

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 akuten Therapie von venösen Thromboembolien*

Wirkstoffe

Certoparin, Enoxaparin, Nadroparin, Tinzaparin

Handelspräparate

Mono-Embolex® 8000 I.E.	8.000 I.E. Anti-Xa Certoparin
Clexane® multidose 100 mg/ml	100 mg/ml Enoxaparin
Clexane® 60 mg/80 mg/100 mg	60 mg/80 mg/100 mg Enoxaparin
innohep® 20.000 Anti-Xa I.E./ml	20.000 I.E. Anti-Xa Tinzaparin
Fraxiparin® multi	9.500 I.E./ml Anti-Xa Nadroparin
Fraxiparin® 0,4 / 0,6 / 0,8 / 1,0	3.800/5.700/7.600/9.500 I.E. Anti-Xa Nadroparin
Fraxiparina® 0,4 / 0,6 / 0,8 / 1,0	3.800/5.700/7.600/9.500 I.E. Anti-Xa Nadroparin
Fraxodi® 0,6 / 0,8 / 1,0	11.400/15.200/19.000 I.E. Anti-Xa Nadroparin

Zugelassene Indikationen

Certoparin ¹	Therapie tiefer Venenthrombosen	Tinzaparin ⁴	Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen einschließlich tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien
Enoxaparin ^{2,3}	Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie		
Nadroparin ⁵⁻⁷	Therapie tiefer Venenthrombosen		

- * Niedermolekulare Heparine werden in drei separaten Hinweisen bewertet:
- Thromboseprophylaxe für chirurgische bzw. orthopädische Indikationen
 - Thromboseprophylaxe für internistische Indikationen (inkl. ischämischer Schlaganfall)
 - Akute Therapie venöser Thromboembolien

Fazit

Therapie tiefer Venenthrombosen

- Die subkutane Gabe von niedermolekularen Heparinen (NMH) verhindert Thromboembolie-Rezidive wirksamer als kontinuierlich intravenös verabreichtes, nach der aPTT dosiertes unfractioniertes Heparin (UFH); bei

beiden muss gleichzeitig mit einer oralen Antikoagulation begonnen werden.

- Auch die Mortalität und die Rate an Blutungskomplikationen ist unter NMH geringer als unter UFH.
- Bei sorgsam ausgewählten Patienten kann die Therapie ganz oder überwiegend ambulant durchgeführt werden; dann sind NMH kosteneffektiver.
- Nach der aktuellen Datenlage unterscheiden sich die für die Venenthrombosen zugelassenen NMH weder in Wirksamkeit noch Sicherheit. Dabei sind einmal täglich zu verabreichende NMH so effektiv und sicher wie solche, die zweimal pro Tag gegeben werden müssen.
- NMH, die nach Körpergewicht dosiert werden, sollten bevorzugt werden.
- NMH scheinen nicht wirksamer oder sicherer zu sein als UFH, das zweimal täglich subkutan verabreicht und fix nach Körpergewicht ohne Adjustierung an die aPTT dosiert wird. Die ambulante Therapie mit UFH wäre dann preisgünstiger als die mit NMH. Der Befund muss jedoch durch weitere Studien bestätigt werden.

Therapie von Lungenembolien

- Nur Enoxaparin und Tinzaparin sind unter den NMH auch zur Therapie von Lungenembolien zugelassen.
- Die subkutane Gabe von NMH verhindert Thromboembolie-Rezidive mindestens ebenso gut wie kontinuierlich intravenös verabreichtes UFH; bei beiden muss gleichzeitig mit einer oralen Antikoagulation begonnen werden.
- Vorteile für NMH gegenüber UFH sind nicht ausreichend belegt.
- Bei hämodynamisch nicht wirksamen Lungenembolien scheint eine überwiegend ambulante Therapie möglich; wegen noch nicht ausreichender Datenlage wird jedoch eine stationäre Therapie bevorzugt.
- Hinweise für Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit der beiden zur Therapie von Lungenembolien zugelassenen NMH liegen nicht vor.
- Bei der Therapie von Thromboembolien scheinen Heparin-induzierte Thrombopenien vom Typ II insgesamt selten; Unterschiede zwischen NMH und UFH sind in dieser Indikation nicht belegt.

