

Venenthrombose u. Lungenembolie

Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (NMH)

R. G. Holzheimer

Eur J Med Res 2004

Praxisklinik für Ambulante Operationen, Sauerlach/Lkr. München, und Martin-Luther-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 bettlägerigen 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 unfractioniertes 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 unfaktionierten 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 unfaktioniertes 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 Kostenersparnisse 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

(Tsimoyiannis 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 Notfallseingriffen 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 Langzeitanthikoagulation 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, Vorhofflimmern, 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 Impflaneration eines intraluminalen autologen Venentransplantats oder einem künstlichen Gefäßersatzes angezeigt. Um einem arteriellen Verschluss im Bereich des Transplantats vorzubeugen (Inzidenz 15-75% pro Jahr) werden Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulation oder beides gegeben (Dorfler-Melly et al., 2003). Zum Einsatz kommt zur Prophylaxe arterieller Thromboseen liegen nur wenige Studien vor. NHT kommen jedoch offenbar erfolgreich eingesetzt werden, um das Trans-

Transstumrale Angioplastie

Hypothymiale bypasschirurgie, rekonstruktive Gefässchirurgie und

Evidenz für einen routinemäßigsten Einsatz bestehen (Lyerla und Engeler 2003). Mit insgesamt 327 Patienten kann jedoch zu dem Schluß, dass keine ausreichende Thrombose unter Umläufen verhindern. Eine Cochrane-Analyse von 26 Studien mit insgesamt 327 Patienten kann jedoch zu dem Schluß, dass keine ausreichende Antikoagulation oder Thrombozytenaggregation hemmen kann eine arterielle Thrombose unter Umläufen verhindern. Amikroangiopathie (Hepatome, orale Fädes und damit eben Apoplex verursachen. Amikroangiopathie (Hepatome, orale Extrakranielle Dissektionen der A. carotis interna können eben Verschluss des Ge-

Karotisdissektion

Prophylaxe in der Gefäßchirurgie

et al., 2001; Bick und Kaplam 2004). Risiko kann die Prophylaxe mit physikalischen Methoden empfohlen (Geerts wird die Kombination mit physikalischen Prophylaxemethoden empfohlen (Geerts des American College of Chest Physicians empfohlen. Bei Patienten mit normalen Risiken kann die Prophylaxe mit NHT angezeigt sein. Bei Hochrisikopatienten wird die Kombination mit physikalischen Prophylaxemethoden empfohlen (Geerts et al., 2001; Bick und Kaplam 2004).

Thromboseprophylaxe in der urologischen Chirurgie

Bisher liegen keine aussagekräftigen Studien vor, die den methodischen Kriterien laparoskopischen Eingriffen entsprechen. Trotz des Thrombosierisikos, das mit dem Pneumoperitoneum einhergeht, halten nur 20% der befragten Chirurgen thromboembolische Komplikationen bei laparo-skopischen Eingriffen für problematisch (Bradbury et al., 1997; Lord et al., 1998; Filinboroglu-Tvedskov et al., 2001), dabei kommt in ausreichendem Maße nach einem laparoskopischen Eingriff die Thrombose zu erleben, nachgewiesen werden (Holzheimer 2004).

Prophylaxe bei laparoskopischen Eingriffen

Die Indikationsstellung für eine Thromboseprophylaxe bei laparoskopischen Eingriffen gärtlein variieren stark und nicht alle Chirurgen sehen NHT als eine geeignete Option an. Trotz des Thrombosierisikos, das mit dem Pneumoperitoneum einhergeht, halten gärtlein variieren stark und nicht alle Chirurgen sehen NHT als eine geeignete Option an. Trotz des Thrombosierisikos, das mit dem Pneumoperitoneum einhergeht, halten gärtlein variieren stark und nicht alle Chirurgen sehen NHT als eine geeignete Option an.

plantat offen zu halten (Edmondson et al. 1994; Samama and Gigou 1995). Höhere Dosierungen könnten jedoch mit erhöhten Blutungsraten 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) (Dorfner-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 Aorten-chirurgie 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;

Ferreira et al. 2003). Sie sind mit einer kürzeren Klinikverweildauer und reduzierten postoperativen Kosten verbunden (Fanikos et al. 2004).

Thromboprophylaxe bei Traumapatienten

Schwerverletzte haben ein hohes Risiko für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien. Insgesamt 20-90% der Patienten entwickeln eine TVT. Lungenembolien treten bei 2,3-22% der Patienten auf. Sowohl das zunehmende Durchschnittsalter der Patienten als auch die Tatsache, dass immer mehr Schwerstverletzte überleben, tragen zur Erhöhung der Thromboembolierate bei (Hak 2001). Die Farbdoppler-Sonographie hat sich als sensitive Methode zur Detektion von Thromben erwiesen. Es besteht keine Korrelation des Risk Assessment Profile for Thromboembolism (RAPT)-Scores und der tatsächlichen TVT-Rate (Greenfield et al. 1997). Die Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) hat im Jahre 2002 umfangreiche Empfehlungen für die Prophylaxe bei Traumapatienten veröffentlicht (Rogers et al. 2002).

