

## **Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (NMH)**

R. G. Holzheimer

*Universität Halle-Wittenberg*

**Abstract:** Tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien verursachen erhebliche Morbidität und Mortalität. In den USA sind jährlich etwa 4 Millionen Patienten betroffen. Nachdem entsprechende Risikofaktoren definiert sind, können Patienten nach ihrer Thrombosegefährdung stratifiziert werden. Das Risiko eine tiefe Venenthrombose zu entwickeln beträgt bei manchen Patienten ohne Prophylaxe bis zu 80%. Die Wirksamkeit und Sicherheit von NMH in der Prävention von Thrombosen in der allgemeinen, viszeralen und orthopädischen Chirurgie sowie bei Traumapatienten ist in zahlreichen Studien belegt. Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin sind die am besten untersuchten Substanzen, was bei der Auswahl des geeigneten Präparats berücksichtigt werden sollte. Der Einsatz von NMH gewinnt auch in der Gynäkologie, Onkologie, Intensivmedizin, sowie bei akut kranken internistischen und beatlagerigen Patienten an Bedeutung. Die verfügbaren NMHs haben viele strukturelle, pharmakologische und klinische Gemeinsamkeiten. Gegenüber UFH bieten sie erhöhte Bioverfügbarkeit, verlängerte Halbwertszeit, zuverlässigere Pharmakodynamik, verbesserte Sicherheit und zumindest gleichwertige, wenn nicht bessere Wirksamkeit. Ob verschiedene NMHs therapeutisch gleichwertig sind, lässt sich aus den vorliegenden Studien nicht ableiten, da unterschiedliche Diagnosemethoden, Dosierungsschemata, Dosisäquivalente und Zielkriterien verwendet wurden. Auch die Beurteilung klinischer Studien in Metaanalysen ist problematisch und es wird empfohlen, die methodischen Aspekte im Einzelfall zu betrachten.

Obwohl ihre Wirksamkeit zweifelsfrei belegt ist, wird die Thromboseprophylaxe auch heute vielfach vernachlässigt. Dies wurde auch von Rechtsanwälten bemerkt, die potentielle Klienten in Online-Anzeigen über die Möglichkeit der Thromboseprophylaxe und das Economy-Class-Syndrom informieren. „Sollten Sie selbst oder eines Ihrer Familienmitglieder zu Schaden gekommen sein, benachrichtigen Sie Ihren Anwalt noch heute. Füllen Sie einfach den Online-Fragebogen von Injuryboards.com aus und lassen Sie Ihre Rechtsansprüche kostenlos von einem unserer Anwälte klären.“ Dass die Thromboseprophylaxe oder ihre Unterlassung erhebliche rechtliche Konsequenzen haben kann, ist allgemein bekannt.

### **Einführung**

Anfang der achtziger Jahre war unsfraktioniertes Heparin das Standardmedikament zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) in der Allgemeinchirurgie (Bred-

din 2000). Der kommerzielle Einsatz niedermolekularer Heparine in der Hämodialyse und TVT-Prophylaxe begann Mitte der achtziger Jahre mit Dalteparin, Enoxaparin und Nadroparin (Mousa 2002). Niedermolekulare Heparine (NMH) im Molekulargewichtsbereich von 300 bis 10000 Dalton stellen eine wesentliche Verbesserung der Prophylaxemöglichkeiten gegenüber dem 1922 entdeckten unfraktionierten Heparin (UFH) und dem 1948 eingeführten synthetischen Cumarinderivat Warfarin dar. Verlässliche Pharmakokinetik, verbesserte Bioverfügbarkeit und verlängerte Halbwertszeit ermöglichen die ein- bis zweimal tägliche Gabe ohne Routine-monitoring (Huang and Shimamura 1998). Bei äquipotenter Dosierung verursachen NMHs weniger Blutungen als unfraktioniertes Heparin. Die pharmakokinetischen Charakteristika von NMH ermöglichen die subkutane Gabe in fixer Dosierung und vereinfachen den klinischen Einsatz (Turpie 1997). Aufgrund von Unterschieden des physikochemischen und pharmakokinetischen Profils der verschiedenen NMH wird jedes Präparat von den Zulassungsbehörden als eigene Substanz betrachtet (Kleinschmidt and Charles 2001). Es bestehen erhebliche Unterschiede im anti-Xa/anti-IIa-Quotienten; die Injektion gleicher Dosen führt zu verschiedenen anti-Xa-Spiegeln und zu abweichenden Effekten auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (Boneu 2000).

In der klinischen Praxis werden heute sehr unterschiedliche Prophylaxeschemata eingesetzt: (1) niedrigdosiertes Standardheparin (2-3 x/d 5000 I.E. UFH subkutan); (2) dosisadjustiertes UFH (Ziel: Verlängerung der aPTT auf die obere Grenze des Normalbereichs plus 5 Sekunden); und (3) niedermolekulares Heparin (in fixer Dosierung 1-2x/d ohne Monitoring). Auch nach Veröffentlichung entsprechender Leitlinien (American College of Chest Physicians 1995) erhielten in den USA nicht alle Patienten mit größeren viszeralchirurgischen oder orthopädischen Eingriffen eine Thromboseprophylaxe (Hüftgelenkersatz 84.3%; Kniegelenkersatz 75.9%; OP bei Hüftfraktur 45.2%; Abdominalchirurgie 50.3%) (Stratton et al. 2000), obwohl die Auswirkungen auf die klinische Akzeptanz von NMH und die Kostensparnisse durch eine Thromboembolieprophylaxe gut untersucht sind (Geerts et al. 2001; Bick und Haas 2003).

## **Thromboseprophylaxe in der Allgemeinchirurgie und Viszeralchirurgie**

### *Inzidenz*

Venöse Thromboembolien sind eine wichtige Todesursache bei Patienten mit größeren elektiven Operationen. Die jährliche Zahl der Lungenembolien (LE) in den USA wird auf etwa 500000 geschätzt. Siebzig Prozent der Patienten mit massiver LE versterben innerhalb der ersten Stunde nach dem Auftreten der ersten Sympto-

me (Muntz 2000). Eine Autopsiestudie ergab, dass etwa 10% der Todesfälle bei hospitalisierten Patienten auf Lungenembolien zurückzuführen sind. Die Diagnose von Thromboembolien mit nichtletalem Verlauf ist nach wie vor problematisch (Kakkar and de Lorenzo 1998; Lausen et al. 1995). Epidemiologie, Ätiologie und Diagnostik von Venenthrombosen sind Gegenstand eines anderen Artikels in diesem Heft (Gathof et al. 2004).

### *Risikofaktoren*

Bei Patienten mit allgemeinchirurgischen Eingriffen wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert, darunter vorangegangene Thromboembolien, Adipositas, Varikosis, Malignome, chronische Herzkrankheiten, Bronchitis, Frakturen der unteren Extremitäten und Gelenkersatz, Ulcus cruris, Operationszeiten über 150 Minuten, sowie präoperative Transfusionen (Samama et al. 1988; Flordal et al. 1996; Miller et al. 2002). Folgende Risikokategorien wurden definiert: gering (< 10%), moderat (10-40%) und hoch (40-80%) (Bergqvist et al. 1992). Risikoerhöhend wirken neben den erworbenen Risiken auch Thrombophilien, die durch einen Mangel an gerinnungshemmenden Faktoren (Antithrombin III, Protein C und Protein-S) oder andere Funktionsstörungen des Gerinnungssystems wie Resistenz gegen aktiviertes Protein C und Antiphospholipidantikörper bedingt sind (Storti et al. 1996). Mit steigendem Alter kommt es zur vermehrten Synthese sowohl prokoagulatorischer als auch fibrinolytischer Faktoren, was zu einer Vervielfachung des Thromboserisikos bei älteren Patienten führen (van Gorp et al. 1998). Ein besonders hohes Risiko für thromboembolische Komplikationen besteht beim Gelenkersatz mit Hüft- und Kniegelenksendoprothesen (Muntz 2000). Einen Überblick zu Risikostratifizierung und Prophylaxemodalitäten gibt der Artikel von Bick und Kaplan (2004).

### *Kombinierte Prophylaxe*

Eine effektive Thromboseprophylaxe erfordert neben der Gabe von Antikoagulantien wie niedermolekularen Heparinen (NMH), unfractioniertem Heparin (UFH) oder Cumarinen auch die Anwendung physikalischer Methoden wie das Tragen elastischer Kompressionsstrümpfe oder die intermittierende pneumatische Kompression der Unterschenkel. Kompressionsstrümpfe haben sich als wirksame Methode zur Reduktion tiefer Venenthrombosen bei hospitalisierten Patienten erwiesen. Die Kombination pharmakologischer und physikalischer Methoden hat sich als optimal erwiesen (Wille-Jorgensen et al. 2003; Amarigiri und Lees 2000; Storti et al. 1996). Möglicherweise kann die Effektivität der Prophylaxe gesteigert werden, wenn NMH mit weiteren Pharmaka kombiniert werden

(Tsimogiannis et al. 1996); weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich ((zum Einsatz von Flavonoiden in der Thromboseprophylaxe gibt es nur diese eine, wenig aussagefähige Publikation)). Die Wertigkeit der heute verfügbaren Methoden zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien ist den aktuellen Publikationen zur 7. ACCP-Konsensuskonferenz (Geerts WH et al. 2004) sowie einem Übersichtsartikel von Bick und Kaplan (2004) in diesem Heft zu entnehmen.

### *Wirksamkeit und Sicherheit von NMH*

Die Wirksamkeit von NMH in der Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse wurde für Dalteparin, Enoxaparin und Nadroparin in Vergleichsstudien vs. UFH gezeigt (The European Fraxiparin Study Group 1988; Bergqvist et al. 1990; Bergqvist et al. 1992; Ockelford et al. 1989; Nurmohammed et al. 1995). NMH waren jedoch nicht in allen Studien bei allgemeinchirurgischen Patienten gegenüber UFH überlegen (Leizorovicz et al. 1993; Jorgensen et al. 1993; Bounameaux et al. 1993; Nurmohamed et al. 1992; Palmer et al. 1997; Koch et al. 1997). Es besteht Übereinstimmung, dass die Prophylaxe mit NMH in der Handhabung einfacher ist als der Einsatz von UFH. Die Sicherheit wird jedoch unterschiedlich beurteilt (Kakkar 1993). Einige Autoren berichten von einem erhöhten Blutungsrisiko unter NMH vs. UFH (Koch et al. 1997; Koch et al. 2001; Ho et al. 1999 ((Studie vs. keine Prophylaxe)); Clagett und Reisch 1988 ((ältere Metaanalyse)); Bergqvist et al. 1988 ((nur geringfügige Blutungen))). Dabei steht das Blutungsrisiko möglicherweise mit dem Einsatz erhöhter Dosen (Samama et al. 1988; Flordal et al. 1996), während bei niedriger Dosierung weniger Blutungen auftreten (Kakkar et al. 1997; Kakkar et al. 1993; Hartl et al. 1990; Mismetti et al. 2001; Kakkar et al. 1998). Bei einigen NMH besteht eine Korrelation zwischen anti-Xa-Aktivität im Plasma und dem Körpergewicht. Die Frage nach der korrekten Dosierung ist jedoch nicht für alle NMH und für alle Indikationen geklärt. NMH in Dosen unter 3400 I.E. sind offenbar gleich wirksam aber sicherer als UFH (Leizorovicz et al. 1993; Mismetti et al. 2001). Insgesamt sind NMH und UFH in ihrer prophylaktischen Wirkung gegen TVT in der Allgemeinchirurgie gleichwertig, wobei NMH den Vorteil der einmal täglichen Gabe bieten (Geerts et al. 2001).

### *Beginn und Dauer der Prophylaxe*

Von besonderer Bedeutung für die Effektivität der Prophylaxe ist der Zeitpunkt des Beginns und die Dauer der Medikation. Thromboembolische Komplikationen können bis etwa 7 Wochen nach dem Eingriff auftreten, also wenn die Prophylaxe in den meisten Fällen längst beendet ist. Die Häufigkeit spät auftretender VTE

wird mit 1% angegeben, die wahre Inzidenz dürfte jedoch um das zehnfache höher liegen, was durch ein entsprechendes Screening nachgewiesen werden kann (Wille-Jorgensen et al. 1993). Die Thromboembolieprophylaxe kann entweder innerhalb 2 h vor dem Eingriff oder am Abend vorher begonnen werden (Haas und Flosbach 1993; Bergqvist et al. 1995). In Europa wird mit der Prophylaxe in der Regel präoperativ begonnen, die Prophylaxe wird postoperativ in der Regel für 7 Tage bzw. bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortgeführt (Kakkar und De Lorenzo 1998). Patienten mit Notsalleingriffen profitieren von einer Prophylaxe vermutlich auch bei späterem Beginn bis 24 h nach dem Eingriff (Bergqvist et al. 1996). In der Allgemeinchirurgie ist eine prolongierte Prophylaxe mit NMH in der Regel nicht indiziert (Sarasin and Bounameaux 1996; Lausen et al. 1998; Kakkar et al. 1993).