Klinische Daten / therapeutischer Nutzen

Die Beurteilung des therapeutischen Nutzens stützt sich in erster Linie auf publizierte systematische Übersichten von randomisierte Studien mit den genannten Wirkstoffen bei der Therapie venöser Thromboembolien. Für spezielle Fragestellungen wurden auch die Ergebnisse einzelner randomisierter Doppelblindstudien herangezogen. Die Recherche erfolgte in Medline sowie in der Cochrane-Datenbank (letztes update 1/08).

Hintergrund

Ziel der initialen Behandlung bei venösen thromboembolischen Erkrankungen ist die Verminderung der Progression der Thrombose, die Verhinderung von Lungenembolien und die Senkung der Mortalität.

Eine sich anschließende Therapie soll Rezidiven der venösen Thromboembolie vorbeugen und das Risiko der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms reduzieren.

Eine einzelne kontrollierte Studie¹⁵ an wenigen Patienten mit Lungenembolie, die eine deutliche Reduktion der Mortalität durch Gabe von UFH mit anschließender oraler Antikoagulation zeigte, etablierte einen für lange Jahre gültigen Standard^{13,16}. In weiteren wegweisenden Studien konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche intravenöse Gabe von UFH gegenüber einer intermittierenden zu weniger Blutungskomplikationen führt¹⁷⁻¹⁹ und dass bei schon initialem Beginn der oralen Antikoagulation mit einem Coumadin das Heparin nur für 5-7 Tage gegeben werden muss^{20,21}.

NMH im Vergleich zu UFH bei Thromboembolien

Der Stellenwert der NMH musste sich an der Wirksamkeit und Sicherheit von UFH messen.

In den Vergleichsstudien wurden sie ein- oder zweimal täglich subkutan verabreicht und ganz überwiegend nach Körpergewicht dosiert. Die Gabe von UFH erfolgte meist kontinuierlich intravenös, seltener zwei- bis dreimal täglich subkutan; die Dosis wurde regelmäßig an die Werte der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) adjustiert. Beide Heparine wurden initial über fünf bis fünfzehn Tage verabreicht; anschließend erhielten die Patienten in allen Studien eine orale Antikoagulation. Die Nachbeobachtungsdauer betrug bei der Therapie von Venenthrombosen zwischen sechs Wochen und sechs Monaten, bei der Behandlung von Lungenembolien meist drei bis sechs Monate^{13,22,23}.

Therapie tiefer Venenthrombosen

Zur initialen Therapie tiefer Venenthrombosen mit oder ohne Lungenembolie sind NMH in einer Vielzahl randomisierter Studien mit UFH verglichen worden; etwa 25 % der eingeschlossenen Patienten wiesen dabei auch eine Lungenembolie auf. Insgesamt dreizehn verschiedene Substanzen kamen zum Einsatz, darunter auch Certoparin, Enoxaparin, Nadroparin und Tinzaparin²². Die Ergebnisse der randomisierten Studien sind in mehreren systematischen Übersichten zusammengefasst, die große Überlappungen bei den eingeschlossenen Studien zeigen. Elf Übersichten berichten relevante Daten zu Nutzen und Sicherheit der NMH im Vergleich zu UFH²³⁻³³.

In keiner der Übersichten waren NMH dem UFH hinsichtlich der Verhinderung thromboembolischer Rezidive, der Mortalität und der Blutungskomplikationen unterlegen. Mehrere fanden dagegen eine signifikante Überlegenheit der NMH^{23;26;27;29;30;32}. Beim Vergleich der Ergebnisse fällt auf, dass ältere Analysen die Effektivität der NMH günstiger einschätzten als die aktuelleren^{13;22}. So fanden ältere Übersichten eine signifikante Reduktion thromboembolischer Rezidive um 47-53 % und der Mortalität um 44-46 %^{27;30}, einige aktuellere dagegen nur eine Mortalitätsreduktion um 24-32 % und nur eine tendenziell um 15-22 % geringere Raten an Thromboembolie-Rezidiven^{24;31}.

