

# Venenthrombose u. Lungenembolie

## Niedermolekulare Heparine (NMH) in der Thrombosedetherapie

Eur J Med Res 2004

René G. Holzheimer

Praxisklinik für Ambulante Operationen, Sauerlach/Lkr. München, und Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Abstract:** Thromboembolien sind besonders nach Operationen häufige Komplikationen, die erhebliche Morbidität, Mortalität und Kosten verursachen. Todesfälle werden selbst nach kleineren operativen Eingriffen wie Arthroskopien beschrieben. Niedermolekulare Heparine (NMH; z.B. Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Certoparin, Reviparin und Tinzaparin) haben sich großen Vergleichsstudien zur Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und venöser Thromboembolien als wirksame und sichere Alternative zu unsfraktioniertem Heparin (UFH) erwiesen. Blutungsrisiko sowie Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung sind unter Therapie mit NMH offenbar geringer, die Ausdehnung des Thrombus verringert sich oder bleibt zumindest stabil. Zudem ist die Behandlung mit NMH für medizinisches Personal und Labor einfacher und weniger zeitaufwendig. Pharmakoökonomische Analysen ergeben eine überlegene Kosteneffizienz der Therapie mit NMH. Die ambulante Behandlung mit NMH verursacht im Vergleich zur stationären Therapie mit UFH pro Patient etwa 1250 geringere Kosten. Der Kostenvorteil besteht unabhängig vom Gesundheitssystem. Schwangere mit Antiphospholipid-Antikörpern, Thromboseanamnese oder vorangegangenem Spontanabort haben ein erhöhtes Risiko für erneute Thrombosen und Fehlgeburten und könnten von einer Therapie mit NMH profitieren. Bei Krebspatienten mit VTE hat sich eine langfristige Sekundärprophylaxe bzw. Therapie mit NMH als sinnvoll erwiesen. Für Patienten mit Kontraindikationen gegen orale Antikoagulantien kommt eine Therapie mit NMH ebenso in Frage wie bei peirinterventioneller Unterbrechung einer Dauertherapie mit Cumarinen. Aufgrund der langanhaltenden Thrombininhibition können NMH (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) problemlos einmal tägliche in fixer Dosierung gegeben werden. Wirksamkeit und Sicherheit der ambulanten Therapie mit NMH (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Tinzaparin) sind in zahlreichen Vergleichsstudien vs. UFH gut belegt.

NMH haben also einen festen Platz in der ambulanten wie stationären Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien (LE), wobei erhebliche Kosteneinsparungen realisiert werden können. Die meisten Studien wurden mit Dalteparin, Enoxaparin und Nadroparin durchgeführt. Aktuellen Studiendaten zufolge können NMH zu einer Verlängerung der Überlebenszeit von Krebspatienten und zur Vermeidung Komplikationen bei akuten Koronarsyndromen beitragen.

## **Einführung**

Thromboembolien sind häufige und kostenrechte Komplikationen, die besonders postoperativ auftreten und erhebliche Morbidität und Mortalität verursachen. Thromboembolisch bedingte Todesfälle kommen selbst nach banalen Eingriffen wie Liposuktion unter Tumeszenzanalgesie vor (Rao et al. 1999). Die genauen Ursachen einer Thrombose sind im Einzelfall häufig nicht zu ermitteln, im Allgemeinen werden jedoch venöse Stase, Hyperkoagulabilität und Endothelschaden (Virchow'sche Trias) als auslösende Faktoren angenommen (Quader et al. 1998; Burroughs 1999). Die prophylaktische Wirkung von NMHs ist in zahlreichen Studien gut belegt (Holzheimer 2004). Zur Diagnose einer tiefen Venenthrombose (TVT) sollten neben dem klinischen Bild auch die Ergebnisse apparativer Untersuchungen herangezogen werden, da die klinischen Zeichen unspezifisch sind und es recht häufig zu falsch positiven oder falsch negativen Befunden kommt. Die Patienten werden initial in Kategorien mit hohem, mittlerem und niedrigem Risiko eingestuft (Bick und Kaplan 2004). Bei Diagnose einer akuten TVT sollte initial ein NMH gegeben werden, zur langfristigen Sekundärprophylaxe können auch orale Antikoagulantien zum Einsatz kommen. Die Therapiedauer sollte mindestens 3 Monaten betragen. Sie kann je nach Rezidivrisiko, Blutungen unter Antikoagulation und den Präferenzen des Patienten unter Umständen verlängert werden (Hirsh und Lee 2002). Die Initialtherapie tiefer Venenthrombosen mit intravenös verabreichtem UFH erfordert die stationäre Aufnahme des Patienten. Angesichts jahrelanger Erfahrungen mit NMH bestanden ging man dazu über, die Therapie ambulant oder nur noch zu Beginn stationär durchzuführen (Rydberg et al. 1999; Yacovella und Alter 2000). NMH sind gegenüber UFH und Warfarin potentiell überlegen (Hyers 2003). In den anfänglichen Studien waren Schwangere und Patienten mit akuten Lungenembolien ausgeschlossen, im letzten Jahrzehnt wurden jedoch mehrere Studien bei speziellen Patientenpopulationen durchgeführt (Kujovich 1999). In jüngster Zeit konnten außerdem weitere Patientengruppen identifiziert werden, bei denen eine NMH-Therapie von Vorteil sein könnte, darunter Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Malignomen, Hirninfarkt, entzündlichen Darmerkrankungen, schweren Atemwegserkrankungen, Schwangerschaft, Lungenembolien, sowie pädiatrischen Patienten.

## **Therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von NMH und UFH**

NMHs (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin, Certoparin) sind in zahlreichen Studien zur Therapie bei tiefen Venenthrombosen und venösen Thromboembolien mit UFH verglichen worden und können als effektive und sichere Alternative zu UFH empfohlen werden. Dalteparin einmal täglich in fixer Dosierung ist gleich wirksam und sicher wie die konventionelle Therapie mit UFH. Blutungsrisiko,

Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung sind unter Therapie mit NMH möglicherweise geringer, und die Ausdehnung des Thrombus nimmt nicht zu. Als zusätzliche Maßnahme wird das Tragen von Kompressionsstrümpfen empfohlen, die zu einer beschleunigten Besserung von Schmerzen und Schwellung beitragen. (Bratt et al. 1985; Bratt et al. 1988; Albada et al. 1989; Bratt et al. 1990; Hull et al. 1992; Thery et al. 1992; Lindmarker et al. 1994; Meyer et al. 1995; Luomanimaki et al. 1996; Columbus Investigators 1997; Simonneau et al. 1997; Holmstrom et al. 1997; Decousus et al. 1998; Kirchmaier et al. 1998; Partsch und Blattler 2000; Merli et al. 2001; Peter nel et al. 2002). Auch Enoxaparin ist offenbar gleich wirksam und sicher wie UFH. Die Therapie mit NMH ist für die Patienten weniger belastend und für medizinisches Personal wie Labors weniger zeitaufwendig. (Simonneau et al. 1993; Levine et al. 1996; Xiao and Theroux 1998; Merli et al. 2001). Auch für Nadroparin wurde eine UFH-äquivalente Wirksamkeit in der Therapie tiefer Venenthrombosen nachgewiesen. Thrombin- und Fibrinbildung werden signifikant inhibiert (Lopaciuk et al. 1992; Diquelou et al. 1995). Anscheinend ist jedoch die Gerinnungsaktivierung mit UFH rascher unter Kontrolle zu bringen als mit Nadroparin (Stricker et al. 1999). NMH (Ardeparin) binden möglicherweise in geringerem Umfang an Plasmaproteine als unfractioniertes Heparin (Young et al. 1994). Auch hinsichtlich Reduktion der Thrombusausdehnung und der Prävention von Thromboembolierezidiven erwiesen sich NMHs in einigen Studien als überlegen (Kirchmaier et al. 1998; Harenberg et al. 2000; Breddin et al. 2001; Harenberg et al. 2001; Kakkar et al. 2003) (Tabelle 1).

## **Therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von NMH versus Cumarine/ Warfarin**

In den meisten Studien zur Prävention von TVT-Rezidiven erwiesen sich NMH (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) als mindestens gleich wirksam wie orale Antikoagulantien (Warfarin u.a. Cumarine) (Das et al. 1996; Leroyer et al. 1998; Lopaciuk et al. 1999). In einigen Studien waren die mit NMH erzielten Ergebnisse besser: geringere späte Klappeninsuffizienz der Venae perforantes (Nadroparin; Lopez-Beret et al. 2001), geringere Rezidivrate (Enoxaparin) symptomatischer Thromboembolien und geringere Blutungsrate (Gonzalez-Fajardo et al. 1999). Die langfristige Gabe von Enoxaparin führte jedoch nicht zu einer verringerten Rezidivrate (Pini et al. 1994). Die Ergebnisse bei älteren Patienten waren aufgrund der Breite der Konfidenzintervalle nicht eindeutig zu beurteilen (Veiga et al. 2000) (Tabelle 2).

