

Dies ist eine wissenschaftliche Bewertung des Instituts für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen Mitte gGmbH, St.-Jürgenstrasse 1, 28177 Bremen, die dem AOK-Bundesverband (Bonn) für Informationen auf Grundlage des § 73 Abs. 8 SGB V zur Verfügung gestellt wurde.

## Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Januar 2008)

# Niedermolekulare Heparine zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen bei internistischen Patienten\*

### Wirkstoffe

Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin

### Handelspräparate

Clexane® 40 mg	Enoxaparin 40 mg
Clexane® multidose	Enoxaparin 10.000 I.E. anti-Xa je ml
Fragmin® P Forte	Dalteparin-Natrium 5.000 I.E. anti-Xa
Fragmin® multidose 4/10 ml	Dalteparin-Natrium 25.000/10.000 I.E. anti-Xa je ml
Mono Embolex® NM	Certoparin-Natrium 3.000 I.E. anti-Xa
Mono Embolex® PEN	Certoparin-Natrium 3.000 I.E. anti-Xa
Mono Embolex® multidose	Certoparin-Natrium 3.000 I.E. anti-Xa je 0,5 ml

### Zugelassene Indikationen

<b>Certoparin</b>	Primärprophylaxe venöser Thromben bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall	<b>Enoxaparin</b>	Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei nicht-chirurgischen Patienten mit mittlerem oder hohem thromboembolischen Risiko bei akuten schweren internistischen Erkrankungen (Herzinsuffizienz (NYHA III bzw. IV, Infektionen, respiratorische Erkrankungen), die eine weitgehende Immobilisation zur Folge haben
<b>Dalteparin</b>	Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei internistischen Patienten mit mittlerem oder hohem thromboembolischen Risiko und vorübergehend eingeschränkter Mobilität aufgrund einer akuten Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, respiratorische Erkrankungen, schwere Infektionen)		

\* Niedermolekulare Heparine werden in drei separaten Hinweisen bewertet:

- Thromboseprophylaxe für chirurgische bzw. orthopädische Indikationen
- Thromboseprophylaxe für internistische Indikationen (inkl. ischämischer Schlaganfall)
- Therapie venöser Thromboembolien

## Fazit

- Zur Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten sind derzeit neben unfraktioniertem Heparin (UFH) die niedermolekularen Heparine (NMH) Enoxaparin und Dalteparin zugelassen.
- Die umfangreichste Datenlage existiert für Enoxaparin. Zur Thromboseprophylaxe sind 40 mg einzusetzen, da 20 mg nicht besser wirken als Placebo.
- Ein Nutzen der Thromboseprophylaxe wurde bei Patienten gezeigt, die mit höhergradiger Herzinsuffizienz, akuter Exazerbation pulmonaler Erkrankungen und Infektionen hospitalisiert wurden.
- Der klinische Nutzen einer Prophylaxe mit Heparinen bei internistischen Patienten ist mäßig, da relevante Thrombosen oder Lungenembolien relativ selten auftreten. Nur bei einem von 250 Patienten wird eine symptomatische Venenthrombose verhindert. Die Rate an Lungenembolien und die Gesamtmortalität werden nicht beeinflusst.
- NMH scheinen den UFH hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen vergleichbar; NMH erscheinen dabei besser untersucht.
- Direkte Vergleichsstudien der NMH untereinander liegen nicht vor.
- Für eine rationale Therapie gilt es Patienten mit erhöhtem Risiko zu selektieren. Neben den genannten Erkrankungen sind Risikofaktoren wie Alter, längere Bettlägerigkeit, Thrombosen in der Anamnese oder aktive Krebserkrankungen zu berücksichtigen.
- Belege für einen Nutzen der Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten im ambulanten Bereich liegen derzeit nicht vor.
- Die optimale Dauer der Thromboseprophylaxe ist derzeit nicht bekannt.
- Zur Thromboseprophylaxe bei ischämischem Insult ist neben UFH nur Certoparin zugelassen. Der Nutzen wurde für ein Kollektiv gezeigt, dass Paresen der unteren Extremität aufwies.

UFH = unfraktioniertes Heparin

NMH = niedermolekulares Heparin  
(hier Enoxaparin, Dalteparin, Certoparin)

RCT = randomisierte kontrollierte Studie

NNT = numbers needed to treat

NNH = numbers needed to harm

## Klinische Datenlage

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens wurden ausschließlich randomisierte kontrolliert Studien (RCTs) sowie systematische Übersichten bzw. Meta-Analysen herangezogen. Die Recherche erfolgte in Medline sowie in der Cochrane-Datenbank (letztes update 1/08).