#### *Kosten der NMH-Prophylaxe*

Unfraktioniertes Heparin und NMH sind prophylaktisch ähnlich gut wirksam. Dennoch wurde niedrigdosiertes UFH bei Patienten mit kolorektalen Eingriffen in Nordamerika als ökonomischer eingestuft (Etchells et al. 1999; McLeod et al. 2001). Dies hängt jedoch vom Preis des NMH und den Kosten für Verabreichung und Monitoring im jeweiligen Land ab (Bergqvist et al. 1996).

#### *Prophylaxe bei Patienten mit chronischer Antikoagulation und besonderen Erkrankungen*

Bei Patienten die eine periinterventionelle Unterbrechung ihrer oralen Langzeitantikoagulation benötigen, ist das Thromboserisiko gegen das Blutungsrisiko der Intervention abzuwegen (Douketis 2002). Zahnärztliche Eingriffe, Kataraktoperationen oder diagnostische Endoskopien können ohne Unterbrechung der Antikoagulation durchgeführt werden. Eine periinterventionelle Umstellung auf ein geeignetes anderes Antikoagulans ist bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, Vorhoftlimmern, Hyperkoagulabilität und chronischen Venenthrombosen indiziert. Bisher besteht kein Konsens über das optimale „Bridging“ von Patienten mit oraler Langzeitantikoagulation. Niedermolekulare Heparine haben gegenüber UFH den Vorteil, dass die Umstellung von Warfarin auf das Heparin ambulant durchgeführt werden kann (Spandorfer et al. 1999; Jafri 2004). Vor kurzem wurde die bisher größte prospektive Studie mit einem standardisierten Bridging-Regime auf der Basis von Dalteparin publiziert (Douketis et al. 2004). Bei Patienten mit Nierenfunktionstörungen, adipösen Patienten und Schwangeren ist der Einsatz von NMH weniger gut definiert und könnte weitere Risiken bergen (Nagge et al. 2002; Howard 2003).

Bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten ist häufig die Impflanulation eines intramuralen autologen Venentransplantats oder eines künstlichen Gefäßersatzes angezeigt. Um einem arteriellen Verschluss im Bereich des Transplantates vorzubeugen (Inzidenz 15-75% pro Jahr) werden Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien oder besides gegeben (Dorfler-Vicary et al. 2003). Zum Einsatz kommt NMF zur Prophylaxe arterieller Thrombososen liegen bisher nur wenige Studien von NMF zur Prophylaxe arterieller Thrombososen liegen bisher nur wenige Studien vor. NMF kann jedoch offensichtlich effektiv eingesetzt werden, um das Trans-

### *Transluminale Angioplastie Interventionselle bypasschirurgie, rekonstruktive Gefäßchirurgie und*

Evidenz für einen routinemäßigigen Einsatz liegt (Lyer and Fungelser 2003). Mit insgesamt 327 Patienten kam jedoch zu dem Schluss, dass keine ausreichende Thrombose unter Umschlungen verhindern. Eine Cochrane-Metanalyse von 26 Studien mit insgesamt 327 Patienten kam jedoch zu dem Schluss, dass keine ausreichende Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmer können eine arterielle Thrombose unter Umschlungen verhindern. Bei Paroxysmalen, orale Glücks und damit einen Apoplex verursachen. Antikoagulation (Heparin, orale Extraakraniale Dissektionen der A., carotis interna können einen Verschluss des Ge-

### *Karotisdissektion*

#### *Prophylaxe in der Gefäßchirurgie*

Risiko kann eine Prophylaxe mit NMF angehen. Bei Patienten mit normalem des American College of Chest Physicians gemeinsam mit normalen et al. 2001; Bick and Kaplan 2001).

### *Thromboseprophylaxe in der urologischen Chirurgie*

Die Indikationssituation für eine Thromboseprophylaxe bei laparoskopischen Eingriffen variiert stark und nicht alle Chirurgen sehen NMF als eine geeignete Option. Nur 20% der befragten Chirurgen in Thromboseembolische Komplikationen bei laparoskopischen Eingriffen in der Problematik (Lord et al. 1997; Lord et al. 1998; Flitton et al. 2001), dabei kommt in ausreichendem Maße nach einem laparoskopischen Eingriff eine Prophylaxe mit NMF an. Bei Patienten mit einer Thromboserisiko, das mit dem Pneumoperitoneum einhergeht, halten nur 20% der befragten Chirurgen in Thromboseembolische Komplikationen bei laparoskopischen Eingriffen in der Problematik (Lord et al. 1997; Lord et al. 1998; Flitton et al. 2001), dabei kommt in ausreichendem Maße nach einem laparoskopischen Eingriff eine Prophylaxe mit NMF an.

### *Prophylaxe bei laparoskopischen Eingriffen*

plantat offen zu halten (Edmondson et al. 1994; Samama and Gigou 1995). Höhere Dosierungen könnten jedoch mit erhöhten Blutungsrisiken assoziiert sein (Kujath et al. 2002). Bisher ist nicht eindeutig definiert, welche die beste medikamentöse Option zur Prävention eines erneuten Gefäßverschlusses ist (Vitamin-K-Antagonisten, Acetylsalicylsäure, NMH) (Dorffler-Melly et al. 2003). Viele Studien zu dieser Fragestellung sind nicht aussagefähig (Watson et al. 1999).

Pilotstudien zeigen, dass Patienten mit ausgedehnten Dissektionen nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) von einer langfristigen Prophylaxe mit NMH profitieren können (Schweizer et al. 2001). Postoperative TVT nach Aortenchirurgie können mit NMH verhindert werden, wobei eine direkte Injektion in die Aorta vorteilhaft sein kann (Farkas et al. 1993; Wilson et al. 1991).

### *Interventionelle Therapie bei Stenosen der Koronararterien*

Die Stentimplantation ist eine wirksame Methode der Rekanalisation bei Koronarstenosen, die Rate der postinterventionellen Stenthrombosen ist jedoch hoch. Subkutan verabreichte NMH sind eine effektive Alternative zur intravenösen Gabe von UFH nach Stentimplantation (Stables und Sigwart 1996; Zidar 1997). Klinisch relevante unerwünschte Ereignisse und vaskuläre Komplikationen sind unter NMH signifikant seltener als bei der konventionellen Antikoagulation mit Warfarin (Zidar 1998; Pan et al. 1996; Kereiakes et al. 2001; Furman et al. 2001; Choussat et al. 2002; Bhatt et al. 2003; Moliterno et al. 2003; Batchelor et al. 2001). Die intramurale Verabreichung (Meneveau et al. 2000) ist offenbar wenig vorteilhaft, ebenso wie die prolongierte Gabe von NMH (Grassman et al. 2001). Stents für die transjugulare Anlage eines intrahepatischen portosystemischen Shunts können thrombogen wirken. Früh auftretende Stenosen sind daher häufig. Das Risiko von Shuntinsuffizienzen kann durch die postinterventionelle Gabe von UFH ((für 1 Woche gefolgt von einer 4-wöchigen Prophylaxe mit NMH)) verringert werden (Siegerstetter et al. 1997).

### *Koronarer Bypass*

Studien zur präoperativen Gabe von NMH vs. UFH in der koronaren Bypasschirurgie brachten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich postoperativen Hämoglobinwerten, Blutungen und Transfusionsbedarf (Kincaid et al. 2003; Medalion et al. 2003).

### *Herzklappenersatz*

Bei Patienten mit Implantation mechanischer Herzklappen zeigten NMH im Vergleich zu UFH oder Acenocoumarol günstige Ergebnisse (Montalescot et al. 2000;

Die Thrombosepräphaxaxe bei Patienten mit Kopfverletzungen und intrakraniellen Blutungen oder Emigrillen ist umstritten. Klinische Praxis und Ultraassumgen gleichen stark. Einige Autoren kritisieren, dass häufig keinerei prophylaktische Maßnahmen ergriffen werden (Cupit 2001).

Schädel-Hirn-Trauma

Rückemarkerlungen

Schwerwurterleidze haben. Ein hoheres Risiko für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie, insgesamt 20-90% der Patienten entwickeln eine TVT. Lungenembolie tritt bei 2,3-22% der Patienten auf. Sowohl das zunehmende Durchnässchimitästher der Patienten als auch die Tatsache, dass immer mehr Schwerwurterleidze überleben, tragen zur Erhöhung der Thrombosembolie bei (Hak 2001). Die Arbodoppler-Sono-

#### **Homöopathylaxe bei Traumapatienten**

Item postoperative Kostein verblundenen (Jankl et al., 2004).

### *Stumpfe Traumata*

Bei Patienten mit geschlossenen Kopfverletzungen oder konservativ therapierten Verletzungen der Bauchorgane kommen NMH mit Erfolg zum Einsatz (Norwood et al. 2001). In der Thromboseprophylaxe bei Patienten mit schweren Traumata sind sie gleich sicher und eventuell wirksamer als niedrig dosiertes UFH (Geerts et al. 1996; Knudson et al. 1996; Haetjens 1996).

### *Hüftfraktur*

Dosierung und optimaler Zeitpunkt des Beginns einer Thromboembolieprophylaxe sind nach wie vor umstritten (Montreal et al. 1989). NMH sind offenbar gleich wirksam und sicher wie UFH (Thaler et al. 2001; Kew et al. 1999; Jorgensen et al. 1992). Bei älteren Patienten empfehlen manche Autoren eine Dosisreduktion (Barsotti et al. 1990). Eine Vergleichsstudie von Dalteparin, Danaparoid und Enoxaparin ergab keine signifikanten Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit (TIFDED Study Group 1999); während in einer Studie mit Fondaparinux vs. Enoxaparin in der Pentasaccharid-Gruppe weniger Thrombosen aufraten (Eriksson et al. 2001).

### *Verletzungen der unteren Extremitäten*

Bei Patienten mit Verletzungen der Beine, die eine längere Immobilisierung erfordern, sind tiefe Venenthrombosen häufig (4.3%-29%). Bis auf eine Ausnahme wurde in allen publizierten Studien unter Prophylaxe mit NMH eine signifikante Reduktion der Thromboseinzidenz beobachtet (Kock et al. 1995; Kujath et al. 1993; Spannagel und Kujath 1993; Lassen et al. 2002; Jorgensen et al. 2002).

### *Kombinierte Prophylaxe*

Intermittierende pneumatische Kompression (IPC) und sequentielle Therapie mit Flowtron-DVT-Geräten sind bei Traumapatienten mit Erfolg zur Thromboseprophylaxe eingesetzt worden (Ginzburg et al. 2003; Eskander et al. 1997).

### *Langzeitprophylaxe*

Bei Kontraindikationen gegen orale Antikoagulantien können zur Langzeitprophylaxe NMH eingesetzt werden, z.B. bei Patienten mit kurz zurückliegenden Blutungen, gastroduodenalen Ulzera, Nichtdurchführbarkeit des Monitorings, chronischem Alkoholabusus, Demenz, Schwangerschaft, Perikarderguss oder Alter über 80 Jahre (Montreal et al. 1994).

### ***Kosteneffektivität***

Kostenanalysen zum Einsatz von NMH bei Traumapatienten kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Prophylaxe kann kostensparend wirken, wenn der Preis für das Medikament nicht zu hoch ist (Wade et al. 2000). Andere Studien kamen zu Schluss, dass keine der verfügbaren Optionen relevante ökonomische Vorteile bietet (Velmahos et al. 2000). Dennoch sollten weder die höheren Kosten für NMH noch der Aufwand für die Versorgung stärkerer Blutungen dem Einsatz von NMH bei Traumapatienten entgegenstehen (Shorr and Ramage 2001). Angesichts steigender Gesamtkosten des Gesundheitswesens ist es von Bedeutung, dass NMH die Dauer des Krankenhausaufenthalts reduzieren können, ohne die Qualität der Versorgung zu gefährden. Die Leitlinien des American College of Chest Physicians 2004 empfehlen den Einsatz von NMH bei Traumapatienten (Geerts et al. 2004). Im Rahmen des LMWH Expedited Anticoagulation Program (LEAP) ist es gelungen, die Zahl der stationären Therapietage zu reduzieren (Bridges et al. 2003).