## **Sind alle NMH gleichwertig?**

Daten zum Vergleich der Wirksamkeit verschiedener NMH liegen nur in begrenztem Umfang vor. Die vergleichende Bewertung der Studien im Rahmen von Meta-

**Tabelle 1.** Randomisierte Studien zum Vergleich von NMH und UFH in der Therapie tiefer Venenthrombosen.

Autor	Jahr	NMH	Wirk-samkeit	Kommentar	Sicher-heit
Bratt et al.	1985	Dalteparin	+	Keine Ausbreitung der Thrombose	+
Bratt et al.	1988	Dalteparin	+		+
Albada et al.	1989	Dalteparin	+	Trend zu reduziertem Blutungsrisiko	+
Bratt et al.	1990	Dalteparin	+		+
Europäische Multizenterstudie	1991	Nadroparin	++		+
Prandoni et al.	1992	Nadroparin	+		+
Lopaciuk et al.	1992	Nadroparin	+		+
Hull et al.	1992	Tinzaparin	++		+
Thery et al.	1992	Nadroparin	+	bei 400 I.E./ml antiXa ((?))	+
DVTENOX Studiengruppe	1993	Enoxaparin		Modellsystem der hämostatischen ((?)) Aktivierung	
Simonneau et al.	1993	Enoxaparin	++		+
Young et al.	1994	Ardeparin	+	Geringere Plasmaproteinbindung	
Lindmarker et al.	1994	Dalteparin	+	Fixe Dosis (1x/d)	+
Diquelou et al.	1995	Nadroparin	++	Ähnliche antikoagulatorische Wirkung	
Meyer et al.	1995	Dalteparin	+		+
Fießinger et al.	1996	Dalteparin	+		+
Partsch et al.*	1996	Dalteparin	+	100 I.E./kg 2x/d besser als 200 I.E. 1x/d +	
Luonmanmaki et al.	1996	Dalteparin	+	Fixe Dosis (1x/d)	+
Levine et al.	1996	Enoxaparin	+	Stationär vs. ambulant	+
Koopman et al.	1996	Nadroparin	+	Stationär vs. ambulant	+
Holmstrom et al.	1997	Dalteparin	+	1x/d	+
COLUMBUS Studiengruppe	1997	Reviparin	+		+
Simonneau et al.	1997				
Xiao und Theroux	1998	Enoxaparin / Argatroban	++	UFH mit Thrombozytenaktivierung verbunden	

Autor	Jahr	NMH	Wirk-samkeit	Kommentar	Sicher-heit
Kirchmaier et al.	1998	Certoparin	+	s.c. und i.v.	+
Goldhaber et al.	1998	Ardeparin	++	Stationär vs. ambulant	+
Decousus et al.	1998	Enoxaparin	+	Vena cava filter	+
Stricker et al.	1999	Nadroparin		Hämostasemarker mit UFH rascher unter Kontrolle	
Belcaro et al.	1999	Nadroparin	+	Stationär vs. ambulant	+
Pernerstorfer et al.	1999	Dalteparin	++	NMH kupiert LPS-induzierte Gerinnungsaktivierung	
Partsch und Blattler *	2000	Dalteparin		Mobilisierung und Kompressionsstrümpfe verbessern Ergebnis der NMH-Therapie	
Harenberg et al.	2000	Certoparin	++		+
Hull et al.	2000	Tinzaparin	++		+
Von Tempelhoff	2000	Certoparin	++	Langzeitüberleben Brustkrebs (?)	+
Harenberg et al.	2001	Certoparin	++	Composite Endpunkt und Thrombusgröße besser	++
Merli et al.	2001	Enoxaparin	+	1x/d und 2x/d vs. UFH	+
Breddin et al.	2001	Reviparin	++	Besser bei Thrombusreduktion und Rezidivprophylaxe	+
Peternel et al.	2002	Dalteparin	+	F1+2, TAT, D-Dimere ähnlich	+
Kakkar et al.	2002	Reviparin	++	Inhibiert Thrombinbildung in vivo wirksamer als UFH	+
Kakkar et al.	2003	Bemiparin	++	Reduktion der Thrombusgröße durch Bemiparin	+

+ NMH vergleichbar mit UFH    ++ NMH besser als UFH    \* kein UFH

analysen ist wegen abweichender Diagnosemethoden, Therapiedauer, Dosierungen und Zielkriterien ebenfalls limitiert (van der Heijden et al. 2000; McCart 2002).

## NMH versus UFH

In mehreren Veröffentlichungen wird die Frage erörtert, ob NMH unfraktioniertes Heparin bei der Therapie erwachsener Patienten mit TVT ersetzen sollten. Die mei-

**Tabelle 2.** Randomisierte Studien zum Vergleich von NMH vs. Warfarin/Cumarin in der Therapie tiefer Venenthrombosen.

Autor	Jahr	NMH vs. C oder W	Wirk- samkeit	Kommentar	Sicher- heit
Pini et al.	1994	Enoxaparin vs. W	+		++
Das et al.	1996	Dalteparin vs. W	+		++
Leroyer et al.	1998	Enoxaparin + C (Fluindion) früh vs. verzögert	+	Frühe und verzögerte Cumarin- Gabe hatte ähnliche Effekte	+
Lopaciuk et al.	1999	Nadroparin vs. C	+	Sekundärprophylaxe	+
Gonzalez-Fajardo et al.	1999	Enoxaparin vs. C	++		++
Veiga et al.	2000	Enoxaparin vs. C	+	Weniger Blutungskomplikationen	++
Lopez-Beret et al.	2001	Nadroparin vs. C	+	Überlegen bei Rekanalisierung	+et

C Cumarin; W Warfarin; + NMH gleich wirksam wie C/W; ++ NMH besser als C/W

sten Autoren stimmen darin überein, dass NMH mindestens gleich wirksam sind wie UFH, jedoch weniger Blutungskomplikationen verursachen und kein Monitoring der antikoagulatorischen Wirkung erfordern (Brewer 1998; Litin 1998; Merli 2000). Die verschiedenen NMH-Präparate unterscheiden sich in Herstellung und pharmakologischen Eigenschaften. Ob diese Unterschiede von klinischer Bedeutung sind oder die mit Heparinen assoziierten Komplikationen in unterschiedlichem Ausmaß reduzieren, muss in künftigen Studien geklärt werden (Hirsh 1998; Pineo and Hull 1998). Einige Autoren stellen jedoch den Effekt der Heparine auf das Thrombuswachstum generell in Frage (Egermayer 2001).

## Kosteneffektivität von NMH vs. UFH/OAK

Pharmakoökonomische Analysen zeigen, dass NMH kosteneffektiver sind als UFH. Bei stationärer Therapie können Kosteneinsparungen realisiert werden, wenn die Inzidenz von Spätkomplikationen um mindestens 7% pro Jahr verringert wird, mindestens 8% der Patienten vollständig ambulant therapiert werden oder mindestens 13% der Patienten frühzeitig entlassen werden. Bei ambulanter Therapie sind Einsparungen von ca. 1250,- pro Patient zu erwarten (Rodger et al. 1998; Gould et al. 1999).

Die Ergebnisse einer pharmakoökonomischen Analyse zum Einsatz von NMH versus Warfarin zur Prävention von Thromboembolerezidiven legen nahe, dass die Verwendung von NMH (abhängig von Medikamentenpreis) besonders bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko eine kosteneffektive Option zur Sekundärprophylaxe ist (Marchetti et al. 2001).

## Metaanalyse: NMH versus UFH

Eine Metaanalyse von insgesamt 16 älteren Studien ergab eine signifikant geringere Inzidenz der Thrombusausbreitung unter NMH sowie einen nichtsignifikanten Trend ebenfalls zugunsten von NMH hinsichtlich VTE-Rezidivrate und Gesamt mortalität. In einer weiteren Metaanalyse von insgesamt 19 Studien ((nur 10 wurden gewertet)) zeigte sich eine Reduktion symptomatischer thromboembolischer Ereignisse (53%), klinisch relevanter Blutungen (68%) und Todesfälle (47%) (Lensing et al. 1995). Eine weitere Metaanalyse bestätigte diese Ergebnisse (Siragusa et al. 1996). Bei Berücksichtigung der Einschlusskriterien für drei Hauptendpunkte und der Randomisierungsmethoden fielen die Ergebnisse nicht so eindeutig zugunsten der NMH aus. Im Vergleich zu UFH reduzieren NMH die Mortalität in einem 3- bis 6-monatigen Beobachtungszeitraum. Hinsichtlich Blutungskomplikationen und Prävention von Rezidivthromboembolien bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede (Gould et al. 1999). In einer weiteren Metanalyse wurden die Parameter Phlebographie, Rezidivthromboembolien, Gesamt mortalität und schwere Blutungen bei 4427 Patienten mit tiefen Venenthrombosen analysiert, die in 21 Studien mit NMH oder UFH therapiert worden waren. NMH erwiesen sich hinsichtlich Verringerung der Thrombusgröße, Gesamt mortalität und Blutungsinzidenz als signifikant überlegen. Die Rezidivrate war nicht signifikant verschieden (Rocha et al. 2000).

## NMH vs. direkte Thrombininhibitoren und synthetische Faktor-Xa-Inhibitoren

NMHS wurden auch mit einem direkten Thrombininhibitor und einem synthetischen Faktor-Xa-Inhibitor verglichen. Der Thrombininhibitor Ximelagatran ist hinsichtlich Reduktion der Thrombusgröße bei Patienten mit TVT etwa gleich wirksam wie NMH (Dalteparin, Enoxaparin) gefolgt von Warfarin (Harenberg et al. 2002; Eriksson et al. 2003). Bei Patienten, die mit einem synthetischen Faktor-Xa-Inhibitor (Fondaparinux) therapiert wurden, war die Rate thromboembolischer Komplikationen nicht signifikant verschieden von der Dalteparin-Gruppe (2.4% vs. 5.0%). Die Ergebnisse der primären Endpunkte (Veränderung der Thrombusgröße, Lungenembolierate und Sicherheit (Blutungen) war in beiden Gruppen ähnlich (The Rembrandt Investigators 2000).

## Weitere Effekte von NMH in verschiedenen klinischen Situationen

Die Wirkung von NMH ist offenbar nicht auf die Gerinnung beschränkt, sondern erstreckt sich auch auf das Immunsystem, wodurch sich neuartige Einsatzmöglichkeiten ergeben könnten (Pineo und Hull 2004). In einer randomisierten Studien zum Vergleich von NMH (Enoxaparin) vs. UFH gingen die D-Dimer-Spiegel in den ersten Therapietagen deutlich zurück. Ein Wiederanstieg der Werte war mit einem erhöhten Risiko für Rezidivthromboembolien verbunden, es bestand jedoch keine Korrelation zwischen den anti-Xa-Spiegeln und biologischen Markern (DVTENOX Studiengruppe 1993). Die Wirksamkeit von NMH ist angesichts der relativ kurzen Halbwertszeit ihrer Antithrombinwirkung schwierig zu erklären (Lorio et al. 1994). Die über Antithrombin III (AT III) vermittelten inhibitorischen Effekte auf Faktor Xa und IIa wurden lange als einzige Determinanten der antithrombotischen Aktivität von NMH angesehen. Damit allein ist jedoch die über 100%ige Bioverfügbarkeit subkutan verabreichter NMH in chromogenen anti-Xa-Assays nicht zu erklären. Inzwischen konnte jedoch gezeigt werden, dass zumindest ein Teil der Wirkung von NMH über den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) vermittelt wird, da NMH die Freisetzung von TFPI modulieren. Auch eine anhaltende Kompression der unteren Extremitäten kann die TFPI-Spiegel erhöhen (Hoppensteadt et al. 1995).