Rückenmarksverletzungen

Die Inzidenz tiefer Venenthrombosen liegt in den ersten 12 Wochen nach einer Rückenmarksverletzung ohne Prophylaxe bei 49 bis 100%, wobei die höchsten Thromboseringraten in den ersten 2 Wochen beobachtet werden (Attia et al. 2001; Merli et al. 1993). Die Prophylaxe mit dosisadjustiertem UFH ist wirksam, birgt jedoch ein gewisses Blutungsrisiko. Auch die Kombination aus intermittierender pneumatischer Kompression, Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und niedrigdosiertem Heparin für 8-12 Wochen hat sich als geeignete Option erwiesen (Merli et al. 1993). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass NMH im Vergleich zu UFH mindestens gleichwertig, möglicherweise sogar überlegen sind (Green et al. 1990; Green et al. 1994; Harris et al. 1996; Chiou-Tan et al. 2003; Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators 2003). In anderen Studien wurde eine dreimonatige Prophylaxe empfohlen. Bei Patienten, die dennoch Thrombosen entwickeln kommt der Einsatz eines Vena cava-Filters in Betracht (Anonymus 2002).

Schädel-Hirn-Trauma

Die Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Kopfverletzungen und intrakraniellen Blutungen oder Eingriffen ist umstritten. Klinische Praxis und Auffassungen divergieren stark. Einige Autoren kritisieren, dass häufig keinerlei prophylaktische Maßnahmen ergriffen werden (Cupitt 2001).

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; Haeijens 1996).

Hüftfraktur

Dosierung und optimaler Zeitpunkt des Beginns einer Thromboembolieprophylaxe sind nach wie vor umstritten (Monreal 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 auftraten (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 (Monreal 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 TTVT ohne Prophylaxe bei 22-35%. Intensivpatienten mit Rückenmarksverletzungen entwickeln zu 50-80% tiefe Venenthrombosen (Attia et al. 2001). Sowohl unerkannte als auch klinisch manifeste TTVT können einen erheblichen Einfluss auf die Prognose schwerkranker internistischer Patienten haben und den Verlauf der Grundkrankung 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).

Hämofiltration

Die Filterstandzeit bei Hämofiltration (z.B. kontinuierliche venovenöse Hämofiltration 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. Ziellkriterien waren objektiv nachgewiesene proximale und/oder symptomatische TVT, 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.

Nephrotisches Syndrom und chronisches Nierenversagen

Beim nephrotischen Syndrom besteht ein hohes Risiko thromboembolischer Komplikationen, daher erhalten gefährdete Patienten (Albumin < 20g/l und membranöse Nephropathie) entweder NMH oder einen Vitamin-K-Antagonisten (Rostoker et al. 1995). NMH supprimieren die Bildung makroskopischer Thromben und die Fibrinopeptid-A-Spiegel (Ryan et al. 1991). Die gleichzeitige Therapie mit Cumarinen verstärkt diesen Effekt (Janssen et al. 1996). Auch ein rekombinanter Plasminogenaktivator wurde in dieser Indikation erfolgreich getestet (Schenk et al. 2000).

Geriatrische Patienten

Bettlägerige Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Thromboserisiko. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass NMH die Wahrscheinlichkeit thromboembolischer Komplikationen bei diesen Patienten senken können (Leizorovicz et al. 2004, Bergmann und Neuhart 1996; Harenberg et al. 1996.).

Prophylaxe in der Malignomchirurgie

Patienten mit größeren tumorchirurgischen Eingriffen in Bauch- und Beckenbereich haben ein besonders hohes Risiko für thromboembolische Komplikationen. Etwa 40% der VTE treten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auf (Khusal et al. 2002). Bestimmte maligne Tumoren begünstigen die Entwicklung von tiefen Venenthrombosen. Dazu gehören unter anderem Mammakarzinome, Zervixkarzinome, Ovarialkarzinome, HNO-Tumoren und kleinzellige Bronchialkarzinome (van Wersch JW et al. 1991; Maxwell et al. 2001; von Tempelhoff et al. 2000; von Tempelhoff et al. 1997; Gondret et al. 1995). Verschiedene Studien bei Patienten mit Tumoroperationen zeigten, dass NMH gleich wirksam sind wie UFH und nur einmal statt dreimal täglich verabreicht werden müssen (Fricker et al. 1988; Enoxacan Study Group 1997; Boncinelli et al. 2001). Das Blutungsrisiko ist bei dieser Patientengruppe nicht erhöht (Bergqvist et al. 1990; Baykal et al. 2001), und es können auch höhere, ggf. gewichtsadaptierte Dosen verabreicht werden (Wiig et al. 1995; Baykal et al. 2001). Eine prolongierte Prophylaxe senkt die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen in der poststationären Phase (Bergqvist 1996; Khusal et al. 2002; Rasmussen 2002). Zudem wurden günstige Einflüsse auf die tumorassoziierte Mortalität beobachtet (von Tempelhoff et al. 2000; Kakkar AK et al. 2004). Die zusätzlich angewandte intermittierende pneumatische Kompression der Unterschenkel kann die Effektivität der Prophylaxe weiter verbessern (Maxwell et al. 2001).