### ***Prophylaxe bei Intensivpatienten und akut kranken internistischen Patienten***

Ca. 10-30% der internistischen und chirurgischen Patienten entwickeln innerhalb der ersten Woche der Intensivtherapie eine tiefe Venenthrombose. Die TVT-Rate bei Traumapatienten beträgt ca. 60% innerhalb der ersten 2 Wochen auf der Intensivstation. Bei neurochirurgischen Intensivpatienten liegt die Häufigkeit von TVT ohne Prophylaxe bei 22-35%. Intensivpatienten mit Rückenmarksverletzungen entwickeln zu 50-80% tiefe Venenthrombosen (Attia et al. 2001). Sowohl unerkannte als auch klinisch manifeste TVT können einen erheblichen Einfluss auf die Prognose schwerkranker internistischer Patienten haben und den Verlauf der Grunderkrankung erheblich komplizieren. Bei Patienten mit akutem Apoplex sind NMH gegenüber UFH offenbar überlegen (Davidson 2000). Alle Patienten sollten auf ihr Thromboembolierisiko hin untersucht werden. Beginn, Dosierung und Monitoring der Prophylaxe sind individuell anzupassen. Bei Patienten mit erhöhten Blutungsrisiken ist eine physikalische Prophylaxe für die Dauer der Gefährdung vorzuziehen; alle anderen Patienten sollten NMH oder UFH erhalten (Geerts et al. 2001).

### ***Hämodfiltration***

Die Filterstandzeit bei Hämodfiltration (z.B. kontinuierliche venovenöse Hämodfiltration mit hohem Durchsatz) hängt von der Thrombozytenzahl bei Therapiebeginn ab. Beim Einsatz von NMH sind Filterstandzeit und Sicherheit gleich wie bei UFH, die Kosten jedoch höher. Für Patienten mit Thrombozytose kann die Gabe dosisad-

justierter NMH vorteilhaft sein (Reeves et al. 1999; de Pont et al. 2000). NMH werden bei Hämodialyse und Hämofiltration seit längerem erfolgreich eingesetzt, doch sollten auch für diese Indikation weitere Studien durchgeführt werden (Sagedal and Hartmann 2004).

### *Akut kranke internistische Patienten*

Internistische Patienten stellen die Mehrzahl der stationär therapierten Population – mindestens 75% der tödlichen Lungenembolien betreffen diese Gruppe. Obwohl internistische Patienten ein hohes Thromboserisiko haben, werden klinischer Nutzen und Kosteneffektivität einer routinemäßigen Thromboembolieprophylaxe kontrovers diskutiert (Cohen 2002). In zahlreichen Studien haben sich NMH (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, Infektionskrankheiten, rheumatischen Erkrankungen, instabiler Angina pectoris und Vorhofflimmern als wirksam erwiesen. (Harenberg et al. 1990; Harenberg et al. 1993; Glick et al. 1996; Bijsterveld et al. 2002; Lamy et al. 2002; de Lissovoy and Subedi 2002; Kleber et al. 2003; Gardlund 1996; Samama et al. 1999; Fraisse et al. 2000; Turpie 2000; Lechler et al. 1996). Bei Herzinfarktpatienten werden orale Antikoagulantien, NMH oder UFH eingesetzt. Über die Auswirkungen einer Therapie mit Heparinen auf die VTE-Rate nach Herzinfarkt ist nichts bekannt (Geerts et al. 2001). Bei schwerkranken Intensivpatienten mit normaler Nierenfunktion kann der mit täglichen NMH-Einzeldosen erzielte anti-Xa-Spiegel gegenüber Patienten auf Allgemeinstationen erniedrigt sein (Priglinger et al. 2003). Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris wurde nach dem Absetzen von UFH oder NMH eine überschießende Aktivierung des Gerinnungssystems beobachtet. Mit einer längeren Ausschleichphase oder der Fortsetzung der Antikoagulation mit anderen Substanzen kann dieser Effekt vermieden werden (Bijsterveld et al. 2002). Eine pharmakoökonomische Analyse ergab, dass die Prophylaxe mit NMH zwar zunächst zu geringfügig erhöhten Therapiekosten führt, langfristig jedoch Einsparungen ermöglicht, weil zusätzliche Ausgaben für die Therapie von Thromboembolien und deren Folgen vermieden werden (De Lissovoy und Subedi 2002). Die Ergebnisse der PREVENT-Studie belegen die Wirksamkeit der Thromboseprophylaxe mit NMH (Dalteparin) anhand klinisch relevanter Endpunkte bei einem großen internistischen Kollektiv mit moderatem Thromboserisiko und identifizierbaren Risikofaktoren. Zielkriterien waren objektiv nachgewiesene proximale und/oder symptomatische TVE, Lungenembolien und plötzliche Todesfälle (Leizorovicz et al. 2004). Niedrigdosiertes UFH oder NMH senken die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse bei internistischen Patienten im Vergleich zu keiner Prophylaxe. Unter NMH treten jedoch weniger Blutungen auf (Geerts et al. 2001). Die Ergebnisse aktueller Studien zur Thromboembolieprophylaxe bei immobilisierten Patienten fasst Vaitkus (2004) in einem Übersichtsartikel zusammen.

Patienten mitgraduellen tumorchirurgischen Eingriffen in Bauch- und Beckenregion haben ein besonderes Risiko für interombomobilische Komplikationen. Etwa 40% der VTE treten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auf (Khusal et al., 2002). Besonders maligne Tumoren begünstigen die Entwicklung von tiefen Venen thrombosen. Dazu gehört unter anderem Altersmakromakromie. Zervixkarzinome- amitumorosen, Darmkarzinome, HNO-Tumoren und klinischlige Bronchialkarzinome (van Wersch et al., 1991; Maxwell et al., 2001; von Lemperleff et al., 2000; von Lem- pehoff et al., 1997; Gundert et al., 1995), Verschiedene Studien bei Patienten mit Tumorerkrankungen zeigen, dass NIH gleicher Wahrscheinlichkeit wie UFI und nur eine minimal stärke im Vergleich verhältniswerten müssen (Frikke et al., 1988; Emoxacan Study Group 1997; Boungianni et al., 2001). Das Blutungsrisiko ist bei dieser Patienten deutlich höher, z.B. gewichtsabhängig (Bergqvist et al., 1990; Bayakal et al., 2001), und es können folglich hohe Mortalität beobachtet (von Lemperleff et al., 2000; Kakkar AK et al., 2004). Die Zusätzlich angewandte intermittierende pneumatische Kompression (Maxwell et al., 2001) kann die Effektivität der Prophylaxe weiter verbessern (Maxwell et al., 2001).

#### **Prophylaxe in der Malignomchirurgie**

Thermobiosferisko. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass NIH die Wahrscheinlichkeit eines mit artetiven Infektionsen bei Komplikationen bei diesen Patienten senken kann (Ligetváryovics et al. 2004; Bergmann und Neuhart 1996; Flarenbreg et al. 1996).

Geriatrische Patienten

Spätzeit im hepatoporto-cholestaticischen Syndrom besteht ein hoher Risiko thromboembolischer Komplikationen, daher erhalten geplärrdete Patienten (Albumin > 20g/l und membranose Nephropathie) entweder NPH oder einem Vitamin-K-Analagonisten (Roxithromycin (Roxithromycin 1995), NMH Supprimieren die Bildung makroskopischer Thromben und die Fibri- mopeptid-A-Spiegel (Ryan et al. 1991). Die gleichzeitige Therapie mit Cumarinen verhindert diese Enzykel (Janssen et al. 1996). Auch ein kombinierter Plasminogen-aktivator wurde in dieser Indikation erfolgreich eingesetzt (Schenk et al. 2000).

## **Nephrotisches Syndrom und chronische Nierenversagen**

### ***Prophylaxe bei Krebspatienten***

Krebspatienten mit ausgedehnteren Thrombusen und ausgeprägteren Funktionsstörungen des Gerinnungssystems haben ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Auch zentralvenöse Katheter können eine Reihe von Komplikationen auslösen, darunter Thrombosen und Infektionen. NMH (Dalteparin) reduzieren die Rate von Thrombosen der oberen Extremitäten bei Patienten mit Portimplantation von 62% auf 6% (Montreal et al. 1996). Einige Autoren berichten über ähnliche Ergebnisse mit Warfarin (Mismetti et al. 2003), während UFH offenbar weniger wirksam sind (Klerk et al. 2003). In der Sekundärprophylaxe bei Krebspatienten mit akuten VTE sind NMH in der Regel besser wirksam und mit weniger Blutungen assoziiert als orale Antikoagulantien (Lee et al. 2003 ; Meyer et al. 2002). Die NMH-Therapie mag zwar die Entwicklung einer disseminierten intravasalen Gerinnung nicht verhindern (Chojnowski et al. 2002), reduziert jedoch die Rate an Rezidivthromboembolien, die bei Patienten mit Krebs, chronischen Herz-Kreislauferkrankungen und chronischen Atemwegserkrankungen eine wesentlich größere Rolle spielen (Douketis et al. 2000). Die prolongierte Prophylaxe mit Enoxaparin reduziert die Inzidenz phlebographisch nachgewiesener Thrombosen (Bergqvist et al. 2002), während für Dalteparin eine signifikante Reduktion proximaler und/oder symptomatischer Thromboembolien gezeigt wurde (Rasmussen MS 2003). NMH sind zudem mindestens gleich wirksam wie orale Antikoagulantien (Meyer et al. 2002; Levine 2003). Potentielle antineoplastische Effekte von NMH ((v.a. Dalteparin)) erhöhen ihre Attraktivität für den Einsatz bei Tumorpatienten (Bergqvist 2002 ; Kakkar 2003; Lee 2003; Kakkar 2004; Altinbas M et al. 2004). Pathogenese und Epidemiologie venöser Thromboembolien bei Krebspatienten und die verfügbaren Optionen der Prophylaxe und Therapie erörtern Petralia und Kakkar (2004) in einem Übersichtsartikel.

### ***Prophylaxe in der Gynäkologie und Geburtshilfe***

#### ***Inzidenz und Risiko***

VTE sind wichtige Ursachen von Mortalität und Morbidität in der Schwangerschaft sowie bei geburtshilflichen und gynäkologischen Operationen. Das Gesamtrisiko venöser Thromboembolien in der gynäkologischen Chirurgie liegt bei 7 bis 45%. Die Rate an tödlichen Lungenembolien beträgt fast 1% (Gates et al. 2002; Oates-Whitehead et al. 2003). Bei schwangeren Patientinnen ist VTE-Risiko höher als bei nichtschwangeren (Laurent et al. 2002). Zu den Risikofaktoren zählen Schnittentbindung, VTE in der Eigen- oder Familienanamnese, sowie erbliche und erworbene Thrombophilien (Gates et al. 2002; Heilmann et al. 2000; Greer 2003). VTE kön-

Die Wirksamkeit von NMI in der Prophylaxe von Klappektromboseen ist nicht gesichert (Rowan et al. 2001). Im Gegensatz zum American College of Obstetricians and Gynecologists (Malakistaia et al. 2003).

### *Klinische Herzkappen*

Die Inzidenz von Blutungsstomatikationen korrelieren häufig mit der NMI-Dosis. Bei geringeren Dosierungen besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko (Ellison et al. 2000; Borsig et al. 1992; Barstad et al. 1988). NMI durchsetzt Spinal- und Epiduralkatheter nur unter besonderer Überwachung eingescotzt werden (American College of Obstetricians and Gynecologists 2002).

### *Blutungsrisiko und Dosierungsschemata*

Die erhöhte re nale Gesamtleerage in der Schwangerschaft kann die Pharmakokinetik von NMI beeinflussen (Caselle et al. 1999; Jacobsen et al. 2003).

### *Pharmakokinetik in der Schwangerschaft*

Verschiedene NMI (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) haben sich in Studien bei Schwangeren als wirksam erwiesen (Nelson-Piercy et al. 1997; Gibson et al. 1998; Pettilä et al. 1999; Blomback et al. 1998; Malakistaia et al. 2003).

### *Schwangerschaft, späte Schwangerschaft*

NMH werden zur Prophylaxe tiefer Venenthromboseen in der Schwangerschaft, zur Prävention von Spontanaborten und zur Sennung des Frühgeburtstrisos bei Schwangeren mit Antiphospholipid syndrom eingesetzt (Malakistaia et al. 2003). Zudem können sie zur peripheriven Prophylaxe bei Schminicantindung einbezogen. Verschiedene NMI (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) haben sich in Studien bei Schwangeren als wirksam erwiesen (Nelson-Piercy et al. 1997; Gibson et al. 1998; Pettilä et al. 1999; Blomback et al. 1998; Malakistaia et al. 2003).

### *Indikation*

nen intraluminale Retardierungen, Spontanaborten, fröh autogene schwere Prädiktionskriterien für Thromboembolieprophylaxe in der Schwangerschaft bei der Arbeit von Greer (2004).

Bisher liegen jedoch noch nicht genügend Daten vor, um definitive Impfleitlinien zur Vorgehensweise in Schwanengeschenk und Herbstalpenteide auszusprechen (Gates et al. 2002; Haag et al. 2001). Die verfügbaren Daten legen nahe, dass UHF, NMH und Warfarin in der TBT-Prophylaxe gleich wirksam sind (jedoch Osteoporosisko bei UHF, embryotoxische Wirkung von Cumarinen, Es liegt ein

Wasseraktionsbericht NMR, Acetylcholinesterase

Zur Prophylaxe bei Patientinnen mit Antiphospholipidsyndrom besteht ein breiter Konzensus: hier sollte NNT plus Aketylastatherapie zum Einsatz kommen (Gebhardt und Hall 2003; Jilgowski et al. 2003; Triolo et al. 2003).