In einer aktuelleren Studie war ein niedermolekulares Heparin (Reviparin) hinsichtlich Inhibition der Thrombinaktivierung wirksamer als UFH gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten, außerdem wurde unter NMH einerseits mehr TFPI freigesetzt und andererseits die Spiegel an thrombinaktivierbarem Fibrinolyseinhibitor (TAFI) und Fibrinogen stärker gesenkt (Kakkar et al. 2002). Einzelne Patienten profitieren nicht von einer Therapie mit NMH. In diesen Fällen bleibt die Besserung der Gerinnungsparameter, der Thrombinaktivierung, der TFPI-Freisetzung und des phlebographischen Befundes aus (Breddin et al. 2003).

## Entzündung, Sepsis und Intensivmedizin

NMHs können antiinflammatorisch wirken. Lipopolysaccharid (LPS) ist einer der wichtigsten Auslöser der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) bei Septikämien. Die prokoagulatorischen Effekte des LPS werden über die Tissue Factor (TF)/Faktor VIIa-Aktivierungskaskade vermittelt. NMH könnten die LPS-induzierte Gerinnungsaktivierung hemmen, da die Konzentrationen des Prothrombinfragments F1+2 und des polymerisierten löslichen Fibrins (Thrombus-Precursorprotein; TpP) bei Gabe von LPS unter NMH nur wenig ansteigen (Pernerstorfer et al. 1999). Durch Inhibition der TNF-alpha-Expression könnten NMH (Dalteparin) auch die Organschädigung nach Traumata und Sepsis vermindern (Tsukuda et al.

2003). Antikoagulantien können die Produktion von Zytokinen in Vollblut beeinflussen, die Effekte hängen jedoch davon ab, welches Antikoagulans und welcher immunologische Stimulus verwendet wird (Call und Remick 1998). Protektive Effekte von NMH bei akuter Lungenschädigung könnten in Zusammenhang mit veränderter Neutrophilenadhäsion sowie einer verminderten Synthese von TNF-alpha und Thromboxan B2 stehen (Darien et al. 1998). Bei Ko-medikation mit anderen Substanzen (Pentoxiphyllin und Dexamethason) können NMH (Enoxaparin) lokale inflammatorische Reaktionen des Zentralnervensystems limitieren und so die Therapieergebnisse bei Patienten mit Pneumokokkenmeningitis verbessern (Schwartz et al. 1998). Bei akuten neurodegenerativen Prozessen können NMH (Enoxaparin) dazu beitragen, die Ödembildung und die Läsionsgröße zu vermindern. Daraus könnten sich positive Effekte auf Motorik und Kognition vor allem bei zerebralen Ischämien und Schädel-Hirn-Traumata ergeben. NMH verfügen außerdem über antiinflammatorische Eigenschaften, die bei Ischämie-Reperfusions schäden und systemischen Entzündungsreaktionen genutzt werden können (Downing et al. 1998; Kruse-Elliott et al. 1998).

## Allergien, Autoimmunerkrankungen und entzündliche Darmerkrankungen

Zahlreiche Studien zeigen, dass Heparine immunologische Prozesse, darunter auch allergisch-entzündliche Reaktionen, in erheblichem Maße beeinflussen. So können NMH zum Beispiel mastzellvermittelte allergische Reaktionen hemmen (Baram et al. 1997). Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, bei denen Mastzellen eine Schlüsselrolle spielen, können von einer adjuvanten Therapie mit NMH profitieren (He 2004). Die Gabe von NMH (Enoxaparin) kann sich günstig auf den Verlauf einer Colitis ulcerosa auswirken (Dotan et al. 2001). Antiallergische Effekte der NMH könnten darauf beruhen, dass sie über eine Inhibition der Freisetzung von Entzündungsmediatoren bzw. deren Antagonisierung die Extravasation inflammatorischer Zellen hemmen (Wang et al. 2000). Die antiallergische Aktivität inhalierbarer Heparine ist offenbar der unabhängig von ihrer antikoagulatorischen Wirkung und ist der kleinsten Molekülfaktion (< 2500 Dalton) zuzuschreiben. Die antiallergische Aktivität von Heparinfaktionen ohne antikoagulatorische Aktivität wird über bisher unbekannte biologische Mechanismen vermittelt und könnte therapeutisch nutzbar sein (Campo et al. 1999). Niedermolekulare Heparine könnten auch den Verlauf von Autoimmunerkrankungen mit pathologischer T-Zellinfiltration günstig beeinflussen (Christopherson et al. 2002). Die prokoagulatorische Aktivität von Antiphospholipidantikörpern an Endothelzellen wird von NMH gehemmt (Oosting et al. 1992). Frauen mit Antiphospholipidantikörpern (aPL = IgG Anticardiolipin und/oder Lupus-Antikoagulans) und vorangegangenen Thromboembolien

oder Spontanabortionen haben ein hohes Risiko weiterer Fehlgeburten bzw. thromboembolischer Komplikationen in der Schwangerschaft; diese Patientinnen können von einer Therapie mit NMH profitieren (Cowchock 1998).

## Kardiale und vaskuläre Effekte

NMH können die Migration und Proliferation von Zellen der glatten Muskulatur beeinflussen und die Akkumulation von Komponenten der extrazellulären Matrix nach Verletzung arterieller Gefäße modifizieren oder zusammen mit Cyclosporine Einfluß auf die Abstoßungsreaktion nehmen (Aziz et al. 1993). Der mitogene Effekt von Faktor Xa auf Muskelzellen der Gefäßwand kann mit NMH inhibiert werden (Bretschneider und Schror 2001). NMH senken die Konzentration profibrotisch wirksamer Mediatoren und limitieren die nach tiefen Venenthrombosen auftretende Fibrose der venösen Gefäßwand (Thanaporn et al. 2003). Bei koronaren Gefäßkrankungen werden häufig Statine und Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Inhibitoren eingesetzt. Lindmark und Siegbahn (2002) konnten erstmals zeigen, dass ein Statin, ein ACE-Hemmer und ein NMH (Dalteparin) die gesteigerte Expression von Tissue Factor in der zellulären Mikroumgebung supprimieren, was zur Therapieoptimierung beim akutem Koronarsyndrom beitragen könnte (Moons et al. 2002). NMH (Dalteparin) steigern zudem die Lipolyse von Serumlipiden (Myrmel et al. 1992; Montreal et al. 1995).

## NMH bei speziellen Patientenpopulationen

Wirksamkeit und Sicherheit von NMH wurden auch bei speziellen Populationen mit erhöhtem Thromboserisiko wie zum Beispiel älteren oder adipösen Patienten geprüft. Die Inzidenz tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien nimmt mit dem Alter exponentiell zu. Sorgfältige Abklärung des individuellen Blutungsrisikos, geringfügige Dosisanpassungen und engmaschige Laborüberwachung können dazu beitragen Blutungskomplikationen zu vermeiden. Der Einsatz von NMH bei älteren Patienten könnte gewisse Vorteile haben, allerdings sind hierzu weitere Studien erforderlich (Gensini et al. 1998). NMH können nephroprotektiv wirken und die Thrombozytenaktivierung reduzieren (Weigert et al. 2001; Stefonie et al. 2002). Adipositas und Niereninsuffizienz beeinflussen die anti-Xa-Spiegel, wobei die klinische Relevanz noch nicht ausreichend untersucht ist. Obwohl wenige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Nierenersatzverfahren vorliegen, werden NMH bei Hämodialyse und Hämofiltration routinemäßig eingesetzt (Sagedal und Hartmann 2004). Populationsanalysen bei unterschiedlichen Patienten mit Thrombosen ergeben ein ähnliches pharmakodynamisches Verhalten wie bei gesunden Probanden, was für eine körperfgewichtsadaptierte Dosierung spricht. Dabei wurden auch die

Einflüsse von Adipositas und schweren Nierenfunktionsstörungen auf die Clearance von NMH untersucht, die Effekte sind jedoch vermutlich klinisch nicht signifikant (Barett et al. 2001; Sanderink et al. 2002). Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Cumarine (z.B. kurz zurückliegende Blutungen, gastroduodenale Ulzera, Undurchführbarkeit eines regelmäßigen Labormonitorings, chronischer Alkoholabusus, Demenz, Schwangerschaft, kurz zurückliegender neurochirurgischer Eingriff, Perikarderguss oder Alter über 80 Jahre) können NMH (Dalteparin) mit Erfolg eingesetzt werden (Monreal et al. 1994). Auch Patienten mit Langzeitantikoagulation können periinterventionell auf ein NMH (Dalteparin, Enoxaparin) umgestellt werden. Vor kurzem wurde die bisher größte prospektive Studie mit einem standardisierten Bridging-Regime auf der Basis von Dalteparin publiziert (Douketis et al. 2004).