### Hintergrund:

Mehrere aktuelle Meta-Analysen haben die Wirksamkeit einer Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten bestätigt<sup>12-14</sup>. Verglichen wurden sowohl UFH bzw. NMH mit Placebo als auch im direkten Vergleich. Die Ergebnisse sind konsistent: Sowohl UFH als auch NMH reduzieren gegenüber Placebo thromboemboli-

sche Ereignisse signifikant um ca. 50 %. Bezüglich der Wirksamkeit sind NMH den UFH vergleichbar. Allerdings sind NMH in dieser Indikation besser untersucht als UFH. Das relative Risiko für schwere Blutungen steigt unter NMH im Vergleich zu Placebo nicht signifikant um etwa 30 %.

Entscheidend ist, dass in den Studien üblicherweise alle Patienten mittels Phlebografie oder Sonografie gescreent wurden. Reduziert werden durch Heparine vor allem asymptomatische bzw. distale Thrombosen. Deutlich geringer ist der Nutzen bezüglich der klinisch relevanten symptomatischen Thrombosen sowie Lungenembolien. Gemäß der neuesten Meta-Analyse

zum Vergleich der Heparine mit Placebo werden tödliche Lungenembolien zwar signifikant um relative 62 % reduziert. In absoluten Zahlen war dies eine Reduktion von 0,40 auf 0,14 % – also eine absolute Risikoreduktion von 0,26 % respektive eine NNT von 385. Auch symptomatische Venenthrombosen werden lediglich von 1,0 auf 0,5 % ( $p=0.05$ ) reduziert. Dies entspricht einer NNT von 200<sup>14</sup>. Eine Senkung der Mortalität konnte bisher weder in randomisierten kontrollierten Studien noch in Meta-Analysen gesichert werden.

Neben bestimmten akut-internistischen Erkrankungen wie schwere Herzinsuffizienz, pulmonale Infektionen einschließlich exazerbierte COPD oder akute (in)komplette Parese der unteren Extremität erhöhen weitere Risikofaktoren (Alter über 70 Jahre, weitgehende Bettlägerigkeit über mehr als drei Tage, Thrombosen in der Anamnese oder aktive Krebserkrankungen) das individuell Thromboserisiko<sup>1:3</sup>.

Im Folgenden werden die relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) der in Deutschland für diese Indikation zugelassenen NMHs dargestellt.

### **Enoxaprin**

Die **MEDENOX**-Studie<sup>15</sup> verglich doppelblind 20 mg und 40 mg Enoxaparin mit Placebo bei 1102 stationären internistischen Patienten über 6 bis 14 Tage. Das Alter betrug im Mittel 73 Jahre, 35 % wurden wegen akuter Herzinsuffizienz (NYHA III bzw. IV) und ca. 50 % wegen akuter Infektion bzw. Exazerbation einer Lungenerkrankung aufgenommen. Primärer Endpunkt war die Kombination aus systematisch phlebografisch bzw. duplexsonografisch erfassten Thrombosen, Lungenembolien oder Todesfällen bis Tag 14. Der Endpunkt wurde nur unter 40 mg Enoxaparin signifikant reduziert (5.5 vs. 14.9 %; NNT ~ 11); 20 mg Enoxaparin waren nicht wirksamer als Placebo. Systematisch erfasste tiefen Venenthrombosen wurden deutlich von 13.9 auf 5.5 % reduziert (NNT ~ 12), symptomatische dagegen nur von 0.7 % auf 0.3 (NNT ~ 333). Tödliche Lungenembolien traten nicht auf, Daten zur Mortalität wurden nicht berichtet. Schwere Blutungen<sup>a</sup> traten unter 40 mg Enoxaparin

bei 1,7 % und unter Placebo bei 1,1 % der Patienten auf (NNH ~ 160).

Die Aussagekraft der Studie ist dadurch eingeschränkt, dass etwa 20 % der Patienten nicht in die Auswertung eingingen und fast ausschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz und exazerbierten pulmonalen Erkrankungen aufgenommen wurden, so dass die Ergebnisse nicht auf alle internistischen Patienten übertragen werden können.

Eine weitere Studie verglich doppelblind bis zur stationären Entlassung Enoxaparin 40 mg mit Placebo bei 280 internistischen Patienten<sup>16</sup>. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 72 Jahre; in der Vorgeschichte hatten etwa 20 % eine Herzinsuffizienz, 45 % eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), 10 % Krebs oder Thromboembolie.

