebo, once daily, for 35 ± 4 days Analysed patients n = 3057 (modified-ITT, at least one dose of study medication, and had an adequate assessment of venous thromboembolism) n = 4001 (modified-ITT, least one dose of study medication) Drop-outs n = 994	<p>Modified-ITT, adequate assessment Asymptomatic proximal DVT (ultrasonography or other vascular imagine techniques) + symptomatic proximal or distal DVT + symptomatic nonfatal PE + death related to VT (35 days) 4.4% / 5.7%; 0.02 (superiority) Asymptomatic proximal DVT (35 days, ultrasonography or other vascular imagine techniques) 3.5% / 4.4%; NR Symptomatic proximal or distal DVT (35 days, ultrasonography or other vascular imagine techniques) 0.4% / 0.5%; NR Symptomatic non-fatal PE (35 days) 0.3% / 0.5%; NR Mortality (35 days) 5.1% / 4.8%; NR Modified-ITT, at least on dose of study medication Bleeding (35 days) 4.1% / 1.7%; < 0.001 Major bleeding (35 days) 1.1% / 0.4%; < 0.001 Adverse event (during treatment, excluding bleeding) 65.4% / 65.2%; NR Serious adverse event (during treatment, excluding bleeding) 15.4% / 14.2%; NR </p>	<p>Unclear risk of bias Incomplete outcome data Other sources of bias (multiple testing without adjustments)</p>

<p>Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2011;365(23):2167-77.</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with hospitalized for congestive heart failure, acute respiratory failure \geq 40 years Moderately or severely restricted in their mobility - Patients with infection (without septic shock), acute rheumatic disorder, inflammatory bowel disease with one of the following risk factors: \geq 75 years Previous documented venous thromboembolism History of venous thromboembolism for which they received anticoagulation for at least 6 weeks Cancer Body-mass index \geq 30 Receipt of estrogenic hormone therapy Chronic heart failure or respiratory failure Moderately or severely restricted in their mobility Expected hospital stay of at least 3 days <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Confirmed venous thromboembolism Disease requiring ongoing treatment with a parenteral or oral anticoagulant agent Liver disease Anemia Thrombocytopenia Severe renal disease (creatinine clearance of < 30 ml per minute as estimated by the method of Cockcroft and Gault) Known or suspected allergy to enoxaparin 	<p>Apixaban, orally 2.5 mg twice daily for 30 days + enoxaparin placebo, injections daily, min. 6 days</p> <p>Analysed patients n = 3255 (ITT) n = 3184 (modified ITT, received at least one dose) n = 2211 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs n = 1044</p>	<p>Enoxaparin, subcutaneously 40 mg once daily during their stay in the hospital, min. 6 days+ tablets containing an apixaban placebo, 30 days</p> <p>Analysed patients n = 3273 (ITT) n = 3217 (modified-ITT, received at least one dose) n = 2284 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs n = 989</p>	<p>PP Fatal or nonfatal PE + symptomatic DVT + asymptomatic proximal-leg DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography) asymptomatic proximal-leg 2.71% / 3.06%; 0.44 (superiority)</p> <p>Analysed patients n = 3273 (ITT) Asymptomatic proximal DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography) 2.36% / 2.12%; NR</p> <p>Fatal or nonfatal PE (30 days during treatment) 0.22% / 0.24%; NR</p> <p>Nonfatal PE (30 days during treatment) 0.22% / 0.24%; NR</p> <p>ITT Symptomatic DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography) 0.15% / 0.49%; NR</p> <p>Symptomatic proximal DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography) 0.15% / 0.37%; NR</p> <p>Symptomatic distal DVT (30 days treatment, systematic bilateral compression ultrasonography) 0% / 0.15%; NR</p> <p>Modified-ITT Major bleeding (90 days treatment) 0.38% / 0.44%; > 0.05</p> <p>Bleeding (90 days treatment) 3.26% / 3.26%; > 0.05</p> <p>Mortality (90 days treatment) 4.1% / 4.19%; > 0.05</p> <p>AE (90 days treatment) NR / NR; > 0.05</p>	<p>High risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Selective reporting Unclear risk of bias Incomplete outcome data
--	--	---	--	--	---

Prior heparin-induced thrombocytopenia Taking two or more antiplatelet agents or aspirin at a dose higher than 165 mg per day Surgical procedure in the previous 30 days that might be associated with a risk of bleeding Received anticoagulant prophylaxis for venous thromboembolism in the previous 14 days Actively bleeding High risk for bleeding Invasive procedures planned or scheduled during treatment Abnormal laboratory findings: hemoglobin level of less than 9 g per decilitre, platelet count of less than 100,000 per cubic millimeter, alanine or aspartate aminotransferase level more than twice the upper limit of the normal range, direct or total bilirubin levels more than 1.5 times the upper limit of the normal range Women who might become pregnant, were pregnant, were breast-feeding, or were unwilling or unable to use an acceptable method of contraception				
---	--	--	--	--