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% (Monreal 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 NMH in der Prophylaxe von Klappeinrumbosen ist nicht gesichert (Rowan et al. 2003). Im Gegensatz zum American College of Obstetricians and Gynecologists (2002), obwohl dies möglichstens nicht für alle NMH gilt

Klinistische Herklaupen

College of Obstetricians and Gynecologists 2002).

Bei gerinnungsfreien Dosierungen besteht kein erhebliches Blutungsrisiko (Ellison et al. 2000; Borstad et al. 1992; Borstad et al. 1988). NMH drohen bei Spinal- und Epidurallagenseite nur unter besonderer Überwachung eingestellt werden (American College of Obstetricians and Gynecologists 2002).

Die Inzidenz von Blutungsreaktionen korreliert häufig mit der NMH-Dosis.

Blutungsrisiko und Dosierungsschemata

Die erhöhte reale Gesamtgerinnung in der Schwangerschaft kann die Pharmakokinetik von NMH beeinflussen (Caselle et al. 1999; Jacobsen et al. 2003).

Pharmakokinetik in der Schwangerschaft

Verschiedene NMH (Daltopatin, Enoxaparin, Nadroparin) haben sich in Studien bei Schwangeren als wirksam erwiesen (Nelson-Piercy et al. 1997; Gibson et al. 1998; Pettifor et al. 1999; Bloinback et al. 1998; Makarsaria et al. 2003).

Schwangerschaft, späte Schwangerschaft

NMH werden zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen in der Schwangerschaft, zur Prävention von Spontanaborten und zur Senkung des Frühgeburtrisikos bei Schwangeren mit Antiphospholipidsyndrom empfohlen (Makarsaria et al. 2003). Zudem können sie zur peripheralen Prophylaxe bei Schüttungshämaturie eingesetzt werden. (Burrows et al. 2001). Des Weiteren sind niedermolekulare Heparine die Gaben von Vitamin-K-Antagonisten (Montreal et al. 1994).

Arbeit von Greer (2004).

Schwangere ist eine Prophylaxe ungezeigt (Friederich et al. 1996). Eine umfassende Übersicht zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft bietet die Klamprisen und Placebosstudien verursachen (Wallke et al. 2003). Bei gleichartigen Infiltrativen Rezidivierende Schwere Fälle, Spontanaborten, frisch auftretende schwere Prophylaxe tiefer Venenthrombosen in der Schwangerschaft, zur

Gynecologists (2002) empfiehlt das American College of Chest Physicians (Bates SM et al. Chest 2004; 126: 627S-644S) den Einsatz von NMH bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen.

Osteoporose

Unter Langzeitprophylaxe mit UFH kann es zur Abnahme der Knochendichte kommen. Eine prospektive Vergleichsstudie bei Schwangeren mit erhöhtem Thrombosrisiko ergab, dass dies unter NMH (Dalteparin) nicht der Fall ist (Pettilä et al. 2002).

Spontanaborte

Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten mit Faktor-V-Leiden-Mutation können von einer Prophylaxe mit NMH profitieren (Younis et al. 2000).

Kontroverse

Erbliche Thrombophilie

Zwar haben die Mehrzahl der Schwangeren mit Thrombophilien komplikationslose Verläufe, doch sind Thrombophilien bei Patientinnen mit Spontanaborten, schwerer früheinsetzender Präeklampsie, Placentalösung und schwerer Wachstumsretardation des Fötus überrepräsentiert (Brenner and Kupferminc 2003). Randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Heparinen und anderen Antikoagulantien bei Schwangeren mit erblichen Thrombophilien liegen nicht vor (Gebhardt und Hall 2003; Walker et al. 2003).

Antiphospholipidsyndrom

Zur Prophylaxe bei Patientinnen mit Antiphospholipidsyndrom besteht ein breiter Konsens: hier sollten NMH plus Acetylsalicylsäure zum Einsatz kommen (Gebhardt und Hall 2003; Tincani et al. 2003; Triolo et al. 2003).

Warfarin, unfractioniertes Heparin, NMH, Acetylsalicylsäure

Bisher liegen jedoch noch nicht genügend Daten vor, um definitive Empfehlungen zur Vorgehensweise in Schwangerschaft und Perinatalperiode auszusprechen (Gates et al. 2002; Hague et al. 2001). Die verfügbaren Daten legen nahe, dass UFH, NMH und Warfarin in der TVT-Prophylaxe gleich wirksam sind ((jedoch Osteoporoserisiko bei UFH, embryotoxische Wirkungen von Cumarinen. Es liegen

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 UFH 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 Therapieversagen beschrieben (Leyh et al. 2003). Berichte über teratogene Effekte und Therapieversagen 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 Blutungsereignisse 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-

Reisetherombosen, auch als „Economy Class Syndrom“ bezeichnet, sind eine mögliche Komplikation vor allem bei Langstreckenflügen. Bei Hochrisikogruppen liegt

