

# Intermittierende pneumatische Kompression zur Thromboseprophylaxe: Bleibt alles anders?

## Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis.

Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, Mandourah Y, et al.

N Engl J Med 2019; 380:1305-1315

**BACKGROUND:** Whether adjunctive intermittent pneumatic compression in critically ill patients receiving pharmacologic thromboprophylaxis would result in a lower incidence of deep-vein thrombosis than pharmacologic thromboprophylaxis alone is uncertain.

**METHODS:** We randomly assigned patients who were considered adults according to the local standards at the participating sites ( $\geq 14$ ,  $\geq 16$ , or  $\geq 18$  years of age) within 48 hours after admission to an intensive care unit (ICU) to receive either intermittent pneumatic compression for at least 18 hours each day in addition to pharmacologic thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight heparin (pneumatic compression group) or pharmacologic thromboprophylaxis alone (control group). The primary outcome was incident (i.e., new) proximal lower-limb deep-vein thrombosis, as detected on twice-weekly lower-limb ultrasonography after the third calendar day since randomization until ICU discharge, death, attainment of full mobility, or trial day 28, whichever occurred first.

**RESULTS:** A total of 2003 patients underwent randomization - 991 were assigned to the pneumatic compression group and 1012 to

the control group. Intermittent pneumatic compression was applied for a median of 22 hours (interquartile range, 21 to 23) daily for a median of 7 days (interquartile range, 4 to 13). The primary outcome occurred in 37 of 957 patients (3.9%) in the pneumatic compression group and in 41 of 985 patients (4.2%) in the control group (relative risk, 0.93; 95% confidence interval [CI], 0.60 to 1.44;  $P = 0.74$ ). Venous thromboembolism (pulmonary embolism or any lower-limb deep-vein thrombosis) occurred in 103 of 991 patients (10.4%) in the pneumatic compression group and in 95 of 1012 patients (9.4%) in the control group (relative risk, 1.11; 95% CI, 0.85 to 1.44), and death from any cause at 90 days occurred in 258 of 990 patients (26.1%) and 270 of 1011 patients (26.7%), respectively (relative risk, 0.98; 95% CI, 0.84 to 1.13).

**CONCLUSIONS:** Among critically ill patients who were receiving pharmacologic thromboprophylaxis, adjunctive intermittent pneumatic compression did not result in a significantly lower incidence of proximal lower-limb deep-vein thrombosis than pharmacologic thromboprophylaxis alone.

Aktuelle Guidelines empfehlen die Verwendung intermittierender pneumatischer Kompression (Intermittent Pneumatic Compression; IPC) zur mechanischen Thromboseprophylaxe bei IntensivpatientInnen. Konkret empfiehlt die *European Society of Anesthesiology* (ESA) im perioperativen Setting einerseits die alleinige Anwendung von IPC bei PatientInnen ohne Möglichkeit einer medikamentösen Thromboseprophylaxe (Empfehlungsgrad 1B) sowie anderer-

seits die kombinierte Anwendung von IPC und medikamentöser Thromboseprophylaxe bei HochrisikopatientInnen (Empfehlungsgrad 2B, bei adipösen PatientInnen 1B) (*Afshari A; Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:77).

Die kürzlich überarbeiteten europäischen Guidelines zum Management blutender TraumapatientInnen empfehlen die frühe Verwendung von IPC bei PatientInnen mit bestehendem Blutungsrisiko (Empfehlungsgrad 1C) und

den kombinierten Einsatz von IPC und pharmakologischer Thromboseprophylaxe innerhalb von 24 h nach Blutungsstopp bis zur erfolgten Mobilisierung (Empfehlungsgrad 1B) (*Spahn DR; Crit Care* 2019; 23:98).

Für immobile PatientInnen nach stattgehabtem Insult empfehlen die aktuellen Guidelines der American Heart Association (AHA) die Verwendung von IPC zusätzlich zu Aspirin (Empfehlungsgrad 1B) (*Powers WJ; Stroke* 2018;

49:e46). Bereits seit 2015 empfiehlt die AMWF S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) den Einsatz von IPC bei IntensivpatientInnen mit Kontraindikationen gegen die medikamentöse Thromboseprophylaxe (AWMF Leitlinien-Register 003/001; Stand 15.10.2015).