Die neueste systematische Übersicht ist ein Cochrane-Review²³. Es berücksichtigt 22 randomisierte Studien mit zusammen 8.867 Patienten. Dreizehn Studien schlossen nur Patienten mit tiefen Venenthrombosen ohne Lungenembolie ein, sieben auch Patienten mit symptomatischen oder asymptomatischen Lungenembolien, zwei Studien nur Patienten mit symptomatischer Lungenembolie ein. Bei fünf Studien litten die Patienten ausschließlich an distalen symptomatischen Venenthrombose.

Rezidive symptomatischer venöser Thromboembolien traten unter NMH sowohl während der initialen Behandlung (Odds Ratio (OR) 0,68; 95 % Konfidenzintervall 0,48-0,97), als auch während der Nachbeobachtung über drei (OR 0,68; 0,53-0,88) oder sechs Monate (OR 0,68; 0,48-0,96) signifikant seltener auf als unter UFH; innerhalb von drei Monaten wurden unter NMH bei 3,6 % der Patienten Thromboembolie-Rezidive beobachtet, unter UFH bei 5,3 %. Auch relevante Blutungskomplikationen waren unter NMH seltener als unter UFH (1,2 vs. 2,0 %; OR 0,57; 0,39-0,83). Am Ende der Nachbeobachtung lag die Mortalität unter den NMH bei 4,5 %, unter UFH bei 6,0 % (OR 0,76; 0,62-0,92). Die Mortalitätsreduktion unter NMH schien auf Patienten mit malignen Erkrankungen beschränkt (OR 0,53; 0,33-0,85); Patienten ohne Krebskrankung profitierten nicht (OR 0,97; 0,61-1,56). Bei Patienten mit proximalen tiefen Venenthrombosen ohne Lungenembolie war die Reduktion der thromboembolischen Rezidive (OR 0,57; 0,44-0,75), der Mortalität (OR 0,62; 0,46-0,84) und der relevanten Blutungen (OR 0,50; 0,29-0,85) unter den NMH deutlicher als im gesamten Kollektiv. Ein zeitlicher Trend mit höherer Effektivität der NMH in älteren Einzelstudien ließ sich nicht ausreichend absichern.

Therapie von Lungenembolien

Vergleichende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von NMH gegenüber UFH bei Patienten mit nichtmassiven, aber symptomatischen oder asymptomatischen Lungenembolien liefert eine neuere systematische Übersicht³⁴. Sie wertete zwölf randomisierte Studien aus, die zusammen knapp 2.000 Patienten mit Lungenembolie aufgenommen hatten. Fünf der Studien, darunter die größte mit allein mehr als 600 Patienten³⁵, schlossen ausschließlich Patienten mit Lungenembolie ein.

In keiner Studie war die NMH dem UFH bei der Verhinderung von thromboembolischen Rezidiven oder Todesfällen signifikant überlegen. Die Metaanalyse ergab unter NMH jedoch in der Tendenz eine geringere Rate an Thromboembolie-Rezidiven (3,0 vs. 4,4 %; OR 0,68; 0,42-1,09), Todesfällen (4,7 vs. 6,1 %; OR 0,77; 0,52-1,15) und relevanten Blutungen (1,4 vs. 2,3 %; OR 0,67; 0,36-1,27). Die Ergebnisse für Patienten mit asymptomatischen oder symptomatischen Lungenembolien unterschieden sich nicht.