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Montreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: A randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2010;153(1):8-18.</p>	<p>Inclusion criteria Acute medical illness ≥ 40 years Life expectancy \geq 6 months Reduced mobility for up to 3 days and for at least 3 days after enrolment After surgery received subcutaneous enoxaparin, 40 mg / days, for 10 ± 4 days Amendment of study protocol (at n = 4044): patients with level 2 immobility (total bed rest or being sedentary with bathroom privileges) + ≥ 75 years, previous VTE, or active or previous cancer</p> <p>Exclusion criteria -</p>	Subcutaneous enoxaparin, 40 mg / days for 28 ± 4 days Analysed patients n = 2975 modified-ITT, patient at least treated once n = 2485 (PP, completed study and adequate ultrasonography) Drop-outs n = 549	Placebo subcutaneous, 40 mg / days for 28 ± 4 days Analysed patients n = 2988 (modified-ITT, patient at least treated once) n = 2510 (PP, completed study and adequate ultrasonography) Drop-outs n = 541	PP Composite proximal DVT (bilateral compression ultrasonography or venography) + symptomatic PE or fatal PE (day 28 ± 4) 2.5% / 4.0%; < 0.042 Proximal symptomatic DVT (day 90, bilateral compression ultrasonography or venography) 0.2% / 0.9%; < 0.042 Proximal asymptomatic DVT (day 90, bilateral compression ultrasonography or venography) 2.2% / 3.0%; > 0.042 PE (day 90) 0.2% / 0.3; > 0.05 All-cause mortality (day 180 ± 10) 8.2% / 7.7%; > 0.05 Modified-ITT Major bleeding (48 hours up to treatment) 0.8% / 0.3%; < 0.05 Bleeding (30 day) 6.3% / 3.9%; < 0.05 SAE (30 day) 7.3% / 7.3% > 0.05	Unclear risk of bias Other sources of bias (Final interims analysis found no significant difference of total VTE rates between study groups and statistical significant higher bleeding)

<p>Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parikh R, Wang C, Bergmann JF. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2011;365(26):246372.</p>	<p>Inclusion criteria ≥ 40 years American Society of Anesthesiologists health status score of ≤ 3 Acute decompensation of heart failure Active cancer (Eastern Cooperative Oncology Group performance status score of ≤ 2) Severe systemic infection with one of the following conditions: chronic pulmonary disease, Obesity (BMI ≥ 30), Personal history of venous thromboembolism, ≥ 60 years Exclusion criteria Major surgery or major trauma within the previous 6 weeks Ventilator support with intubation Symptomatic VTE at enrolment Multiple organ failure Evidence of an active bleeding disorder Contraindication to anticoagulation Cerebrovascular accident Prosthetic heart valves Confirmed cerebral metastases Known hypersensitivity to unfractionated heparin or LMWH or pork-derived products History of documented heparin-induced thrombocytopenia Persistent severe renal failure Spinal or epidural analgesia </p>	<p>Enoxaparin, 40 mg, subcutaneous injection, once every 24 ± 4 hours during hospitalization, 10 ± 4 days</p> <p>Analysed patients $n = 4072$ (PP, unclear) $n = 4171$ (PP, receive study drug and any follow-up data)</p> <p>Drop-outs $n = 3$</p>	<p>Placebo (0.9% saline) subcutaneous injection, once every 24 ± 4 hours during hospitalization, 10 ± 4 days</p> <p>Analysed patients $n = 4044$ (PP, unclear) $n = 4136$ (PP, receive study drug and any follow-up data)</p> <p>Drop-outs $n = 9$</p>	<p>PP, unclear VTE (day 90, objective testing [not specified]) $0.2\% / 0.1\%$; NR</p> <p>PP, any follow-up data Death from any cause (day 30) $4.8\% / 4.9\%$; 0.83</p> <p>Death from any cause (day 90) $8.4\% / 8.6\%$; 0.71</p> <p>AE (day 90) $37.8\% / 36.9\%$; NR</p> <p>Major bleeding (during treatment) $0.4\% / 0.3\%$; 0.35</p> <p>Bleeding (during treatment) $2.2\% / 1.5\%$; 0.01</p>	<p>Unclear risk of bias Incomplete outcome data</p>
--	--	---	--	--	---

