

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

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(November 2009)

Niedermolekulare Heparine zur Prophylaxe tiefer Thromboembolien bei ambulanten chirurgischen und orthopädischen Interventionen*

Wirkstoffe

Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin

Handelspräparate

Mono Embolex® NM	Certoparin-Natrium	3.000 I.E. anti-Xa
Mono Embolex® multi	Certoparin-Natrium	3.000 I.E. anti-Xa je 0,5 ml
Mono Embolex® 3.000 I.E. Prophylaxe PEN	Certoparin-Natrium	3.000 I.E. anti-Xa
Mono Embolex® 3.000 I.E. Prophylaxe Sicherheitsspritze	Certoparin-Natrium	3.000 I.E. anti-Xa
Fragmin® P	Dalteparin-Natrium	2.500 I.E. anti-Xa
Fragmin® P Forte	Dalteparin-Natrium	5.000 I.E. anti-Xa
Fragmin® 4ml/10 ml multidose	Dalteparin-Natrium	25.000/10.000 I.E. anti-Xa je ml
Clexane® 20 mg/40 mg	Enoxaparin-Natrium	20 mg/40 mg
Clexane® 20 mg/40 mg Praxis	Enoxaparin-Natrium	20 mg/40 mg
Clexane® 20 mg/40 mg Duo	Enoxaparin-Natrium	20 mg/40 mg
Clexane® multidose	Enoxaparin-Natrium	100 mg/ml
Clexane® multidose akut	Enoxaparin-Natrium	100 mg/ml
Clexane® multidose Praxis	Enoxaparin-Natrium	100 mg/ml
Qualiop® multidose	Enoxaparin-Natrium	100 mg/ml
Fraxiparin® 0,2 bis 1,0	Nadroparin-Calcium	1.900 I.E bis 9.500 I.E. anti-Xa
Fraxiparin® 0,3 duo	Nadroparin-Calcium	2.850 I.E. anti-Xa
Fraxiparin® multi	Nadroparin-Calcium	9.500 I.E. anti-Xa je ml
Clivarin® 1.750	Reviparin-Natrium	13,8 mg je 0,25 ml
Clivarin® PEN	Reviparin-Natrium	13,8 mg je 0,25 ml
Clivarin® multi	Reviparin-Natrium	13,8 mg je 0,25 ml
Clivarin® 5726/1432 I.E.	Reviparin-Natrium	5.726 I.E. anti-Xa je ml
Innohep® 3.500	Tinzaparin-Natrium	42,2 mg entsprechend 3.500 I.E. anti-Xa
Innohep® multi 10.000	Tinzaparin-Natrium	120,5 mg entsprechend 10.000 I.E. anti-Xa je ml

* Niedermolekulare Heparine werden in vier separaten Hinweisen bewertet:

- Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten chirurgischen bzw. orthopädischen Interventionen
- Poststationäre Thromboembolieprophylaxe nach chirurgischen bzw. orthopädischen Eingriffen
- Thromboembolieprophylaxe für internistische Indikationen (inkl. ischämischer Schlaganfall)
- Therapie venöser Thromboembolien

Zugelassene Indikationen		Dosierungen	
Aufgeführt sind nur die Indikationsbereiche der Wirkstoffe, die für diesen Hinweis relevant sind. Die verschiedenen Handelspräparate der Wirkstoffe besitzen größtenteils eine indikationspezifische Zulassung.		Die exakten Dosierempfehlungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.	
Certoparin	postoperativ nach Eingriffen mit mittlerem und hohem Risiko	3.000 I.E. täglich	(mittleres und hohes Risiko)
Dalteparin	postoperativ nach Eingriffen mit niedrigem bis hohem Risiko	2.500 I.E. täglich 5.000 I.E. täglich	(niedriges und mittleres Risiko) (hohes Risiko)
Enoxaparin	postoperativ nach Eingriffen mit niedrigem bis hohem Risiko	20 mg täglich 40 mg täglich	(niedriges und mittleres Risiko) (hohes Risiko)
Nadroparin	postoperativ nach Eingriffen mit niedrigem bis hohem Risiko	2.850 I.E. täglich 1.900-3.800 I.E. täglich für 3 Tage postoperativ, anschließend 2.850-5.700 I.E. täglich	(niedriges und mittleres Risiko) (hohes Risiko)
Reviparin	postoperativ nach Eingriffen mit niedrigem bis hohem Risiko, Primärprophylaxe nach Traumen mit Immobilisierung bei einem mittleren Risiko (z.B. Extremitätenfraktur, Achillessehnenruptur)	13,8 mg täglich	(niedriges und mittleres Risiko)
Tinzaparin	postoperativ nach Eingriffen mit niedrigem und mittlerem Risiko	3.500 I.E. täglich	(niedriges und mittleres Risiko)