Aufnahmegründe wurden nur für 15 % der Patienten genannt (Pneumonie). Primärer Endpunkt war die 90-Tage-Mortalität, sekundär wurden symptomatische tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und schwere Blutungen untersucht. Weder die Mortalität noch die sekundären Endpunkte oder Blutungen wurden signifikant gegenüber Placebo beeinflusst.

Die **PRINCE**-Studie<sup>17</sup> prüfte randomisiert, aber ohne Verblindung über im Mittel zehn Tage die Nicht-Unterlegenheit von Enoxaparin 40 mg im Vergleich zu UFH 3 x 5.000 IU bei 665 stationären, immobilten internistischen Patienten. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 70 Jahre. Stratifiziert wurde nach Herzinsuffizienz (~ 60 %) und COPD (~ 40 %); bei etwa 20 % der Patienten bestanden schwere Infektionen. Primärer Endpunkt waren alle systematisch erfassten (D-Dimer-Test, Phlebografie) bzw. autoptisch gesicherten Thrombosen oder Lungenembolien. Der Endpunkt trat unter Enoxaparin mit 8,4 % signifikant seltener auf als unter UFH mit 10,4 % (NNT = 50). Besonders profitierten Patienten mit Herzinsuffizienz; bei ihnen wurde der Endpunkt signifikant von 16,1 auf 9,7 % reduziert (NNT ~ 16). Ergebnisse zur Reduktion symptomatischer Thrombosen wurden nicht berichtet. Die Rate an

a Schwere Blutung = jede tödliche, intracranielle oder retroperitoneale Blutung oder Hb-Abfall um 2 g/dl bzw. Gabe von 2 Erythrozytenkonzentraten

Lungenembolien, Todesfällen oder Blutungen blieb unbeeinflusst. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die hohe Rate an Studienabbruchern (32 %) und das unverblindete Design eingeschränkt.

Eine vierte Studie<sup>18</sup> verglich randomisiert und doppelblind Enoxaparin 20 mg mit UFH 2 x 5000 IU über zehn Tage bei 439 stationären internistischen Patienten auf Gleichwertigkeit. Die immobilisierten Patienten sind im Mittel 83 Jahre; 20 % hatten eine Herzinsuffizienz, 25 % eine pulmonale Infektion und 10 % einen Schlaganfall. Primärer Endpunkt waren alle im Fibrinogenmonomer-Test systematisch erfassten und dann angiografisch abgesicherten Thrombosen bzw. Lungenembolien. Der Endpunkt trat unter Enoxaparin und UFH gleich häufig auf (4,8 vs. 4,6 %). Eine Differenzierung zwischen asymptomatischen und symptomatischen Thrombosen fand nicht statt. Die Rate an Lungenembolien, Todesfälle und schwere Blutungen unterschieden sich in den Behandlungsgruppen nicht.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen zunächst im Widerspruch zu der methodisch valideren MEDE-NOX-Studie, bei der 20 mg Enoxaparin nicht besser wirkte als Placebo. Allerdings ist die Effektivität von UFH 2 x 5000 IU bei internistischen Patienten wenig abgesichert. Wegen des fehlenden Placebo-Vergleichs belegen diese Daten die Wirksamkeit von 20 mg Enoxaparin bei internistischen Patienten nur unzureichend.

### **Dalteparin**

Die randomisierte **PREVENT**-Studie<sup>19</sup> verglich über 14 Tage doppelblind Dalteparin 5.000 IU mit Placebo bei 3.706 stationären internistischen Patienten. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 69 Jahre; 50 % wurden wegen akuter Herzinsuffizienz (NYHA III bzw. IV), etwa 30 % wegen akuter Verschlechterung der Lungenfunktion und 40 % wegen Infektionen aufgenommen. Z.T. hatten Patienten mehrere Erkrankungen. Primärer Endpunkt war die Kombination aus symptomatischen distalen und proximalen Venenthrombosen, tiefen asymptomatischen

Venenthrombosen, Lungenembolien oder Tod innerhalb von drei Wochen. Gesichert wurden die Thrombosen durch Duplex-Kompressionssonografie. Der Endpunkt wurde unter Dalteparin von 5,0 auf 2,8 % signifikant reduziert (NNT ~ 46), vor allem durch die Verminderung asymptomatischer tiefer Venenthrombosen von 3,7 auf 1,8 % (NNT ~ 52). Die übrigen Komponenten des Endpunkts und die Mortalität nach 90 Tagen blieben unbeeinflusst. Schwere Blutungen waren unter Dalteparin numerisch, aber nicht signifikant häufiger (0,49 vs. 0,16 %). Auch die Aussagekraft dieser Studie wird dadurch eingeschränkt, dass etwa 20 % der Patienten nicht in die Auswertung gingen und fast ausschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz und infektiöse und pulmonale Erkrankungen aufgenommen wurden. Der Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte wie symptomatische Thrombosen, Lungenembolien oder Mortalität war gering oder fehlte.