Prophylaxe bei Langstreckenflügen

chen, so dass keine allgemeine Riegelung formuliert werden kann. Massicotte et al. (2003). Die Datengrundlage für Empfehlungen ist jedoch unzureichend, so dass sich als Wirksam und sicher erwiesen (Dix et al., 2000; Strefi et al., 2003; haben sich als wirksam und sicher erwiesen (Dix et al., 2002). Auch NMH werden zur Prophylaxe eingesehen und geben werden (Shah et al., 2002). Auch NMH werden zur Prophylaxe Empfehlungen geben. Von Hepatinen bei Langstrecken kann hier keine Klimaschein Empfehlungen geben. Studien variieren, wenn auch die Wirkung auf ihre Standardsetzung im verschiedenen Kabinett offen halten. Wenn auch die Heterogenität der Studien erlaubt es nur die diagnostischen Patienten eine Quelle von Komplikationen sein. Heparin kann solche bei Kindern (Hoppé und Matsunaga (2002). Periphere Venenklüng von Thrombosen Genetische wie erworbene Faktoren begünstigen die Entwicklung von Thrombosen, die Morbidität und Mortalität durch Thrombosembole nicht zu vermindern. Thrombosen sind bei Kindern zwar deutlich seltener als bei Erwachsenen, doch ist bei Kindern (Hoppé und Matsunaga (2002). Periphere Venenklüng von Thrombosen Genetische wie erworbene Faktoren begünstigen die Entwicklung von Thrombosen, die Morbidität und Mortalität durch Thrombosembole nicht zu vermindern.

Prophylaxe bei pädiatrischen Patienten

Thrombosen sind bei Kindern zwar deutlich seltener als bei Erwachsenen, doch ist diskutiert. Sinusthrombosen wird von Busch und Mascher (2004) in einem Überblickspapier von Thromboembolien bei Patienten mit Apoplex und cerebralen Venen- oder Laxen möglicherweise vorzu ziehen (Gertsch et al., 2001). Die Prophylaxe und Physikalische Prophylaxe Situation jedoch weniger eindeutig, hier ist eine rein physikalische Prophylaxe mit NMH oder niedrigdosisierter UH empfohlen. Bei hämorrhagischem Insult 1989; Hillblom et al., 2002). Bei Patienten mit akutem Apoplex wird eine Prophylaxe gegen Thromboseprophylaxe ohne Erhöhung der Blutungsrate (Prins et al., erfolgreiche Thromboseprophylaxe ist jedoch das Risiko markantller Blutungen erhöht (Sandset et al., 1990; Berger et al., 2000; Bath et al., 2001). In anderen Studien hingegen gelang eine chervicale ist jedoch das Risiko markantller Blutungen erhöht (Sandset et al., 1992). NMH sind offensichtlich besser wirksam als Acetylsalicylsäure, mögli- chen gezeigt. NMH sind akutem Apoplex haben wieder sprachliche Erebe- Studien zur NMH-Prophylaxe bei akutem Apoplex haben wieder sprachliche Erebe-

Apoplex

hoseprophylaxe mit NMH profilieren (Voth et al., 1992). Voth et al., 1997). Patienten mit Bandsehleifenoperationen von einer Thrombose (SFp) oder D-Dimere iden titizieren werden können (Soniaglia et al., 1999; Vako- wood et al., 2002). Pilotstudien zeigen, dass besonders gefährdet Patienten mit der Prophylaxis Unfallsuchtung von Geringungssparmetern wie losliche Fibrimpoly- mer (SFp) oder D-Dimere iden titizieren werden können (Soniaglia et al., 1999; Vako-

die Inzidenz nach über 10-stündigen Flügen bei 4-6%. In einer Interventionsstudie betrug die Inzidenz tiefer Venenthrombosen bei Reisenden mit hohem Thromboserisiko ohne Prophylaxe 4,82%, in der ASS-Gruppe 3,6%. Bei 60% der Betroffenen war die TVT asymptatisch. In der NMH-Gruppe traten keine Thrombosen auf. Eine NMH-Einzeldosis ist demnach ausreichend zur TVT-Prophylaxe auf längeren Flugreisen (Cesarone et al. 2002; Royal College of Obstetricians and Gynecologists 2001). Möglicherweise besteht bei Passagieren mit offenem Foramen ovale ein Zusammenhang zwischen Lungenembolien und Apoplex (Lapostolle et al. 2003). Die Ätiologie dieser Komplikationen sollte geklärt werden, bevor endgültige Empfehlungen formuliert werden können. Ferrari and Morgan (2004) geben einen Überblick zu epidemiologische Daten, klinisches Bild, Pathophysiologie und Prophylaxeoptionen.

