

## Dalteparin – pharmakologische Eigenschaften und klinische Wirksamkeit in der Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien

Graham F. Pinco und Russell D. Hull

*Thrombosis Research Unit, Foothills Hospital, Calgary, Canada*

Dr. med. René G. Holzheimer  
Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin  
Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach  
T 08104-668454, F 08104-668453  
www.praxisklinik-sauerlach.de  
R.G.Holzheimer@t-online.de

### Eur J Med Res

**Abstract:** Dalteparin ist ein niedermolekulares Heparin (NMH) mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 5000 Dalton. Wie andere NMH weist Dalteparin gegenüber unfraktionierten Heparinen (UFH) einige klinisch relevante Vorteile auf, vor allem eine verbesserte Bioverfügbarkeit bei subkutaner Injektion, sowie eine verlängerte antikoagulatorische Wirkung, die weitgehend unabhängig vom Körpergewicht ist und eine einmal tägliche Verabreichung ermöglicht. Weitere Vorteile von Dalteparin und anderen NMH sind die geringere Inzidenz heparininduzierter Thrombozytopenien und Thrombosen sowie ein niedrigeres Osteoporoserisiko bei längerfristiger Anwendung.

Die Wirksamkeit von Dalteparin in der Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien wurde in eine Vielzahl hochwertiger randomisierter Studien geprüft. Auf Grundlage der Ergebnisse wurde Dalteparin in vielen Ländern für ein breites Spektrum klinischer Indikationen zugelassen.

**Schlüsselwörter:** Niedermolekulares Heparin (NMH), unfraktioniertes Heparin (UFH), venöse Thromboembolie, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, akute antikoagulatorische Therapie, Prophylaxe

## Dalteparin – Einführung

### *Molekulare Struktur*

Dalteparin-Natrium ist ein sulfatiertes Polysaccharid, das durch partielle Depolymerisierung mit salpetriger Säure aus UFH vom Schwein gewonnen wird. Das durchschnittliche Molekulargewicht liegt bei 5,7 kDa [1, 2]. Der Mechanismus der Gerinnungshemmung unterscheidet sich von dem der unfraktionierten Heparine. Voraussetzung für die antikoagulatorische Wirkung aller Heparine ist eine Pentasaccharidsequenz mit hoher Affinität zu Antithrombin III (AT III) [3, 4]. Ein ATIII-gebundenes Heparinmolekül kann sowohl Thrombin (Faktor IIa) als auch Faktor Xa inaktivieren. Voraussetzung für die Inaktivierung von Thrombin ist jedoch die Bildung eines ternären Komplexes, in dem Heparin nicht nur mit ATIII sondern auch direkt mit Thrombin interagiert. Dagegen ist die Inaktivierung von Faktor Xa

in wesentlich geringerem Umfang von einer simultanen Bindung des Heparinmoleküls an ATIII und das Enzym abhängig [3]. Kürzere Heparinmoleküle mit weniger als 18 Disaccharid-Einheiten oder einem Molekulargewicht von weniger als 5 kDa sind nicht in der Lage, gleichzeitig ATIII und Thrombin zu binden. Daher verschiebt sich bei NMH der Quotient der Aktivitäten gegen Faktor IIa und Faktor Xa (anti-FXa/FIIa) zugunsten der Wirkung gegen Faktor Xa [1, 2]: Für Dalteparin liegt dieser Quotient bei 2,5 : 1 bei UFH hingegen bei 1 : 1.

Die antikoagulatorische Wirkung von unfraktionierten Heparinen wird anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, die in Gegenwart länger-kettige Heparinmoleküle durch ihren anti-FIIa-Effekt verlängert ist. Die verzögerte Gerinnung korreliert mit der unerwünschten Erhöhung des Blutungsrisikos bei UFH-Heparinisierung [2]. Wegen des durchschnittlich geringeren Molekulargewichts der NMH und des entsprechend geringeren anti-FIIa-Effekts wird deren antikoagulatorische Wirkung in anti-FXa-Einheiten ausgedrückt [5,6]. Bei der interventionellen Koronartherapie kann aber offenbar auch die aktivierte Gerinnungszeit zur raschen Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von NMH (Dalteparin) herangezogen werden [7]. Die zur Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien [3] oder Koronarthrombosen [8] eingesetzten Dalteparin-Dosen werden in anti-FXa-Einheiten angegeben. Diese sind nach ersten internationalen WHO-Standard normiert, der 1988 als Referenz etabliert wurde [6].

Allerdings korreliert die anti-FXa-Aktivität eines niedermolekularen Heparins nicht in vollem Umfang mit dem antikoagulatorischen Effekt bzw. den hämorrhagischen Nebenwirkungen, denn die Wirkung der NMH beruht nur zum Teil auf Mechanismen, die sich in der Hemmung von Faktor Xa und IIa ausdrücken. Die Halbwertszeit der antikoagulatorischen Wirkung von Dalteparin ist gemessen am Wessler-Score signifikant länger als die anhand der anti-FXa und anti-FIIa Aktivität bestimmte Plasmahalbwertszeit (5 bis 8 h vs. 1,6 bis 2,4 h für anti-FXa und 1,0 bis 1,4 für anti-FIIa) [9].

Für bestimmte klinische Situationen wird die Bestimmung der anti-FXa-Spiegel empfohlen [10], unter anderem bei Patienten mit leichter bis moderater Niereninsuffizienz, pathologischer Adipositas oder Blutungen unter NMH-Therapie. In einer aktuellen Studie mit 13 konsekutiven Intensivpatienten mit unterschiedlich stark ausgeprägter Niereninsuffizienz wurden die anti-FXa-Spiegel 2-4 h nach Verabreichung von 5000 Einheiten Dalteparin bestimmt (11). Dabei wurde die Kreatininclearance gemessen und mit den anti-FXa-Spiegeln in Beziehung gesetzt. Die anti-FXa-Spiegel lagen bei allen Patienten unter 0,5 I.U./ml und es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Nierenfunktion und Blutungsereignissen (11). Anti-FXa-Bestimmungen werden nicht an allen Kliniken durchgeführt. Im klinischen Alltag ist ein solches Monitoring jedoch auch selten erforderlich.

## Pharmakodynamik

Dalteparin hat in therapeutischen Dosen bei gesunden Probanden keinen signifikanten Einfluss auf Thrombozytenaggregation, Fibrinolyse oder globale Gerinnungsstatus wie PTT, Thrombinzeit oder aPTT [12]. Auch prophylaktische Dosen von Dalteparin (5000 I.E. ein bis zweimal täglich) haben keinen wesentlichen Einfluss auf aPTT, Plättchenfaktor IV oder Lipoproteinlipase [13]. Erste Ergebnisse noch laufender Studien legen nahe, dass Dalteparin die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) dosisabhängig verlängert [7].