Fazit

- Anders als durch systematisches Screening (Sonografie/Phlebografie) erfasste tiefe Venenthrombosen sind symptomatische Thromboembolien nach Kniegelenksarthroskopien und Unterschenkelimmobilisierungen selten.
- Bei der Indikationsstellung zur Thromboembolieprophylaxe sind grundsätzlich und hier insbesondere individuelle und situationsspezifische Risikofaktoren zu beachten.
- Nach reinen Arthroskopien ohne besondere Risiken erscheint eine medikamentöse Prophylaxe verzichtbar.
- Nach therapeutischen Arthroskopien kann in der Regel eine Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (NMH) über bis zu sieben Tage empfohlen werden. Dosierungen wie zur Prophylaxe bei mittlerem Thromboembolierisiko erscheinen ausreichend. Hinweise für Wirksamkeitsunterschiede der Präparate in dieser Indikation existieren nicht; am besten untersucht ist Nadroparin.
- Der Nutzen von NMH ist bei einer Immobilisierung des Unterschenkels noch weniger gesichert. Ein Einsatz scheint nur bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren sinnvoll und nur so lange, bis eine weitgehende Mobilisierung erreicht ist. Bei gegebener Indikation sollten die Dosierungen wie bei einem mittleren Thromboembolierisiko gewählt werden. Hinweise für Wirksamkeitsunterschiede der Präparate existieren nicht; am besten untersucht ist hier Dalteparin.
- Eine Zunahme relevanter Blutungen wurde in den Studien bei beiden Indikationen nicht beobachtet.

Klinische Datenlage

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie systematische Übersichten bzw. Meta-Analysen herangezogen. Die Recherche erfolgte in Medline sowie in der Cochrane-Datenbank (letztes update 10/09).

Bei ambulanten chirurgischen und orthopädischen Patienten ergeben sich insbesondere nach arthroskopischen Eingriffen am Knie, nach anderen ambulant durchgeführten Operationen und nach Immobilisierung des Unterschenkels wegen eines Traumas mögliche Indikationen für eine Thromboembolieprophylaxe.

Kniegelenksarthroskopien

Arthroskopische Eingriffe am Knie werden überwiegend ambulant und in der Regel bei Patienten im jüngeren Erwachsenenalter durchgeführt. In Screeninguntersuchungen fanden sich nach Arthroskopien ohne medikamentöse Thromboembolieprophylaxe in Abhängigkeit von der Methode (Phlebografie bzw. Sonografie) im Mittel bei 5 bzw. 9% der Patienten tiefe Venenthrombosen und bei 0,7 bzw. 3% proximale tiefe Venenthrombose. Sie blieben meist asymptomatisch; bei weniger als 1% der Patienten traten symptomatische Thromboembolien auf. Nach rein diagnostischen Arthroskopien waren thromboembolische

Komplikationen seltener; symptomatische proximale Venenthrombosen wurden hier bei weniger als 0,1% der Patienten beobachtet. Therapeutische Prozeduren im Rahmen der Arthroskopien wie Meniskektomien, Synovektomien und Bandrekonstruktionen erhöhten das Risiko. Auch die Komplexität und Dauer der Eingriffe sowie die Zeit Blutsperrung schienen dabei eine Rolle zu spielen¹⁶.

Ein aktuelles Cochrane-Review¹⁷ fand vier randomisierte kontrollierte Studien mit zusammen 527 Patienten, die den Nutzen von NMH zur Thromboembolieprophylaxe nach Kniegelenksarthroskopien untersuchten¹⁸⁻²¹. Eingesetzt wurden Nadroparin, Reviparin, Dalteparin und Enoxaparin, überwiegend in Dosierungen, die zur perioperativen Prophylaxe bei mittlerem Thromboembolierisiko zugelassen sind. Die NMH wurden über 4-30 Tage verabreicht, in den Kontrollgruppen erhielten die Patienten keine medikamentöse Prophylaxe. Bei mehr als 80% der meist jüngeren Patienten (31-44 Jahre) handelte es sich um eine therapeutische Arthroskopie. Lediglich bei zwei der Studien wurde die Qualität als ausreichend bewertet. In der Metaanalyse fand das Review eine signifikante Reduktion aller Thromboembolien, d.h. symptomatische oder beim Screening entdeckte venöse Thromboembolien, unter NMH von 7,5 auf 1,1%. Die Rate symptomatischer Thromboembolien wurde, einzeln betrachtet, nicht signifikant von 1,5 auf 0,04% vermindert. Unter den fünf dokumentierten Ereignissen fanden sich vier tiefe distale Venenthrombosen. Unerwünschte Nebenwirkungen traten unter NMH etwa doppelt so häufig auf wie in den Kontrollgruppen (9,5 vs. 4,5%), vor allem durch Zunahme kleinerer („minor“) Blutungen auf 7,3 gegenüber 3,0%.