<p>Riess H, Haas S, Tebbe U, Gerlach HE, Abletshauser C, Sieider C, et al. A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, nonsurgical patients: CERTIFY Study. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i>. 2010;8(6):120915.</p>	<p>Inclusion criteria ≥ 70 years Acute medical illness with a significant decrease in mobility</p> <p>Exclusion criteria Immobilization for more than 3 days Immobilization due to cast or fracture Severe sepsis or a need for ventilatory support LMWH / heparin for longer than 48 hours in the 5 days prior to randomization Indications for anticoagulation or thrombolysis Life-expectancy of less than 6 months, or illness with very high acute mortality rate ($> 30\%$) Acute symptomatic DVT / PE Acute heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT-II) or a history Acute non-hemorrhagic stroke or a history of this (< 3 months) Hemorrhagic stroke or intracranial bleeding (< 12 months) Acute or ongoing intracranial disease High risk of gastrointestinal bleeding Spinal or epidural anesthesia Lumbar puncture, within the last 12 hours Uncontrolled hypertension Severe liver or renal disease Acute endocarditis Known active retinopathy Intravitreal or other intraocular bleeding</p>	<p>Certoparin, 3000 IU, subcutaneously once daily + two additional placebo injections during the day, treatment period of at least 8 days to max. 20 days</p> <p>Analysed patients n = 1624 (modified-ITT, received at least one dose of study drug) n = 1483 (PP, evaluable endpoint, follow-up period) n = 1372 (PP, evaluable primary efficacy endpoint, treatment period) n = 1228 (PP, evaluable endpoint for DVT, treatment period) n = 1549 (PP, evaluable endpoint for symptomatic DVT, treatment period) n = 1555 (PP, evaluable endpoint for PE, treatment period)</p> <p>Drop-outs n = 206</p>	<p>UFH, 5000 IU subcutaneously three times daily, treatment period of at least 8 days to max. 20 days</p> <p>Analysed patients n = 1615 (modified-ITT, received at least one dose of study drug) n = 1454 (PP, evaluable endpoint, follow-up period) n = 1371 (PP, evaluable primary efficacy endpoint, treatment period) n = 1259 (PP, evaluable endpoint for DVT, treatment period) n = 1518 (PP, evaluable endpoint for symptomatic DVT, treatment period) n = 1529 (PP, evaluable endpoint for PE, treatment period)</p> <p>Drop-outs n = 231</p>	<p>Modified-ITT <i>Mortality (90 day)</i> 86 / 93; NR</p> <p><i>Bleeding (during treatment + 1 day)</i> 3.2% / 4.58%; 0.0422</p> <p>AE (90 day) 1104 / 1127; NR</p> <p>PP <i>Proximal DVT (compression ultrasonography) + symptomatic non-fatal PE + VTE-related death (during treatment + 1 day)</i> 3.94% / 4.52%; < 0.0001 (non-inferiority) 3.94% / / 4.52; 0.45 (superiority)</p> <p><i>DVT (during treatment + 1 day)</i> 8.88% / 10.33%; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic DVT (during treatment + 1 day)</i> 4 / 5; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic DVT (during follow-up)</i> 3 / 3; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic non-fatal PE (during treatment + 1 day)</i> 7 / 3; > 0.05</p> <p><i>Symptomatic non-fatal PE (during follow-up)</i> 3 / 2; > 0.05</p>	<p>-</p>
---	---	--	--	---	----------

<p>Schellong SM, Haas S, Greinacher A, Schwanebeck U, Sieder C, Abletshauser C, et al. An open-label comparison of the efficacy and safety of certoparin versus unfractionated heparin for the prevention of thromboembolic complications in acutely ill medical patients: CERTAIN. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2010;11(18):295-361.</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 40 Hospitalization due to an acute nonsurgical disease Significant recent decrease in mobility <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Indication for anticoagulant or thrombolytic therapy Women of childbearing age unless they were post-menopausal or using a highly effective method of birth control Major surgical or invasive procedure within 4 weeks prior to randomization Immobilization due to cast or fracture Acute ischemic stroke, hemorrhagic stroke or other intracranial bleeding Uncontrolled hypertension Life expectancy < 1 year Active peptic ulcer Endocarditis History of or current HIT type II Retinopathy Platelet count < 100,000 / µl, severe renal disease (creatinine > 180 µmol / l), hepatic disease (ALAT > 3-fold ULN) Renal or ureteral calculus Recent history of addictive disorder Use of other investigational drugs 	<p>3000 IU anti-Xa Certoparin (daily, 10±2 days)</p>	<p>7500 IU unfractionated heparin (twice daily, 10±2 days)</p> <p>Analysed patients</p> <ul style="list-style-type: none"> n = 163 (modified-ITT, received at least one dose) n = 100 (PP, assessable outcome, during treatment + 1 day) n = 150 (PP assessable outcome, 3 month) <p>Drop-outs</p> <ul style="list-style-type: none"> n = 26 	<p>PP</p> <p>DVT (compression ultrasound) + symptomatic PE + death related to VTE (during treatment + 1 day)</p> <ul style="list-style-type: none"> 10.7% / 18%; 0.135 <p>Proximal DVT (during treatment + 1 day, compression ultrasound)</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 / 9; 0.137 <p>Distal DVT (during treatment + 1 day, compression ultrasound)</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 / 14; 0.052 <p>Symptomatic DVT (during treatment + 1 day)</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 / 0 <p>VTE-related Death (during treatment + 1 day)</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 / 0 <p>PE (during treatment + 1 day)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 / 2; 0.545 (during treatment + 1 day) <p>DVT (compression ultrasound) + symptomatic PE + death related to VTE (during follow-up [90 days±7])</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 / 4; 0.7150 <p>PE (during followup [90 days±7])</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 / 0; 0.3157 <p>VTE-related death (during follow-up [90 days±7])</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 / 3; 0.3182 <p>Modified-ITT</p> <p>Major bleeding (whole study period)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 / 3; NR <p>Minor bleeding (whole study period)</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 / 1; NR <p>SAE (whole study period)</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.5% / 8.1%; NR 	<p>High risk of bias</p> <p>Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias</p> <p>Other sources of bias (stopped because of low recruitment rate. Of the 1200 planned in sample size only 342 were randomized)</p>
---	--	--	--	--	--