Prophylaxe in der orthopädischen Chirurgie

Inzidenzen und Risiko

Thrombose ist die häufigste Todesursache in den USA (Skinner and Schulz 2002). Ca. 40-60% der Patienten mit endoprothetischem Hüftgelenkersatz entwickeln ohne Prophylaxe postoperativ eine Unterschenkelthrombose, bei 20% werden proximale Venenthrombosen diagnostiziert und 1-2% erleiden eine tödliche Lungenembolie (Turpie 1991). Neben anderen Risikofaktoren wie erbliche Thrombophilien ist weibliches Geschlecht ein wichtiger Risikofaktor für Venen-thrombosen (Svensson et al. 1997). Auch bei Einhaltung der vom American College of Chest Physicians empfohlenen Mindestdauer der postoperativen Prophylaxe von 7 bis 10 Tagen sind asymptomatische Venenthrombosen noch relativ häufig, die Inzidenz von TTVT liegt bei 2,2%; 0,05% der Patienten erleiden tödliche Lungenembolien. Die Inzidenz von Thromboembolien nach Ende der Prophylaxe ist bei Hüftgelenkersatz höher als bei Kniegelenktotalendoprothesen (2,5% versus 1,4%). Die Gesamtprävalenz tiefer Venenthrombosen ist jedoch bei Knie-TEP höher als Hüft-TEP (Willan and Crowther 2002; Kearon 2003). Im Jahr 2000 erhielten 53% der Patienten mit Hüft-TEP und 47% der Patienten mit Knie-TEP eine Prophylaxe von mehr als 21-tägiger Dauer (Anderson et al. 2002). Aufgrund des vergleichsweise hohen Risikos sind Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von NMH in der orthopädischen Chirurgie besonders aussagefähig. NMH haben sich als effektive Prophylaxeoption bei elektivem Hüftgelenkersatz erwiesen (Planes et al. 1988; Planes et al. 1990; Planes et al. 1991). Eine umfassende Übersicht zur Thromboseprophylaxe in der Orthopädie haben Eichinger and Kyrle (2004) zusammengestellt.

Prolongierte Propylaxie

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; Menzlin et al., 1994).

Kostenefektivität

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

Nebenwirkungen und Dosierung

Die Prophylaxe mit NMF in fixer Dosierungen kann auch postoperativ begonnen werden (Turpitz 1991). Die Postoperative Gabe von NMF (Dialysepartin, Enoxaparin) hat sich bei Elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz als wirksam erwiesen (Hull et al. 2000; Colwell et al. 1995; Leclerc et al. 1996), NMF (Enoxaparin) sei in der Thromboseprophylaxe bei Hüftgelenkersatz gleich wirksam und sicher wie Antifibrinolytikum Heparin (Colwell und Spiro 1995). Die Prophylaxe mit NMF ist bei präoperativen Beginn wirksamer als die Gabe von Warfarin. Allerdings besteht bei früher Prosthesenstart ein erhöhter postoperativer Transfusionsbedarf und eine erhöhte Letzidenz von Blutungen im Wundgebiet (Francescu 1997). Ein modifiziertes Regime mit postoperativem Beginn der Prophylaxe in unmittelbarer Zeitlicher Nähe zur Operation erbrachte ohne erhöhte Blutungsrate eine substantielle Reduktion des Risikos für alle Venenthrombosen wie für proximale Thromben (Hull et al. 2000).

Begin und Dauer der Prophylaxe

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 Injury.Boards.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).

Literatur

- Adolf J, Fritsche HM, Haas S, Hennig FF, Horbach T, Kastl S, Koppenhagen K, Michaelis HC, Rhamanzadeh R, Summa W, Wagner W, Weber U, Wolf H. Comparison of 3,000 IU aXa of the low molecular weight heparin certoparin with 5,000 IU aXa in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. German Thrombosis Study Group. *Int Angiol.* 1999 Jun;18(2):122-6
- Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, Beltrametti C, Damiani M, Andrioli GC, Pugliese R, Iorio A, Brambilla G. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med.* 1998 Jul 9;339(2):80-5
- Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, Cetin M, Soyuer S. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1266-1271
- Amarigiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Data-base Syst Rev.* 2000;(3):CD001484
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: safety of Lovenox in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002 Oct;100(4):845-6
- Andersen BS. Postoperative activation of the haemostatic system-influence of prolonged thromboprophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty. *Haemostasis.* 1997 Sep-Oct;27(5):219-27
- 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. *Ann Intern Med.* 1993 Dec 1;119(11):1105-12
- (Anonymus). Deep venous thrombosis and thromboembolism in patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery.* 2002 Mar;50(3 Suppl):S73-80
- Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T, Seljeflot I, Kierulf P, Lyberg T. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin. *J Thromb Haemost.* 2003 May;1(5):971-5
- Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med.* 2001 May 28;161(10):1268-79
- 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
- Barsotti J, Gruel Y, Rosset P, Favard L, Dabo B, Andreu J, Delahousse B, Leroy J. Comparative double-blind study of two dosage regimens of low-molecular weight heparin in elderly patients with a fracture of the neck of the femur. *J Orthop Trauma.* 1990;4(4):371-5
- Batchelor WB, Mahaffey KW, Berger PB, Deutsch E, Meier S, Hasselblad V, Fry ET, Teirstein PS, Ross AM, Binanay CA, Zidar JP; ATLAST Trial Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of enoxaparin after high-risk coronary stenting: the ATLAST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Nov 15;38(6):1608-13
- 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
- Bates SM. Treatment and prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res.* 2002 Nov 1;108(2-3):97-106
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Conference on antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):627S-644S