## Dosierung von NMH

Aufgrund ihrer langanhaltenden Antithrombinaktivität können NMH (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) zur Therapie bei akuter TVT in der Regel einmal täglich in fixer Dosierung gegeben werden (Holmostrom et al. 1992; Alhenc-Gelas et al. 1994; Agnelli et al. 1995; Boneu et al. 1998; Charbonnier et al. 1998; Couturaud et al. 2001; Merli et al. 2001)

## Stationäre versus ambulante Therapie

Wirksamkeit und Sicherheit von NMH (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Tinzaparin, Ardeparin) in der ambulanten Therapie sind in mehreren Studien im Vergleich zu UFH belegt (Levine et al. 1996; Goldhaber et al. 1998; Harrison et al. 1998; Wells et al. 1998; Belcaro et al. 1999). Das Einsparpotential der ambulaten TTV-Therapie ist erheblich. In einer zweijährigen Untersuchung mit 391 Patienten, die in ein ambulantes Therapieprogramm aufgenommen wurden, konnten insgesamt \$ 1.108.587 eingespart werden (Tillman et al. 2000). Behandlungspfade mit entsprechender Selektion der Patienten, ein integrierter multidisziplinärer Ansatz und der Einsatz des ambulanten Blutungsrisikoindex (Outpatient Bleeding Risk Index) können die Effektivität und Sicherheit der NMH-Therapie weiter steigern (Vinson and Berman 2001; Wells et al. 2003). Die ambulante Therapie mit NMH wurde in acht Studien (drei randomisierte Studien, fünf Kohortenstudien) mit insgesamt 3762 Patienten mit der stationären UFH-Therapie verglichen. Sowohl die Inzidenz von TTV-Rezidiven (4%) als auch die Rate schwerer Blutungen (0,5%) war bei beiden Therapieregimen ähnlich. Der Einsatz niedermolekularer Heparine war mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer (Median 2,7 Tage versus 6,5 Tage) und geringeren Kosten (Median der Differenz 1600 Dollar) verbunden (Segal et al.

2003). Verzögerungen der Entlassung können in etwa der Hälfte der Fälle durch ambulanten Einsatz von NMH vermieden werden (Dunn et al. 2004). Die Kostenvorteile der ambulanten Therapie mit NMH sind offenbar in verschiedenen Gesundheitssystemen realisierbar (Spyropoulos et al. 2002).

### **Einsatz von NMH bei Thrombosen der oberen Extremitäten**

Die Bedeutung von Thrombosen der Armvenen wird häufig unterschätzt, obwohl sie ein erhebliches Risiko für Lungenembolien teils mit tödlichem Verlauf bergen. Über den Einsatz von NMH bei dieser Indikation liegen bisher nur wenige Berichte vor (Ellis et al. 2000; Shah and Black-Schaffer 2003).

### **Einsatz von NMH bei Lungenembolien**

Über 50% der Patienten mit proximalen Venenthrombosen entwickeln eine Lungenembolie, wobei die Symptome selbst bei Patienten mit bekannter TVT unspezifisch sein können (Girard et al. 2001; Pforte 2004). Vergleiche der Therapie von Lungenembolien mit NMH (Dalteparin, Enoxaparin, Tinzaparin, Certoparin, Nadroparin, Reviparin) versus unfraktioniertem Heparin gefolgt von Warfarin ergaben ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit (Thery et al. 1992; Meyer et al. 1995; The Columbus Investigators 1997; Simonneau et al. 1997; Decousus et al. 1998; Kirchmaier et al. 1998; Hull et al. 2000; Merli et al. 2001; Findik et al. 2002; Beckman et al. 2003). In einer aktuellen Metaanalyse wurden 14 Studien zum Effekt von NMH (Nadroparin, Tinzaparin, Dalteparin, Reviparin, Certoparin, Enoxaparin) einbezogen. In der NMH-Gruppe bestand ein Trend zur Reduktion symptomatischer Venenthrombosen bei Therapieende und drei Monate nach Therapie. Die Rate symptomatischer und asymptomatischer Lungenembolien sowie die Inzidenz schwerer Blutungen waren ebenfalls geringer, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Quinlan et al. 2004).

### **Thrombophlebitis oberflächlicher Venen**

Oberflächliche Thrombophlebitiden stellen möglicherweise ein Risiko für tiefe Venenthrombosen dar. Es liegen jedoch nur wenige Studien zur Therapie mit NMH vor. In einer randomisierten Studie mit 562 Patienten wurden folgende Therapie-modalitäten verglichen: nur Kompressionsstrümpfe, frühzeitige chirurgische Intervention, niedrigdosiertes UFH subkutan, NMH und orale Antikoagulation. Zwar waren die reinen Medikamentenkosten in der Gruppe mit NMH-Therapie am höchsten, doch entstand die höchste sozioökonomische Belastung (verlorene Arbeitstage, Inaktivität) in der Gruppe, die nur Kompressionsstrümpfe erhielt (Belcaro et al.

1999). In einer Studie zum Vergleich von NMH (Enoxaparin) versus Krossektomie wurden keine signifikanten Unterschiede in VTE- und Blutungsraten zwischen beiden Therapiearmen beobachtet (Lozano and Almazan 2003). In einer placebokontrollierten Studie lag die Inzidenz tiefer und oberflächlicher Venenthrombosen in der NMH-Gruppe bei 8,3% bzw. 6,9% (40 mg und 1,5 mg/kg Enoxaparin) versus 30,6% in der Placebogruppe (Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin Study Group 2003).

## **Apoplex und Vorhofflimmern**

Patienten mit akutem Apoplex entwickeln zu 23-75% tiefe Venenthrombosen. Lungenembolien verursachen etwa 5% der Todesfälle in dieser Population (Bornstein et al. 1988). Bei Schlaganfallpatienten, die innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome mit NMH (Nadroparin) behandelt wurden, gelang es, den Verlauf im sechsmonatigen Beobachtungszeitraum günstig zu beeinflussen (Kay et al. 1995). Die Wirksamkeit von NMH in der Rezidivprophylaxe und in der Therapie von Patienten mit progredientem Insult ist nicht gesichert (Sherman 1998). In einer Studie mit Dalteparin war die Häufigkeit von Apoplexrezidiven innerhalb der ersten 14 Tage unter NMH ähnlich wie unter Aspirin (Berge et al. 2000). Die Therapie mit einem anderen NMH (Tinzaparin) in hoher oder moderater Dosierung verbesserte das funktionelle Ergebnis im Vergleich zu Aspirin nicht. Zwar gelang es mit hochdosiertem Tinzaparin die TVT-Rate zu senken, doch traten mehr intrakranielle Blutungen auf als in den Vergleichsgruppen (Bath et al. 2001). Weitere Untersuchungen zur antithrombotische Therapie mit NMH bei Patienten mit Apoplex sind erforderlich um zu klären, welche Patientenpopulationen davon profitieren (Busch and Masuhr 2004). Obwohl keine randomisierten Studien zu dieser Indikation vorliegen, werden NMH zur Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern eingesetzt, was möglicherweise mit einer Verkürzung der Klinikverweildauer assoziiert ist (Kim et al. 2003).

## **Krebs und NMH**

Krebszellen können sowohl die Bildung von Thrombin als auch den Abbau von Fibrin induzieren. Diese Effekte fördern einerseits die Entstehung tiefer Venenthrombosen und andererseits die Dissemination von Tumorzellen. Die Entwicklung einer tiefen Venenthrombose kann sich durch den Nachweis von D-Dimeren und den Anstieg des Fibrinogenspiegels bemerkbar machen (von Tempelhoff et al. 1997; Vukovich et al. 1997). Bei Krebspatienten sind Thromboembolierezidive unter Therapie mit Warfarin wesentlich häufiger als bei Patienten ohne maligne Erkrankungen (63% vs. 30%). Möglicherweise ist die Langzeittherapie mit NMH (Dalteparin) bei

Patienten mit Thromboembolierelikiven unter oraler Antikoagulation eine effektive Therapieoption (Luk et al. 2001). Die Therapie mit Warfarin ist bei Krebspatienten mit VTE mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. In der Studie von Meyer et al. (2002) kam es in der Warfarin-Gruppe zu 6 blutungsbedingten Todesfällen, während in der NMH-Gruppe (Enoxaparin) kein Patient an einer Blutung verstarb. In der CLOT Studie zur VTE-Rezidivprophylaxe mit Dalteparin vs. Warfarin bei Krebspatienten erlitten 17% der Teilnehmer in der Gruppe mit oraler Antikoagulation ein Rezidiv, während die VTE-Rate in der Dalteparin-Gruppe mit 9% signifikant geringer war (Lee et al. 2003). Die Gerinnungsaktivierung beeinflusst die Tumorprogression bzw. das Intervall bis zur Progression, das bei Gabe von NMH verlängert sein kann (Robert et al. 2003). Bei bestimmten Krebsarten wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom oder Mammakarzinomen mit ungünstiger Prognose wurden Überlebensvorteile bei Patienten mit NMH-Therapie (Dalteparin, Certoparin) beobachtet (Altinbas et al. 2004; von Tempelhoff et al. 2000). Auf potentielle Antitumoreffekte lassen auch die Ergebnisse der placebokontrollierten FAMOUS-Studie schließen, in der Krebspatienten ohne zugrundeliegende VTE langfristig mit Dalteparin behandelt wurden. In der Subpopulation, die mindestens 18 Monate nach Studienbeginn überlebte, zeigte sich bei Dalteparin-Patienten eine signifikante Verlängerung Überlebenszeit (Kakkar et al. 2004; Petralia und Kakkar 2004).