Eine systematische Übersicht aus China wertete knapp 1.000 Patienten mit Lungenembolien aus fünf randomisierte Studien aus und fand eine grenzwertig signifikante Reduktion thromboembolischer Rezidive unter NMH (OR 0,37; 0,14-1,00). Todesfälle und Blutungskomplikationen traten jedoch nur im Trend seltener auf³⁶. Im Cochrane-Review wurde eine Subgruppenanalyse der gut 1.200 Patienten mit Lungenembolie durchgeführt²³. Thromboembolie-Rezidive waren unter NMH nicht signifikant seltener als unter UFH (OR 0,88; 0,48-1,63). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Subanalyse einer anderen systematischen Übersicht²⁶.

Vergleich der NMH untereinander

Lediglich eine randomisierte Studie verglich zwei NMH bei der Therapie venöser Thromboembolien direkt miteinander („head-to-head“). Bei tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien fand sich kein Unterschied zwischen Tinzaparin und Dalteparin³⁷. In mehreren systematischen Übersichten wurden die Ergebnisse für einzelne Mittel indirekt im Sinne von Sensitivitätstests miteinander verglichen^{23-25;34}, in einer weiteren mit dem biometrischen Verfahren der Metaregression³³. Zwei Übersichten ergaben Hinweise für geringfügige Unterschiede in der klinischen Wirkung der fraktionierten Heparine^{25;33}, die aber nur in einer konkret auf ein Wirkstoff bezogen werden konnten: Dalteparin schien besser verträglich, aber auch weniger wirksam als die übrigen³³. Belege für Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit von Certoparin, Enoxaparin, Nadroparin und Tinzaparin zur Therapie venöser Thromboembolien zugelassenen NMH fanden sich nicht.

Dosierungsstrategien

Die Verabreichung der Tagesdosis des NMH als Einmalgabe oder die Aufteilung in zwei Einzeldosen zur Therapie venöser Thromboembolien wurde in randomisierten Studien miteinander verglichen^{38;39}. Es zeigten sich keine Unterschiede bei der Rate an Thromboembolie-Rezidiven, relevanten Blutungen und Todesfällen. Zum gleichen Ergebnis kam eine Metaanalyse von fünf Studien mit gut 1.500 Patienten⁴⁰. Untersucht wurden Dalteparin, Enoxaparin, Logiparin und Nadroparin. Auch Sensitivitäts-Analysen im Rahmen von systematischen Übersichten zeigten keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit in Abhängigkeit davon, ob die NMH einmal oder zweimal täglich gegeben werden müssen^{24;31}.

Unter den NMH ist nur Certoparin in fixer, vom Körpergewicht unabhängiger Dosis zur Therapie venöser Thromboembolien zugelassen und geprüft. Randomisierte Vergleiche mit körpergewichtsadaptierten Dosierungen von Certoparin oder anderen NMH liegen nicht vor. Indirekte Vergleiche der Ergebnisse für Certoparin⁴¹ mit denen anderer NMH und Sensitivitätsanalysen im Rahmen systematischer Übersichten^{23;33;34} bieten keine Anhalte, dass sich Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber anderen NMH unterscheiden. Eine körpergewichtsadaptierte Dosierung ist jedoch deutlich besser untersucht und unter pharmakologischen und Sicherheitsaspekten zu bevorzugen.

Ambulante versus stationäre Therapie venöser Thromboembolien

Der Einsatz von NMH in häuslicher Umgebung ist in mehreren randomisierten Studien mit der stationären Gabe von UFH verglichen worden⁴²⁻⁴⁶, wobei die orale Antikoagulation gleichzeitig mit den Heparinen gestartet wurde. Meist war auch bei ambulanter Therapie zu Beginn eine kurze stationäre Überwachungsphase vorgesehen. Geprüft wurden Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin und Tinzaparin.