- Busch AL, Alshuler E: Thromboprophylaxis and antithrombotic therapy in patients with ischemic stroke and cerebral veins and sinuses thrombosis. *Eur J Med Res* 2004;9(4):199.
- Casale HL, Laffier SA, Woollkars DA, Venkataraman R, Charneski S: The pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during prolonged prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Nov;178(5 Pt 1):1113-7.
- Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Iacandela L, De S, Geroniakos G, Leonidas A, Myers KA, Molia M, Hippotho E, Wimberd M, Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT study. *Am J Cardiol* 2002 Dec 4;40(11):1943-50.
- Graves DE, Rimaria DH, Dorianian WH, Robertson CS, Holmes SA, Chinio-Tan FY, Garza H, Cham KT, Parsons KC, Dorianian R, Robak T, The influence of low molecular weight heparin on the intravascular activation of the coagulation system in patients with acute heparin during induction chemotherapy-report of a prospective randomized study. *Lekuk Ljupnopharma*, 2002 May;43(5):1021-8.
- Chojnowski K, Molnáraszeti G, Cziliz JP, Vicari E, Antaki A, Gallios V, Dobrosiak G, Soltoov J, Chojnowski K, Molnáraszeti G, Cziliz JP, Vicari E, Antaki A, Gallios V, Dobrosiak G, Soltoov J, Leuk Ljupnopharma, 2002 May;43(5):1021-8.
- Gronlund BB, Rimaria DH, Comp PC, Shirov TE, Efleccacy and safety of enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty. *Clin Orthop*, 1995 Oct;(319):215-22.
- Comp PC, Shirov TE, Rimaria DH, Winters RL, Johnson TL, Gardiner GA Jr, Lamdon GC, Cohen AT, Dissoevers in thrombosis care for medical patients, Semin Thromb Hemost, 2002 Aug;28 Suppl 3:1-3.
- Chagrin GP, Reisch JS, Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients, results of meta-analyses. *Ann Surg*, 1988 Aug;208(2):227-40.
- Chagrin GP, Reisch JS, Prevention of venous thromboembolism in elective peripheral patients, nearly incovenient. *J Am Coll Cardiol*, 2002 Dec 4;40(11):1943-50.
- Thomas D, A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2002 Dec 4;40(11):1943-50.
- Choueiri CR, Scheich JS, Prevention of meta-analysis. *Ann Surg*, 1988 Aug;208(2):227-40.
- Chen AT, Dissoevers in thrombosis care for medical patients, Semin Thromb Hemost, 2002 Aug;28 Suppl 3:1-3.
- Collwell CW Jr, Shirov TE, Efleccacy and safety of enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty, *Clin Orthop*, 1995 Oct;(319):215-22.
- Collwell CW Jr, Shirov TE, Efleccacy and safety of enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty, *Clin Orthop*, 1995 Dec;(321):19-27.
- Comp PC, Shirov TE, Efleccacy and safety of enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty, *Clin Orthop*, 1995 Oct;(319):215-22.
- Chuprik JM, Prolphylaxis against thromboembolism in patients with traumatic brain injury: a survey of UK practice. *Anesthesia*, 2001 Aug;56(8):780-85.
- Dahl OE, Andressen G, Aspelin T, Müller C, Nordin P, Nyhus S, Abdellatif AI, Solhaug JH, Arnesen H, Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery-re-sults of a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Br*, 1997 Jan;79(1):26-31.
- Dahl OE, Bergqvist D, Current controversies in deep vein thromboembolism prophylaxis after orthopedic surgery. *Curr Opin Pulm Med*, 2002 Sep;8(5):394-7.
- Davidson BL, Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in acutely ill patients. *Hematol Rev*, 2000;30 Suppl 2:77-81.
- Detlewski BL, Venous thromboembolism prevention with LMWHs in medical and orthopedic surgery patients. *Am Pharmocotherapy*, 2003 Mar;53(3):402-11.
- de Lissovoiy G, Subedi P, Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients: a US perspective. *Am J Managed Care*, 2002 Dec;8(12):1082-8.

- de Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ, Zandstra DF. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med.* 2000 Feb;28(2):421-5
- Detournay B, Planes A, Vochelle N, Fagnani F. Cost effectiveness of a low-molecular-weight heparin in prolonged prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. *Pharmacoeconomics.* 1998 Jan;13(1 Pt 1):81-9
- Deutsch E. The emerging role of low-molecular-weight heparin and antiplatelet therapies in the cardiac catheterization laboratory. *Am Heart J.* 1999 Dec;138(6 Pt 2):S577-85
- Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery.* 1998 Nov;43(5):1074-81
- 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
- Dorffler-Melly J, Buller H, Koopman M, Prins M. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD000536
- Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 2000 Dec 11-25;160(22):3431-6
- Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anti-coagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res.* 2002 Oct 1;108(1):3-13
- 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
- Drummond M, Aristides M, Davies L, Forbes C. Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Br J Surg.* 1994 Dec;81(12):1742-6
- Edmundson RA, Cohen AT, Das SK, Wagner MB, Kakkar VV. Low-molecular weight heparin versus aspirin and dipyridamole after femoropopliteal bypass grafting. *Lancet.* 1994 Oct 1;344(8927):914-8
- Eichinger S, Kyrle PA. Prevention of deep vein thrombosis in orthopedic surgery. *Eur J Med Res* 2004;9:112-118
- 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
- Ellison J, Thomson AJ, Conkie JA, McCall F, Walker D, Greer A. Thromboprophylaxis following caesarean section-a comparison of the antithrombotic properties of three low molecular weight heparins-dalteparin, enoxaparin and tinzaparin. *Thromb Haemost.* 2001 Dec;86(6):1374-8
- Enoxacan Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg.* 1997 Aug;84(8):1099-103
- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med.* 2001 Nov 1;345(18):1298-304.
- Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L, Eriksson UG, Bylock A, Kalebo P, Fager G, Gustafsson D. A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO I. MElagatran for THIRombin inhibition in Orthopaedic surgery. *Thromb Haemost.* 2002 Feb;87(2):231-7

- Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt J, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, Prins MH. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant 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. Extended thromboprophylaxis after hip or knee replacement. *Orthopedics.* 2003 Feb;26(2 Suppl):s225-30
- Furman MI, Kerejakes DJ, Krueger LA, Mueller MN, Pieper K, Broderick TM, Schneider JF, Howard WL, Fox ML, Barnard MR, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Leukocyte-platelet aggregation, platelet surface P-selectin, and platelet surface glycoprotein IIIa after percutaneous coronary intervention: Effects of dalteparin or unfractionated heparin in combination with abciximab. *Am Heart J.* 2001 Nov;142(5):790-8
- Gallus AS. Applying risk assessment models in orthopaedic surgery: overview of our clinical experience. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999 Aug;10 Suppl 2:S53-61
- Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet.* 1996 May 18;347(9012): 1357-61
- Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001689
- Gathof BS, Picker SM, Rojo J. Epidemiology, etiology, and diagnosis of venous thrombosis. *Eur J Med Res.* 2004;9:95-103
- Gebhardt GS, Hall DR. Inherited and acquired thrombophilias and poor pregnancy outcome: should we be treating with heparin? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Dec; 15(6): 501-6
- Geerts WH, Jay RM, Code CI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1996 Sep 5;335(10):701-7
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001;119:132S-175S
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):338S-400S
- Gibson JL, Ekevall K, Walker I, Greer IA. Puerperal thromboprophylaxis: comparison of the anti-Xa activity of enoxaparin and unfractionated heparin. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Jul;105(7):795-7
- 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
- Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg.* 2003 Nov;90(11):1338-44
- Glick A, Kornowski R, Michowich Y, Koifman B, Roth A, Laniado S, Keren G. Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996 Jun 1;77(14):1145-8
- Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest.* 2002 Dec;122(6):1933-7
- Gondret R, Dominici L, Angelard B, Dubos S, al-Rawi S, Huet Y, Clergue F, Saint-Guily JL. Safety of preoperative enoxaparin in head and neck cancer surgery. *Head Neck.* 1995 Jan-Feb;17(1):1-6

- Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, Cabanas V, Corson JD, Elliott CG, Lyons R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. Ardeparin Arthroplasty Study Group. *Thromb Haemost*. 1997 Jan;77(1):32-8.
- Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Jun 6;132(11):853-61.
- Heit JA, Colwell CW, Francis CW, Ginsberg JS, Berkowitz SD, Whipple J, Peters G; AstraZeneca Arthroplasty Study Group. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med*. 2001 Oct 8;161(18):2215-21.
- Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand*. 2002 Aug;106(2):84-92.
- Ho YH, Seow-Choen F, Leong A, Eu KW, Nyam D, Teoh MK. Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. *Dis Colon Rectum*. 1999 Feb;42(2):196-202.
- Holzheimer RG. Laparoscopic procedures as a risk factor of deep venous thrombosis, superficial ascending thrombophlebitis and pulmonary embolism: case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 2004;9(9):417-22.
- Holzheimer RG. First results of Lichtenstein hernia repair with Ultrapro-mesh as a cost-saving procedure-- quality control combined with a modified quality of life questionnaire (SF-36) in a series of ambulatory operated patients. *Eur J Med Res* 2004;9(6):323-7.
- Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. *Pediatr Clin North Am*. 2002 Dec;49(6):1257-83.
- Howard PA. Low molecular weight heparins in special populations. *J Infus Nurs*. 2003 Sep-Oct;26(5):304-10.
- Huang JN, Shimamura A. Low-molecular-weight heparins. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998 Dec;12(6):1251-81, vi-vii.
- Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Feldstein W, Rosenbloom D, Gafni A, Green D, Feinglass J, Trowbridge AA, Elliott CG. Subcutaneous low-molecular-weight heparin vs warfarin for prophylaxis of deep vein thrombosis after hip or knee implantation. An economic perspective. *Arch Intern Med*. 1997 Feb 10;157(3):298-303.
- Hull RD, Brant RF, Pineo GF, Stein PD, Raskob GE, Valentine KA. Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 25;159(2):137-41.
- Hull RD. New insights into extended prophylaxis after orthopaedic surgery - the North American Fragmin Trial experience. *Haemostasis*. 2000;30 Suppl 2:95-100; discussion 82-3.
- Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 4;160(14):2199-207.
- Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2208-15.