## NMH in der Schwangerschaft

Die Gabe von Antikoagulationen in der Schwangerschaft ist indiziert bei Patientinnen mit akuten VTE in der aktuellen Schwangerschaft, bei Schwangeren mit mechanischem Herzkappenersatz sowie zur Prävention eines Spontanabortes bei Schwangeren mit APLAs oder bekannter Thrombophilie und rezidivierenden Spontanabortionen (Fiedler und Würfel 2004; Greer 2004). Schwangere mit Antithrombin-, Protein-C- oder Protein S-Mangel haben ein 8-fach erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen (Friederich et al. 1996). Warfarin kann Embryopathien und Fehlbildungen des Zentralnervensystems verursachen. Zudem besteht unter Cumarninen das Risiko schwerer perinataler Blutungen (Ginsberg et al. 2001). Daher wurden NMH als Therapieoption bei VTE in der Schwangerschaft eingeführt. Wirksamkeit und Sicherheit von Dalteparin wurden in einer prospektiven randomisierten Studie bei 107 Schwangeren mit erhöhtem Thromboembolierisiko gegen UFH geprüft (Pettilä et al. 1999). Beide Therapieregime waren gleich wirksam (in beiden Gruppen traten keine VTE auf), jedoch wurden in der UFH-Gruppe signifikant mehr Blutungen beobachtet. Die längerfristige Gabe von Dalteparin hatte im Gegensatz zu UFH keinen Einfluss auf die Knochendichte (Pettilä et al. 2002). Eine große nichtvergleichende prospektive Studie zum Einsatz von Dalteparin bei

insgesamt 810 schwangeren Patientinnen ist abgeschlossen und wurde von Bauchersachs auf der ECCMID 2004 vorgestellt. Des weiteren wurden mehrere retrospektive bzw. beobachtende Studien mit verschiedenen NMH (Dalteparin, Enoxaparin, Tinzaparin) durchgeführt.

Bei Schwangeren mit vorangegangenen VTE bestehen erhöhte Thromboxan-Spiegel, die durch Gabe von NMH (Dalteparin) günstig beeinflusst werden können (Kaaja et al. 2001). Beim Einsatz von NMH zur Therapie akuter Thromboembolien in der Schwangerschaft sollten etwa 10-20% höhere Dosen eingesetzt werden als bei nicht schwangeren Patientinnen (Jacobsen et al. 2003). Die mittleren anti-Xa-Spiegel waren in einer Studie mit Dalteparin in der 12., 24. und 36. Schwangerschaftswoche 2 Stunden nach Injektion signifikant niedriger als bei nichtschwangeren Frauen (Sephton et al. 2003). Ähnliche Befunde ergaben Studien zu anderem NMHs (Tinzaparin, Enoxaparin) (Casele et al. 1999; Smith et al. 2004), doch findet sich nicht in allen Studien ein Zusammenhang zwischen den maximalen anti-Xa-Spiegeln und der Schwangerschaftsdauer (Ellison et al. 2000). Unerwünschte Ereignisse standen in den meisten Fällen nicht im Zusammenhang mit dem Einsatz von NMH (Dulitzki et al. 1996; Ellison et al. 2000; Rodie et al. 2002; Lepereq et al. 2001). Die Gabe von NMH plus niedrigdosierter Acetylsalicylsäure wird als Standardtherapie bei Antiphospholipidsyndrom mit rezidivierenden Aborten diskutiert (Triolo et al. 2003). Eine gesteigerte Endothelaktivierung wurde bei Schwangeren mit Antiphospholipidsyndrom zwar nicht beobachtet (Stone et al. 2003), es gibt jedoch Hinweise, dass NMH die Bindung von Antiphospholipidantikörpern an Endothelzellen zumindest in vitro vermindern (Franklin und Kutteh 2003). Der Einsatz von NMH (Enoxaparin) bei Schwangeren mit mechanischem Herzklappenersatz wird kontrovers diskutiert (Lev-Ran et al. 2000; Rowan et al. 2001; American College of Obstetrician and Gynecologists 2002), angesichts des dringenden Therapiebedarfs sollte hier dringend Klarheit geschaffen werden (Ginsberg et al. 2003). Die optimale Dosierung von NMH in der Schwangerschaft ist ebenfalls noch nicht abschließend definiert (Bates and Ginsberg 2002).

## **Einsatz von NMH bei Kindern**

Thrombosen sind zwar bei Kindern 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). In einer Dosisfindungsstudie erwiesen sich NMH (Enoxaparin) bei Kindern mit TVT oder Lungenembolie, Thromboembolien des Zentralnervensystems und angeborenen Herzfehlern als wirksam und sicher, wobei Neugeborene höhere Dosen benötigen (Massicott et al. 1996). Bei Therapie von Sinusthrombosen mit NMH (Enoxaparin) vs. UFH oder oralen Antikoagulan-

gulanten traten in der NMH-Gruppe keine Blutungen auf (de Veber et al. 1998). In einer Kohortenstudie zum pädiatrischen Einsatz von NMH (Enoxaparin) konnten 94% der Kinder mit thromboembolischen Komplikationen erfolgreich therapiert werden; bei 5% der Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt wurden kam es zu schweren Blutungen. Thromboembolierezidive oder neue Thromboembolien erlitten 1% der Kinder (Dix et al. 2000). Bei der Mehrzahl der Patienten in einer Kohortenstudie mit neugeborenen Kindern waren Thrombosen im Zusammenhang mit Verweilkathetern aufgetreten (69%). Frühgeborene benötigten höhere Dosen und das Intervall bis zum Erreichen des anti-Xa-Zielbereichs war länger als bei Kindern mit normaler Schwangerschaftsdauer. Die benötigten NMH-Dosen hängen zudem von weiteren Faktoren wie angeborenen Herzfehlern sowie der Leber- und Nierenfunktion ab. Ein Therapieerfolg (vollständige oder partielle Remission) wurde bei 59% der Patienten erzielt; VTE-Rezidive mit Ausbreitung der Thrombosen traten bei 3 Patienten auf (0.9% pro Patientenjahr) (Streif et al. 2003). In einer offenen randomisierten Studie zum Vergleich von NMH (Reviparin) vs. UFH gefolgt von oraler Antikoagulation (OAK) entwickelten 5.6% der Patienten in der NMH-Gruppe und 10% in der UFH/OAK-Gruppe ein VTE-Rezidiv. Die Blutungsrate war in der UFH/OAK-Gruppe um das Doppelte höher als im NMH-Arm (Massicotte et al. 2003).

## Akutes Koronarsyndrom

Thrombozytenaggregation und Gerinnungsaktivierung sind wichtige Pathogenesefaktoren bei akutem Koronarsyndrom. Infarktrate und Mortalität der betroffenen Patienten sind hoch. Die zusätzliche Gabe von UFH bei Patienten unter ASS-Prophylaxe kann das Risiko reduzieren; Einschränkungen bestehen jedoch aufgrund des Risikos von Blutungen und Thrombozytopenien, das ein sorgfältiges Monitoring erfordert. Daher bieten sich NMH als geeignete Alternative an (Turpie und Antman 2001; Bechtold und Janssen 2004). Bei akuten Koronarsyndromen verbessern NMH (Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) das Therapieergebnis mit verlässlicherem Ansprechen, längerer und stabilerer Antikoagulation und geringerer Inzidenz von Thrombozytopenien (Cohen 2003). Die American Heart Association und das American College of Cardiology empfehlen NHMs für Patienten mit instabilen Angina pectoris bzw. Herzinfarkt ohne ST-Hebung. Klinische Studien mit NMH bei perkutanen Koronarinterventionen und Herzinfarkten mit ST-Hebung brachten vielversprechende Ergebnisse (Wong et al. 2003). Die Daten von Vergleichsstudien zu NMH vs. UFH bei instabiler Angina pectoris sind jedoch nur begrenzt auf unselektierte Patienten zu übertragen, da diese häufig Charakteristika aufweisen, die eine Studienteilnahme ausschließen und/oder mit ungünstigen Verläufen assoziiert sind (Walsh et al. 2000).

Zudem bestehen bei einigen Studien wesentliche Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien und dem Monitoring bei Therapie mit UFH, also bei Faktoren, die einen gewissen Einfluss auf die Studienergebnisse haben können (Cohen et al. 1997; Lindahl et al. 2000; Collet et al. 2003; Raschke et al. 2003). Klinische Studien zeigten, dass Lipidsenker (z.B. Statine), Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. ASS oder Glycoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren) und niedermolekulare Heparine (z.B. Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin) die Inzidenz kardialer Komplikationen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom senken können. Angiographische Untersuchungen ergaben zudem, dass Statine auch die Rückbildung atherosklerotischer Läsionen fördern (Kereiakes 2003; Monroe et al. 2003). Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen Atherosklerose und spontanen Venenthrombosen. Entweder induziert die Atherosklerose die Venenthrombose oder beide Erkrankungen beruhen zum Teil auf den gleichen Mechanismen (Prandoni et al. 2003). In der Zukunft werden sich die Möglichkeiten zur Therapie akuter Koronarsyndrome unter anderem durch den Einsatz von NMH sicher weiter verbessern. Hochdosierte Statine bieten offenbar besseren Schutz gegen schwere kardiovaskuläre Komplikationen als normaldosierte Lipidsenker (Cannon et al. 2004).

## Literatur

- Agnelli G, Iorio A, Renga C, Boschetti E, Nenci GG, Ofosu FA, Hirsh J. Prolonged antithrombin activity of low-molecular-weight heparins. Clinical implications for the treatment of thromboembolic diseases. *Circulation.* 1995 Nov 15;92(10):2819-24
- Albada J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Treatment of acute venous thromboembolism with low molecular weight heparin (Fragmin). Results of a double-blind randomized study. *Circulation.* 1989 Oct;80(4): 935-40
- Alhenc-Gelas M, Jestin-Le Guenec C, Vitoux JF, Kher A, Aiach M, Fiessinger JN. Adjusted versus fixed doses of the low-molecular-weight heparin fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. Fragmin Study Group. *Thromb Haemost.* 1994 Jun;71(6): 698-702
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: safety of Lovenox in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002 Oct;100(4):845-6
- Aziz S, Tada Y, Gordon D, McDonald TO, Fareed J, Verrier ED. A reduction in accelerated graft coronary disease and an improvement in cardiac allograft survival using low molecular weight heparin in combination with cyclosporine. *J Heart Lung Transplant.* 1993 Jul-Aug;12(4):634-43
- Baram D, Rashkovsky M, Herskovitz R, Drucker I, Reshef T, Ben-Shitrit S, Mekori YA. Inhibitory effects of low molecular weight heparin on mediator release by mast cells: preferential inhibition of cytokine production and mast cell-dependent cutaneous inflammation. *Clin Exp Immunol.* 1997 Dec;110(3): 485-91
- Barrett JS, Gibiansky E, Hull RD, Planes A, Pentikis H, Hainer JW, Hua TA, Gastonguay M. Population pharmacodynamics in patients receiving tinzaparin for the prevention and treatment of deep vein thrombosis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001 Oct;39(10): 431-46
- Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood.* 2002 Nov 15;100(10):3470-8

- Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet*. 2001 Sep 1;358 (9283):702-10.
- Bechtold H, Janssen D. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin in patients with heart disease. *Eur J Med Res* 2004;9:186-198.
- Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2003 Jun;89(6):953-8.
- Belcaro G, Nicolaides AN, Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A, Corsi M, Vasdekis S, Christopoulos D, Lennox A, Malouf M. Comparison of low-molecular-weight heparin, administered primarily at home, with unfractionated heparin, administered in hospital, and subcutaneous heparin, administered at home for deep-vein thrombosis. *Angiology*. 1999 Oct;50(10):781-7.
- Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Venniker R. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. *Angiology*. 1999 Jul;50(7):523-9.
- 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. HAEST Study Group. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial*. *Lancet*. 2000 Apr 8;355(9211):1205-10.
- Bick RL, Kaplan BL. Thromboprophylaxis in surgical patients. *Eur J Med Res* 2004;9:104-111.
- Boneu B, Navarro C, Cambus JP, Caplain H, d'Azemar P, Necciari J, Duret JP, Gaud C, Sie P. Pharmacodynamics and tolerance of two nadroparin formulations (10,250 and 20,500 anti Xa IU x ml<sup>-1</sup>) delivered for 10 days at therapeutic dose. *Thromb Haemost*. 1998 Feb;79(2):338-41.
- Bornstein NM, Norris JW. Deep vein thrombosis after ischemic stroke: rationale for a therapeutic trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988 Nov;69(11):955-8.
- Bratt G, Tornebohm E, Granqvist S, Aberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (KABI 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1985 Dec 17;54(4):813-7.
- Bratt GA, Tornebohm E, Johanson M, Aberg W, Granqvist S, Lockner D. Clinical experiences in the administration of a low molecular weight heparin (Fragmin, Kabi-Vitrum) to healthy volunteers and in the treatment of established deep venous thrombosis. *Acta Chir Scand Suppl*. 1988;543:96-100.
- Bratt G, Aberg W, Johansson M, Tornebohm E, Granqvist S, Lockner D. Two daily subcutaneous injections of fragmin as compared with intravenous standard heparin in the treatment of deep venous thrombosis (DVT). *Thromb Haemost*. 1990 Dec 28;64(4):506-10.
- Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV; CORTES Investigators. Clivarin: Assessment of Regression of Thrombosis, Efficacy, and Safety. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 1;344(9):626-31.
- Breddin HK, Kadziola Z, Scully M, Nakov R, Misselwitz F, Kakkar VV. Risk factors and coagulation parameters in relationship to phlebographic response and clinical outcome in the treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2003 Feb;89(2):272-7.
- Bretschneider E, Schror K. Cellular effects of factor Xa on vascular smooth muscle cells-inhibition by heparins? *Semin Thromb Hemost*. 2001 Oct;27(5):489-93.
- Brewer D. Should low-molecular-weight heparins replace unfractionated heparin as the agent of choice for adults with deep venous thrombosis? *J Fam Pract*. 1998 Sep;47(3):185-92.
- Burroughs KE. New considerations in the diagnosis and therapy of deep vein thrombosis. *South Med J*. 1999 May;92(5):517-20.

- Busch M, Masuhr F. Thromboprophylaxis and antithrombotic therapy in patients with ischaemic stroke and cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Med Res* 2004;9: 199-206
- Call DR, Remick DG. Low molecular weight heparin is associated with greater cytokine production in a stimulated whole blood model. *Shock*. 1998 Sep;10(3): 192-7
- Campo C, Molinari JF, Ungo J, Ahmed T. Molecular-weight-dependent effects of nonanticoagulant heparins on allergic airway responses. *J Appl Physiol*. 1999 Feb;86(2):549-57
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *New Engl J Med* 2004;350(15):1495-1504
- Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataraman R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Nov;181(5 Pt 1):1113-7
- Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, Wenzel E, d'Azemar P, Sagnard L. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. *Thromb Haemost*. 1998 May;79(5):897-901
- Christopherson KW 2nd, Campbell JJ, Travers JB, Hromas RA. Low-molecular-weight heparins inhibit CCL21-induced T cell adhesion and migration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jul;302(1):290-5
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Calif RM, Fox KAA, Premmereur J, Bigonzi F, for the Efficacy and Safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q-wave coronary events study group. *N Engl J Med* 1997; 337:447-452
- Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):S5S-61S
- Collet JP, Montalecot G, Fine E, Golmard JL, Dalby M, Choussat R, Ankri A, Dumaine R, Lesty C, Vignolles N, Thomas D. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(1):8-14
- The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1997 Sep 4; 337(10): 657-62
- Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2001 Oct;86(4):980-4
- Cowchock S. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Lupus*. 1998;7 Suppl 2:S95-7
- Darien BJ, Fareed J, Centgraf KS, Hart AP, MacWilliams PS, Clayton MK, Wolf H, Kruse-El- liott KT. Low molecular weight heparin prevents the pulmonary hemodynamic and pathomorphologic effects of endotoxin in a porcine acute lung injury model. *Shock* 1998;9(4):274-281
- Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg*. 1996 Jun;20(5):521-6
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G, for the Prevention du risque d'embolie pulmonaire par interruption cave study group. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:409-415
- deVeber G, Chan A, Monagle P, Marzinotto V, Armstrong D, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Arch Neurol*. 1998 Dec;55(12):1533-7

- Diquelou A, Dupouy D, Cariou R, Sakariassen KS, Boneu B, Cadroy Y.A comparative study of the anticoagulant and anti-thrombotic effects of unfractionated heparin and a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in an experimental model of human venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995 Nov;74(5): 1286-92
- Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P, deVeber G, Leaker M, Chan AK, Massicotte MP.The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr.* 2000 Apr;136(4):439-45
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1319-26
- Dotan I, Hershkoviz R, Karmeli F, Brazowski E, Peled Y, Rachmilewitz D, Halpern Z. Heparin and low-molecular-weight heparin (enoxaparin) significantly ameliorate experimental colitis in rats. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Oct;15(10):1687-97
- Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Greenfield LJ, Wakefield TW. Low-dose low-molecular-weight heparin is anti-inflammatory during venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1998 Nov;28(5):848-54
- Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Pras M, Many A, Schiff E.Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1996 Mar;87(3):380-3
- Dunn A, Bioh D, Beran M, Capasso M, Siu A. Effect of intravenous heparin administration on duration of hospitalization. *Mayo Clin Proc.* 2004 Feb;79(2):159-63
- The DVTENOX Study Group. Markers of hemostatic system activation in acute deep venous thrombosis-evolution during the first days of heparin treatment. *Thromb Haemost.* 1993 Dec 20;70(6):909-14
- Egermayer P.The effects of heparin and oral anticoagulants on thrombus propagation and prevention of the postphlebitic syndrome: a critical review of the literature. *Prog Cardiovasc Dis.* 2001 Jul-Aug;44(1):69-80
- Ellis MH, Manor Y, Witz M.Risk factors and management of patients with upper limb deep vein thrombosis. *Chest.* 2000 Jan;117(1):43-6.
- Ellison J, Walker ID, Greer IA.Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *BJOG.* 2000 Sep;107(9):1116-21
- Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D, Welin LT, Frison L, Schulman S; Thrive Investigators.A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor xi-melagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost.* 2003 Jan;1(1):41-7
- European multicentre study. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous fractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A collaborative European multicentre study. *Thromb Haemost* 1991;65:251-256
- Fiedler K, Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res* 2004;9:207-214
- Findik S, Erkan ML, Selek MB, Albayrak S, Atici AG, Doru F.Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration.* 2002;69(5):440-4
- Franklin RD, Kutteh WH.Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on anti-phospholipid antibody binding in vitro. *Obstet Gynecol.* 2003 Mar;101(3):455-62
- Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, Prins MH.Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anti-coagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1996 Dec 15;125(12):955-60
- Gensini GF, Rostagno C, Caciolli S.Treatment options for acute venous thromboembolism in the older patient. *Geriatrics.* 1998 Jan;53(1):34-6, 39-40, 46-7

- Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl): 122S-131S
- Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Kaatz S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 24;163(6): 694-8
- Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Herve P, Lamer C, Parent F, Tardy B; PREPIC Study Group. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 15;164(6):1033-7
- Goldhaber SZ, Morrison RB, Diran LL, Creager MA, Lee TH Jr. Abbreviated hospitalization for deep venous thrombosis with the use of ardeparin. *Arch Intern Med*. 1998 Nov 23;158(21):2325-8
- Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, Perez JL, Fernandez L, Agundez I, Mateo AM, Carrera S, Gutierrez V, Vaquero C. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 1999 Aug;30(2):283-92
- Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 1999 May 18;130(10):789-99
- Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999 May 18;130(10):800-9
- Greer IA. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Med Res* 2004;9:135-145
- Harenberg J, Schmidt JA, Koppenhagen K, Tolle A, Huisman MV, Buller HR. Fixed-dose, body weight-independent subcutaneous LMW heparin versus adjusted dose unfractionated intravenous heparin in the initial treatment of proximal venous thrombosis. EA-STERN Investigators. *Thromb Haemost*. 2000 May;83(5):652-6
- Harenberg J, Huisman MV, Tolle AR, Breddin HK, Kirchmaier CM. Reduction in thrombus extension and clinical end points in patients after initial treatment for deep vein thrombosis with the fixed-dose body weight-independent low molecular weight heparin certoparin. *Semin Thromb Hemost*. 2001 Oct;27(5):513-8
- Harenberg J, Ingrid J, Tivadar F. Treatment of venous thromboembolism with the oral thrombin inhibitor, ximelagatran. *Isr Med Assoc J*. 2002 Nov;4(11):1003-5
- Harrison L, McGinnis J, Crowther M, Ginsberg J, Hirsh J. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998;158:2001-2003
- He SH. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2004 Feb 1;10(3):309-18
- Hirsh J. Low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Am Heart J*. 1998 Jun;135(6 Pt 3 Su):S336-42
- Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood*. 2002 May 1;99(9):3102-10
- Holmostrom M, Berglund MC, Granquist S, Bratt G, Tornebohm E, Lockner D. Fragmin once or twice daily subcutaneously in the treatment of deep venous thrombosis of the leg. *Thromb Res*. 1992 Jul 1;67(1): 49-55
- Holmstrom M, Lindmarker P, Granqvist S, Johnsson H, Lockner D. A 6-month venographic follow-up in 164 patients with acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997 Aug;78(2):803-7
- Holzheimer RG. Prophylaxis of thrombosis with low-molecular-weight heparin (LMWH). *Eur J Med Res* 2004;9:150-170
- Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. *Pediatr Clin North Am*. 2002 Dec;49(6):1257-83