## Pharmakokinetik

Dalteparin geht nach subkutaner Verabreichung rasch ins Blut über (Bioverfügbarkeit 87%). Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden nach 2,8 bis 4 h erreicht, die Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma liegt bei 2,4 bis 4 h [12-16]. Niedermolekulare Heparin binden zwar in gewissem Umfang an Erythrozyten, die Verfügbarkeit der Substanz wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt [17]. Wie andere NMH wird Dalteparin vorwiegend renal eliminiert. Daher wurde die Vermutung geäußert, NMH könnten bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz kumulieren [18]. Diese Frage sollte in weiteren Studien für jedes einzelne NMH individuell geklärt werden. Die therapeutischen Dalteparin-Dosen sind in Kanada bei einmal täglicher Gabe auf 18000 I.E. begrenzt. Grund für diese Obergrenze sind pharmakokinetische Daten, die zeigen, dass das Verteilungsvolumen von Dalteparin dem Plasmavolumen entspricht, so dass bei adipösen Patienten keine gewichtsbezogene Dosisanpassung vorgenommen werden sollte [19]. Die FRISC-Studie, in der höhere Dalteparin-Dosen von 150 anti-FXa-Einheiten pro kg KG alle 12 h zum Einsatz kamen, wurden bei Patienten mit hohem Körpergewicht bzw. BMI (Body Mass Index) keine gesteigerten Blutungsrisiken oder erhöhten anti-FXa-Spiegel beobachtet [20]. Die Blutungsinzidenz ging jedoch zurück, wenn statt 150 nur 120 I.E. pro kg KG alle 12 h gegeben wurden. Eine weitere Studie zeigte, dass das Verteilungsvolumen und die Clearance von Dalteparin bei Patienten mit normalem Körpergewicht ähnlich waren. Die Dosisierung von Dalteparin sollte sich demnach am Gesamtkörpergewicht und nicht am fettfreien Körpergewicht orientieren [21]. Zu Untersuchung dieses wichtigen Aspekts sollten jedoch weitere Studien durchgeführt werden.

In einer aktuellen Studie wurden Patienten, die wegen einer Venenthrombose einmal täglich therapeutische Dosen von Dalteparin erhielten, in drei Gruppen eingeteilt:

- Körpergewicht im Bereich von +/- 20% des Idealgewichts (IBW)
- 20-40% über IBW
- >40% über IBW

Die anti-FXa Spiegel (Spitzen- und Talwerte) waren in allen drei Gruppen ähnlich; das Körpergewicht hatte also offenbar keinen Effekt auf die Wirkstoffkonzentrationen im Plasma [22].

Bei versehentlicher Überdosierung oder bei Auftreten von Blutungen unter Dalteparintherapie wird die langsame intravenöse Infusion von Protaminsulfat empfohlen [3]. Diese Maßnahme führt zu einem Rückgang der anti-FXa-Spiegel um etwa 75% durch Bindung an die höhermolekularen Heparinfragmente [23].

## **Prophylaxe**

Die Thromboseprophylaxe mit Dalteparin bei chirurgischen Patienten mit moderatem bis hohem Thromboserisiko wurde in zahlreichen Studien untersucht. Ein aktueller Übersichtsartikel fasst die Erfahrungen mit Dalteparin zusammen [24]. Außerdem wurde vor kurzem eine umfassende Übersichtsarbeit zur Thromboseprophylaxe veröffentlicht [25].

### *Thromboembolieprophylaxe in der Allgemeinchirurgie*

Nach initialen Dosisfindungsstudien wurde eine Reihe von zulassungsrelevanten Phase-III-Studien zum Vergleich von Dalteparin mit UFH (5000 I.E. 2-3 mal täglich) durchgeführt [26, 27]. Diese ergaben, dass Dalteparin gleich wirksam ist wie unfractionierte Heparine. Die Studie von Kakkar et al. [27] war auf den Nachweis einer Reduktion der Blutungsraten um 50% ausgelegt. Wundhämatome waren in der DalteparinGruppe signifikant seltener; zudem waren weniger Operationen zur Sanierung von Wundhämatomen oder zur Blutstillung erforderlich. Auch starke Blutungen waren im Dalteparin-Arm seltener und die Inzidenz geringfügiger Blutungen an den Injektionsstellen war ebenfalls geringer. Eine Metaanalyse aller Studien zum Vergleich von NMH und UFH kam zu dem Schluss, dass beide Substanzgruppen bei Patienten mit abdominalen, gynäkologischen oder urologischen Operationen gleich wirksam sind, unter NMH jedoch weniger Blutungen auftreten [28].

Bei Patienten mit tumorchirurgischen Eingriffen ist die Inzidenz venöser Thromboembolien im Vergleich zu Patienten mit benignen Erkrankungen erhöht. Bergqvist et al. verglichen Dalteparin (5000 anti-FXa-Einheiten einmal täglich) mit UFH (5000 I.E. zweimal täglich) bei 1040 Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen, von denen 637 wegen eines Malignoms operiert wurden [29]. Unter Dalteparin traten im Subkollektiv mit Tumoroperationen weniger tiefe Venenthrombosen auf als unter UFH (5% vs. 9,2%;  $p = 0,02$ ), dabei war die Blutungsrate in beiden Gruppen ähnlich. Eine Follow-Up-Studie bei 2070 Patienten, die wegen maligner (66,4%) oder benigner abdominaler Erkrankungen operiert wurden, verglich die Thromboembolieprophylaxe mit 2500 vs. 5000 Einheiten Dalteparin [30]. Dabei

erwies sich die höhere Dosierung hinsichtlich der Inzidenz tiefer Venenthrombosen als überlegen (Radiofibrinogentest; 6,6% vs. 12,7%;  $p < 0,01$  im Gesamtkollektiv). Auch bei den Patienten mit malignen Erkrankungen war Dalteparin in der Dosierung von 5000 I.E. signifikant besser wirksam als die niedrigere Dosierung (TVT-Rate 8,8% vs. 15,1%). Die Inzidenz von Blutungskomplikationen war im Gesamtkollektiv, nicht jedoch bei den Patienten mit malignen Erkrankungen unter 5000 I.E. Dalteparin signifikant höher als bei Gabe der niedrigeren Dosierung, allerdings handelte es sich hauptsächlich um Wundhämatome, die nicht drainiert werden mussten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Dalteparin in der Dosierung von 5000 I.E. bei Hochrisikopatienten mit malignen Erkrankungen wirksamer ist als bei Gabe von 2500 I.E.. Beide Dosierungen sind gleich sicher.