Aktuell wurde im *New England Journal of Medicine* eine Arbeit von Arabi und KollegInnen veröffentlicht, die – zumindest auf den ersten Blick – keinen Benefit einer Kombination von mechanischer und pharmakologischer Thromboseprophylaxe bei IntensivpatientInnen zeigt (Arabi YM; *N Engl J Med* 2019; 380:1305).

In dieser Studie wurden insgesamt 2003 PatientInnen ab 14 Jahren in eine IPC-Gruppe (Kombination mechanischer und medikamentöser Thromboseprophylaxe) oder Kontrollgruppe (ausschließlich medikamentöse Thromboseprophylaxe) randomisiert. Die medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgte sowohl mit niedermolekularem Heparin (LMWH) als auch unfraktioniertem Heparin (UFH).

PatientInnen wurden in insgesamt 20 Zentren in Saudi-Arabien, Indien, Kanada und Australien rekrutiert, wobei 89% der PatientInnen in Saudi-Arabien und Indien eingeschlossen wurden. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Intensivaufnahme. Der primäre Outcomeparameter einer proximalen tiefen Beinvenenthrombose wurde mittels zweimal wöchentlich durchgeführten Ultraschalluntersuchungen erhoben.

Sowohl hinsichtlich des primären Outcomeparameters (3,9% IPC-Gruppe vs. 4,2% Kontrollgruppe, relatives Risiko 0,93; 95% Konfidenzintervall 0,60-1,44) als auch hinsichtlich sekundärer Outcomeparameter (u. a. Pulmonalembolie, Katheter-assoziierte Thrombosen, Hautverletzungen oder Ischämien im Bereich der unteren Extremität) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (10,4% IPC-Gruppe vs. 9,4% Kontrollgruppe, relatives Risiko 1,11; 95% Konfidenzintervall 0,85-1,44).



Hieraus schlossen die Autoren, dass bei IntensivpatientInnen unter laufender pharmakologischer Thromboseprophylaxe durch eine zusätzliche mechanische Thromboseprophylaxe mittels IPC keine weitere Senkung der VTE-Rate erreicht wird.

Unmittelbar nach der Veröffentlichung wurden bereits die ersten Rufe nach „Verbannung“ der z. T. aufwändig eingeführten IPC von unseren Intensivstationen laut. Wir warnen aber davor, hier gleich das „Kind mit dem Bade auszuschütten“, denn wie immer lohnt es sich, auch das „Kleingedruckte“ der Studie zu lesen und insbesondere der Frage nachzugehen, ob die Ergebnisse dieser Studie auch für das eigene Patientenkollektiv zutreffen.

Leider geht weder aus den in der Publikation noch im Supplement zur Verfügung gestellten Daten hervor, ob und wie das Thromboserisiko der einzuschließenden PatientInnen erhoben wurde. Im eigenen Bereich wird zum Erheben des VTE-Risikos das Caprini Risk Assessment Model (Caprini JA; *Semin Hematol* 2001; 38[2 Suppl 5]:12) verwendet (siehe Tabelle).

Sehr hohes Thromboserisiko – und damit die Indikation zur kombinierten Thromboseprophylaxe – ist hier mit  $\geq 5$  Punkte definiert. Wie in jedem VTE-Risiko-Assessment spielt auch in diesem Score das Alter eine wesentliche Rolle, was sich in einer Punkteanzahl zwischen 1-3 in Abhängigkeit von der Alterskate-

gorie widerspiegelt. Das Durchschnittsalter der in der Studie rekrutierten PatientInnen lag bei rund 58 Jahren, d. h., mit einem von drei möglichen Punkten waren die PatientInnen altersmäßig nicht in der Hochrisikogruppe.