- 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.
- Lyrer P, Engelert 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, Szechtmann 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): 161-8.
- Maxwell GL, 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, Huse 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 Maigret 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
- Myrmeal 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, Kerejakes 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
- Montreal 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
- Montreal 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
- Montreal 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, Polle V, Collet JP, Leprince P, Bellanger A, Gandjbakhch I, Thomas D. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation*. 2000 Mar 14;101(10):1083-6
- Mousa SA. The low molecular weight heparin, tinzaparin, in thrombosis and beyond. *Cardiovasc Drug Rev*. 2002 Fall;20(3):199-216
- Muntz JE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the perioperative patient. *Am J Manag Care*. 2000 Nov;6(20 Suppl):S1045-52
- Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med*. 2002 Dec 9-23;162(22): 2605-9
- Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jimenez J, Planes A; Bemiparin Study Group in Knee Arthroplasty. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2003 Mar;1(3):425-32
- Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 May;176(5): 1062-8
- Nerurkar J, Wade WE, Martin BC. Cost/death averted with venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing total knee replacement or knee arthroplasty. *Pharmacotherapy*. 2002 Aug;22(8):990-1000
- Nilsson PE, Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlund U, Nicolas S, Nylander G. The postdischarge prophylactic management of the orthopedic patient with low-molecular-weight heparin: enoxaparin. *Orthopedics*. 1997 Feb;20 Suppl:22-5
- Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, Vallina VL, Kerns DB, Graham TW, McLarty JW. A potentially expanded role for enoxaparin in preventing venous thromboembolism in high risk blunt trauma patients. *J Am Coll Surg*. 2001 Feb;192(2):161-7
- Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, Vallina VL, Kerns DB, Graham TW, Short K, McLarty JW. Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch Surg*. 2002 Jun;137(6): 696-701
- Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandebroucke JP, Briet E. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 1992 Jul 18;340(8812):152-6
- Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, Iriarte JA, Vogel G, van Rij AM, Prentice CR, ten Cate JW. A comparative trial of a low molecular weight heparin (exenatide) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg*. 1995 Jun;169(6):567-71
- Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, Koopman MM, Que GT, d'Azemar P, Buller HR, ten Cate JW, Hoek JA, van der Meer J, van der Heul C, Turpie AG, Haley S, Sicurella A, Gent M. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost*. 1996 Feb;75(2): 233-8
- Oates-Whitehead R, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD003679
- O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *CMAJ*. 1994 Apr 1;150(7):1083-90
- Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Thromb Haemost*. 1989 Dec;62(4):1046-9

- Nuguyen H, Olszon CG, Turplic AG, Weisslinger JN, Rosenzweig N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Pro-
thrombinase CII, Vary M, Barte J, Weisslinger JN, Rosenzweig N, Leconte T, Pironi G, Basile J,
Samama ML, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Elder A, Jamison C, Lelizorovici A.*
- 9-34(11):793-800*
- Hill R, Desmichels D; SACKE Study Investigators. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulants. *Arch Intern Med*. 2002 Oct; 162(19):2191-6.
- Sandset PM, Dahl T, Stenis M, Rosland B, Schei B, Abildgaard U. A double-blind and randomized trial placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke. *Semin Thromb Hemost*. 1990 Oct; 16(4):16-20.
- Sarasin FP, Bonnamente H. Cost-effectiveness of prophylactic anticoagulation prolonged Suppl:2-33.
- Schweizer U, Wuller A, Fockemann L, Hellerer G, Krich W. Potential use of a low-molecular-weight heparin to prevent recurrences in patients with extensive wall damage following bypass surgery. *Arch Surg*. 1996 Jul; 131(7):694-7.
- Scheiben P, Rosendahl AR, Woll G, Holt WH, Triadici O. Recombinant tissue plasminogen activator has similar efficacy to unfractionated heparin in prefranancy diabetics. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001 Sep;2(9):CD002774.
- Short AF, Ramage AS. Enoxaparin for thromboprophylaxis after major trauma: potential cost-benefits. *Cochrane Database Syst Rev*. 1997 Jul;3(8):R-64.
- Siegerist V, Krause T, Rossle M, Pausa K, Liebscher S, Hauselein KH, Moser HE. Transfusion-independent thromboprophylaxis in stroke patients and its effect on shunt patency. *Acta Neurol Scand*. 1997 Jul; 96(1):53-64.
- Sittonen J, Jivega S, Varti J, Porras M, Poussa K, Liebscher S, Hauselein J, Lassila R, No double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neurosurg*. 2003 Dec; 99(6):953-9.
- Sklar HB, Schulte MAJ. Clinical implications of thromboprophylaxis in the management of total hip and knee arthroplasty. *Am J Orthop* 2002;31(9 Suppl):20-30.
- Songella F, Agnelli G, Baroni M, Severi P, Quintavalla R, D'Angelico 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.
- Spanosoglou U, Kugath P. Low molecular weight heparin for the prevention of thromboembolism in orthopaedic patients immobilized by plaster cast. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19 Suppl 478-80. A10.
- Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: prophylaxis with low-dose hepa-*tin or enoxaparin*. *J Trauma*. 2003 Jun;54(6):1111-5.
- Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin with enoxaparin. *J Trauma*. 2003 Jun;54(6):1116-24; discussion 1125-6.

- Wille-Jorgensen P, Rasmussen M, Andersen B, Borly L. 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:

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

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
RGHolzheimer@t-online.de