Die offene prospektive FAME-Studie [31] untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer verlängerten Thromboseprophylaxe bei Patienten mit größeren bauchchirurgischen Eingriffen. Sie erhielten entweder für 1 Woche oder für 4 Wochen 5000 I.E. Dalteparin täglich. Zusätzlich trugen alle Patienten in den ersten 7 postoperativen Tagen Kompressionsstrümpfe. Die bilaterale Phlebographie nach 28 Tagen ergab, dass sowohl die Gesamtinzidenz an TVT (7,3% vs. 16,2%;  $p = 0,01$ ) als auch die Rate proximaler TVT (1,8% vs. 8,0%;  $p = 0,009$ ) in der Gruppe mit verlängerter Prophylaxe geringer war. Von den insgesamt 590 Teilnehmern der Studie wurden 198 wegen eines Malignoms operiert. Diese Subgruppe wurde in einer weiteren Analyse separat betrachtet. Einhundertsieben Malignompatienten hatten Dalteparin über 7 Tage erhalten, 91 über 4 Wochen. Die Verlängerung der Prophylaxe reduzierte die Thromboseinzidenz von 19,6% auf 8,8% (relatives Risiko 0,45; 95% CI 0,21-0,96;  $p = 0,03$ ). Die Häufigkeit proximaler tiefer Venenthrombosen verminderte sich bei verlängerter Prophylaxe von 10,4% auf 2,1% (relatives Risiko 0,21; 95% CI 0,05-0,93;  $p = 0,02$ ).

Die Ergebnisse der FAME-Studie sind kompatibel mit der ENOXACAN II-Studie, in der bei Verlängerung der Enoxaparin-Prophylaxe (von 9 auf 28 Tage) eine Reduktion der TVT-Gesamtinzidenz von 12% auf 5% beobachtet wurde (Odds Ratio 0,36;  $p = 0,02$ ) [32]. Eine Metaanalyse von vier Studien zur verlängerten Thromboseprophylaxe nach größeren abdominalchirurgischen Eingriffen ergab ebenfalls eine signifikante Abnahme sowohl der Inzidenz von TVT insgesamt als auch der Häufigkeit proximaler TVT ohne Anstieg der Blutungsraten [33]. Bei Patienten mit größeren abdominalchirurgischen Eingriffen, und besonders bei Malignomoperationen ist daher eine verlängerte Thromboseprophylaxe angezeigt.

Die PEGASUS-Studie verglich Dalteparin mit Fondaparinux [34]. Eine erste Dosis Dalteparin 2500 I.E. wurde zwei Stunden vor Operationsbeginn verabreicht, die zweite am Abend des OP-Tages, danach wurde die Behandlung mit 5000 I.E. einmal täglich fortgeführt. Fondaparinux (2,5 mg) wurde beginnend 6 h nach OP einmal täglich verabreicht. Die Thromboseinzidenz war am Tag 7 ( $\pm 2$ ) in beiden

Gruppen ähnlich. Eine Subgruppenanalyse der Patienten mit malignen Erkrankung-  
gen ergab jedoch geringere Thrombosezeiten (phlebographisch nachgewiesene und  
symptomatische Thrombosen) in der Fondaparinux-Gruppe (4,7 vs. 7,7%; Risiko-  
reduktion 40,5% (95% CI 61,9%-7,2%;  $p = 0,02$ ). Die Inzidenz größerer Blutungen  
war in beiden Gruppen ähnlich.

Die Zahl der aussagefähigen Untersuchungen zur Thromboseprophylaxe mit  
Dalteparin bei gynäkologischen Operationen ist geringer. In einer Studie erhielten  
215 Patientinnen mit größeren gynäkologischen Operationen entweder Dalteparin  
(5000 anti-F-Xa-Einheiten einmal täglich) oder UFH (5000 I.E. zweimal täglich)  
[35]. Das Thromboscreeching mittels Impedanzplethysmographie ergab in beiden  
Gruppen ähnliche TVT-Raten. Die Patientinnen der UFH-Gruppe hatten jedoch  
eine höhere Inzidenz von Blutungskomplikationen (gemessen an der Zahl der  
Wundhämatome und Bluttransfusionen). In einer Anschlussstudie erhielten 141 Pa-  
tientinnen mit gynäkologischen Eingriffen (davon 10 mit Malignomoperationen)  
entweder die 2500 Einheiten Dalteparin oder 5000 Einheiten UFH (zweimal täg-  
lich) [36]. Dabei wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit tiefer Venenthrom-  
bosen oder Blutungen beobachtet.

### *Thromboseprophylaxe in der Hüftgelenksendoprothetik*

Eriksson et al. verglichen in ihrer Studie unter anderem Dalteparin (5000 I.E. ein-  
mal täglich) mit UFH (5000 I.E. zweimal täglich) [12]. Die Gesamtinzidenz tiefer  
Venenthrombosen war in beiden Gruppen ähnlich (42% vs. 30%), jedoch traten in  
der UFH-Gruppe bei 31% der Patienten proximale TVT auf, verglichen mit nur  
12% in der Dalteparin-Gruppe ( $p < 0,02$ ). Auch die Lungembolieinzidenz war unter  
Dalteparin signifikant geringer. Zudem waren Blutverlust und Transfusionsbedarf  
in der UFH-Gruppe signifikant höher ( $p < 0,05$ ). Eine vorangegangene kleinere  
Studie hatte allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen Dalteparin und  
UFH nachweisen können [37].

In einer placebokontrollierten Studie von Torholm et al. [38] wurden 2 Stunden  
präoperativ 2500 Einheiten Dalteparin und 12 Stunden später weitere 2500 Einhei-  
ten gegeben. Die Prophylaxe wurde dann mit 5000 Einheiten täglich fortgeführt.  
Tiefe Venenthrombosen wurden bei 16% der Patienten in der Verumgruppe vs. 35%  
der Patienten in der Placebogruppe nachgewiesen ( $p > 0,02$ ). Hinsichtlich der Blu-  
tungsraten bestanden keine Unterschiede.

Das Dosierungsschema dieser Studie wurde auch in einer offenen Multizenter-  
studie zum Vergleich von Dalteparin vs. Warfarin eingesetzt. Die Patienten der  
Warfaringruppe erhielten Warfarin beginnend am Abend vor der Operation, die Fol-  
gedosen wurden auf eine INR von 2,0 bis 3,0 eingestellt [39]. Die Inzidenz phlebo-  
graphisch nachweisbarer TVT war in der Dalteparin-Gruppe signifikant niedriger

als in der Warfarin-Gruppe (28/192 (15%) vs. 49/190 (26%);  $p = 0,006$ ). Proximale Venenthrombosen wurden unter Dalteparin bei 5% der Patienten beobachtet, verglichen mit 8% in der Warfarin-Gruppe ( $p = \text{n.s.}$ ). Es bestanden keine Unterschiede in den Blutungsraten, allerdings war die Anzahl der Patienten, die in den ersten 8 postoperativen Tagen Bluttransfusionen benötigten, in der Dalteparin-Gruppe signifikant höher. Die meisten Blutungen wurden als geringfügig eingestuft und waren ohne Unterbrechung der Thromboseprophylaxe beherrschbar.