- Hoppensteadt DA, Jeske W, Fareed J, Bermes EW Jr. The role of tissue factor pathway inhibitor in the mediation of the antithrombotic actions of heparin and low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995 Jun;6 Suppl 1:S57-64.
- Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;326:975-982.
- Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, Gottschalk A, Valentine KA, Mah AF, for the American-Canadian Thrombosis Study Group. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:229-236.
- Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Arch Intern Med*. 2003 Apr 14;163(7):759-68.
- Iorio A, Alatri A, Mazzolai L, Agnelli G. Plasma thrombin neutralization assay: pharmacokinetic applications. *Semin Thromb Hemost*. 1994;20(3):266-73.
- 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.
- Kaaja R, Pettila V, Leinonen P, Ylikorkala O. Increased thromboxane production in women with a history of venous thromboembolic event: effect of heparins. *Br J Haematol*. 2001 Sep;114(3):655-9.
- Kakkar VV, Hoppensteadt DA, Fareed J, Kadziola Z, Scully M, Nakov R, Breddin HK. Randomized trial of different regimens of heparins and in vivo thrombin generation in acute deep vein thrombosis. *Blood*. 2002 Mar 15;99(6):1965-70.
- Kakkar VV, Gebbska M, Kadziola Z, Saba N, Carrasco P; Bemiparin Investigators. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2003 Apr;89(4):674-80.
- Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22(10):1944-8.
- Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24): 1588-93.
- Kereiakes DJ. Adjunctive pharmacotherapy before percutaneous coronary intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the role of modulating inflammation. *Circulation* 2003;108(16 Suppl 1):III22-7.
- Kim MH, Decena BF, Bruckman D, Eagle KA. Use patterns of low-molecular weight heparin and the impact on length of stay in patients hospitalized for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2003 Apr;145(4):665-9.
- Kirchmaier CM, Wolf H, Schafer H, Ehlers B, Breddin HK. Efficacy of a low molecular weight heparin administered intravenously or subcutaneously in comparison with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis. Cetoparin Study Group. *Int Angiol*. 1998 Sep;17(3): 135-45.
- Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DPM, van der Meer J, Gallus AS, Simonneau G, Chesterman CH, Prins MH, Bossuyt PMM, de Haes H, van den Belt AGM, Sagnard L, D'Azemar P, Büller HR, for the TASMAN study group. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682-687.
- Kruse-Elliott KT, Chaban K, Grossman JE, Tomasko S, Kamke C, Darien B. Low molecular weight heparin alters porcine neutrophil responses to platelet-activating factor. *Shock*. 1998 Sep;10(3):198-202.

- Kujovich JL. Low-molecular-weight heparin: more indications for use. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1999 Apr 15;34(4):67-8, 71-8.
- 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, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ*. 1994 Jul 30;309(6950):299-304.
- Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1995 Mar 27;155(6): 601-7.
- Lepereq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, Priollet P, Cohen C, Yvelin N, Schved JF, Tournaire M, Borg JY. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG*. 2001 Nov;108(11):1134-40.
- Leroyer C, Bressollette L, Oger E, Mansourati J, Cheze-Le Rest C, Nonent M, Buchmuller A, Tardy B, Decousus H, Parent F, Simonneau G, Juste K, Ill P, Abgrall JF, Clavier J, Mottier D. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis, a randomized clinical trial. The ANTEENOX Study Group. *Haemostasis*. 1998 Mar-Apr;28(2): 70-7.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie AG, Demers C, Kovacs M. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14; 334(11):677-81.
- Lev-Ran O, Kramer A, Gurevitch J, Shapira I, Mohr R. Low-molecular-weight heparin for prosthetic heart valves: treatment failure. *Ann Thorac Surg*. 2000 Jan;69(1):264-5.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Per Venge, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147.
- Lindmark E, Siegbahn A. Tissue factor regulation and cytokine expression in monocyte-end-endothelial cell co-cultures: effects of a statin, an ACE-inhibitor and a low-molecular-weight heparin. *Thromb Res*. 2002 Oct 1;108(1):77-84.
- Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, Johnsson H, Lockner D. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1994 Aug;72(2): 186-90.
- Litin SC, Heit JA, Mees KA. Use of low-molecular-weight heparin in the treatment of venous thromboembolic disease: answers to frequently asked questions. The Thrombophilia Center Investigators. *Mayo Clin Proc*. 1998 Jun;73(6):545-50.
- Lopaciuk S, Meissner AJ, Filipecki S, Zawilska K, Sowier J, Ciesielski L, Bielawiec M, Glowinski S, Czestochowska E. Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a Polish multi-center trial. *Thromb Haemost*. 1992 Jul 6;68(1):14-8.
- Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipecki S, Michalak J, Ciesielski L, Mackiewicz Z, Czestochowska E, Zawilska K, Cencora A. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999 Jan;81(1): 26-31.
- Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblas M, Martinez A, Lozano G, Romero A. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2001 Jan;33(1):77-90.

- Lozano FS, Almazan A.Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg.* 2003 Nov-Dec;37(6):415-20
- Luk C, Wells PS, Anderson D, Kovacs MJ. Extended outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of recurrent venous thromboembolism despite warfarin therapy. *Am J Med.* 2001 Sep;111(4):270-3
- Luomanmaiki K, Grankvist S, Hallert C, Jauro I, Ketola K, Kim HC, Kiviniemi H, Koskivirta H, Sorskog L, Vilkkko P.A multicentre comparison of once-daily subcutaneous dalteparin (low molecular weight heparin) and continuous intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *J Intern Med.* 1996 Aug;240(2):85-92
- Marchetti M, Pistorius A, Barone M, Serafini S, Barosi G.Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med.* 2001 Aug; 111(2):130-9
- Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M.Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr.* 1996 Mar;128(3):313-8
- Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtmann B, Andrew M; REVIVE Study Group.An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thromb Res.* 2003 Jan 25;109(2-3):85-92
- McCart GM, Kayser SR.Therapeutic equivalency of low-molecular-weight heparins. *Ann Pharmacother.* 2002 Jun;36(6):1042-57
- Merli GJ. Low-molecular-weight heparins versus unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000 Sep-Oct;79(5 Suppl):S9-16
- Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, Elias D, Grigg A, Musset D, Rodgers GM, Trowbridge AA, Yusen RD, Zawilska K; Enoxaparin Clinical Trial Group.Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med.* 2001 Feb 6;134(3):191-202
- Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet Juvin K, Charbonnier B, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism : an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74:1432-1435
- Meyer G, Marjanovic Z, Valeke 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
- 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, Lafoz E, Urrutia A, Roncales J, Galimany R, Biosca C, Corominas A. Effects of long-term therapy with either heparin or low-molecular-weight heparin on serum lipid levels. A prospective study. *Haemostasis.* 1995 Nov-Dec;25(6):283-7
- Monroe VS, Kerensky RA, Rivera E, Smith KM, Pepine CJ. Pharmacologic plaque passivation for the reduction of recurrent cardiac events in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):23S-30S
- Moons AH, Levi M, Peters RJ. Tissue factor and coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 2002 Feb 1;53(2): 313-25
- 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.

- Oosting JD, Derkzen RH, Blokzijl L, Sixma JJ, de Groot PG. Antiphospholipid antibody positive sera enhance endothelial cell procoagulant activity-studies in a thrombosis model. *Thromb Haemost*. 1992 Sep 7; 68(3): 278-84
- Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg*. 2000 Nov;32(5):861-9
- Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen J, Knechtelsdorfer M, Stohlawetz P, Graninger W, Eichler HG, Speiser W, Jilma B. Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation. *Circulation*. 1999 Dec 21-28;100(25):2485-90
- Peternel P, Terbizan M, Tratar G, Bozic M, Horvat D, Salobir B, Stegnar M. Markers of hemostatic system activation during treatment of deep vein thrombosis with sub-cutaneous unfractionated or low-molecular weight heparin. *Thromb Res*. 2002 Feb 1;105(3):241-6
- Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost*. 2002;87(2):182-6
- Pettila V, Kaaja R, Leinonen P, Ekblad U, Kataja M, Ikkala E. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res* 1999;96(4):275-82
- Petralia G, Kakkar AK. Antithrombotic therapy with low molecular weight heparin in cancer patients. *Eur J Med Res* 2004;9:119-124
- Pforte A. Epidemiology, diagnosis, and therapy of pulmonary embolism. *Eur J Med Res* 2004;9:171-179
- Pineo GF, Hull RD. Unfractionated and low-molecular-weight heparin. Comparisons and current recommendations. *Med Clin North Am*. 1998 May;82(3):587-99
- Pineo GF, Hull RD. Dalteparin: pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Eur J Med Res* 2004;9:215-224
- Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattaçini C, Quintavalla R, Poli T, Tagliaferri A, Dettori AG. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1994 Aug;72(2):191-7
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, Casara D, Ruol A, ten Cate JW. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1992 Feb 22;339(8791):441-5
- Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AWA, Prins MH, Girolami A. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-1441
- Quader MA, Stump LS, Sumpio BE. Low molecular weight heparins: current use and indications. *J Am Coll Surg*. 1998 Dec;187(6):641-58
- Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 3;140(3):175-83
- Rao RB, Ely SF, Hoffman RS. Deaths related to liposuction. *N Engl J Med* 1999;340:1471-1475
- 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;138(9):720-723
- The Rembrandt Investigators. Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR90107A/ORG31540) with pure anti-factor Xa activity: A phase II evaluation. *Circulation*. 2000 Nov 28;102(22):2726-31
- Robert F, Busby E, Marques MB, Reynolds RE, Carey DE. Phase II study of docetaxel plus enoxaparin in chemotherapy-naïve patients with metastatic non-small cell lung cancer: preliminary results. *Lung Cancer*. 2003 Nov;42(2):237-45
- Rocha E, Martinez-Gonzalez MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica*. 2000 Sep;85(9):935-42