Evidenztabelle 84: Maligne Erkrankungen (nicht-operative Behandlung)

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebocontrolled, doubleblind study. <i>The Lancet Oncology</i>. 2009;10(10):943-9.</p>	<p>Inclusion criteria Ambulatory patients > 18 years Receiving chemotherapy for metastatic or locally advanced lung, astrointestinal (stomach, colon, or rectum), pancreatic, breast, ovarian, or head and neck cancer</p> <p>Exclusion criteria Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy Objectively confirmed venous or arterial thromboembolism in the past 3 months Antithrombotic treatment for any indication Life expectancy of less than 3 months Eastern Cooperative Oncology Group score greater than 2 Active bleeding or bleeding requiring hospitalisation or transfusion or surgical intervention in the past 4 weeks Intracranial bleeding in the past 6 months High risk of bleeding (international normalised ratio or activated partial thromboplastin time ratio \geq 1.3, or platelet count lower than $50 \times 10^9 / L$) Active gastric or duodenal ulcer Cerebral metastasis Severe and uncontrolled hypertension Renal impairment (creatinine concentration > 0.025 mg / mL) Substantial liver insufficiency Known hypersensitivity to heparin and derivates</p>	<p>Nadroparin for the duration of chemotherapy or up to a maximum of 120 days \pm 10 days (3800 IU anti-Xa once a day, subcutaneous injection)</p>	<p>Placebo</p> <p>Analysed patients n = 381 (as treated) n = 381 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 117</p> <p>Analysed patients n = 769 (as treated) n = 779 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 283</p>	<p>As treated DVT (during the study treatment plus 10 days; measurement NR) 1.0% / 2.1%; NR</p> <p>Drop-outs PE (during the study treatment plus 10 days) 0.4% / 0.8%; NR</p> <p>ITT Overall thromboembolic events (during the study treatment plus 10 days) 2.0% / 3.9%; 0.02</p> <p>Major bleeding (48 hours after the last injection of the study drug) 0.7% / 0; 0.18</p> <p>Minor bleeding (48 hours after the last injection of the study drug) 7.4% / 7.9%; NR</p> <p>Mortality (end of study treatment) 4.3% / 4.2%; NR</p> <p>Overall SAE (end of study treatment) 15.7% / 17.6%; NR</p>	<p>High risk of bias Incomplete outcome data</p>

<p>Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, Tempelhoff GFV, et al. Lowmolecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2012;18(2):15965.</p>	<p>Inclusion criteria ≥ 18 years Disseminated metastatic breast carcinoma receiving first- or second-line chemotherapy</p> <p>Exclusion criteria Inflammatory breast cancer Receiving anthracycline monotherapy or gemcitabine (monotherapy or in combination) Bedridden Previous VTE diagnosis Current heparin or oral anticoagulant therapy Long-term aspirin or other current antiplatelet drugs Active gastrointestinal bleeding Hemorrhagic stroke Hereditary bleeding disorder Thrombocytopenia (platelets < 75 000 / mL) Partial thromboplastin time > 2 times upper limit of normal (ULN) Known hypersensitivity to heparin Severe diabetic retinopathy Creatinine > 2 times ULN Osteoporotic fracture Myocardial infarction in the preceding 6 months Participation in a clinical trial with an experimental drug in the preceding 4 weeks</p>	<p>Certoparin sodium pre-filled 3mL multidose pen, injection volume of 0.3 mL containing 3000 IU certoparin, once daily for 6 months</p> <p>Analysed patients n = 174 (PP, post baseline thrombosis screening) n = 174 (modified-ITT, started treatment)</p> <p>Drop-outs n = 0</p>	<p>Placebo prefilled 3-mL multidose pen, injection volume of 0.3 mL containing isotonic saline, once daily for 6 months</p> <p>Analysed patients n = 178 (PP, post baseline thrombosis screening) n = 177 (modified-ITT, started treatment)</p> <p>Drop-outs n = 2</p>	<p>PP Overall DVT (during the 6month treatment, measurement venography and / or ultrasonography) 4.0% / 4.0%; 1.00</p> <p>Symptomatic DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography) 1.2% / 2.3%; NR</p> <p>Asymptomatic DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography) 1.2% / 0.6%; NR</p> <p>PE (during treatment) 0.6% / 0.6%; NR</p> <p>Mortality (during treatment) 8.6% / 6.7%; NR</p> <p>Modified-ITT Bleeding events (during treatment) 5.2% / 1.7%; 0.084</p>
---	---	---	--	--