Mehr als 2/3 der PatientInnen (IPC-Gruppe: 79,4%, Kontrollgruppe: 77%) in dieser Studie wurden auf internistischen Intensivstationen rekrutiert, d. h., der Anteil der PatientInnen mit einem durch ein (chirurgisches) Trauma per se hohen Thromboserisiko (Ageno W; *Thromb Haemost* 2019; 119:319; Skrifvars MB; *Intensive Care Med* 2017; 43:419) war gering.

Das Thromboserisiko ist also unklar, bekannt ist aber natürlich die VTE-Rate von 10,4% in der Gruppe mit pharmakologischer Thromboseprophylaxe. Verglichen mit einer rezenten Publikation, in der auch die Rate Katheter-assoziiierter Thrombosen erhoben wurde und in der auf Intensivstationen eine Thrombose-rate von bis zu 27% trotz pharmakologischer Prophylaxe gezeigt wurde, ist diese Rate niedrig (Beitland S; *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63:630).

Zusammengenommen scheint es also so zu sein, dass das für die Studie rekrutierte Patientenkollektiv zumindest nur teilweise ein hohes bis sehr hohes VTE-Risiko aufgewiesen hat und somit nur zu einem nicht näher definierten Teil dem in den aktuellen Guidelines (s. o.) genannten entspricht. Dies ist auch insofern von Bedeutung, da sich die Auto-

## Thromboseprophylaxe bei Intensivpatienten

ren der ESA-Guidelines sogar dezidiert GEGEN einen routinemäßigen Einsatz von IPC bei PatientInnen mit geringem oder mittlerem Thromboserisiko aussprechen. (Empfehlungsgrad 1B) (*Afshari A; Eur J Anaesthesiol 2018; 35:112*).

In Sachen Vergleichbarkeit der Thromboseprophylaxe im Allgemeinen lohnt es sich auch, die in der Studie zur pharmakologischen Thromboseprophylaxe verwendeten Medikamente näher zu beleuchten. Mehr als die Hälfte der PatientInnen (IPC-Gruppe: 58,4%, Kontrollgruppe: 57,6%) erhielt UFH – ein Medikament, das in Mitteleuropa schon seit über 10 Jahren nicht mehr zur primären Thromboseprophylaxe empfohlen wird (*Pabinger I; Wien Klin Wochenschr 2007; 119:739*). Der Grund hierfür ist u. a., dass die Rate an Therapieversagen mit bis zu 15,5% hoch ist (*Boonyawat K; Semin Thromb Hemost 2015; 41:68*) und die Überlegenheit von LMWH in diesem Setting daher als erwiesen gilt.

Passend zu diesen Daten wird auch in der Subgruppenanalyse (Supplement) der aktuellen Studie eine teils mehr als dreimal höhere Eventrate in der Gruppe der mit UFH behandelten PatientInnen berichtet. Weder für UFH noch für LMWH werden Angaben zu Dosierung und Applikationsweg gemacht und auch über die Rate an Blutungskomplikationen ist wenig bekannt.

Die im Supplement gelisteten Daten zeigen zwar eine gleiche Verteilung der Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate in den beiden Gruppen; wie viele PatientInnen eine Blutungskomplikation erlitten haben und welche Anzahl/Dosierung von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren im Einzelfall notwendig war, wird jedoch nicht beschrieben.

Auch zur IPC selbst finden sich nur einige wenige Details im Supplement. Es wurden wohl Devices unterschiedlicher Hersteller eingesetzt; es ist jedoch unklar, ob die Wirkung der verschiedenen Devices vergleichbar ist und welches Device bei wie vielen PatientInnen verwendet wurde. Positiv hervorzuheben ist je-

**Tabelle: Caprini Score zur Abschätzung des VTE-Risikos**  
(aus *Arznei & Vernunft Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmer* – [www.arzneiundvernunft.at/uploads/20150317\\_LL-Antikoagulantien-und-Plättchenfunktionshemmer-Erg-nzung-f-Web\\_482\\_DE.pdf](http://www.arzneiundvernunft.at/uploads/20150317_LL-Antikoagulantien-und-Plättchenfunktionshemmer-Erg-nzung-f-Web_482_DE.pdf); 28.5.2019)