- Rodger M, Bredehorn C, Wells PS, Beck L, Kearns B, Hugesch LB. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in treatment of deep vein thrombosis. *Jt Comm J Qual Improv*. 1998 Oct; 24(9):931-8.
- Roddie VA, Thompson AJ, Steerani FN, Quinn AJ, Walker ID, Greer LA. Low molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a case series. *BJOG*. 2002 Sep; 109(9):1020-4.
- Rowan JA, McCowan LM, Raudkivi PJ, North RA. Unfractionated heparin treatment in women with molar gestational trophoblastic disease. *BJOG*. 1999 Mar; 106(3):1607-12.
- Sagebiel S, Hartmann A. Low molecular-weight heparin for the treatment of recurrent deep vein thrombosis in patients undergoing hemodialysis/hemodialysis. *Eur J Med Res*. 2004;9:125-130.
- Sandefjord GJ, Le Lithouarn A, Hartmann N, Herding N, Ozoux ML, Shiklai U, Molony G, Boutron-Quateau V, Farquharson RG, Toppings J, Quenby SM, Cowan C, Black DJ, Toh CH. A longitudinal study of molar dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun; 101(6):1307-11.
- Sepponen V, Engellard D, Gallily R, Alarot L, Bremer T. Glial cells production of inflammatory mediators induced by streptococci pneumoniae: inhibition by penicillins. *Low-molecular-weight heparin and dexamethasone. J Neurol Sci* 1998;155(1):13-22.
- Segal JB, Bolger DJ, Jenkins MW, Krishnan JA, Stratton MB, Engg J, Lamarr EB, Oui-38  
bogenholz: a review of efficacy, safety, and costs. *Am J Med*. 2003 Sep;115(4):298-308.
- Segal JB, Black-Schaffer KM. Treatment of upper limb deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun; 101(6):1307-11.
- Shah MK, Black-Schaffer KM. Treatment of upper limb deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin in stroke. *Neurology*. 1998 Sep;51(3 Suppl 3):S56-8.
- Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, Panneton B, Nier J, Sei P, Silisteanu AL, Combescure DG, Heparin and heparinoids in stroke. *Neurology*. 1998 Sep;51(3 Suppl 3):S56-8.
- Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, Panneton B, Nier J, Sei P, Silisteanu AL, Combescure DG, Heparin and heparinoids in stroke. *Neurology*. 1998 Sep;51(3 Suppl 3):S56-8.
- Smidt MP, Norris LA, Steiger PJ, Saadigee GF, Bonnar J, Mizapapian sodium for thrombosis treatment results of a meta-analysis. *Am J Med*. 1996 Mar; 100(3):269-77.
- Stiragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Med*. 1997 Sep; 4:337(10):663-9.
- Tintazaparin ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med*. 1993 Jul 12;333(13):1541-6.
- Ferrari JL, Besson JL, Alquier D, Beaum B. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESSE Study Group. *Stroke* 1997 Sep; 28(9):2183-7.
- Smith MP, Norris LA, Steiger PJ, Saadigee GF, Bonnar J, Mizapapian sodium for thrombosis treatment results of a meta-analysis. *Am J Med*. 1996 Mar; 100(3):269-77.
- Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH, Ferrer S, Obici G, Yaneff G, Gynnecol. 2004 Feb;190(2):495-501.
- Smith MP, Norris LA, Steiger PJ, Saadigee GF, Bonnar J, Mizapapian sodium for thrombosis treatment results of a meta-analysis. *Am J Med*. 1996 Mar; 100(3):269-77.
- Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH, Ferrer S, Obici G, Yaneff G, Gynnecol. 2004 Feb;190(2):495-501.
- Steinert S, Ciampolillo G, Donati G, Coll L, La Alama G, Gramondi C, Dalmastri V, Orlando V, vs thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of unfractionated heparin. *Chest*. 2002 Jul; 122(1):108-14.
- D'Addio F, Standard heparin versus low-molecular-weight heparin. A medium-term comparison in hemodialysis. *Nephron*. 2002;92(3):589-600.

- Stone S, Hunt BJ, Seed PT, Parmar K, Khamashita MA, Poston L. Longitudinal evaluation of markers of endothelial cell dysfunction and hemostasis in treated antiphospholipid syndrome and in healthy pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Feb;188(2):454-60.
- Streif W, Goebel G, Chan AK, Massicotte MP. Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Sep;88(5):F365-70.
- Stricker H, Marchetti O, Haerterli A, Mombelli G. Hemostatic activation under anticoagulant treatment: a comparison of unfractionated heparin vs. nadroparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999 Oct;82(4):1227-31.
- Stutzmann JM, Mary V, Wahl F, Grosjean-Piot O, Uzan A, Pratt J. Neuroprotective profile of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in in vivo models of cerebral ischemia or traumatic brain injury: a review. *CNS Drug Rev* 2002;8(1):1-30.
- Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 28;163(14):1657-63.
- Thanaporn P, Myers DD, Wroblewski SK, Hawley AE, Farris DM, Wakefield TW, Henke PK. P-selectin inhibition decreases post-thrombotic vein wall fibrosis in a rat model. *Surgery*. 2003 Aug;134(2):365-71.
- Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Brudey F, Armagnac C, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85: 1380-1389.
- Tillman DJ, Charland SL, Witt DM. Effectiveness and economic impact associated with a program for outpatient management of acute deep vein thrombosis in a group model health maintenance organization. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19): 2926-32.
- Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar;48(3):728-31.
- Tsukada S, Enomoto N, Takei Y, Hirose M, Ikejima K, Kitamura T, Sato N. Dalteparin sodium prevents liver injury due to lipopolysaccharide in rat through suppression of tumor necrosis factor-alpha production by Kupffer cells. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Aug;27(8 Suppl):7S-11S.
- Turpie AG, Antman EM. Low-molecular weight heparins in the treatment of acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2001;161(12):1484-1490.
- van der Heijden JF, Prins MH, Buller HR. For the initial treatment of venous thromboembolism: are all low-molecular-weight heparin compounds the same? *Thromb Res*. 2000 Oct 15;100(2):V121-30.
- Veiga F, Escriba A, Maluenda MP, Lopez Rubio M, Margalef I, Lezana A, Gallego J, Ribera JM. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost*. 2000 Oct;84(4):559-64.
- Vinson DR, Berman DA. Outpatient treatment of deep venous thrombosis: a clinical care pathway managed by the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2001 Mar;37(3):251-8.
- von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, Schneider D, Hommel G, Heilmann L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost*. 1997 Mar;77(3):456-61.
- von Tempelhoff GF, Harenberg J, Niemann F, Hommel G, Kirkpatrick CJ, Heilmann L. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: A prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol*. 2000 Apr;16(4):815-24.

- Vukovich TC, Gabriel A, Schaeffer B, Veitl M, Matula C, Spiss CK. Hemostasis activation in patients undergoing brain tumor surgery. *J Neurosurg.* 1997 Oct;87(4):508-11
- Walsh CR, Lloyd-Jones DM, Camargo CA, Giugliano RP, O'Donnell CJ. Clinical trials of unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in addition to aspirin for the treatment of unstable angina pectoris: do the results apply to all patients? *Am J Cardiol.* 2000;86(9):908-912
- Wang QL, Shang XY, Zhang SL, Ji JB, Cheng YN, Meng YJ, Zhu YJ. Effects of inhaled low molecular weight heparin on airway allergic inflammation in aerosol-ovalbumin-sensitized guinea pigs. *Jpn J Pharmacol.* 2000 Apr;82(4):326-30
- Weigert C, Brodbeck K, Haring HU, Gambaro G, Schleicher ED. Low-molecular-weight heparin prevents high glucose- and phorbol ester-induced TGF-beta 1 gene activation. *Kidney Int.* 2001 Sep;60(3): 935-43
- Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Goudie D, Morrow B, Kovacs J. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med.* 1998 Sep 14;158(16):1809-12
- Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, Anderson J, Rodger MA. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2003 Apr 28;163(8):917-20
- Wong GC, Giugliano RP, Antman EM. Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary artery syndromes and percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2003;289(3):331-342
- Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation.* 1998 Jan 27;97(3):251-6
- Yacovella T, Alter M. Anticoagulation for venous thromboembolism. What are the current options? *Postgrad Med.* 2000 Sep 15;108(4):43-6, 51-4
- Young E, Wells P, Holloway S, Weitz J, Hirsh J. Ex-vivo and in-vitro evidence that low molecular weight heparins exhibit less binding to plasma proteins than unfractionated heparin. *Thromb Haemost.* 1994 Mar;71(3):300-4
- Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1944-8

*Korrespondenzadresse:*

PD Dr. René Gordon Holzheimer  
Tegernseer Landstr. 8  
D-82054 Sauerlach Lkr. München  
Tel. +49-8104-████████  
Fax +49-8104-████████  
e-mail ██████████  
[www.praxisklinik-sauerlach.de](http://www.praxisklinik-sauerlach.de)

Prof. Dr. med. René G. Holzheimer  
Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin  
Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach  
T 08104-668454, F 08104-668453  
[www.praxisklinik-sauerlach.de](http://www.praxisklinik-sauerlach.de)  
RGHolzheimer@t-online.de