<p>Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, Tempelhoff GFV, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2012;18(2):15965.</p>	<p>Inclusion criteria ≥ 18 years Disseminated primary non-small cell lung carcinoma of stage III or IV receiving standard first- or second-line chemotherapy</p> <p>Exclusion criteria Small-cell lung carcinoma Brain metastases Hemoptysis of ≥ grade 2 Karnofsky index < 70 Bedridden Previous VTE diagnosis Current heparin or oral anticoagulant therapy Long-term aspirin or other current antiplatelet drugs Active gastrointestinal bleeding Hemorrhagic stroke Hereditary bleeding disorder Thrombocytopenia (platelets < 75 000 / mL) Partial thromboplastin time > 2 times upper limit of normal (ULN) Known hypersensitivity to heparin Severe diabetic retinopathy Creatinine > 2 times ULN Osteoporotic fracture Myocardial infarction in the preceding 6 months Participation in a clinical trial with an experimental drug in the preceding 4 weeks</p>	<p>Certoparin sodium pre-filled 3mL multidose pen, injection volume of 0.3 mL containing 3000 IU certoparin, once daily for 6 months</p>	<p>Placebo pre-filled 3-mL multidose pen, injection volume of 0.3 mL containing isotonic saline, once daily for 6 months</p>	<p>PP Overall DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography) 4.5% / 8.3%; 0.078</p> <p>Analysed patients n = 264 (PP, post baseline thrombosis screening) n = 273 (modified-ITT, started treatment)</p> <p>Drop-outs n = 5</p>	<p>Symptomatic DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography) 1.5% / 3.4%; NR</p>	<p>Asymptomatic DVT (during treatment, venography and / or ultrasonography) 1.5% / 2.7%; NR</p>	<p>PE (during treatment) 0.8% / 1.5%; NR</p>	<p>Mortality (during treatment) 20.2% / 21.6%; NR</p>	<p>Modified-ITT Bleeding events (during treatment) 13.6% / 7.3%; 0.024</p> <p>Unclear risk of bias Other sources of bias (statistical test not reported)</p>
--	--	--	--	---	---	--	---	--	---

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Fa-langa A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. <i>Blood.</i> 2012;119(4):933-9.</p>	<p>Inclusion criteria ≥ 18 years ≤ 65 years Newly diagnosed multiple myeloma Treated with melphalan-prednisone-lenalidomide or high-dose melphalan 200 mg / m² (sub study)</p> <p>Exclusion criteria History of DVT within the past 12 month History of arterial thromboembolic events Clear indication or contraindication for antiplatelet or anticoagulant therapy Active bleeding</p>	Enoxaparin 40 mg / days subcutaneously, 280 days (radiotherapy phase + melphalan-prednisone-lenalidomide treatment phase)	Aspirin 100 mg / days orally, 280 days (radiotherapy phase + melphalan-prednisone-lenalidomide treatment phase)	<i>Symptomatic DVT + PE + arterial thrombosis + acute cardiovascular event + death presumed to be related to PE, acute myocardial infarction, or stroke (6 months, measurement NR)</i> <i>Analysed patients</i> n = 176 (ITT) <i>Drop-outs</i> n = 0 1.20% / 2.27%; 0.452 <i>DVT (6 months, measurement NR)</i> 1.2% / 1.14%; 0.953 <i>PE (6 months)</i> 0 / 1.70%; 0.091 <i>Major Bleeding (6 months)</i> 0 / 0 <i>Minor Bleeding (6 months)</i> 0.60% / 0; 0.302 <i>Mortality (6 months)</i> 0 / 0 <i>AE (6 months)</i> 1 / 3; NR	<i>High risk of bias</i> Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment Selective reporting