In den Untersuchungen unterschieden sich Effektivität und Sicherheit der häuslichen Behandlung mit NMH nicht signifikant von denen einer stationären mit UFH. Wegen zu geringer statistischer Power der Studien ist eine Äquivalenz allerdings nicht sicher belegt²². Auf Grund weiter Ausschlusskriterien (symptomatische Lungenembolien; anamnestisch Thromboembolien; Niereninsuffizienz; andere Komorbiditäten; Compliance-Probleme etc.) waren die Patienten in den Studien stark selektiert – in einigen wurden nur 33-69 % der gescreenten Patienten eingeschlossen^{45;46}. Einige systematische Übersichten zu NMH bieten zudem Hinweise, dass stationäre Behandlungen mit NMH hinsichtlich Blutungskomplikationen und Sterblichkeit Vorteile gegenüber ambulanten Behandlungen mit NMH bieten könnten^{24;25}.

Patienten mit symptomatischen Lungenembolien wurden bei den randomisierten Studien meist ausgeschlossen⁴³⁻⁴⁶. Nur wenige Studien zur ambulanten Therapie tiefer Venenthrombosen mit

NMH schlossen eine bedeutsame Zahl von Patienten mit symptomatischer Lungenembolie ein⁴⁷. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass NMH auch zur ambulanten Therapie bei hämodynamisch stabilen Patienten eingesetzt werden können. Für eine allgemeine Empfehlung werden die Daten aber noch nicht als ausreichend betrachtet²².

Durch die ausschließlich oder vorwiegend häusliche Behandlung venöser Thromboembolien mit NMH kann die stationäre Verweilzeit der Patienten um drei bis neun Tage reduziert werden^{43;45-47}. Die Behandlung der tiefen Venenthrombose mit NMH ist kosteneffektiv, wenn sie überwiegend ambulant durchgeführt wird^{42;43}, aber auch wenn die Patienten vorwiegend stationär therapiert werden^{22;32;48}.

NMH subkutan vs. fix dosiertes UFH subkutan

In den Vergleichsstudien zwischen NMH und UFH zur Therapie tiefer Venenthrombosen wurde UFH überwiegend kontinuierlich intravenös gegeben und die Dosis an die aPTT-Werte adjustiert²³⁻³³. Eine ältere systematische Übersicht⁴⁹ zeigte jedoch bereits, dass bei aPTT-adjustierter Dosierung die subkutane Gabe von UFH Thromboembolierезидиве und Thrombusausdehnungen wirksamer verhinderte als die intravenöse Gabe (OR 0,62; 0,39-0,98), ohne häufiger zu Blutungen zu führen (OR 0,79; 0,42-1,48). Zumal die Bedeutung einer aPTT-Adjustierung bei therapeutischen Gaben von UFH zunehmend kontrovers beurteilt wird^{13;50;51}, verglich aktuell eine größere randomisierte Studie NMH (Dalteparin oder Enoxaparin) mit UFH subkutan in rein Körpergewichtsbezogener Dosierung (250 U./kg alle 12 Std. nach 333 U./kg initial) ohne Adjustierung an die aPTT zur Behandlung tiefer Venenthrombosen⁵². Thromboembolierезидиве (3,8 vs. 3,4 % nach drei Monaten) und relevante Blutungen (1,1 vs. 1,4 % nach zehn Tagen) waren unter UFH gleich häufig wie unter NMH. 70 % aller Patienten konnten ausschließlich ambulant behandelt werden; in Deutschland würden bei diesen Regimen unter NMH mindestens fünffach höhere Kosten anfallen. Eine fixe, aPTT-unabhängige Dosierung von UFH zur Therapie tiefer Venenthrombosen wird allerdings noch zurückhaltend bewertet⁵⁰ und in Leitlinien noch nicht empfohlen^{13;22}.

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 die Heparinfragmente nur noch 4.000-6.000 Dalton betragen. UFH verstärkt 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 Wirkung, welche eine ein- oder zweimalige Gabe pro Tag ermöglicht. Aufgrund der konstanteren und linearen Kinetik kann bei normalen Eliminationsbedingungen auf Gerinnungskontrollen oder Bestimmungen des Anti-Xa-Spiegels verzichtet werden. Das Verteilungsvolumen entspricht etwa dem Blutvolumen^{1-6;8}.