արևածագային պատճեններ

Zwar haben die Mehrzahl der Schwangeren mit Thrombophilien komplettionslose Verläufe, doch sind Thrombophilien bei Patientinnen mit Spontanabortionen, schwerer Frühemiszelzunder Punktamplise, Placentaläsionen und schwerer Wahltumstardation des Fetus überrepräsentiert (Bremmer and Kupferman 2003). Randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Heparin und anderen Antikoagulantien bei Schwangeren mit erblichen Thrombophilien liegen nicht vor (Gebara und Hall 2003; Walker et al. 2003).

## Kontroverse Eribliche Thromboophilitie

Präzisionsmessen mit rezipidivierenden Spontanaborten mit Bakteri-V-leiden-Mutanten können von einer Prophylaxe mit NMT profitieren (Younis et al. 2000).

Sponi and O'Rourke

Use of porous

Glycinecolegists (2002) empfiehlt das Amerikanum College of Chelst Physicists (Bates et al., Chelst 2004; 126: 6275-6415) den Einsatz von NMR bei Schwangeren mit kumstlichen Herzkloppen.

keine Daten vor, die einen Effekt von Warfarin, Heparin oder Acetylsalicylsäure auf die Lungenembolierate eindeutig belegen (Oates- Whitehead et al. 2003). Die meisten Erfahrungen bestehen mit Dalteparin und Enoxaparin, daher sollten diese Substanzen bevorzugt eingesetzt werden (Laurent et al. 2002; Greer 2002).

### ***Künstliche Herzklappen***

Die optimale Vorgehensweise bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen ist noch nicht definiert. Orale Antikoagulantien, NMH, subkutan bzw. kontinuierlich intravenös verabreichtes hochdosiertes UFII haben jeweils Vor- und Nachteile (Mashesh et al. 2002). Orale Antikoagulantien sind plazentagängig und embryotoxisch (Bates 2002). Zu NMH liegen wenig Daten vor und es sind Fälle mit Therapiever sagen beschrieben (Leyh et al. 2003). Berichte über teratogene Effekte und Therapiever sagen von Enoxaparin wurden von Experten scharf kritisiert (Ginsberg et al. 2003).

### ***Anti-Xa Aktivität und antikoagulatorische Effekte von NMH in der Schwangerschaft***

NMHs unterscheiden sich in ihren Wirkung auf Gerinnungsparameter, dies hat jedoch nicht in jedem Fall Auswirkungen auf den klinischen Einsatz der Substanzen (Ellison et al. 2001). Auch bei Schwangeren wurden Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet, insgesamt ist die anti-Xa-Aktivität reduziert (Sephton et al. 2003).

### **Prophylaxe in der Neurologie und Neurochirurgie**

#### ***Neurochirurgische Patienten***

VTE sind häufige Komplikationen nach intrakraniellen Tumoroperationen. In verschiedenen Studien zum Einsatz von NMH bei elektiven neurochirurgischen Eingriffen traten keine heparinassoziierten schweren Blutungssereignisse auf (Iorio and Agnelli 2000; Walsh and Kakkar 2001). Eine Studie wurde jedoch aufgrund einer erhöhten Inzidenz unerwünschter Ereignisse (u.a. intrakranielle Blutungen) abgebrochen (Dickinson et al. 1998). Die Kombination der medikamentösen Prophylaxe mit physikalischen Maßnahmen (intermittierende pneumatische Kompression) kann die VTE-Rate reduzieren (Goldhaber et al. 2002; Macdonald et al. 2003; Agnelli et al. 1998; Nurmohamed et al. 1996). Bei traumatischer Hirnblutung oder Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas sollte die Gabe von NMH in der frühen postoperativen Phase in der Regel vermieden werden (Siironen et al. 2003; Nor-

wood et al. 2002). Pilotstudien zeigen, dass besonders gefährdete Patienten mit der präoperativen Untersuchung von Gerinnungsparametern wie lösliche Fibrinpolymere (SFP) or D-Dimere identifiziert werden können (Sonaglia et al. 1999; Vukovich et al. 1997). Patienten mit Bandscheibenoperationen können von einer Thromboseprophylaxe mit NMH profitieren (Voth et al. 1992).

### ***Apoplex***

Studien zur NMH-Prophylaxe bei akutem Apoplex haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. NMH sind offenbar besser wirksam als Acetylsalicylsäure, möglicherweise ist jedoch das Risiko intrakranieller Blutungen erhöht (Sandset et al. 1990; Berge et al. 2000; Bath et al. 2001). In anderen Studien hingegen gelang eine erfolgreiche Thromboseprophylaxe ohne Erhöhung der Blutungsrate (Prins et al. 1989; Hillbom et al. 2002). Bei Patienten mit akutem Apoplex wird eine Prophylaxe mit NMH oder niedrigdosiertem UFH empfohlen. Bei hämorrhagischem Insult ist die Situation jedoch weniger eindeutig, hier ist eine rein physikalische Prophylaxe möglicherweise vorzuziehen (Geerts et al. 2001). Die Prophylaxe und Therapie von Thromboembolien bei Patienten mit Apoplex und zerebralen Venen- oder Sinusthrombosen wird von Busch und Masuhr (2004) in einem Übersichtsartikel diskutiert.

### **Prophylaxe bei pädiatrischen Patienten**

Thrombosen sind bei Kindern zwar deutlich seltener als bei Erwachsenen, doch ist die Morbidität und Mortalität durch Thromboembolien nicht zu vernachlässigen. Genetische wie erworbene Faktoren begünstigen die Entwicklung von Thrombosen bei Kindern (Hoppe und Matsunaga 2002). Periphere Venenkatheter können bei pädiatrischen Patienten eine Quelle von Komplikationen sein. Heparin kann solche Katheter offen halten, wenn auch die Wirkung auf ihre Standzeit in verschiedenen Studien variiert. Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse zum Einsatz von Heparinen bei Neugeborenen können hier keine klinischen Empfehlungen gegeben werden (Shah et al. 2002). Auch NMH werden zur Prophylaxe eingesetzt und haben sich als wirksam und sicher erwiesen (Dix et al. 2000; Streif et al. 2003; Massicotte et al. 2003). Die Datengrundlage für Empfehlungen ist jedoch unzureichend, so dass keine allgemeingültigen Regeln formuliert werden können.

### **Prophylaxe bei Langstreckenflügen**

Reisethrombosen, auch als "Economy Class Syndrom" bezeichnet, sind eine mögliche Komplikation vor allem bei Langstreckenflügen. Bei Hochrisikogruppen liegt

## **Urhölzungsräume im ober örtl. romaneschen Kulturlandschaft**

### *Beginn und Dauer der Prophylaxe*

Die Prophylaxe mit NMH in fixer Dosierung kann auch postoperativ begonnen werden (Turpie 1990; Turpie 1991). Die postoperative Gabe von NMH (Dalteparin, Enoxaparin) hat sich bei elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz als wirksam erwiesen (Hull et al. 2000; Colwell et al. 1995; Leclerc et al. 1996). NMH (Enoxaparin) sind in der Thromboseprophylaxe bei Hüftgelenkersatz gleich wirksam und sicher wie unfraktioniertes Heparin (Colwell and Spiro 1995). Die Prophylaxe mit NMH (Dalteparin) ist bei präoperativem Beginn wirksamer als die Gabe von Warfarin. Allerdings besteht bei frühem Prophylaxestart ein erhöhter postoperativer Transfusionsbedarf und eine erhöhte Inzidenz von Blutungen im Wundgebiet (Francis et al. 1997). Ein modifiziertes Regime mit postoperativem Beginn der Prophylaxe in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur Operation erbrachte ohne erhöhte Blutungsraten eine substantielle Reduktion des Risikos für alle Venenthrombosen wie für proximale TVT (Hull et al. 2000).

### *Nebenwirkungen und Dosierung*

NMH verursachten in manchen Studien Blutungen in ähnlichem oder geringerem Umfang wie bei UFH (Levine et al. 1991; Warwick et al. 1995). Die Blutungsraten hängen von der Dosierung ab (Spiro et al. 1994). Bei Spinalanästhesie wird eine Dosisreduktion empfohlen (Planes et al. 1991).

### *Kosteneffektivität*

Im Vergleich zu UFH und Warfarin können NMH (Enoxaparin) kosteneffektiv sein und die Dauer des stationären Aufenthalts reduzieren (O'Brien et al. 1994; Drummond et al. 1994; Menzin et al. 1994).

### *Prolongierte Prophylaxe*

Das Risiko spät auftretender TVT besteht für mindestens bis 35 Tage nach dem Eingriff (Planes et al. 1996). In mehreren Studien konnte der Nutzen und die Sicherheit einer prolongierten Prophylaxe mit NMH (Dalteparin, Enoxaparin) von 9 Tagen bis zu einem Monat belegt werden (Bergqvist et al. 1996; Nilsson et al. 1997; Leclerc et al. 1998; Hull et al. 2000 (Arnesen et al. 2003; Andersen 1997; Lassen et al. 1998; Dahl et al. 1997; Hull et al. 2000). Auch die Kosteneffektivität der prolongierten Prophylaxe mit NMH (Enoxaparin) nach elektivem Hüftgelenkersatz konnte gezeigt werden (Detournay et al. 1998; Friedman und Dunsworth 2000), während dies für die Kniegelenkendoprothetik nicht der Fall ist (Comp et

al. 2001). Interessant ist die weitere Untersuchung lipolytischer Effekte von NMH (Dalteparin) (Myrmel et al. 1992).

#### *Vergleiche von NMH untereinander, mit direkten Thrombininhibitoren und synthetischen Faktor XA-Inhibitoren*

In den letzten Jahren wurde Enoxaparin bei Hüft- und Kniegelenkersatz mit Fondaparinux (ein synthetisches Pentasaccharid), dem direkten Thrombininhibitor Ximelagatran und Tinzaparin verglichen (Planes 2000; Turpie et al. 2001; Heit et al. 2001). Tinzaparin und Ximelagatran erwiesen sich in diesen Studien als gleich wirksam wie Enoxaparin; andere Arbeitsgruppen konnten den Effekt von Ximelagatran jedoch nicht reproduzieren (Eriksson et al. 2003). Fondaparinux war in mehreren Studien mindestens gleich wirksam wie NMH (Bauer et al. 2001; Turpie 2001; Lassen et al. 2002; Turpie et al. 2002). In einer Metaanalyse wurde auf die Überlegenheit von Fondaparinux vs. Enoxaparin geschlossen (Turpie et al. 2002; Turpie et al. 2002). Ein direkter Vergleich dreier NMH (Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin) ergab gleiche prophylaktische Wirksamkeit (Janni et al. 2001). Ximelagatran und die subkutan verabreichte Form des Wirkstoffs (Melagatran) waren in Vergleichsstudien ähnlich wirksam wie Dalteparin (Eriksson et al. 2002; Eriksson et al. 2002). In der First-Line-Prophylaxe ist Dalteparin wesentlich kosteneffektiver als Enoxaparin (Krotenberg et al. 2001). Auch andere NMH (Ardeparin, Certoparin, Nadroparin, Tinzaparin, Bemiparin, Reviparin) wurden in der Prophylaxe bei Hüft- und Kniegelenkersatz geprüft, meist im Vergleich zu Enoxaparin (Levine et al. 1996; Heit et al. 1997; Planes 1993; Hamulyak et al. 1995; Planes et al. 1999; Adolf et al. 1999; Blanchard et al. 1999; Kakkar et al. 2000; Heit et al. 2000; Samama et al. 2002; Navarro-Quilis et al. 2003; Wang et al. 2004; Planes et al. 1998; Wirth et al. 2001). Einige der Präparate wurden als NMH der zweiten Generation bezeichnet. Da inhärente Unterschiede der verschiedenen NMH-Präparate die Übertragung von Studienergebnisse von einer Substanz auf die andere verbieten, sind weitere Studien abzuwarten, bevor Empfehlungen zum Einsatz dieser neueren NMHs formuliert werden können (Deitelzweig et al. 2003).

#### *Ambulante Chirurgie*

Bei Patienten mit ambulanten arthroskopischen Operationen des Kniegelenks hat sich die perioperative und postoperative Prophylaxe mit NMH (Dalteparin) als wirksam und sicher erwiesen (Michot et al. 2002). In Untersuchungen ambulanter Hernienoperationen zeigte sich die Prophylaxe mit Dalteparin als wirkungsvoll (Holzheimer 2004).