In der nordamerikanischen Fragmin-Studie wurde Dalteparin mit prä- und postoperativem Prophylaxebeginn mit Warfarin (Therapiebeginn am Abend des OP-Tages) bei Patienten mit endoprothetischem Hüftgelenkersatz verglichen [40]. Hier erhielt eine Dalteparin-Gruppe die erste Dosis (2500 I.E.) 2 Stunden vor der Operation, die zweite 2 Stunden postoperativ, gefolgt von 5000 Einheiten einmal täglich. Die andere Dalteparin-Gruppe erhielt präoperativ ein Placebo und die erste Dalteparin-Dosis (2500 Einheiten) 4-6 h postoperativ, ebenfalls gefolgt von 5000 Einheiten einmal täglich. Die Warfarin-Dosierung wurde auf eine INR von 2,0 bis 3,0 eingestellt. Das phlebographische Screening am Tag 6 ( $\pm 2$ ) ergab folgende TVT-Raten: Dalteparin präoperativ 10,7% (36/337), Dalteparin postoperativ 13,1% (44/336) versus Warfarin 24% (81/338) ( $p < 0,001$  bzw. 0,01 vs. Warfarin). Proximale TVT wurden bei 0,8% (3/354) bzw. 0,8% (3/358) der Dalteparin-Patienten vs. 3,0% (11/363) der Warfarin-Patienten beobachtet ( $p = 0,04$  bzw. 0,03 vs. Warfarin). Die relative Risikoreduktion (Dalteparin vs. Warfarin) lag bei 45% bzw. 72%. Symptomatische Thrombosen waren in der Dalteparin-Gruppe mit präoperativem Prophylaxebeginn signifikant seltener als in der Warfarin-Gruppe (1,5% vs. 4,4%;  $p = 0,02$ ). Die von den Studienärzten beobachteten Blutungsraten unterschieden sich in den drei Gruppen an den Tagen 0-1 und 2-8 nicht. Bei der zentralen Auswertung, die unabhängig von der klinischen Einschätzung des Studienarztes nur die in den Fallberichten gemeldeten Blutungsereignisse einbezog, wurden allerdings in der Gruppe mit präoperativem Beginn der Dalteparin-Prophylaxe signifikant mehr schwere Blutungen verzeichnet als in den beiden anderen Gruppen. Für diese Indikation wurde daher von der FDA und der TPD (Kanada) die Dalteparin-Prophylaxe mit postoperativem Beginn zugelassen.

Neuere Daten zeigen jedoch, dass die Effektivität der NMH-Prophylaxe signifikant vom Zeitpunkt ihres Beginns relativ zur Operation abhängt [41]. Ein verzögerter Prophylaxebeginn ist – bei unwesentlichen Unterschieden in der Blutungsinzidenz – mit suboptimaler Wirksamkeit assoziiert. Daher wurde in aktuellen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bemiparin und neuartigen antithrombotischen Wirkstoffen wie Fondaparinux, Melagatran und Ximelagatran vor der Operation mit der Prophylaxe begonnen. In all diesen Studien lag die Rate phlebographisch nachgewiesener TVT bei frühzeitigem Prophylaxebeginn niedriger als bei verzögertem Prophylaxebeginn mit Enoxaparin (12 h bzw. 12-24 h postoperativ).

Klinische und laborchemische Untersuchungen zeigten, dass bei Hüftgelenksoperationen das Thromboserisiko über den Krankenhausaufenthalt hinaus erhöht ist [42-44]. Sechs randomisierte Studien (3 zu Dalteparin, 3 zu Enoxaparin) ergaben, dass der Prophylaxezeitraum auf 28-35 Tage nach OP ausgedehnt werden sollte [45-50]. Trotz gewisser Unterschiede im Studiendesign zeigen diese Untersuchungen, dass sowohl die Inzidenz aller TVT (alle Studien) als auch die Rate proximaler TVT (drei Studien) bei NMH-Prophylaxe versus Placebo in der verlängerten Beobachtungsperiode signifikant erniedrigt ist.

In der Studie von Dahl et al. [47] erhielten alle Patienten beginnend 12 h vor ihrer Hüftoperation Dalteparin (5000 I.E. täglich). Die Phlebographie nach 7 Tagen ergab eine TVT-Rate von 15,9%, mit 5,4% proximalen TVT. Patienten, bei denen zu diesem Zeitpunkt keine Thrombose nachweisbar war, erhielten weiter Dalteparin (insgesamt 28 Tage), die übrigen ein Placebo. Am 35. postoperativen Tag wurden bei 31,7% (33/104) der Patienten in der Placebogruppe versus 19,3% (22/114) der Patienten unter Dalteparin tiefe Venenthrombosen nachgewiesen ( $p = 0,034$ ). Die Rate an proximalen TVT lag in der Placebo-Gruppe bei 13,5% (14/104), in der Dalteparin-Gruppe bei 8,8% (10/114).

In der Studie von Lassen et al. [48] erhielten alle Patienten beginnend 12 h vor ihrer Hüftoperation für 7 Tage 5000 Einheiten Dalteparin täglich. Danach wurde die Prophylaxe entweder fortgeführt oder durch die Gabe von Placebo ersetzt. Das phlebographisch Thrombosescreening am Tag 35 ergab TVT-Raten von 11,8% (12/102) für Dalteparin/Placebo versus 5/113 (4,4%) für die verlängerte Dalteparin-Prophylaxe ( $p = 0,039$ ). Die Häufigkeit proximaler TVT lag in der Dalteparin/Placebo-Gruppe bei 5,0%, unter verlängerter Dalteparinprophylaxe hingegen bei 0,9%.