Besonderheiten

UFH wird über das Retikuloendotheliale-System (RES) und somit unabhängig von Nieren oder Leberfunktion eliminiert. NMH hingegen werden in der Leber desulfatiert und depolymerisiert, aber zu Teilen auch in aktiver Form renal ausgeschieden. Hochgradige Niereninsuffizienzen können somit zu einer Kumulation mit konsekutiver Blutungsneigung führen.

Die Hersteller empfehlen dann Anti-Xa-Spiegelbestimmungen. Unterschiedliche Kumulationsraten bei Niereninsuffizienz zwischen den NMH sind beschrieben.

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 die 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^{1-6,9}.

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. Im Gegensatz zu Daten bei der

Thrombosenprophylaxe¹⁰ scheinen HIT II bei der Thrombosetherapie sehr selten zu sein und unter NMH nicht häufiger aufzutreten als unter UFH¹¹. Da eine HIT II mit einer hohen Letalität einhergeht, sind in den ersten Behandlungswochen zweimal wöchentliche Thrombozytenkontrollen nötig. 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 Hyperkaliämien¹⁻⁶.

Wechselwirkungen

Die Blutungsneigung fördernde Arzneimittel wie orale Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) u. a. erhöhen die Blutungsgefahr i. S. einer pharmakodynamischen Interaktion.

Antihistaminika, Digitalis, Nikotin und Vitamin C können die Heparinwirkung abschwächen. Durch Verdrängung aus der Plasmaeineiweißbindung können Heparine die Wirkung von Phenytoin, Chinidin, Propranolol sowie Benzodiazepinen verstärken¹⁻⁶.

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 mit NMH dokumentiert, ohne dass ein Schädigungs-

potenzial erkennbar wurde¹². Allerdings sind die Erfahrungen mit NMH in therapeutischer Dosis in der Schwangerschaft noch begrenzt¹³.

Auch in der Stillzeit gelten NMH mittlerweile als unbedenklich. Da Heparine kaum enteral resorbiert werden, ist eine relevante Exposition des Kindes nicht zu erwarten¹⁴.

Dosierungen

Certoparin: 2 x 8.000 I.E pro Tag s.c.

Enoxaparin: 2 x 1mg/kg pro Tag s.c.

Tinzaparin: 1 x 175 Anti-Xa I.E./kg pro Tag s.c.

Nadroparin: 2 x 3.800 - 9.500 Anti-Xa I.E. pro Tag (nach KG, Tabelle in Fachinformation)

1 x 7.600 - 17.100 Anti-Xa I.E. pro Tag (nach KG, Tabelle in Fachinformation)

Literatur

1. Novartis Pharma. Mono-Embolex® 8000 I.E. Therapie. *Fachinformation* 2005; **3413-X730**.
2. sanofi aventis. Clexane® multidose 100 mg/ml. *Fachinformation* 2007; **002614-Z931**.
3. sanofi aventis. Clexane® 60 mg/80 mg/100 mg Therapie. *Fachinformation* 2006; **007202-Z693**.
4. Leo Pharma. innohep® 20.000 Anti-Xa I.E./ml. *Fachinformation* 2007; **001906-Z701**.
5. GlaxoSmithKline. Fraxiparin®. *Fachinformation* 2006; **002408-Z837**.
6. GlaxoSmithKline. Fraxiparin® multi. *Fachinformation* 2006; **000285-Z650**.
7. kohlpharma. Fraxodi®. *Fachinformation* 2002; Stand 10.2002.
8. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126(3 Suppl)**:188S-203S.
9. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126(3 Suppl)**:188S-203S.
10. 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(8)**:2710-2715.
11. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or