### **Certoparin**

Die doppelblinde randomisierte **PROTECT**-Studie<sup>20</sup> verglich über 12 bis 16 Tage bei 545 stationären Patienten mit akutem ischämischen Insult und Beinparese Certoparin 3.000 IU anti-Xa mit UFH 3 x 5.000 IU auf Nicht-Unterlegenheit. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 66 Jahre, zwei Drittel wiesen eine deutliche Parese auf. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus durch sonografisches Screening erfasste proximale tiefe Venenthrombosen, symptomatische Lungenembolien oder thromboembolisch bedingten Todesfällen. Der Endpunkt wurde bis Tag 16 unter Certoparin von 8,8 auf 6,6 % signifikant reduziert (NNT ~ 45). Haupteffekt war eine Reduktion tiefer proximaler Venenthrombosen von 8,4 auf 6,6 % (NNT ~ 55). Lungenembolien oder thromboembolisch bedingte Todesfälle blieben unbeeinflusst. Schwere Blutungen traten während der Behandlung häufiger unter UFH auf (1,8 vs. 1,1 %). Bei Patienten mit akutem ischämischen Insult und (in)kompletter Beinparese ist demnach Certoparin dem UFH hinsichtlich der Verhinderung tiefer Venenthrombosen gering überlegen.

## Wirkungsweise und Pharmakokinetik

---

Heparine bestehen aus unterschiedlich langen Mukopolysaccharidketten. Unfraktioniertes Heparin (UFH) weist eine mittlere Molekülgröße von 12.000 bis 15.000 Dalton auf. Niedermolekulare Heparine (NMH) werden durch Trennung („Fraktionierung“) des UFH hergestellt, so dass ihre Heparinfragmente nur noch 4.000 bis 6.000 Dalton betragen. UFH verstärken vor allem die gerinnungshemmenden Effekte des körpereigenen Antithrombins. NMH hemmen neben Thrombin auch den aktivierten Faktor X. Das Verhältnis der Anti-

Thrombin- zur Anti-Xa-Aktivität ist bei den einzelnen NMH verschieden. Vorteile der NMH sind die gegenüber UFH bessere Bioverfügbarkeit (ca. 90 %) und längere Wirkdauer, welche tägliche Einmalgaben ermöglicht. Aufgrund der konstanteren und linearen Kinetik kann bei normalen Eliminationsbedingungen auf Gerinnungskontrollen oder Anti-Xa-Spiegelbestimmungen verzichtet werden. Das Verteilungsvolumen entspricht etwa dem Blutvolumen<sup>1-3</sup>.

## Besonderheiten

---

UFH werden über das Retikuloendotheliale-System (RES) und somit unabhängig von Nieren oder Leberfunktion eliminiert. NMH hingegen werden sowohl in der Leber desulfatiert und depolymerisiert als auch zu Teilen in aktiver Form renal ausgeschieden. Hochgradige Niereninsuffizienzen können somit zu einer Kumulation mit konsekutiver Blutungsneigung führen. Der Hersteller empfiehlt dann Anti-Xa-Spiegelbestimmungen. Unterschiedliche Kumulationsraten bei Niereninsuffizienz zwischen den NMH sind beschrieben<sup>4-11</sup>.

Aufgrund unterschiedlicher Hemmwirkung auf Thrombin und den aktivierten Faktor X unterscheiden sich die Wirksamkeiten und folglich die Dosierungen der zugelassenen NMH teils erheblich. Sie sind auf Menge oder Anti-Xa-Aktivität bezogen nicht gegeneinander austauschbar. Da Äquivalenzdosierungen auch in klinischen Vergleichsstudien nicht bestimmt wurden, sollten NMH nur in den zugelassenen Indikationen eingesetzt werden.