In der nordamerikanischen Fragmin-Studie [49] erhielten Patienten, die einer Studienteilnahme sowohl in der stationären Phase als auch in der verlängerten Prophylaxe zugestimmt hatten, wie oben beschrieben entweder Dalteparin (Beginn 2 h vor bzw. 4-6 h nach OP) oder Warfarin (Beginn am Abend vor dem Eingriff) [49]. Patienten, die bei der bilateralen Phlebographie  $6 \pm 2$  Tage nach der Operation keine Thrombosen aufwiesen, erhielten entweder weiter täglich 5000 I.E. Dalteparin bzw. ein Placebo, wenn sie in der stationären Phase mit Warfarin behandelt worden waren. Am Tag 35 wurde erneut eine bilaterale Phlebographie durchgeführt. Die kumulative TVT-Rate betrug bei Patienten der Dalteparin-Gruppen 17,2% (39/174; präoperativer Prophylaxebeginn) bzw. 22,2% (38/171; postoperativer Beginn), in der Warfarin/Placebo-Gruppe hingegen 36,7% (69/188) ( $p < 0,001$  bzw. 0,003 vs. Warfarin). Die Rate an proximalen Thrombosen in der poststationären Phase betrug für Dalteparin 1,3% (präoperativer Beginn) bzw. 0,7% (postoperativer Beginn) verglichen mit 4,8% in der Warfarin/Placebo-Gruppe ( $p = 0,04$  vs. Warfarin). Die relative Risikoreduktion für proximale TVT in der poststationären Phase



betrag 85% ( $p = 0,04$ ). Weder in dieser Studie noch in den zwei vorangegangenen traten unter Dalteparin größere Blutungen auf.

Die drei Studien zur poststationären Verlängerung der Prophylaxe mit Dalteparin ergaben ebenso wie zwei weitere entsprechende Studien mit anderen NMH, dass die bis zu Tag 35 prolongierte Thromboseprophylaxe die Inzidenz tiefer Venenthrombosen in der poststationären Phase im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert, ohne das Risiko stärkerer Blutungen zu erhöhen [45-50].

Metaanalysen der Studien zum Vergleich der kurzfristigen mit der prolongierten Thromboseprophylaxe bei Patienten mit endoprothetischem Hüftgelenksersatz ergaben, dass die Verlängerung der Prophylaxe nicht nur die Häufigkeit tiefer Venenthrombosen insgesamt, sondern auch die Inzidenz proximaler TVT als auch symptomatischer Thromboembolien reduziert [51]. Daher ist bei endoprothetischen Hüftoperationen eine Verlängerung der Thromboseprophylaxe auf 28-35 Tage angezeigt. Beim endoprothetischen Kniegelenksersatz konnte hingegen keine Reduktion der TVT-Rate durch verlängerte NMH-Prophylaxe nachgewiesen werden [50].

In einer Dosisfindungsstudie mit den Thrombininhibitoren Melagatran und Ximelagatran wurde Dalteparin (5000 Einheiten täglich beginnend 12 h vor OP) als Kontrollsubstanz verwendet [52]. Melagatran wurde unmittelbar präoperativ und am Abend nach dem Eingriff subkutan verabreicht. An den folgenden Tagen wurde Ximelagatran zweimal täglich oral gegeben. In der Gruppe mit der höchsten Dosierung von Melagatran/Ximelagatran wurden im Vergleich zu Dalteparin signifikant geringere Thromboserate beobachtet. Allerdings traten in der Hochdosisgruppe auch mehr schwere Blutungen auf als unter Dalteparin. In den folgenden Studien wurde Enoxaparin als Vergleichssubstanz eingesetzt.

## **Therapeutischer Einsatz bei venösen Thromboembolien**

Niedermolekulare Heparine wurden auch in der Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien mit unfraktioniertem Heparin verglichen. Sowohl bei Betrachtung der einzelnen Untersuchungen als auch in der Metaanalyse aller randomisierten Studien ergab sich, dass NMH bei vergleichbaren Blutungsraten hinsichtlich der Prävention von Thromboserezidiven und der Rate tödlicher Lungenembolien mindestens gleich wirksam sind wie UFH [53]. Die Studien unterschieden sich in Design und Dosierungsschemata, und nur eine Studie war doppelt verblindet [54].

In drei randomisierten Studien wurde die Therapie mit NMH/Coumadin verglichen mit der Gabe von UFH/Coumadin. Auch diese Studien ergaben, dass NMH ähnlich wirksam und sicher sind wie UFH [53]. Auf Basis dieser randomisierten Studien haben sich die NMH in den meisten Ländern als Substanzen der Wahl für die Therapie von Patienten mit tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien eta-

bliert. In den USA wurden von der FDA für die Therapie bei tiefen Venenthrombosen ± Lungenembolie Enoxaparin und Tinzaparin zugelassen. In Kanada sind Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin und Tinzaparin für diese Indikation zugelassen.

In europäischen Studien wurde Dalteparin in der Initialtherapie tiefer Venenthrombosen mit UFH verglichen [55-58]. Weder hinsichtlich des primären Zielkriteriums, der Verbesserung des Marder-Scores bei wiederholter Phlebographie, noch der Blutungsraten wurden in diesen Studien Unterschiede nachgewiesen. Eine Pilotstudie zur Therapie von Patienten mit Lungenembolie verglich Dalteparin mit UFH. Das primäre Zielkriterium war der Nachweis eines Lungenembolierезидivs in der Perfusions/Ventilationsszintigraphie [59]. Zwar wurden auch in dieser Studie keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Blutungsinzidenz nachgewiesen, die Studie war jedoch zu klein, um einen Unterschied mit ausreichender Signifikanz auszuschließen.

Einige Kohortenstudien ergaben, dass eine ambulante Behandlung von Patienten mit tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien durchführbar und ausreichend sicher ist [60, 61]. Ähnliches wurde für Dalteparin auch für die Therapie von Armenvenenthrombosen berichtet [62].

Wirksamkeit und Sicherheit von Dalteparin und Warfarin wurden in der Langzeittherapie bei proximalen TVT untersucht [63]. Alle Patienten erhielten initial für 10 Tage UFH. Danach wurden sie für 3 Monate entweder mit Dalteparin (5000 I.E. täglich) oder Warfarin (Ziel-INR 2,0-3,0) weiterbehandelt. Die Raten an Rezidivthrombosen und Blutungsereignissen war in beiden Gruppen ähnlich.

## **Einsatz von Dalteparin bei Krebspatienten**

Vor kurzem wurde über die Wirksamkeit und Sicherheit von Dalteparin zur Prophylaxe von Rezidivthrombosen bei Krebspatienten berichtet [64]. Malignompatienten mit akuter symptomatischer proximaler TVT, Lungenembolie oder beidem erhielten für 6 Monate randomisiert entweder Warfarin (Ziel-INR 2,5; in den ersten 5-7 Tagen überlappend Dalteparin 200 I.E./kg einmal täglich) oder Dalteparin (Initialdosis 200 I.E./kg pro Tag für 1 Monat gefolgt von 150 I.E./kg pro Tag). Die Inzidenz von Rezidivthrombosen betrug in der Dalteparin-Gruppe 8,0% (27/336) verglichen mit 15,8% (53/336) in der Dalteparin/Warfarin-Gruppe ( $p = 0,002$ ). Die Inzidenz größerer Blutungen und die Mortalität in den ersten 6 Monaten war vergleichbar. Bei gesonderter Betrachtung der Patienten ohne Metastasen bei Studienbeginn in einer Post-hoc-Analyse ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Dalteparin-Gruppe [64].