- unfractionated heparin: a metaanalysis. *Chest* 2007; **132(4)**:1131-1139.
12. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Antikoagulantien und Fibrinolytika in der Schwangerschaft. *Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit. Urban & Fischer* 2006; **7. Auflage**:219-221.
 13. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126(3 Suppl)**:401S-428S.
 14. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Antikoagulantien und Fibrinolytika in der Schwangerschaft. *Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit. Urban & Fischer* 2006; **7. Auflage**:640-641.
 15. Baritt DW, JORDAN SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; **1**:1309-1312.
 16. Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Arch Intern Med* 2003; **163(7)**:759-768.
 17. Glazier RL, Crowell EB. Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA* 1976; **236(12)**:1365-1367.
 18. Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, Rosenberg R. Management of heparin therapy: Controlled prospective trial. *N Engl J Med* 1975; **292(20)**:1046-1050.
 19. Wilson JR, Lampman J. Heparin therapy: a randomized prospective study. *Am Heart J* 1979; **97(2)**:155-158.
 20. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; **2(8519)**:1293-1296.
 21. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS *et al*. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; **322(18)**:1260-1264.
 22. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; **146(3)**:211-222.
 23. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **(4)**:CD001100.
 24. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; **160(2)**:181-188.
 25. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; **130(10)**:800-809.
 26. Hettiarachchi RJ, Prins MH, Lensing AW, Buller HR. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 1998; **4(4)**:220-225.
 27. Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995; **74(1)**:360-363.
 28. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994; **309(6950)**:299-304.
 29. Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis. An updated meta-analysis. *Drugs* 1996; **52 Suppl 7**:30-37.
 30. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; **155(6)**:601-607.
 31. Rocha E, Martinez-Gonzalez MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica* 2000; **85(9)**:935-942.
 32. Rodger M, Bredeson C, Wells PS, Beck J, Kearns B, Huebsch LB. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in treatment of deep vein thrombosis. *CMAJ* 1998; **159(8)**:931-938.
 33. van der Heijden JF, Prins MH, Buller HR. For the initial treatment of venous thromboembolism: are all low-molecular-weight heparin compounds the same? *Thromb Res* 2000; **100(2)**:V121-V130.
 34. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; **140(3)**:175-183.
 35. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R *et al*. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med* 1997; **337(10)**:663-669.
 36. Zhai ZG, Wang C, Liu YM, Qin ZQ. [Comparison of unfractionated heparin and low molecular weight heparin in pulmonary thromboembolism: meta-analysis]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2004; **26(3)**:221-226.
 37. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florkar P, Touchie D *et al*. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005; **165(7)**:733-738.
 38. Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, Wenzel E, d'Azemar P, Sagnard L. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. *Thromb Haemost* 1998; **79(5)**:897-901.
 39. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A *et al*. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; **134(3)**:191-202.
 40. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001; **86(4)**:980-984.
 41. Harenberg J. [Treatment of thrombosis with low-molecular-weight heparin. Comparison of body weight-adjusted and fixed dosage]. *Med Klin (Munich)* 2003; **98(9)**:493-498.
 42. Belcaro G, Nicolaides AN, Cesarone MR, Laurus G, De Sanctis MT, Incandela L *et al*. Comparison of low-molecular-weight heparin, administered primarily at home, with unfractionated heparin, administered in hospital, and subcutaneous heparin, administered at home for deep-vein thrombosis. *Angiology* 1999; **50(10)**:781-787.
 43. Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med* 2000; **160(12)**:1769-1773.
 44. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2005; **19(3)**:173-181.
 45. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der MJ *et al*. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996; **334(11)**:682-687.
 46. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J *et al*. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; **334(11)**:677-681.
 47. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997; **337(10)**:657-662.
 48. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999; **130(10)**:789-799.
 49. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Buller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992; **116(4)**:279-284.
 50. Carson JL. Subcutaneous unfractionated heparin vs low-molecular-weight heparin for acute thromboembolic disease: issues of efficacy and cost. *JAMA* 2006; **296(8)**:991-993.
 51. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126(3 Suppl)**:188S-203S.
 52. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P *et al*. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; **296(8)**:935-942.

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