1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	5 Punkte
Alter 41–60 Jahre	Alter 61–74 Jahre	Alter ≥75 Jahre	Schlaganfall (<1 Monat)
Kleiner chirurgischer Eingriff	Arthroskopische Operation	Vorgeschichte von VTE	Elektive Arthroplastie
BMI >25 kg/m <sup>2</sup>	Größere offene Operation (>45 min)	Familiengeschichte von VTE	Hüft-, Becken- oder Beinfraktur
Geschwollene Beine	Laparoskopische Operation (>45 min)	Faktor V Leiden Mutation	Akute Rückenmarksverletzung (<1 Monat)
Krampfader	Krebserkrankung	Prothrombin 20210A Mutation	
Schwangerschaft oder Postpartale Periode	Betruhe (>72 h)	Lupus antikoagulans	
Unklare Fehlgeburt(en) in der Anamnese	Immobilisierender Gipsverband	Anticardiolipin Antikörper	
Orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie	Zentralvenöser Zugang	Erhöhtes Serum Homocystein	
Sepsis (<1 Monat)		Heparin-induzierte Thrombopenie	
Schwerwiegende Lungen-erkrankung, inklusive Pneumonie (<1 Monat)		Andere kongenitale oder erworbene Thrombophilie	
Abnormale Lungenfunktion			
Akuter Myokardinfarkt			
Herzinsuffizienz (<1 Monat)			
Chronisch entzündliche Darmerkrankung in der Anamnese			
Betruhe (<72 h) bei nicht-chirurgischen PatientInnen			

denfalls, dass mit dieser Studie an einem großen Patientenkollektiv eindrucksvoll die Nebenwirkungsarmut von IPC gezeigt werden konnte.

Schlussendlich soll nicht unerwähnt bleiben, dass 10,6% der PatientInnen aus der Kontrollgruppe (alleinige pharmakologische Prophylaxe) vor der Randomisierung sehr wohl IPC erhalten haben. Zudem erscheint das erlaubte Zeitfenster bis zum Beginn prophylaktischer Maßnahmen (bis zu 48 Stunden) weit gesteckt, wenn man bedenkt, dass das Thromboserisiko schon von Beginn an hoch ist und die aktuell gültigen Guidelines den Einsatz von IPC bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Blutung und/oder Trauma empfehlen.

Prinzipiell ist es sehr erfreulich, dass die so oft als Randthema abgetane VTE-Prophylaxe auf der Intensivstation Inhalt einer Publikation im renommierten *New England Journal of Medicine* ist. Der vorschnelle Schluss, dass die kombinierte Thromboseprophylaxe damit ausgedient hätte, ist aus unserer Sicht aber nicht zulässig. Vielmehr lässt sich die Studie von Arabi und KollegInnen sogar insofern als Bestätigung derzeitiger Guidelines interpretieren, als dass eine routinemäßige

Anwendung von IPC bei PatientInnen ohne besonders hohes VTE-Risiko mit laufender medikamentöser Thromboseprophylaxe nicht empfohlen wird. Für eine dem neuen Leitsatz der Intensivmedizin „one size does not fit all“ entsprechende individualisierte Thromboseprophylaxe ist es also unerlässlich, das Thrombose- (und Blutungs-) risiko des einzelnen Patienten/der einzelnen Patientin zu erheben. Für PatientInnen ohne Möglichkeit einer medikamentösen Thromboseprophylaxe sowie bei jenen mit einem besonders hohen Thromboembolierisiko sollte IPC weiterhin Teil eines mehrstufigen Prophylaxe-konzepts sein.

Interessenkonflikte: JG und MW keine; ES hat Vortragshonorare von Covidien/Medtronic/ Cardinal Health und Arjo Huntleigh erhalten.

**Dr. Johannes Gratz**  
**Dr. Marion Wiegele**  
**Assoc. Prof. PD Dr. Eva Schaden**

Univ. Klinik für Anästhesie/  
Allgemeine Intensivmedizin  
und Schmerztherapie  
Medizinische Universität Wien  
[eva.schaden@meduniwien.ac.at](mailto:eva.schaden@meduniwien.ac.at)