In der FAMOUS-Studie [66] wurden Patienten mit fortgeschrittenen malignen Tumoren über 1 Jahr entweder mit Dalteparin (5000 I.E. täglich) oder Placebo behandelt. Das primäre Zielkriterium war das Überleben nach 1 Jahr. In der Kaplan-

Meier-Analyse ergaben sich ein, zwei und drei Jahren nach Therapiebeginn keine Unterschiede in den Überlebensraten. Eine Post-hoc-Analyse zeigte jedoch im Subkollektiv der Patienten mit guter Prognose (d. h. mit > 17 Monaten Überleben nach Randomisierung) einen Überlebensvorteil für die Dalteparin-Gruppe. Nach 2 bzw. 3 Jahren überlebten 56% bzw. 30% der Patienten der Placebo-Gruppe (n = 47) verglichen mit 77% bzw. 59% der Dalteparin-Gruppe (n = 53; p = 0,04). Symptomatische Venenthrombosen und größere Blutungen waren in beiden Gruppen gleich häufig. Insgesamt zeigten also zwei Studien einen Überlebensvorteil durch langfristige Dalteparin-Gabe bei Krebspatienten mit vergleichsweise guter Prognose [67]. Diese Ergebnisse sind kompatibel mit denen einer aktuellen Studie zu Nadroparin, das bei sechswöchiger Therapie die Überlebensrate von Krebspatienten mit initial relativ guter Prognose gegenüber nicht der nicht mit Heparin behandelten Gruppe signifikant verbesserte. Zur weiteren Klärung des Potentials einer langfristigen Therapie mit NMH bei Krebspatienten mit und ohne Thromboembolien sind weitere Studien erforderlich.

## **Weitere Einsatzbereiche niedermolekularer Heparine**

Niedermolekulare Heparine (Dalteparin, Nadroparin, Tinzaparin und Danaparoid) wurden in placebokontrollierten Studien bei Patienten mit Apoplex eingesetzt. Ziel der Therapie war es, die Progression der neurologischen Ausfälle zu verlangsamen [68-70]. Mit Ausnahme einer geringen Verbesserung der Ergebnisse nach 6 Monaten in der Studie zu Nadroparin [70] erbrachten diese Untersuchungen keine positiven Ergebnisse. Das Blutungsrisiko überwiegt den potentiellen Benefit.

Auch die Eignung von Dalteparin zur Prophylaxe von TVT bei Apoplex wurde in placebokontrollierten Studien geprüft [71-73]. In einer Studie wurde der Radiofibrinogentest zur Bestimmung der TVT-Inzidenz verwendet [71], dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Dalteparin und Placebo [72].

Dalteparin zeigte auch in der Prophylaxe eines Rezidivapoplexes innerhalb der ersten 14 Tage nach einem Hirninfarkt bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Acetylsalicylsäure keine Vorteile [69].

In einer großen placebokontrollierten Multizenterstudie wurde der Einsatz von Dalteparin (5000 I.E. täglich über 14 Tage) bei internistischen Patienten mit erhöhtem Thromboserisiko geprüft [74]. Primäres Zielkriterium der Studie war die kombinierte Inzidenz symptomatischer Thromboembolien, plötzlicher Todesfälle, sowie asymptomatischer Venenthrombosen in der Kompressionssonographie nach 21 Tagen. Insgesamt 3706 Patienten nahmen an der Studie teil, die meisten Patienten litten an Herzinsuffizienz, akuter Lungeninsuffizienz oder Infektionskrankheiten. Die Inzidenz des zusammengesetzten Endpunktes betrug in der Dalteparin-Gruppe 2,8% (42/1518) versus 4,96% (73/1473) in der Placebogruppe, diese ent-

spricht einer Reduktion des Risikos um 45% (95% CI 20%-62%;  $P = 0,0015$ ). Die Mehrzahl der thromboembolischen Ereignisse wurde mittels Sonographie diagnostiziert. Die Inzidenz letaler Lungenembolien und schwerer Blutungen war in beiden Gruppen ähnlich.

Der Einsatz von Dalteparin bei peripheren gefäßchirurgischen Eingriffen wurde im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) plus Dipyridamol geprüft [75]. Die Patienten erhielten randomisiert über 3 Monate entweder Dalteparin (2500 I.E. einmal täglich) oder 300 mg ASS plus 100 mg Dipyridamol alle 8 h. Der primäre Endpunkt war die Durchgängigkeit des Gefäßinterponats 6 und 12 Monate nach femoro-poplitealem Bypass. In der Dalteparin-Gruppe blieben nach 6 Monaten 87% und nach 12 Monaten 78% der Interponate durchgängig, verglichen mit 72% und 64% in der ASS/Dipyridamol-Gruppe. Die stratifizierte Analyse ergab, dass der Benefit der Dalteparin-Gabe auf Patienten mit extremitätenbedrohender Ischämie beschränkt war, während Patienten mit Claudicatio intermittens nicht profitierten. In beiden Gruppen kam es nicht zu stärkeren Blutungen.

Monreal et al. [76] verglichen die langfristige Gabe von Dalteparin (5000 I.E. zweimal täglich) mit UFH (10000 I.E. zweimal täglich) bei Patienten mit TVT oder Lungenembolien, die initial UFH intravenös erhielten. Thromboembolierezidive und stärkere Blutungen waren in beiden Gruppen gleich häufig. Wirbelkörperfrakturen waren bei Patienten im Alter von  $\geq 80$  Jahren unter Therapie mit UFH häufiger als bei Gabe von Dalteparin (UFH 5/12 vs. Dalteparin 0/11;  $p = 0,02$ ).

Bei Patienten mit implantierten Portsystemen wurde die Prophylaxe von Armvenenthrombosen durch 90-tägige Gabe von Dalteparin (2500 I.E. einmal täglich) im Vergleich zu unbehandelten Patienten untersucht [77]. Mittels Phlebographie wurden Armvenenthrombosen bei 6% (1/16) der Dalteparin-Patienten verglichen mit 62% (8/13) der unbehandelten Patienten nachgewiesen ( $p = 0,002$ ). Blutungskomplikationen traten nicht auf.