## Nebenwirkungen

---

Die relevanten Nebenwirkungen sind Blutungen und heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II). Blutungen treten je nach Dosis und Indikation bei 1-10 % der Behandelten auf. Die seltene, aber gefürchtete HIT II geht mit einer Thrombozytopenie <100.000/µl oder einem Thrombozytenabfall um mehr als 50 % und arteriellen wie venösen Thrombosen einher. Sie ist antikörpervermittelt und bildet sich meist in der zweiten Behandlungswoche aus, bei allergisierten Patienten aber auch binnen Stunden. Meta-Analysen beschreiben für die heparinbasierte

Thrombosenprophylaxe Häufigkeiten eines HIT II von 2,6 % (UFH) und 0,2 % (NMH)<sup>21</sup>. Da eine HIT II mit einer hohen Letalität einhergeht, empfehlen die Hersteller in den ersten drei Behandlungswochen zweimal wöchentliche Thrombozytenkontrollen. Weniger gefährlich, aber häufiger sind lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle und reversible Erhöhung der Leberwerte. Selten kommt es zu allergischen Hautreaktionen, Haarausfall, Osteopenie (bei längerer Behandlungsdauer) und Hyperkaliämien<sup>4-10</sup>.

## Wechselwirkungen

---

Die Blutungsneigung fördernde Arzneimittel wie orale Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, nichtsteroidale Antirheumatika u.a. erhöhen die Blutungsgefahr im Sinne einer pharmakodynamischen Interaktion. Antihistaminika, Digitalis, Nikotin und

Vitamin C können die Heparinwirkung abschwächen. Durch Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung können Heparine die Wirkung von Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepinen verstärken<sup>4-10</sup>.

## Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrollierte Studien mit Heparinen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor. Jedoch gibt es keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte der Heparine. Die größeren Erfahrungen liegen mit UFH vor. Mittlerweile sind aber auch über 1.000 Schwangerschaften dokumentiert, in denen NMH ohne Schädigungen eingesetzt wurde<sup>22</sup>.

Auch in der Stillzeit gelten NMH mittlerweile als unbedenklich. Untersuchungen am stillenden Müttern, die Dalteparin erhielten, konnten zeigen, dass nur sehr geringe Mengen in der Muttermilch nachweisbar waren. Da Heparine zudem kaum enteral resorbiert werden, ist eine relevante Exposition des Kindes nicht zu erwarten<sup>23</sup>.

## Literatur

1. Stationäre und ambulante Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie und der perioperativen Medizin (interdisziplinäre S2-Leitlinie). <http://www.leitlinien.net/> 2003.
2. Schwabe, U, Paffrath, D, and (Hrsg). Arzneiverordnungs-Report 2007. 2008. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**:338S-400S.
4. sanofi aventis. Clexane® 40 mg. *Fachinformation* 2006;**009001-Z717**.
5. sanofi aventis. Clexane® multidose. *Fachinformation* 2007;**002614-Z931**.
6. Pfizer. Fragmin® P/P-Forte. *Fachinformation* 2007;**005702-Ä641**.
7. Pfizer. Fragmin® multidose. *Fachinformation* 2006;**003445-Z745**.
8. Novartis Pharma. Mono-Embolex® PEN. *Fachinformation* 2006;**000716-Y709**.
9. Novartis Pharma. Mono-Embolex® NM. *Fachinformation* 2007;**003655-Z839**.
10. Novartis Pharma. Mono-Embolex® multi. *Fachinformation* 2006;**006362-Y711**.
11. Mahe I, Aghassarian M, Drouet L, Dit-Sollier CB, Lacut K, Heilmann JJ et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb.Haemost.* 2007;**97**:581-6.
12. Sjalander A, Jansson JH, Bergqvist D, Eriksson H, Carlberg B, Svensson P. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. *J.Intern.Med.* 2008;**263**:52-60.
13. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch.Intern.Med.* 2007;**167**:1476-86.
14. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann.Intern.Med.* 2007;**146**:278-88.
15. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1999;**341**:793-800.
16. Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, Landefeld CS, Steinberg N, Peters RW et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *Am.J.Med.* 2006;**119**:54-9.
17. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am.Heart J.* 2003;**145**:614-21.
18. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb.Haemost.* 1996;**76**:529-34.
19. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;**110**:874-9.
20. Diener HC, Ringelstein EB, von KP, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;**37**:139-44.
21. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;**106**:2710-5.
22. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Antikoagulanzen und Fibrinolytika in der Schwangerschaft. *Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit* 2006;**(7.Auflage)**:219ff.
23. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Antikoagulanzen und Fibrinolytika in der Stillzeit. *Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit* 2006;**(7.Auflage)**:640ff.

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen

Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.  
Evaluationsstand: Januar 2008