## *Kontroversen*

Nach wie vor werden einige Faktoren, die einen relevanten Effekt auf die Wirksamkeit der Thromboseprophylaxe haben können, kontrovers diskutiert. Der Prophylaxebeginn wird in Europa und den USA verschieden gehandhabt und es noch nicht entschieden, welcher Zeitpunkt der beste ist. Einige Daten sprechen dafür, dass der Beginn 6 Stunden nach der Operation einen ausreichenden Schutz ermöglicht, ohne dass es zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos käme (Kher 2001; Dahl und Bergqvist 2002; Strelbel et al. 2002; Hull et al. 2001; Hull et al. 1999; Raskob und Hirsh 2003). Die optimale Dauer der Prophylaxe wurde in mehreren Studien zum Hüftgelenkersatz untersucht. Entsprechende Untersuchungen zur Kniegelenkendoprothetik liegen nicht vor. Nebenwirkungen und Kosten sind für manche Autoren noch immer bedenkenswert, während andere, darunter die 7. ACCP-Konsensuskonferenz sich klar für eine prolongierte Prophylaxe aussprechen (Greer et al. 2004 Whang and Lieberman 2002; Friedman 2003; Hull et al. 2001). NMH werden im Vergleich zu Warfarin oder keiner prophylaktischen Intervention bei Kniegelenkersatz als Mittel der Wahl zur Prophylaxe von Thromboembolien empfohlen (Nerurkar et al. 2002). Allerdings weisen die meisten Studien zu Heparinen methodische Schwächen auf. So schützen UFH und NMH erwiesenermaßen gegen TVT der unteren Extremitäten. Die Wirksamkeit bei der Prävention von Lungenembolien und der Gesamtbenefit sind jedoch nicht ausreichend belegt, um eine Unterscheidung der einzelnen Heparine vornehmen zu können (Handoll et al. 2002; Anderson et al. 1993). Wegen der geringen Inzidenz der Lungenembolie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen vier verschiedenen Prophylaxeoptionen nachgewiesen werden (Acetylsalicylsäure, Warfarin, NMH und pneumatische Kompression) (Westrich et al. 2000). Hinsichtlich der Häufigkeit proximaler TVT sind LMWH signifikant wirksamer als Warfarin – doch gilt dies nicht für die Gesamtheit der TVT (Brookenthal et al. 2001). Noch ein Jahr zuvor wurde Warfarin hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit als das beste Prophylaktikum eingestuft (Freedman et al. 2000). Auch eine frühere Meta-Analyse kam jedoch zu dem Schluss, dass NMH signifikant besser wirksam sind als UFH und Warfarin (Palmer et al. 1997). Dies veranlasste andere Autoren zu der Vermutung, die absolute Reduktion symptomatischer TVT bei prolongierter Prophylaxe sei in einigen Studien und Metaanalysen eventuell überschätzt worden (O'Donnell et al. 2003). Es ist nicht geklärt, in welchem Umfang die Erfahrung der Radiologen mit phlebographischen Untersuchungen die Ergebnisse dieser Studien beeinflusst haben (Kalogiki et al. 1998). Die NMH-Prophylaxe kann von Körpergewicht und Nierenfunktion beeinflusst werden. Gewichtsadaptierte Dosierungen werden für einige, jedoch nicht für alle NMH empfohlen (Barrett et al. 2001). Die Entscheidung zum Einsatz von Warfarin oder NMH erfordert eine genaue Abwägung, die von den Ge-

gebenheiten des jeweiligen Gesundheitssystems abhängt. Die für die Kosteneffektivität wichtigsten Parameter sind Medikamentenpreise, Kosten für das INR-Monitoring und der Aufwand für die Versorgung schwerer Blutungen (Hull et al. 1997).

Die Prophylaxe mit NMH beeinflusst auch die Auswahl der Anästhesiemethode. Berichte über lokale Blutungen bei spinaler bzw. epiduraler Anästhesie unter NMH führten dazu, dass Anästhesisten die Regionalanästhesie nicht unbedingt mit einer NMH-Prophylaxe kombinieren wollten (Gallus 1999). Insgesamt 48% der orthopädischen Chirurgen berichten über den Abbruch einer NMH-Prophylaxe wegen Blutungskomplikationen: 88% beobachteten Hämatome an der Einstichstelle und 53% verzeichneten Fälle mit verstärkten Blutungen oder Hämatomen im Wundgebiet (McNally et al. 1997). Allerdings ist keine genauere Definition der postoperativen Blutung verfügbar, die eine Quantifizierung ermöglicht. Verschiedentlich werden klinische Studien mit vaskulären Zielkriterien und standardisierte Vorgaben für pharmakoökonomische Analysen gefordert (Dahl und Bergqvist 2002). In den meisten Studien war das Monitoring bei Gabe von UFH inadäquat, was zu verminderter Wirksamkeit geführt haben könnte (Raschke et al. 2003).

Die verfügbaren NMHs haben viele strukturelle, pharmakologische und klinische Gemeinsamkeiten. Gegenüber UFH bieten sie erhöhte Bioverfügbarkeit, verlängerte Halbwertszeit, zuverlässigere Pharmakodynamik, verbesserte Sicherheit und zumindest gleichwertige, wenn nicht bessere Wirksamkeit. Ob verschiedene NMHs therapeutisch gleichwertig sind, lässt sich aus den vorliegenden Studien nicht ableiten, da unterschiedliche Diagnosemethoden, Dosierungsschemata, Dosisäquivalente und Zielkriterien verwendet wurden (McCart and Kayser 2002). Auch die Beurteilung klinischer Studien in Metaanalysen ist problematisch und es wird empfohlen, die methodischen Aspekte im Einzelfall 1 zu betrachten (Juni et al. 1999).

Obwohl ihre Wirksamkeit zweifelsfrei belegt ist, wird die Thromboseprophylaxe auch heute vielfach vernachlässigt. Dies wurde auch von Rechtsanwälten bemerkt, die potentielle Klienten in Online-Anzeigen über die Möglichkeit der Thromboseprophylaxe und das Economy-Class-Syndrom informieren. „Sollten Sie selbst oder eines Ihrer Familienmitglied zu Schaden gekommen sein, benachrichtigen Sie Ihren Anwalt noch heute. Füllen Sie einfach den Online-Fragebogen von InjuryBoards.com aus und lassen Sie Ihre Rechtsansprüche kostenlos von einem unserer Anwälte klären.“ (Injuryboard.com 2004). Dass die Thromboseprophylaxe oder ihre Unterlassung erhebliche rechtliche Konsequenzen haben kann, ist allgemein bekannt (McIntyre 2001).

- Aadol J, Fritschke HM, Haas S, Heming F, Feuerbach T, Kastl S, Koppenhagen K, Michaelis HC, Rhamanazadeh R, Summa W, Wagner W, Weber U, Wolf H. Comparison of 3,000 vs 5,000 IU deep vein thrombosis after total hip replacement. German Thrombosis Study Group. Int Angiol 1999 Jun;18(2):122-6.

Agabiti G, Pivacella B, Bauderstein P, Severti P, Pini M, DiAngelis A, Beltrametti C, Dianatian M, Andrioli GC, Pugliese R, Ozkan M, Toto A, Brambilla G. Endoxaparin plus compression stockings vs elastic compression stockings for prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. N Engl J Med 1998 Jul 9;339(2):80-5.

Allimba M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Toto A, Brambilla G. Endoxaparin plus compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism. Clinical trial of combination stockings for prevention of weight-bearing thrombosis. Acta Neurol Scand 1996;143:126-7.

Ambergi SV, Leces TA, Elasitie G. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD001484.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: safety of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing obstetric surgery. Am J Obstet Gynecol 1993 Dec 1;111(4):845-6.

Andresen BS. Postoperative thromboprophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty. Injury 1997 Sep-Oct;27(9-10):1219-27.

Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, Roberts R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. Am J Intern Med 1993 May 28;139(5):1105-12.

Armenian H, Dahl OE, Aspelin T, Schjerfve I, Kirurulf P, Lyberg T. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin sodium. Neuropediatrics. 2002 Mar;33(3 Suppl):S73-80.

Atiles J, Ray JG, Cook DJ, Douketis JD, Phillips A, Penicka WH, Hirsh J, Ginsberg WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. Arch Intern Med 2001 May 28;161(10):1268-79.

Barnett JS, Gibbonsy E, Hill RD, Plante A, Penicka WH, Hirsh J, Ginsberg WH. Deep vein thrombosis and its prevention in patients receiving intravenous low-molecular-weight heparin in elderly patients with a history of deep vein thrombosis. J Clin Phlebology 2001 Oct;39(10):431-4.

Barroso J, Grull Y, Rossell P, Favard L, Dabo B, Andreu J, Delbouesse B, Leroy J. Comparative double-blind study of two doses of regimens of low-molecular-weight heparin in elderly patients with a history of deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1990;63(4):371-5.

Batchelor WB, Mahajan KW, Berger PB, Deitcher E, Alter S, Hasselblad V, Fry ET, Trischitta PS, Ross AJ, Blimby CA, Zilberman JP. ATTAS Trial Investigators. A randomized placebo-controlled trial of enoxaparin after high-risk coronary stenting: the ATTAS trial. J Am Coll Cardiol 2001 Nov 15;38(6):1608-13.

Baith PM, Lidenstrom E, Boyesen G, De Deyn P, Fris P, Leyv D, Martina R, Olsson J, Oncilli D, Orregozo J, Rimgressen B, van der Sande J, Turpie AG, Timazariou in acute ischaemic stroke (TIAST): a randomised aspirin-controlled trial. Lancet 2001 Sep 1;358(9283):702-10.

Basics SM, Greer LA, Hirsh J, Ginsberg JS. Conference on antithrombotic agents during pregnancy. Summary: the Second ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):627S-64S.

Beales SM, Greer LA, Hirsh J, Ginsberg JS. Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy during pregnancy. J Thromb Haemostasis 2002 Nov 1;10(82-3):97-106.

Litteratur

- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med.* 2001 Nov 1;345(18):1305-10
- Baykal C, Al A, Demirtas E, Ayhan A. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001; 22(2):127-30
- Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet.* 2000 Apr 8;355(9211):1205-10
- Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost.* 1996 Oct;76(4):529-34
- Bergqvist D, Matzsch T, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallbook T, Horn A, Lindhagen A, Ljungner H, Ljungstrom KG, et al. Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. *Br J Surg.* 1988 Sep;75(9):888-91
- Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallbook T, Horn A, Lindhagen A, Ljungner H, Ljungstrom KG, Matzsch T, et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. *Semin Thromb Hemost.* 1990 Oct;16 Suppl:19-24
- Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallbook T, Horn A, Lindhagen A, Ljungner H, Ljungstrom KG, Matzsch T, et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. *Semin Thromb Hemost.* 1990 Oct;16 Suppl:19-24
- Bergqvist D, Lowe GD, Berstad A, Haas S, Hirsh J, Lassen MR, Samama M, Verhaeghe R. Prevention of venous thromboembolism after surgery: a review of enoxaparin. *Br J Surg.* 1992 Jun;79(6):495-8
- Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M, Horn A, Kelty E, Kvitting P, Lindhagen A, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg.* 1995 Apr;82(4):496-501
- Bergqvist D, Flordal PA, Friberg B, Frisell J, Hedberg M, Ljungstrom KG, Matzsch T, Torngren S. Thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial. *Vasa.* 1996;25(2):156-60
- Bergqvist D, Lindgren B, Matzsch T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg.* 1996 Nov;83(11):1548-52
- Bergqvist D. Prolonged prophylaxis against postoperative venous thromboembolism. *Haemostasis.* 1996 Oct;26 Suppl 4:379-87.
- Bergqvist D, Benoni G, Björnell O, Fredin H, Hedlund U, Nicolas S, Nilsson P, Nylander G. Low-molecular-weight heparin (exoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med.* 1996 Sep 5;335(10):696-700
- Bergqvist D. Venous thromboembolism in cancer patients: expanding horizons. *Semin Thromb Hemost.* 2002 Aug;28 Suppl 3:19-23
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002 Mar 28;346(13):975-80