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Loftis F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. European Journal of Cancer. 2012;48(9):1283-92.</p>	<p>Inclusion criteria Non-resectable, recurrent or metastatic pancreatic adenocarcinoma Karnofsky performance status of 60-100 ≥ 18 years</p> <p>Exclusion criteria Previous gemcitabine-containing treatment Comorbidities which in the opinion of the investigator would compromise informed consent or compliance History of other advanced malignancy Ongoing anticoagulation treatment Treatment with antiplatelet agents for vascular disease (e.g. aspirin at dose > 75 mg, clopidogrel etc.) Central venous access devices and inferior vena cava filters Obvious thromboembolism On anticoagulation Thromboembolic event in the previous 6 months Evaluable disease in baseline CT of thorax / abdomen / pelvis Incidental imaging evidence of VTE at entry Obvious contraindication to anticoagulation and adequate liver function Adequate haematological</p>	<p>Gemcitabine, 12 weeks</p> <p>Analysed patients n = 62 (modified ITT, received treatment)</p> <p>Drop-outs n = 1</p>	<p>Gemcitabine + weight adjusted dalteparin 200 IU / kg once daily subcutaneously for 4 weeks followed by a step-down to 150 IU / kg for a further 8 weeks, extension of prophylaxis left to the discretion of the investigator</p> <p>Analysed patients n = 59 (modified ITT, received treatment)</p> <p>Drop-outs n = 1</p>	<p>DVT (measurement NR) + PE + all arterial events + all visceral thromboembolic events (during treatment) 23% / 3%; 0.002</p> <p>VTE (100-365 days, measurement NR) 28% / 12%; 0.039</p> <p>Serious Bleeding (during treatment) 2 / 2; NR</p> <p>Non-severe bleeding (during treatment) 2 / 5; NR</p> <p>SAE (during treatment) 39% / 29%; NR</p> <p>Mortality (during treatment) 11% / 7%; 0.388</p>	<p>Unclear risk of bias Allocation concealment Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGn / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zammagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, openlabel, randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(8):98693.</p>	<p>Inclusion criteria Previous untreated patients with myeloma ≤ 65 years - Treated with bortezomib, thalidomide, dexamethasone or thalidomide and dexamethasone (3 cycles à 21 days) ≥ 65 years - Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide followed (9 cycles à 21 days) by continuous therapy with bortezomib and thalidomide (9 cycles à 21 days) or without further continuous treatment Treated with thalidomide based regimens</p> <p>Exclusion criteria Allergy or intolerance to study drugs Clear indication or contraindication for a specific antiplatelet or anticoagulant therapy Active bleeding or high risk of bleeding</p>	<p>IG1: ASA100 mg / days orally, (duration of anticoagulation therapy: patients ≤ 65 years for the duration of chemotherapy, patients ≥ 65 years for the first 6 cycles of chemotherapy)</p> <p>Analysed patients n = 220 (modified ITT, receiving study drug)</p> <p>Drop-outs n = 4</p>	<p>IG2: fixed lowdose warfarin, 1.25 mg / days orally, (duration of anticoagulation therapy: patients ≤ 65 years for the duration of chemotherapy, patients ≥ 65 years for the first 6 cycles of chemotherapy)</p> <p>Analysed patients n = 219 (modified-ITT, receiving study drug)</p> <p>Drop-outs n = 2</p>	<p>CG: Enoxaparin, 40 mg / days subcutaneously, (duration of anticoagulation therapy: patients ≤ 65 years for the duration of chemotherapy, patients ≥ 65 years for the first 6 cycles of chemotherapy)</p> <p>Analysed patients n = 219 (modified-ITT, receiving study drug)</p> <p>Drop-outs n = 2</p> <p>Symptomatic DVT + PE + arterial thrombosis, acute cardiovascular event + otherwise unexplained death (6 months) 6.4% / 8.2% / 5.0%; 0.544 (IG1 / CG); 0.183 (IG2 / CG)</p> <p>DVT (median 24.9 month [18.4 - 32 months]) 5.5% / 7.7% / 4.6%; NR</p> <p>Symptomatic PE (6 months) 1.8% / 1.8% / 0; NR</p> <p>Major Bleeding (6 months) 1.4% / 0 / 0; 0.083 (IG1 / CG); 1.000 (IG2 / CG)</p> <p>Minor bleeding (6 months) 2.7% / 0.5% / 1.4%; 0.316 (IG1 / CG); 0.313 (IG2 / CG)</p> <p>Unexplained mortality (median 24.9 month [18.4 - 32 months]) 1 / 2 / 1; NR</p> <p>AE (median 24.9 month [18.4 - 32 months]) NR / NR / NR; > 0.05</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Perry JR, Julian JA, Lapierre NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: A randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2010;8(9):195965.	<p>Inclusion criteria ≥ 18 years Newly diagnosed WHO Grade 3 or Grade 4 glioma</p> <p>Exclusion criteria Acute or chronic DVT Evidence of serious hemorrhage within 4 weeks of study entry Coagulopathy Symptomatic intracranial or intratumoral bleeding Acute peptic ulcer disease Familial bleeding diathesis Requirement for long-term anticoagulants Uncontrolled hypertension Significant renal failure Prior history of documented VTE Allergy to anticoagulants An expected lifespan of < 6 months and body weight < 40 kg Pregnant, of childbearing</p>	Dalteparin sodium 5000 IU, subcutaneously once daily for 6 (+ additional 6 months, if desired), median duration of treatment 157 days (30-360 days)	Saline placebo, subcutaneously once daily, for 6 months (+ additional 6 months, if desired), median duration of treatment 157 days (30-360 days)	<p>Symptomatic DVT (venography or compression ultrasound) + PE (6 month) $9 / 13; 0.29$</p> <p>DVT (6 month, venography or compression ultrasound) $8 / 10; \text{NR}$</p> <p>PE (6 month) $2 / 4; \text{NR}$</p> <p>Major Bleeding (12 month) $5 / 1; < 0.05$</p> <p>Mortality (12 month) $45 / 32; 0.56$</p>	<p>Unclear risk of bias</p> <p>Other sources of bias (of the 512 patients that were planned to include only 186 were finally included)</p>