Erst nach Erstellung des Cochrane-Reviews wurde eine weitere, große, randomisierte Studie mit 1.761 Patienten publiziert. Nach arthroskopischen Eingriffen an Menisken, Kreuzbändern oder Knorpelstrukturen wurden in drei Studienarmen Nadroparin (3.800 I.E./d) für 7 oder 14 Tage und angepasste Stützstrümpfe für 7 Tage miteinander verglichen²². Primäres Wirksamkeitskriterium war ein kombinierter Endpunkt aus symptomatischen Thromboembolien, sonografisch diagnostizierten proximalen Venenthrombosen und Todesfällen. Befunde einer Interimsanalyse führten zur vorzeitigen Beendigung des Behandlungsarms mit Nadroparin über 14 Tage, da kein Unterschied gegenüber der Gabe über 7 Tage erkennbar war. Methodisch weist die Untersuchung keine relevanten Mängel auf. Alle Endpunkte wurden von einem unabhängigen Komitee bewertet, dem die Art der Prophylaxe unbekannt war. Innerhalb von drei Monaten nach der Arthroskopie traten unter der Prophylaxe mit Stützstrümpfen bei 3,2% und unter Nadroparin bei 0,9% der Patienten Ereignisse im Sinne des primären Endpunktes auf. Der Unterschied war signifikant. Pro Studienarm wurden zwei symptomatische Lungenembolien erfasst; Todesfälle kamen nicht vor. Klinisch beschränkte sich der Nutzen von Nadroparin auf eine signifikante Reduktion symptomatischer, distaler Venenthrombosen um 1,4%. Es profitierten nur Patienten mit Meniskusentfernung. Bei ihnen wurden Ereignisse im Sinne des Endpunktes signifikant um 3,4% vermindert. Klinisch rele-

vante (0,2 vs. 0,6%) und kleinere Blutungen (3,0 vs. 3,5%) unterschieden sich nicht signifikant.

Eine weitere, monozentrisch und doppelblind durchgeführte Studie²³ verglich bei 159 Patienten, die nach arthroskopischer Kreuzbandplastik stationär über 3-8 Tage 40 mg Enoxaparin pro Tag erhalten hatten, die poststationäre Weiterführung der Thromboembolieprophylaxe mit Enoxaparin über 20 Tage im Vergleich zu Placebo. Die Rate aller, mit der Magnetresonanztomografie erfassten, tiefen Thrombosen wurde von 41,2 auf 2,8% signifikant vermindert, die Rate proximaler Thrombosen ebenfalls signifikant von 8,8 auf 1,4%. Nur eine von zehn tiefen Thrombosen war klinisch symptomatisch. Lungenembolien wurden nicht beobachtet. Blutungskomplikationen traten unter der weitergeführten Prophylaxe nicht vermehrt auf (2,5 vs. 2,0%). Diese Studie blieb im Cochrane-Review unberücksichtigt, da der Nutzen einer verlängerten, stationär begonnenen und dann ambulant durchgeführten Prophylaxe und nicht der einer Prophylaxe nach ambulanten Arthroskopien geprüft wurde.

Nach den vorliegenden Daten profitieren Patienten mit rein diagnostischen Arthroskopien und ohne spezielle Risikofaktoren nicht von einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe mit NMH.

Bei arthroskopisch durchgeführten Kniegelenkseingriffen verhinderten NMH bei einem von etwa dreißig Patienten eine symptomatische, meist jedoch nur distal lokalisierte, tiefe Venenthrombose, ohne dass relevante Blutungen zunahmten. Die aktuelle ACCP-Leitlinie und die interdisziplinäre AWMF-Leitlinie raten mit mäßiger Empfehlungsstärke einheitlich zu NMH bei Patienten mit therapeutischen Kniegelenksarthroskopien^{16;24}. Bei rein diagnostischen Arthroskopien sollten sie zur Prophylaxe nur dann gegeben werden, wenn individuelle und situationsspezifische Risikofaktoren vorliegen.