- Bhatt DL, Lee BI, Casterella PJ, Pulsipher M, Rogers M, Cohen M, Corrigan VE, Ryan TJ Jr, Breall JA, Moses JW, Eaton GM, Sklar MA, Lineoff AM; Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin Study. Safety of concomitant therapy with eptifibatide and enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan 1;41(1):20-5
- Bick RL, Haas S. Thromboprophylaxis and thrombosis in medical, surgical, trauma, and obstetric/gynecologic patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003 Feb; 17(1):217-58
- Bick RL, Kaplan BL. Thromboprophylaxis in surgical patients. *Eur J Med Res* 2004;9:104-111
- Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, Tijssen JG, Buller HR, Levi M, Peters RJ. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Mar 6;39(5):811-7
- Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, Didier D, Schneider PA. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br.* 1999 Jul;81(4):654-9
- Blomback M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Jun;9(4):343-50
- Boncinelli S, Marsili M, Lorenzi P, Fabbri LP, Pittino S, Filoni M, Bressan F, Sarti E, Cinotti S, Morfini M. Haemostatic molecular markers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for prostate cancer and submitted to prophylaxis with unfractionated or low molecular weight heparin. *Minerva Anestesiol.* 2001 Oct;67(10):693-703
- Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynaecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988;67(2):99-103
- Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynaecological surgery. II: Reduced dose of low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992 Aug;71(6):471-5
- Bounameaux H, Huber O, Khabiri E, Schneider PA, Didier D, Rohner A. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arch Surg.* 1993 Mar;128(3):326-8
- Boneu B.Low molecular weight heparins: are they superior to unfractionated heparins to prevent and to treat deep vein thrombosis? *Thromb Res.* 2000 Oct 15;100(2):V113-20
- Bradbury AW, Chan YC, Darzi A, Stansby G. Thromboembolism prophylaxis during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 1997 Jul;84(7):962-4
- Breddin HK. Prophylaxis and treatment of deep-vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26 Suppl 1:47-52
- Brenner B, Kupfermine MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Jun;17(3):427-39
- Bridges GG, Lee MD, Jenkins JK, Stephens MA, Croce MA, Fabian TC. Expedited discharge in trauma patients requiring anticoagulation for deep venous thrombosis prophylaxis: the LEAP Program. *J Trauma.* 2003 Feb;54(2):232-5
- Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, Fitzgerald RH, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2001 Apr;16(3):293-300
- Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, Wallace EM, Burrows EA. A randomised double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thrombotic events after caesarean section: a pilot study. *BJOG.* 2001 Aug;108(8):835-9

- Busch M, Meusath F. Thromboprophylaxis and anti-thrombotic therapy in patients with ischaemic stroke and cerebral venous sinus thrombosis. *Eur J Med Res* 2004;9(4):199.
- Caselle H, Lajer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Nov;178(5 Pt 1):1113-7.
- Cesaroni MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Mandella L, De S, Geronikos G, Leonax A, Myers KA, Molia AL, Poppo E, Wimberd AL. Venous thromboses from air travel: the LONIPLIT study—comparison of dalteparin with aspirin vs low-molecular-weight heparin during induction activation of the coagulation system in patients with acute heparin during induction chemotherapy-report of a prospective randomized study. *Czajański K, Trzciński J, Warzyński E, Robak T. The influence of low molecular weight leukemia during induction chemotherapy-report of a prospective randomized study. *Cohen AT. Discourries in thrombosis care for medical patients. Semin Thromb Hemost 2002 Aug;28 Suppl 3:13-7.**
- Collwell CW Jr, Spiro TJ, Troxbridge AA, Stipekans JW, Gardiner GA Jr, Rieter MA. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after hip arthroplasty. *Clin Orthop 1995 Dec;(319):215-22.*
- Comp PC, Spiro TJ, Freedman RJ, Whitsitt TL, Johnson GL, Gardiner GA Jr, Landen GC, Zovar M; Enoxaparin Clinical Trial Group. Enoxaparin therapy to prevent vein thrombosis after hip arthroplasty. *Clin Orthop 1995 Dec;(319):215-22.*
- Colwell CW Jr, Spiro TJ. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty. *Clin Orthop 1995 Dec;(319):215-22.*
- Cohen AT, Discourries in thrombosis care for medical patients. *Semin Thromb Hemost 2002 Aug;28 Suppl 3:13-7.*
- Clague GH, Reichart JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Nurs Intervent 2002 Dec;4:30(1):19A-50.*
- Collwell CW Jr, Spiro TJ, Troxbridge AA, Stipekans JW, Gardiner GA Jr, Rieter MA. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Enoxaparin Clinical Trial Group. Clin Orthop 1995 Dec;(319):215-22.*
- Cohen AT, Discourries in thrombosis care for medical patients. *Semin Thromb Hemost 2002 Aug;28 Suppl 3:13-7.*
- Cohen AT, Discourries in thrombosis care for medical patients. *Semin Thromb Hemost 2002 Aug;28 Suppl 3:13-7.*
- Cohen AT, Discourries in thrombosis care for medical patients. *Semin Thromb Hemost 2002 Aug;28 Suppl 3:13-7.*
- Coyle LM, Lymnphoma. 2002 May;3(3):102-18.
- Chousset R, Montravers G, Collot JP, Vicaut E, Antki A, Gallais V, Drobinski G, Soltová L, Choueiri K, Montravers G, Collot JP, Vicaut E, Antki A, Gallais V, Drobinski G, Soltová L, Cohen AT, Discourries in thrombosis care for medical patients. *Semin Thromb Hemost 2002 Aug;28 Suppl 3:13-7.*
- Clague GH, Reichart JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Nurs Intervent 2002 Dec;4:30(1):19A-50.*
- Collwell CW Jr, Spiro TJ, Troxbridge AA, Stipekans JW, Gardiner GA Jr, Rieter MA. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after hip arthroplasty. *Clin Orthop 1995 Dec;(319):215-22.*
- Comp PC, Spiro TJ, Freedman RJ, Whitsitt TL, Johnson GL, Gardiner GA Jr, Landen GC, Zovar M; Enoxaparin Clinical Trial Group. Enoxaparin therapy to prevent vein thrombosis after hip arthroplasty. *Clin Orthop 1995 Dec;(319):215-22.*
- Cupini JL. Proplylaxi against thromboembolism in patients with traumatic brain injury: a survey of UK practice. *Anesthesiology* 2001 Aug;56(8):780-85.
- Dahl OE, Amderasen G, Aspelum T, Müller C, Althuisen P, Nyhus S, Abdellatif M, Solhaug JH, Amdeasen H, Brodengen H, Haemostasis, 2000;30 Suppl 2:77-81
- Dahl OE, Bergqvist D. Current controversies in deep vein thromboprophylaxis after orthopedic surgery. *Curr Opin Plast Surg 2002 Sep;8(5):39-47.*
- Davidsen BL, Risk assessment and prophylaxis of various thromboembolicism in acutely ill patients. *Critically ill patients. Haemostasis, 2000;30 Suppl 2:77-81*
- Deitelzweig SB, Vamscoy GL, Niccolai CS, Rubin TL. Venous thromboembolism prevention with LMWHs in medical and orthopedic surgery patients. *Ann Pharmacother 2003 Mar;37(3):402-11.*
- de Liessoy G, Subedi P. Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients: a US perspective. *Am J Manag Care 2002 Dec;8(12):1082-8.*



- Eriksson BL, Bergqvist D, Kallebo P, Dahl OI, Lindström S, Bylock A, Friberg L, Eriksson UG, Wettin L, Gustafsson D, MettHRO III Study Group. Thrombin inhibition in orthopaedic surgery. XI-mechagatran and metagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Ergonomics*. 2002 Nov; 45(14):1441-7.
- Friktion L., Ögren M.; METTHERO III Study Group;. Direct thrombin inhibitor for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METTHERO II randomised trial. *Lancet*, 2002 Nov; 360(9344):1441-7.
- Eriksson BL, Agrenius G, Cohen AT, Dahl OE, Mojtche P, Rosencrater N, Eskilsson C, Nylander L, Eskander MB, Limb D, Stone MI, Furukawa A, Shandlow D, Stead D, Cullerton G, Segevitz L, (2) 288-96
- Eskander MB, Limb D, Stone MI, Furukawa A, Shandlow D, Stead D, Cullerton G, Segevitz L, (1) 1058-63
- Fantokos J, Tsilimigras K, Kucher N, Rosen AB, Hieberling NJD, Goldhaber SZ. Comparison of efficacy, safety, and cost of low-molecular-weight heparin with continuous infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthesis implantation. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15; 93(2):247-50.
- Farkas JC, Chappuis C, Combe S, Silisigen NL, Lazarzella G, Lautman C, Cormier JL. A randomised study comparing warfarin for venous thromboembolic disease. *Eur J Med Res* 2004;9:146-149
- Ferrari E, Molgaard G. Travel as risk factor for venous thromboembolic disease. *Eur J Med* 2003 May; 48(5):527-30.
- Ferreira L, Dos L, Tomos P, Nicollau I, Permanyer-Miralda G, Saler-Soler J. Experience with cooxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold anticoagulation. *Heartr*. 2003 May; 48(5):527-30.
- Filloborg T, Vessby T, Rasmussen NS, Willis-Jorgensen P. Survey of the use of thromboprophylaxis in laparoscopic surgery in Denmark. *Eur J Surg*. 2001 Oct; 168(10):1413-6.
- Fiorpal P, Bergqvist D, Dumark LS, Jungstrom KG, Torngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Friisse F, Holzapfel C, Couland JML, Simonneau G, Bedard B, Pfeiffer M, Herbecq P, Pordes Francis CJ, Pellegatti JD, Jr, Tocinoam S, Johnson S, Lommer JL. Bone joint surgery compenstated CO2P. The Association of Non-Universitity Affiliated Institutions Care Specialisation of France. *Eur J Clin Invest*. 1996 Oct; 16(4):1109-14.
- Frangogiannis D, Rosenthal C, Lessler C, Johnson NA. Prevention of deep vein thrombosis in acute DN. *Arch Surg*. 1997 Sep; 136(9):1365-72.
- Fraisse F, Poussel JE, Roux L, Boyd AD Jr, Marder VL, Lieber Km, Suhlig Bois after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg* 2000 Jul; 82-A(7):929-38.
- Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RJ, Jr, Williams S, Lommer JL. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *Bone Joint Surg* 2000 Am; 82-A(7):929-38.
- Fritscher FR, Vergnes Y, Schach R, Heitz A, Eber M, Grunbaum L, Weissel AL, Kher A, Barbier P, Cazenave JP. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragegmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest*. 1988 Dec; 18(6):561-7.

- Friederich PW, Samsom JS, Shimoni P, Zanardi S, Huisman MV, Kmidt L, Prandini P, Bülter HR, Grimaldi A, Prins MH. Frequency of pre-gangrene-related venous thromboembolism in amicagglutin factor-deficient women: implications for prophylaxis. Ann Intern Med 1996 Dec 15;125(12):955-60.
- Friedman RJ, Dunsworth GA. Cost analyses of extended prophylaxis with enoxaparin after hip arthroplasty. Clin Orthop 2000 Jan;(370):171-82.
- Friedman RJ, Kereakes DJ, Krueger LA, Miller MN, Piciper K, Broderick TM, Schmieder JE, Furman MJ, Howard WL, Barnerd MR, Freilinger AL, 3rd, Hirschson AD, Leukocyte-platelet aggregation, platelet surface P-selectin, and platelet surface glycoprotein IIIa after coronary intervention: Effects of dalteparin or unfractionated heparin in percutaneous angioplasty. Circulation 1999 Aug;100(2):790-8.
- Gallus AS. Applying risk assessment models in orthopaedic surgery: overview of our clinical experience. Blood Coagul Fibrinolysis 1999 Aug;10 Suppl 2:S3-16.
- Gardlund B, Rundmo H. Extended trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with previous thromboembolic disease. The Thromboprophylaxis Study Group. Lancet 1996 May 18;347(9012):1357-61.
- Gates S, Broek-Eijerts E, Daviss JL. Prophylaxis for venous thromboembolism in pre-eclampsia. Lancet 1996 May 18;347(9012):1357-61.
- Gebhardt GS, Hall DR. Inherited and acquired thrombophilias and poor pre-gangrene outcome: should we be treating with heparin? Cur Opin Obstet Gynecol 2003 Dec; 15(6):501-6.
- Gebhardt GS, Hall DR. Inherited and acquired thrombophilias and poor pre-gangrene outcome: Eur J Med Revs 2004;9:95-103.
- Gahofer BS, Pichler SM, Rojo J. Epidemiology, etiology, and diagnosis of venous thrombosis. Lancet 1996 Sep 5;335(10):701-7.
- Gerts WH, Heit JA, Clagett GP, Perno CF, Colwell CW, Anderson LA, Fletcher RH. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001;119:132S-175S.
- Gerts WH, Heit JA, Clagett GP, Perno CF, Colwell CW, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of thromboembolism: the Seven ACCP Conference on Antithrombotic and venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2004;12(3 Suppl):383-400S.
- Gibson JJ, Ekkevold K, Walker J, Gitter LA. Preparation thromboprophylaxis: compilation of the anti-Xa activity of enoxaparin and unfractionated heparin. Br J Obstet Gynaecol 1998 Jul;105(7):795-7.
- Ginzburg E, Collm SM, Lopez J, Jakowski J, Brown M, Hamied SM; Altimi Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermediate pneumatic compression, calf heat wraps, Arch Intern Med 2003 Mar 24;163(6):694-8.
- Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Katz SI. An evaluation of pre-gangrenous women with mechanical heart valves. Arch Intern Med 2003 Nov;163(11):1338-44.
- Ginsburg E, Collm SM, Lopez J, Jakowski J, Brown M, Hamied SM; Altimi Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized trial of low-molecular-weight heparin in trauma. Br J Surg 2003 Nov;90(11):1338-44.
- Glick A, Komrowski R, Michowitz Y, Kotmanin B, Roth A, Laubide S, Keren G. Reduction of embolism after cranialotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. Chest 2002 Dec;122(6):1933-7.
- Gondret R, Domitiel L, Anglard B, Dubois S, al-Rawi S, Tlout Y, Clergue F, Sami-Guly JL. Safety of preoperative monopart in head and neck cancer surgery. Head Neck 1995 Jun;17(4):1143-8.
- Goldschmid Z, Duman L, Gershard-Lieberman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous thromboembolism after cranialotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. Chest 1996 Jun;110(4):1143-8.
- Gordis L, Domitiel L, Anglard B, Dubois S, al-Rawi S, Tlout Y, Clergue F, Sami-Guly JL. Safety of preoperative monopart in head and neck cancer surgery. Head Neck 1995 Jun;17(4):1143-8.
- Gordon-Frederick L, Tammisela MV, Kmidt L, Friedman RJ, Prandini P, Bülter HR, Grimaldi A, Prins MH. Frequency of pre-gangrene-related venous thromboembolism in amicagglutin factor-deficient women: implications for prophylaxis. Ann Intern Med 1996 Dec 15;125(12):955-60.





- Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, Ghali WA, Butcher MS, Brant RF, Bergqvist D, Hamulyak K, Francis CW, Marder VJ, Raskob GE. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2001 Sep 10;161(16):1952-60
- Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, Butcher M, Brant RF, Ghali WA, Bergqvist D, Raskob GE. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2001 Nov 20; 135(10):858-69
- Injuryboard.com <http://www.injuryboard.com>
- Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2000 Aug 14-28; 160(15):2327-32
- Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *BJOG.* 2003 Feb;110(2):139-44
- Jafri SM. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J.* 2004 Jan;147(1):3-15
- Janssen MJ, Deegens JK, Kapringa TII, Beukhof JR, Huijgens PC, van Loenen AC, van der Meulen J. Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996 Mar;49(3):806-13
- Janni W, Bergauer F, Rjosk D, Lohscheidt K, Hagena FW. [Prospective randomized study comparing the effectiveness and tolerance of various low-molecular-weight heparins in high risk patients] *Zentralbl Chir.* 2001 Jan;126(1):32-8
- Jorgensen PS, Knudsen JB, Broeng L, Josephsen L, Bjerregaard P, Hagen K, Jorgensen PK, Torholm C. The thromboprophylactic effect of a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. A placebo-controlled study. *Clin Orthop.* 1992 May;(278): 95-100
- Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg.* 1993 Jun;80(6):689-704
- Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, Kirchhoff-Jensen R, Kjaer L, Ker-bouche N, Leth-Espensen P, Narvestad E, Rasmussen SW, Sloth C, Torholm C, Wille-Jorgensen P. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res.* 2002 Mar 15;105(6): 477-80
- Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA.* 1999 Sep 15;282(11):1054-60
- Kakkar VV. Efficacy and safety of Clivarin and other LMWHs in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1993 Dec;4 Suppl 1:S23-7
- Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK, Maher KT, Sanderson RM, Ward VP, Kakkar S. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet.* 1993 Jan 30; 341(8840):259-65
- Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, Bordemave L, Brehm OA, Brucke P, Coccheri S, Cohen AT, Galland F, Haas S, Jarrige J, Koppenhagen K, LeQuerec A, Parraguez E, Prandoni P, Roder JD, Roos M, Ruschmeyer C, Siewert JR, Vinazzer H, Wenzel E. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg.* 1997 Jan;21(1):2-8
- Kakkar VV, De Lorenzo F. Prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Baillieres Clin Haematol.* 1998 Sep;11(3):605-19
- Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operati-



- Lamy A, Wang X, Kent R, Smith KM, Gafni A. Economic evaluation of the MEDENOX trial: a Canadian perspective. *Medical Patients with Enoxaparin*. Can Respir J. 2002 May-Jun;9(3):169-77.
- Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejo Bro HP, Andersen G, Petersen AO, Siem P, Horlyck E, Jensen BV, Thomsen PB, Hansen BR, Erin-Madsen J, Moller JC, Rotvitt L, Christensen F, Nielsen JB, Jorgensen PS, Paaske B, Torholm C, Hvistendahl NK, Nielsen AB, Appelquist E, Tjalve E, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty—the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res*. 1998 Mar 15;89(6):281-7.
- Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):726-30.
- Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1715-20.
- Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, Jegou C, Talard P, Bouchiat C, Cellarier G. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs*. 2002;62(3):463-77.
- Lausen I, Jensen R, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, Raaschou HO. Colour Doppler flow imaging ultrasonography versus venography as screening method for asymptomatic post-operative deep venous thrombosis. *Eur J Radiol*. 1995 Sep;20(3):200-4.
- Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, Raaschou HO, Wille-Jorgensen P. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg*. 1998 Sep;164(9):657-63.
- Lechner E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis*. 1996;26 Suppl 2:49-56.
- Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins I, Laflamme GH, L'Esperance B, Demers C, Kassis J, Cruickshank M, Whitman L, Delorme F. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med*. 1996 Apr 1;124(7):619-26.
- Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 1998 Apr 27;158(8): 873-8.
- Lee AY. The role of low-molecular-weight heparins in the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2003 Sep;9(5): 351-5.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146-53.
- Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ*. 1992 Oct 17;305(6859):913-20.

- Leizorovicz A, Bara L, Samama MM, Haugh MC. Factor Xa inhibition: correlation between the plasma levels of anti-Xa activity and occurrence of thrombosis and haemorrhage. *Haemostasis*. 1993 Mar;23 Suppl 1:89-98.
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110(7):874-9.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers PJ, Jay RM, Neemej J. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med*. 1991 Apr 1;114(7):545-51.
- Levine MN, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Turpie AG, Powers P, Neemej J, Willan A, Skingley P. Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. A randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch Intern Med*. 1996 Apr 22;156(8):851-6.
- Levine MN. Can we optimise treatment of thrombosis? *Cancer Treat Rev*. 2003 Jun;29 Suppl 2:19-22.
- Leyh RT, Fischer S, Ruhparwar A, Haverich A. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Apr;268(1):1-4. Epub 2003 Jan 14.
- Lord RV, Ling JJ, Hugh TB, Coleman MJ, Doust BD, Nivison-Smith I. Incidence of deep vein thrombosis after laparoscopic vs minilaparotomy cholecystectomy. *Arch Surg*. 1998 Sep;133(9):967-73.
- Lyter P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000255.
- Macdonald RL, Amidei C, Baron J, Weir B, Brown F, Erickson RK, Hekmatpanah J, Frim D. 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 May; 59(5):363-72; discussion 372-4.
- Mahesh B, Evans S, Bryan AJ. Failure of low molecular-weight heparin in the prevention of prosthetic mitral valve thrombosis during pregnancy: case report and a review of options for anticoagulation. *J Heart Valve Dis*. 2002 Sep;11(5):745-50.
- Makatsaria AD, Bitsadze VO, Dolgushina NV. Use of the low-molecular-weight heparin nadroparin during pregnancy. A review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(1):4-12.
- Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szczutman B, Chan AK, Andrew M; PROTEKT Study Group. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *Thromb Res*. 2003 Jan 25;109(2-3): 101-8.
- Maxwell GI, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2001 Dec;98(6):989-95.
- McCart GM, Kayser SR. Therapeutic equivalency of low-molecular-weight heparins. *Ann Pharmacother*. 2002 Jun;36(6):1042-57.
- McIntyre K. Medicolegal implications of the consensus conference. *Chest* 2001;119:337S-343S.
- McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, Silverman RE, Atkinson KG, Burnstein M, Marshall JC, Burul CJ, Anderson DR, Ross T, Wilson SR, Barton P; Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial investigators. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian Colorectal DVT Prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg*. 2001 Mar;233(3):438-44.

- McNally MA, Cooke EA, Harding ML, Mollan RA. Attitudes to, and utilization of, low molecular weight heparins in joint replacement surgery. *J R Coll Surg Edinb.* 1997 Dec;42(6):407-9
- Medalion B, Frenkel G, Patachenko P, Hauptman E, Sasson L, Schachner A. Preoperative use of enoxaparin is not a risk factor for postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):1875-9
- Meneveau N, Schiele F, Grollier G, Farah B, Lablanche JM, Khalife K, Machecourt J, Danchin N, Wolf JE, Simpson M, Hak JB, Bassand JP. Local delivery of nadroparin for the prevention of neointimal hyperplasia following stent implantation: results of the IMPRESS trial. A multicentre, randomized, clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *Eur Heart J.* 2000 Nov;21(21):1767-75
- Menzin J, Richner R, Ilusse D, Colditz GA, Oster G. Prevention of deep-vein thrombosis following total hip replacement surgery with enoxaparin versus unfractionated heparin: a pharmaco-economic evaluation. *Ann Pharmacother.* 1994 Feb;28(2):271-5
- Merli GJ, Crabbe S, Paluzzi RG, Fritz D. Etiology, incidence, and prevention of deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993 Nov;74(11):1199-205
- Meyer G, Marjanovic Z, Valek J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002 Aug 12-26;162(15):1729-35
- Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruflin GB, Renner N. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy.* 2002 Mar;18(3):257-63
- Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002 May 7;136(9):680-90
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001 Jul;88(7):913-30
- Mismetti P, Mille D, Laporte S, Charlet V, Buchmuller-Cordier A, Jacquin JP, Fournel P, Dutrey-Dupagne C, Decousus H; CIP Study Group. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. *Haematologica.* 2003 Jan;88(1):67-73
- Myrmel T, Larsen TS, Reikeras O. Lipolytic effect of low-molecular-weight-heparin (Fragmin) and heparin/dihydroergotamine in thromboprophylactic doses during total hip replacement. *Scand J Clin Lab Invest.* 1992 Nov;52(7):741-5
- Moliterno DJ, Hermiller JB, Kereiakes DJ, Yow E, Applegate RJ, Braden GA, Dippel EJ, Furman MI, Grines CL, Kleiman NS, Levine GN, Mann T 3rd, Nair RN, Stine RA, Yacubov SJ, Tcheng JE; ELECT Investigators. A novel point-of-care enoxaparin monitor for use during percutaneous coronary intervention. Results of the Evaluating Enoxaparin Clotting Times (ELECT) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 17;42(6):1132-9
- Monreal M, Lafoz E, Navarro A, Granero X, Caja V, Caceres E, Salvador R, Ruiz J. A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma.* 1989 Jun;29(6):873-5
- Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost.* 1994 Jan;71(1):7-11
- Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, Abad A. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices-prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost.* 1996 Feb;75(2):251-3

- Montalescot G, Pollie V, Caillet JP, Laprince P, Bellanger A, Gaudibertch L, Thomas D, Low molecular weight heparin, in: *Thromb Haemost*, 2000 Mar;83(3):199-216.
- Mousa SA, The low molecular weight heparin, in: *Thromb Haemost*, 2000 Mar;83(3):199-216.
- Multicenter study of venous thromboembolism in the perioperative patient, Am J Obstet Gynecol, 1997 May;176(5):1062-8.
- Nelson-Piercy C, Lesky EA, de Swiet M, Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboembolopathy: experience of six units, *Br J Obstet Gynaecol*, 1997 Feb;104(2):161-7.
- Neurakor T, Wade WE, Marin BC, Sjogren O, Freed H, Fieldman U, Nicollas S, McElroy JW, Norwood SH, McElroy CF, Bremm JD, Villina VL, Kems DB, Graham TW, McElroy JW, A potential role for exoxaparin in preventing venous thromboembolism in high-risk patients, *J Am Coll Surg*, 2001 Feb;192(2):161-7.
- Norwood SH, McElroy CF, Bremm JD, Villina VL, Kems DB, Graham TW, McElroy JW, A prospective evaluation of the safety of exoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intermediate risk for recurrent pulmonary embolism, *Arch Surg*, 2002 Jun;137(6):137-8.
- Norwood SH, McElroy CF, Bremm JD, Villina VL, Kems DB, Graham TW, McElroy JW, A comparison of low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: a meta-analysis, *J Am Coll Surg*, 1992 Jul;184(12):152-6.
- Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Flax S, Strate JA, van Rij AM, Pennie CR, ten Cate JW, A comparative trial of a low molecular weight heparin (exoxaparin) versus unfractionated heparin for the prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery, *Am J Surg*, 1993 Jun;169(6):567-71.
- Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, Koopman MM, Oude GT, d'Azemard F, Buijzer FR, ten Cate JW, Heek JA, van der Heijden, van der Heijden C, Tripple AG, Halky S, Stuurkelaar A, Geurts M, Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism after major gynaecological surgery, *Cochrane Database Syst Rev*, 2003;(4):CD003679.
- O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R, Cost-effectiveness of endovascular prophyaxis versus warfarin prophyaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement, *Chir Ital*, 1994 Apr;15(7):1083-90.
- Oekeler PA, Parterson J, Johns AS, A double-blind randomized placebo controlled trial of low molecular weight heparin fragment (fragmin), *Thromb Haemost*, 1989 Dec;62(4):1046-9.