Evidenztabelle 85: Schlaganfall

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
CLOTS I: Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> . 2009;373(9679):195-8-65.	<p>Inclusion criteria Admitted to hospital within 1 week of an acute stroke Immobile</p> <p>Exclusion criteria Peripheral vascular disease Diabetic or sensory neuropathy Graduated compression stockings might cause skin damage Stroke due to subarachnoid hemorrhage</p>	Thigh-length graduated compression stockings, both legs day and night until either the patient was independently mobile around the ward; they were discharged from the recruiting centre; the patient refused to wear them; or the staff became concerned about the patient's skin.	<p>Avoid graduated compression stockings</p> <p>Analysed patients n = 1262 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 506</p> <p>Analysed patients n = 1256 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 556</p>	<p>Proximal DVT (30 days, compression duplex ultrasound) 10.0% / 10.5%; > 0.05</p> <p>Symptomatic proximal DVT (30 days, compression duplex ultrasound) 2.9% / 3.4%; > 0.05</p> <p>Asymptomatic proximal DVT (30 days, compression duplex ultrasound) 7.2% / 7.1%; > 0.05</p> <p>Symptomatic DVT (30 days, compression duplex ultrasound) 4.4% / 4.8%; > 0.05</p> <p>DVT (30 days, compression duplex ultrasound) 16.3% / 17.7%; > 0.05</p> <p>PE (30 days) 1.0% / 1.6%; > 0.05</p> <p>Mortality (30 days) 9.7% / 8.7%; > 0.05</p> <p>Skin breaks / ulcers / blisters / skin necrosis 5.1% / 1.3%; < 0.05</p> <p>Lower limb ischaemia / amputation 0.6% / 0.2%; > 0.05</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Incomplete outcome data</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
CLOTS III: Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2013.	<p>Inclusion criteria Admitted to hospital within 3 days of acute stroke Immobile</p> <p>Exclusion criteria < 16years Subarachnoid haemorrhage Contraindications to intermittent pneumatic compression</p>	Intermittent pneumatic compression thigh-length sleeves for a minimum of 30 days from randomisation, or until a second screening compression duplex ultrasound had been done (apply continuously day and night)	No intermittent pneumatic compression	<p>Proximal DVT (30 days; compression duplex ultrasound) 8.5% / 12.1%; 0.001</p> <p>Analysed patients n = 1438 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 503</p> <p>DVT (30 days; compression duplex ultrasound) 16.2% / 21.1%; 0.001</p> <p>Symptomatic proximal DVT (30 days; compression duplex ultrasound) 2.7% / 3.4%; 0.269</p> <p>Asymptomatic proximal DVT (30 days; compression duplex ultrasound) 5.8% / 8.7%; 0.003</p> <p>DVT (6 month, compression duplex ultrasound) 16.7% / 21.7%; 0.001</p> <p>Symptomatic DVT (6 month, compression duplex ultrasound) 5.4% / 7.0%; 0.061</p> <p>PE (30 days) 2.0% / 2.4%; 0.453</p> <p>PE (6 month) 2.9% / 3.4%; 0.463</p> <p>Mortality (30 days) 10.8% / 13.1%; 0.057</p> <p>Mortality (6 month) 22.3% / 25.1%; 0.059</p> <p>Skin breaks (30 days) 3.1% / 1.4%; 0.002</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p>

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
<p>Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Thigh-length versus belowknee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: A randomized trial. <i>Annals of Internal Medicine.</i> 2010;153(9):553-62. (CLOTS II)</p>	<p>Inclusion criteria Hospitalized within 1 week of an acute stroke (ischemic or hemorrhagic) Immobile (could not walk independently to the toilet)</p> <p>Exclusion criteria Subarachnoid hemorrhage Severe peripheral vascular disease Diabetic or sensory neuropathy</p>	<p>Thigh-length graduated compression stockings, both legs day and night until either the patient was independently mobile, they were discharged from hospital; the patient refused to wear them; or the staff became concerned about the patient's skin.</p> <p>Analysed patients n = 1552 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 1055</p>	<p>Below-knee graduated compression stockings, both legs day and night until either the patient was independently mobile, they were discharged from hospital; the patient refused to wear them; or the staff became concerned about the patient's skin.</p> <p>Analysed patients n = 1562 (ITT)</p> <p>Drop-outs n = 1079</p>	<p>Proximal DVT (25-30 days, compression duplex ultrasound) 6.3% / 8.8%; 0.008</p> <p>Symptomatic proximal DVT (25-30 days) 3.2% / 4.0%; 0.19</p> <p>Asymptomatic proximal DVT (25-30 days, compression duplex ultrasound) 3.2% / 4.8%; 0.02</p> <p>Symptomatic DVT (25-30 days) 5.5% / 5.6%; 0.87</p> <p>DVT (25-30 days, compression duplex ultrasound) 11.4% / 13.5%; 0.08</p> <p>PE (25-30 days or discharge) 1.5% / 1.2%; 0.51</p> <p>Mortality (25-30 days or discharge) 11.7% / 11.1%; 0.67</p> <p>Skin problems (until hospital discharge) 9.0% / 6.9%; 0.03</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel</p> <p>Unclear risk of bias Blinding of outcome assessment</p>