In einer kleinen offenen randomisierten Studie erhielten schwangere Frauen mit vorangegangenen Thromboembolien mit oder ohne Thrombophilie für die Dauer der Schwangerschaft und für 6 Wochen post partum gewichtsadaptierte Dosen UFH (zweimal täglich) oder Dalteparin (mittlere Dosis 4631 I.E. einmal täglich). Thromboembolische Ereignisse wurden in keiner der beiden Gruppen beobachtet, die Blutungsrate jedoch war in der UFH-Gruppe höher [78]. Die Knochendichte und Knochenmineralisierung wurden mittels dualer Röntgenabsorptiometrie 1, 6, 16 und 52 Wochen nach Behandlungsbeginn und soweit möglich auch drei Jahre nach der Entbindung bestimmt [79]. Die Werte wurden mit denen gesunder Frauen nach Entbindung verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Knochenmineralisierung der Lendenwirbelsäule in der UFH-Gruppe signifikant geringer war als bei den Dalteparin-Patientinnen und der Kontrollgruppe. Zwischen den Werten der Dalteparin-Gruppe und der Kontrollgruppe bestanden keine Unterschiede. Die Knochendichte

1. Dunn CJ, Jarvis B. Dalteparin: an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 2000; 60 (1): 203-237.
2. Dunn CJ, Sorokin EM. Dalteparin sodium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 1996; 52 (2): 276-305.

## Literatur

Dalteparin hat sich in hochwertigen Studie (Evidenz-Klasse I) in verschiedenen klinischen Indikationen als wirksam und sicher erwiesen. Zu den geprüften Anwendungen gehören die Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien bei Patienten mit allgemeinchirurgischen, tumorchirurgischen und orthopädischen Operationen sowie bei Patienten mit internistischen Erkrankungen. Beim endoprothetischen Hüftgelenkersatz sowie bei größeren abdominalchirurgischen Operationen hat sich eine prolongierte Prophylaxe bewährt. Die langfristige Dalteparin-Prophylaxe reduziert das Risiko von Thromboembolien bei malignompatienten gegenüber Placebo signifikant. Zudem wurde in Subgruppenanalysen gegenüber Studien beobachtet, dass Dalteparin die Überlebensraten von Krebspatienten gegenüber Placebo und oralen Antikoagulantien erhöht. Auf der Grundlage dieser randomisierten Studien ist Dalteparin in vielen Ländern zugelassen und wird bei einer Vielzahl von Indikationen eingesetzt.

## Fazit

blieb in der UFH-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum reduziert. Die Autoren empfehlen daher, zur Langzeit-Thromboseprophylaxe oder Therapie in der Schwangerschaft Dalteparin statt unfractioniertem Heparin einzusetzen. In einer kleineren Studie wurden Dosisierung und Wirksamkeit von Dalteparin bei Schwangerschaft mit akuter Thromboembolie untersucht [80]. Zwanzig Patientinnen mit dokumentierter Thromboembolie erhielten von der TVT-Diagnose bis zur Entbindung Dalteparin. Die Dosis wurde so eingestellt, dass 2-3 h nach Verabreichung ein Plasmaspiegel von 0,5 bis 1,0 Einheiten/ml erreicht war. Keine der Patientinnen erlitt ein Thromboemboliesyndrom oder eine stärkere Blutung. Bei 9 von 13 Patientinnen, die initial 100 I.E./kg Dalteparin erhalten hatten, war eine Dosisskalation erforderlich, um den angestrebten Plasmaspiegel zu erreichen. Hingegen musste bei keiner der 6 Schwangeren, die zu Beginn der Behandlung Dosen von 105 bis 118 I.E./kg erhalten hatten, die Dosisierung angepasst werden. Offenbar sind also bei Schwangeren die Dalteparin-Dosen, die zur Einstellung der angestrebten Plasmaspiegel verabreicht werden müssen, 10 bis 20% höher als bei nichtschwangeren Patientinnen.

3. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 64S-94S.
4. Lane DA, Denton J, Flynn AM et al. Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4. *Biochem J* 1984; 218 (3): 725-732.
5. Holmer E, Söderberg K, Bergqvist D et al. Heparin and its low molecular weight derivatives: anticoagulant and antithrombotic properties. *Haemostasis* 1986; 16 (Suppl 2): 1-7.
6. Padilla A, Gray E, Pepper DS et al. Inhibition of thrombin generation by heparin and low molecular weight (LMW) heparins in the absence and presence of platelet factor 4 (PF4). *Br J Haematol* 1992; 82 (2): 406-413.
7. Marmur JD, Anand SX, Bagga RS, et al. The activated clotting time can be used to monitor the low molecular weight heparin dalteparin after intravenous administration. *JACC* 2003; 41(3): 394-402.
8. Collet JP, Montalescot G, Lison L et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pre-treatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103 (5): 658-63.
9. Millet J, Theveniaux J, Tachon G, et al. The antithrombotic potential of dalteparin in man assessed indirectly by Wessler's technique. *Thromb Haemost* 1996; 76 (6): 989-992.
10. Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002; 162: 2605-2609.
11. McDonald E, Landry F, Rabbat C, et al. Relationship between peak anti-Xa levels and calculated creatinine clearance in ICU patients receiving low molecular weight heparin. *Critical Care* 2003; 7(Suppl 2): P112.
12. Eriksson BI, Soderberg K, Widlund L et al. A comparative study of three low-molecular-weight heparins (LMWH) and unfractionated heparin (UH) in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1995; 73: 398-401.
13. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Prospective double-blind comparison between Fragmin and conventional low-dose heparin: thromboprophylactic effect and bleeding complications. *Haemostasis* 1986; 16 (Suppl 2): 11-18
14. Collignon F, Frydman A, Caplain H, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins – dalteparin, enoxaparin and nadroparin – administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995; 73 (4): 630-640.
15. Bratt G, Törnebohm E, Widlund L et al. Low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin): pharmacokinetics after intravenous and subcutaneous administration in human volunteers. *Thromb Res* 1986; 42 (5): 613-620.
16. Simonneau G, Bergmann JF, Kher A et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin [Fragmin] in young and elderly subjects. *Thromb Res* 1996; 66 (5): 603-607.
17. Jørgensen B, Nielsen C, Rasmussen LH. Erythrocyte adhesion affects the bioavailability of low-molecular-weight heparin [Abstract]. *Haemostasis* 1998; 28 (Suppl 3): 134.
18. Palm M, Mattsson C. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance. *Thromb Haemost* 1987; 58 (3): 932-935.
19. Andrassy K, Eschenfelder V. Are the pharmacokinetic parameters of low molecular weight heparins predictive of their clinical efficacy? *Thromb Res* 1996; 81 (Suppl 2): S29-S38.
20. Toss H, Wallentin L, Siegbahn A, et al. Influences of sex and smoking habits on anticoagulation activity in low-molecular-weight heparin treatment of unstable coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 137 (1): 72-78.
21. Yee JYV, Duffull SB. The effect of body weight on dalteparin pharmacokinetics – A preliminary study. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 293-297.