- O'Donnell M, Likins LA, Karon C, Julian J, Hirsch J. Reduction of out-of-hospital syncope-weighted heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review. Arch Intern Med. 2003 Jun 9;163(11):1362-6.
- Owings JT, Blaisdell FW. Low-dose heparin thrombocombolism prophylaxis. Arch Surg. 1996 Oct;131(10):1069-73.
- Palmer AJ, Schramm W, Kirchhoff B, Bergermann R, Low molecular weight heparin and safety of low-molecular-weight heparin. Unfractionated heparin for prevention of thromboembolism in meta-analyses of randomised clinical trials. Lancet. 1997 Mar-Apr;350(7272):65.
- Palmer AJ, Schramm W, Kirchhoff B, Bergermann R, Low molecular weight heparin and safety of low-molecular-weight heparin in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 1997 Mar-Apr;350(7272):64.
- Pan M, Suarez de Lezo J, Velasco F, Romero M, Medina A, Segura J, Hernandez E, Pavlicic D, Melian F, Gallardo A, Zayas R, Ruiz M, Torres A. Redection of thromboembolism morbidigic complications after stem implantation. Am Heart J. 1996 Dec;132(6):1119-26.
- Perrault G, Kakkar AK. Antithrombotic therapy with low molecular weight heparin in cancer patients. Eur J Med Res. 2000;9:119-124.
- Petilia V, Kajisa R, Lemoneen P, Elkhalil U, Kajisa M, Ikkatai E. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in premenopausal women treated for LIVW heparin. Thromb Haemost. 2002 Feb;87(2):182-6.
- Petilia V, Lemoneen P, Makrilia A, Hillelsmar A, Kajisa V, Kajisa R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin. Thromb Haemost. 1998 Dec 22;80(6):A07-10.
- Planes A, Vochelle N, Faugola M, Belaud M. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement (a low molecular weight heparin) in prevention of deep vein thrombosis of endovascular surgery. Acta Chir Scand Suppl. 1990;556:108-115.
- Planes A, Vochelle N, Faugola M, Belaud M, Frete J, Salzard C, Planes M. Efficacy and safety of a perioperative endovenous recinse in total hip replacement under various anticoagulants. Ann Fr Chir. 1991 Apr;16(4):325-31.
- Planes A, Vochelle N, Faugola M, Belaud M, Frete J, Salzard C, Planes M. Efficacy and safety of a perioperative endovenous recinse in total hip replacement under various anticoagulants. Ann Fr Chir. 1991 Apr;16(4):325-31.
- Planes A, Vochelle N, Faugola M, Belaud M, Frete J, Salzard C, Planes M. Once-daily dosing of endovenous thrombolytic heparin in patients undergoing total hip replacement. Clin Orthop Rel Res. 1993 Dec;303:373-8.
- Planes A, Vochelle N, Faugola M, Belaud M, Frete J, Salzard C, Planes M. Comparison of antithrombotic efficacy and hemostatic side-effects of Clivatium (27,348) versus enoxaparin in patients undergoing total hip replacement surgery. Blood Coagul Fibromolysis. 1996 Jul;7:348(9022):224-8.
- Planes A, Vochelle N, Faugola M, Belaud M. Comparison of two low-molecular-weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism after elective hip surgery. Rev Parisi Stud Group. Blood Coagul Fibromolysis. 1998 Sep;9(6):499-505.
- Planes A, Samama MM, Lennsing AW, Buller HR, Barre J, Vochelle N, Belaud B. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement. Thromb Haemost. 1999 Jan;81(1):22-5.

- Planes A. An equivalence study of two low-molecular-weight heparins in the prevention and treatment of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26 Suppl 1:57-60
- Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, Jonkhadar C, Graf S, Berger R, Hulsmann M, Spitzauer S, Pabinger I, Heinz G. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med.* 2003 May;31(5):1405-9
- Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis.* 1989;19(5):245-50
- Raschke R, Hirsh J, Guidry JR. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med.* 2003 May 6;138(9):720-3
- Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest.* 2003 Dec;124(6 Suppl):379S-385S
- Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev.* 2002 Jun;28(3):141-4
- Rasmussen MS. Does prolonged thromboprophylaxis improve outcome in patients undergoing surgery? *Cancer Treat Rev.* 2003;29 Suppl 2:15-17
- van Wersch JW, Tjwa MK. Coagulation/fibrinolysis balance and lung cancer. *Haemostasis.* 1991;21(2):117-23
- Reeves JJ, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med.* 1999 Oct; 27(10):2224-8
- Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma.* 2002;53(19):142-64
- Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, Ben Maadi A, Jazaerli N, Radier C, Rahmouni A, Mathieu D, Vasile N, Rosso J, et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron.* 1995;69(1):20-8
- Rowan JA, McCowan LM, Raudkivi PJ, North RA. Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Sep;185(3):633-7
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Advice on preventing deep vein thrombosis for pregnant women travelling by air. Scientific advisory committee opinion paper 1. October 2001
- Ryan KE, Lane DA, Flynn A, Shepperd J, Ireland HA, Curtis JR. Dose finding study of a low molecular weight heparin, Innohep, in haemodialysis. *Thromb Haemost.* 1991 Sep 2;66 (3):277-82.
- Sagedal S, Hartmann A. Low molecular weight heparins as thromboprophylaxis in patients undergoing hemodialysis/hemofiltration or continuous renal replacement therapies. *Eur J Med Res.* 2004;9:125-130
- Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg.* 1988 Feb;75(2):128-31
- Samama CM, Gigou F, Ill P. Low-molecular-weight heparin vs. unfractionated heparin in femorodistal reconstructive surgery: a multicenter open randomized study. Enoxart Study Group. *Ann Vasc Surg.* 1995;9 Suppl:S45-53

- Nguyen H, Olsesson CG, Traumon JV, Desjardins L, Elidir A, Janbon C, Leizorovitz A, Samama CM, Vray M, Barre J, Fressinger JN, Rosenheimer N, Lecompte T, Perton G, Basile J, Huh R, Desmichels D; SACRE Study Investigators. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med*. 2002 Oct;162(19):2191-6.
- Sandset PM, Dahl T, Stenis M, Rossland B, Sandset B, Abildgaard D. A double-blind and randomized trial of low molecular weight heparin following elective surgery. *Arch Surg*. 1996 Jul;131(7):694-7.
- Scheink H, Rosencrantz AR, Wolf G, Hotz WH, Tamdi O. Recombinant tissue plasminogen activator is a useful alternative to heparin in preventing thrombosis in acute ischaemic stroke. *Stroke*. 2000 Jun;31(6):1307-11.
- Sepponen V, Farquharson RG, Topping J, Queenby SM, Cowan C, Black DJ, Toh CH. A longitudinal study of initial dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun;101(6):1307-11.
- Shah PS, Negi E, Srinivas A, Krasnicki L, Heijnen G, Prophylactic perioperative intravenous catheter use in neo-natal Database Study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; (4): CD002774.
- Short AJ, Rummele AS, Heparin for thromboprophylaxis after major trauma: potential costs implications. *Crit Care Med*. 2001 Sep;29(9):1659-65.
- Siegeristter V, Krause T, Rossle M, Haug K, Ochs A, Haunstein K, H, Moser HE. Transfusion-independent thromboprophylaxis with small subacute hemostatic agents: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neurosurg*. 2003 Dec;99(6):953-9.
- Sillonen J, Juvela S, Varis J, Porras M, Poussa K, Ilveskero S, Illemetsniemi J, Lassila R, No shun Paronen A, Väistö A. Clinical implications of thromboprophylaxis in the management of total hip and knee arthroplasty. *Am J Orthop* 2002;3 (9 Suppl):20-30.
- Sonaglia F, Agnelli G, Baroni M, Severt R, Quimavala R, DiAngelo SV. Pre-operative plasma levels of soluble fibrin polymers correlate with the development of deep vein thrombosis after elective neurosurgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999 Dec;10(8):459-63.
- Spanosky JL, Lyach S, Weiss HH, Ferrell SJ, Aletti GD. Use of enoxaparin for the chemically sensitive neurosurgery. *Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: prophylaxis with low-dose heparin or enoxaparin*. *J Trauma*. 2003 Jun;54(6):1116-24; discussion 1125-6.
- Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: prophylaxis with low-dose heparin or enoxaparin. *J Trauma*. 2003 Jun;54(6):1111-5.
- Trauma. 2003 Jun;54(6):1116-24; discussion 1125-6.



- Turpke AG, Bünker K, Eriksson B, Lassen AR, 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 Sep 9;162(16):1833-40.
- Vaidikas PT, Leizoravicius A, Goldhaber SZ, PREVENT Investigators: Randomized controlled trial of a clinical trial of low-molecular-weight heparin in preventing clinically important venous thromboembolism in medical patients: the prospective evaluation of dabigatran in thromboembolic disease. Drugs Aging. 1998 Aug;13(2):145-57.
- Van Gorp EC, Braendes DP, ten Cate JW, Ruttenenlant thromboembolic therapy and prophyaxis in elderly, immobile patients. Drugs Aging. 1998 Aug;13(2):145-57.
- Veltman GC, Oh Y, Alcoba F, Schmeder D, Hommel G, Helleman L, Trauma methods of prevention of posttraumatic venous thromboembolism. J Trauma. 2000
- von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, Niemann F, Hommel G, Kirschner C, Helleman L, Eftekari M, Laihini K, Dei-Ammi K, Al Blumeh S, Wolf H, prevention of deep vein thrombosis in neuro-surgical patients: a prospective double-blind comparison of two prophylactic regimens. Neurosurgery Rev. 1992;15(4):289-94.
- Vukovitch TC, Gabril A, Scheinberg B, Veit M, Malula C, Sipis CK, Hemostasis activation in patients undergoing brain tumor surgery. J Neuurosurg. 1997 Oct;87(4):508-11.
- Wade WF, Chisholm MA, Deep venous thrombosis prophyaxis in trauma: cost analysis. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000 Jan;11(1):101-6.
- Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for premenstrual women with acquired or inherited thrombophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003580.
- Walsh DC, Kapoor AK, Thoracotomy and indomethacin. Bone joint Surg Am. 2004 Jan;86-A(1):136-40.
- Warwick D, Banister GC, Glow D, Michalewicz A, Thornton M, Peters TJ, Brookes S, Effect of anticoagulation on knee arthroplasty in Asian patients. Comparison of low-molecular-weight heparin and indomethacin. Bone joint Surg Br. 1995 Sep;77(5):715-9.
- Watson FR, Bechler G, Horrocks M, Adjuvant medical therapy in peripheral bypass surgery. Bone joint Surg 1999 Aug;81B(8):981-91.
- Weinstock GH, Flax SB, Mosa CB, Peterson M, Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. Am J Orthop. 2002 Sep;13(9 Suppl):31-6.
- Wiley NJ, Sohauer JL, Blidberg T, Jeschke T, Edwin B, Gruner O, Holter O, Kundi M, Lundblad R et al. Prophylaxis of venograpically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. Acta Chir Scand 1993 Mar;23 Suppl 110-1.
- Willinger L, Lutz J, Sarge, 1995 Sep;161(9):663-8.
- Wille-Jorgensen P, Lassen L, Namieskaid Jorgensen L, Is there a need for long-term thrombo-

- Wille-Jorgensen P, Rasmussen M, Andersen B, Borly I. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2003;4: CD001217
- Wilson NV, Melissari E, Standfield NJ, Kakkar VV. Intraoperative antithrombotic therapy with low molecular weight heparin in aortic surgery. How should heparin be administered? Eur J Vasc Surg. 1991 Oct;5(5):565-9
- Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tuylu H, Egbring R, Griss P. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. Arthroscopy. 2001 Apr;17(4):393-9
- Younis JS, Ohel G, Brenner B, Haddad S, Lanir N, Ben-Ami M. The effect of thromboprophylaxis on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. BJOG. 2000 Mar;107(3):415-9
- Zidar JP. Rationale for low-molecular weight heparin in coronary stenting. Am Heart J. 1997 Nov;134(5 Pt 2):S81-7
- Zidar JP. Low-molecular-weight heparins in coronary stenting (the ENTICES trial). ENoxaparin and TI-Clopidine after Elective Stenting. Am J Cardiol. 1998 Sep 10;82(5B):29L-32L.

*Korrespondenzadresse:*

René Gordon Holzheimer MD PhD  
 Blombergstr. 5  
 D-82054 Sauerlach (Munich South)  
 Tel. +49-8104-887822  
 Fax +49-8104-887824  
 e-mail Gresser.holzheimer@t-online.de  
[www.praxisklinik-sauerlach.de](http://www.praxisklinik-sauerlach.de)