Evidenztabelle 86: Intensivmedizin

<p>Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. New England Journal of Medicine. 2011;364(14):130514.</p>	<p>Inclusion criteria ≥ 18 years Weight ≥ 45 kg Expected to ICU for at least 3 days</p> <p>Exclusion criteria Major trauma Neurosurgery or orthopedic surgery Need for therapeutic anticoagulation Heparin administration in the intensive care unit for at least 3 days Contraindication to heparin or blood products Pregnancy Life-support limitation</p>	<p>Dalteparin 5000 IU, subcutaneous, once daily + placebo injection once daily for the duration of ICU stay</p> <p>Analysed patients n = 1873 (ITT) n = 1827 (AT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p>	<p>Unfractionated heparin 5000 IU, subcutaneous, twice daily for the duration of ICU stay</p> <p>Analysed patients n = 1873 (ITT) n = 1832 (AT)</p> <p>Drop-outs n = 0</p>	<p>ITT Proximal leg DVT (100 days or discharge, ultrasonography) 5.1% / 5.8%; 0.57</p> <p>DVT (100 days or discharge, ultrasonography) 7.4% / 8.6%; 0.54</p> <p>PE (100 days or discharge) 1.3% / 2.3%; 0.01</p> <p>AT Major bleeding (100 days or discharge) 5.5% / 5.7%; 0.88</p> <p>Bleeding (100 days or discharge) 12.9% / 13.5%; 0.83</p> <p>Mortality (100 days or discharge) 21.7% / 24.3%; 0.15</p> <p>SAE (100 days or discharge) 0.4% / 0.3%; 0.76</p>	-

<p>Vignon P, Dequin PF, Renault A, Mathonnet A, Paleiron N, Imbert A, et al. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. <i>Intensive Care Medicine</i>. 2013; 39:872-880</p>	<p>Inclusion criteria</p> <p>≥ 18 years</p> <p>High risk of bleeding on ICU admission (symptomatic bleeding, organic lesions likely to bleed, hemophilic diseases, hemostatic abnormalities, severe anemia due to bleeding or unexplained)</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>VTE at screening or a recent DVT</p> <p>ICU stay of more than 36 hours or likely to be < 72 hours</p> <p>Life-support limitation</p> <p>Contraindication for mechanical prophylaxis</p> <p>Mechanical prosthetic heart valve</p>	<p>Intermittent pneumatic compression with adapted tubing sets and thigh sleeves + thigh-length compression stockings.</p> <p>Treatment for 6 days</p> <p>Analysed patients n = 204 (exclusion not specified) n = 179 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs n = 72</p>	<p>Thigh-length compression stockings</p> <p>Treatment for 6 days</p> <p>Analysed patients n = 202 (randomized) n = 184 (PP, evaluable outcome)</p> <p>Drop-outs n = 69</p>	<p>PP</p> <p>Symptomatic DVT + asymptomatic DVT (compression ultrasonography) + symptomatic, nonfatal PE + death related to PE (day 6)</p> <p>5.6% / 9.2%; 0.191</p> <p>VTE (day 90, compression ultrasonography)</p> <p>7.8% / 9.2%; 0.63</p> <p>Asymptomatic distal DVT (day 6, compression ultrasonography)</p> <p>3.4% / 6.6%; 0.17</p> <p>Asymptomatic proximal DVT (day 6, compression ultrasonography) 2.2% / 2.2%; 0.975</p> <p>Exclusion not specified / randomized</p> <p>PE (day 6)</p> <p>0 / 1; NR</p> <p>Symptomatic DVT (day 6) 0 / 0</p> <p>Symptomatic VTE (90 days, compression ultrasonography)</p> <p>4 / 1; 0.4</p> <p>Bleeding (90 days)</p> <p>4.9% / 5.9%; 0.65</p> <p>Mortality (90 days)</p> <p>34% / 34%; 0.97</p> <p>AE (90 days)</p> <p>0 / 8; NR</p>	<p>High risk of bias</p> <p>Binding of participants and personnel</p>

Evidenztabelle 87: Gynäkologische Eingriffe

Study	Inclusion criteria / Exclusion criteria (main characteristic marked bold)	Intervention/s	Control	Results IGr / CG; p (primary outcome marked bold)	Risk of bias (listed are only the unclear and/or high risk items)
Gao J, Zhang ZY, Li Z, Liu CD, Zhan YX, Qiao BL, et al. Two mechanical methods for thromboembolism prophylaxis after gynaecological pelvic surgery: A prospective, randomised study. Chinese Medical Journal. 2012;125(23):425 9-63.	<p>Inclusion criteria Gynaecological pelvic surgery High-risk factors for DVT, such as: history of DVT / PE, hypercoagulopathy, > 60 years, heart disease, varicose veins</p> <p>Exclusion criteria Thrombophlebitis Acute DVT Platelet count < 100×10⁹ / L or coagulopathy Spontaneous bleeding within the past six months, including intracranial haemorrhage or gastrointestinal bleeding Congestive heart failure Pulmonary oedema Leg oedema Hematologic disorders Leg abnormalities (such as dermatitis, gangrene, or a recent skin transplant) Severe atherosclerosis of lower extremity vessels Ischemic vascular diseases Severe leg deformities</p>	Graduated compression stockings, pre-operatively + intermittent pneumatic compression stockings, intra- and postoperatively, until the patient was ambulated	Graduated compression stockings, preoperatively	<p>DVT (measurement time point NR, color Doppler flow imaging) 4.8% / 12.5%; 0.046</p> <p>PE (measurement time point NR) 1 / 1; 0.958</p>	<p>High risk of bias Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment</p> <p>Unclear risk of bias Allocation concealment Incomplete outcome data</p>

Versionsnummer: 4.0

Erstveröffentlichung: 03-2009

Letzte inhaltliche Überarbeitung: 21/01/2026

Nächste Überprüfung geplant: 21/01/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**