22. Wilson SJ, Wilbur K, Burton E. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis* 2001; 31 (1): 42-48.
23. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haemat* 2002; 116: 178-186.
24. Pineo GF, Hull RD. Dalteparin sodium. *Exp Op Pharmacotherapy* 2001; 2 (8): 1325-1337.
25. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (1 Supp): 132S-175S.
26. Oekelford 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; 62 (4): 1046-1049.
27. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-265.
28. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, et al. Low molecular weight heparin in the prophylaxis of venous thrombosis: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-156.
29. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. *Semin Thromb Haemost* 1990; 16 (Suppl 1): 19-24.
30. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2,500 versus 5,000 Xa units in 2070 patients. *Brit J Surg* 1995; 82 (4): 496-501.
31. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) after major abdominal surgery: the FAME study. *J Thromb Haemost* 2003; 1 Supplement 1 July: abstract #OC399.
32. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (13): 975-80.
33. Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin ) following major abdominal surgery for malignancy. *Blood* 2003; 102 (11): Abstract #186.
34. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen A, et al. A randomised double-blind study to compare the efficacy and safety of fondaparinux with dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery: the Pegasus study. *J Thromb Haemost* 2003; 1 Supplement 1 July: abstract #OC006.
35. Borsted E, Urdal K, Handeland G et al. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynaecological surgery. *Act Obstetric Gynecol Scand* 1992; 71 (6): 471-475.
36. Borsted E, Urdal K, Handeland G, et al. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 471-75.
37. Dechavanne M, Ville D, Berruyer M, et al. Randomized trial of a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted-dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemost* 1989; 19 (1): 5-12.
38. Torholm C, Broeng L, Jørgensen PS, et al. Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. *J Bone J Surg* 1991; 73 (3): 434-438.
39. Francis CW, Pellegrini Jr VD, Totterman S, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone J Surg Am* 1997; 79 (9): 1365-72.

40. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs. warfarin in hip arthroplasty patients. *Arch Intern Med* 2000; 160 (14): 2199-2207.
41. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Timing of initial administration of low molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: A Systematic Review. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1952-1960.
42. Andersen BS: Postoperative activation of the haemostatic system – influence of prolonged thromboprophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty. *Haemostasis* 1997; 27 (5): 219-27.
43. White RH, Gettner S, Newman JM, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 1758.
44. Colwell CW Jr, Collis DK, Paulsen R, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81 (7): 932-40.
45. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335 (10): 696-700.
46. Planes A, Vouchelle N, Darmon JY et al. Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224-228.
47. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery: results of a double-blind prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77 (1): 26-31.
48. Lassen MR, Borris LC, Andersen BS, et al: Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low-molecular-weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty: the Danish prolonged prophylaxis (DaPP) study. *Thromb Res* 1998; 89 (6): 281-287.
49. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients. *Arch Intern Med* 2000; 160 (14): 2208-2215.
50. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone J Surg Am* 2001; 83-A (3): 336-345.
51. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Extended out-of-hospital low-molecular weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: A Systemic Review. *Ann Intern Med* 2001; 135 (10): 858-869.
52. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P, et al. Melagatran for Thrombin inhibition in Orthopaedic surgery. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-1447.
53. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999; 130: 789-799.
54. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, 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.
55. Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V, et al. Quantitative venographic assessment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. *J Lab Clin Med* 1977; 89 (5): 1018-1029.
56. Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, et al. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72 (2): 186-190.



57. Luomanmaki K, Granqvist S, Hallen C, et al. A multicenter 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; 240 (2): 85-92.
58. Flessinger JN, Lopez-Fernandez M, Gatterer E, et al. Once-daily subcutaneous dalteparin, a low molecular weight heparin, for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 76 (2): 195-199.
59. Meyer G, Brenot F, Pacourat G, 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 (6): 1432-1435.
60. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, et al. 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; 158 (16): 1809-1812.
61. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83 (2): 209-211.
62. Savage KJ, Wells PS, Schulz V, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb Haemost* 1999; 82 (3): 1008-1010.
63. Das SK, Cohen AT, Edmonson RA et al. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomised trial. *World J Surg* 1996; 20 (5): 521-526.
64. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumatrin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (2): 146-53.
65. Lee AYY, Julian JA, Levine MN, et al. Long-term treatment with dalteparin low-molecular-weight heparin (LMWH) may improve survival in patients with non-metastatic malignancy and venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Haemost* 2003; 1 (Suppl 1): Abstract # 0C004.
66. Kakkar AK, Kadziola Z, Williamson RCN, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) therapy and survival in advanced cancer. *Blood* 2003; 102 (11): Abstract #557.
67. Kieck CPW, Smorenburg SM, Oien JMB, et al. Malignancy and low molecular weight-heparin therapy: the MALT trial. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (Suppl 1): Abstract #OC195.
68. Lensing AWA. Anticoagulation in acute ischaemic stroke: deep vein thrombosis prevention and long-term stroke outcomes. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10 (Suppl 2): S123-S127.
69. Berger E, Abdelnoor M, Nakstad PH et al. Low molecular weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and arterial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000; 355: 1205-1210.
70. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333 (24): 1588-1593.
71. Sandset PM, Dahl T, Sirtis M et al. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke. *Semin Thromb Haemost* 1990; 16 (Suppl): 25-33.
72. Prins MH, Geisema R, Sing AK et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemost* 1989; 19 (5): 245-50.
73. Albers GW, Amarenco P, Easton JD et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119 (Suppl 1): 300S-320S.

74. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. A randomised placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in 3706 acutely ill medical patients PREVENT medical thromboprophylaxis study. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (Suppl 1): OC396.
75. Edmondson RA, Cohen AT, Das SK, et al. Low-molecular-weight heparin versus aspirin and dipyridamole after femoropopliteal bypass grafting. *Lancet* 1994; 344: 914-918.
76. Monreal M, Lafoz E, Olive A et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71 (1): 7-11.
77. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices – prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75 (2): 251-253.
78. Pettilä V, Kaaja R, Leinonen P, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res* 1999; 96 (4): 275-282.
79. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87 (2): 182-6.
80. Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Obst Gyn* 2003; 110 (2): 139-44.

*Korrespondenzadresse:*

Graham F. Pinco  
 University of Calgary  
 Thrombosis Research Unit  
 601 South Tower - Foothills Hospital  
 1403 – 29th Street NW  
 Calgary, AB  
 Canada T2N 2T9  
 Tel. +N- 403-944-8047  
 Fax: +N-403-270-7891  
 Email: [jeanne.sheldon@calgaryhealthregion.ca](mailto:jeanne.sheldon@calgaryhealthregion.ca)

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