Immobilisierung des Unterschenkels wegen Trauma

Eine Immobilisierung des Unterschenkels unterhalb des Knies mit Fixierung der Sprunggelenke wird meist wegen Knöchelfrakturen, Band- oder Knorpelläsionen im Bereich der Sprunggelenke oder bei Sehnenrupturen durchgeführt.

Bei isolierten Frakturen der unteren Extremität finden sich phlebografisch bei bis zu 45% und sonografisch bei bis zu 29% der Patienten tiefe Venenthrombosen. Symptomatische Venenthrombosen werden innerhalb von drei Monaten nach Frakturen unterhalb des Knies dagegen deutlich seltener beobachtet (<1%). Das Risiko soll bei reinen Weichteilläsionen geringer, nach Band- und vor allem nach Achillessehnenrupturen vergleichbar hoch sein wie bei Frakturen. Höheres Alter, Übergewicht und operative Versorgung scheinen weitere Risikofaktoren darzustellen. Bei Unterschenkelfrakturen soll das Thromboserisiko mit der Nähe der Fraktur zum Knie zunehmen. Kniegelenksnahe Unterschenkelfrakturen, beispielsweise Frakturen des Tibiakopfes, werden wie Femurfrakturen als hohes Thromboembolierisiko eingeschätzt und erfordern eine Thromboembolieprophylaxe wie bei größeren Kniegelenkseingriffen (siehe entsprechenden Flyer)^{16;24}.

Es liegen insgesamt acht randomisierte Studien mit 105-440 und zusammen 2.212 Patienten vor, die den Nutzen von NMH bei Immobilisierung des Unterschenkels durch Gipsverbände prüften²⁵⁻³². Fünf Studien stellen doppelblinde Vergleiche gegen Placebo^{27-30;32} und drei Studien offene Vergleiche gegen medikamentös unbehandelte Kontrollgruppen^{25;26;31} dar. In sechs Studien wurden die Patienten operativ wegen Unterschenkel- oder Knöchelfrakturen oder Achillessehnenrupturen behandelt²⁷⁻³², in zwei Studien konservativ und überwiegend wegen Weichteil- oder Bandläsionen^{25;26}. Zum Einsatz kamen Dalteparin (5.000 I.E./d)^{27-29;32}, Tinzaparin (3.500 I.E./d)³⁰, Certoparin (3.000 I.E./d)²⁵, Nadroparin (2.850 I.E./d)²⁶ und Reviparin (1.750 I.E./d)³⁰ für die Dauer der Immobilisierung über zwei bis sechs Wochen.

Die Rate venöser Thromboembolien, definiert als symptomatische Thromboembolien und durch systematische sonografische oder phlebografische Kontrollen diagnostizierte tiefe Venenthrombosen, war in allen Studien unter NMH geringer als in den Vergleichsgruppen. Signifikant war das Ergebnis allerdings nur in zwei Studien^{26;30}. Ein Cochrane-Review³³ und eine weitere systematische Übersicht³⁴ erfassten sechs der acht Studien^{25;26;28-31}. Die methodische Qualität von zwei Studien wurde als gering eingestuft, unter anderem deshalb, da trotz offener Durchführung die Auswertenden nicht verblindet waren^{25;26}. Mit differenten Analyseverfahren ermittelten beide Reviews ein signifikant geringeres Risiko für Thromboembolien insgesamt sowie für proximale tiefe Venenthrombosen. Verwertbare Daten zu symptomatischen Thromboembolien fanden sich nur in vier der in den Reviews erfassten Untersuchungen^{25;28;30;31}. Sie wurden durch NMH signifikant von 2,5 auf 0,3% vermindert. Mortalität und Lungenembolierate blieben, bei allerdings geringer Grundinzidenz, unbeeinflusst³³. In den Sensitivitätsanalysen waren die Ergebnisse konsistent und nicht von der Qualität der Studien, der Art des Traumas (Sehnenruptur oder Fraktur) oder der Art der Behandlung (operativ, konservativ) abhängig^{33;34}.

In einer der beiden, in den Reviews nicht berücksichtigten Studien traten bei 238 Patienten, die wegen Frakturen unterhalb des Knies immobilisiert wurden, keine symptomatischen Venenthrombosen auf. Phlebografisch erfasste, tiefe Venenthrombosen waren unter Dalteparin nicht signifikant seltener als unter Placebo (8,7 vs. 12,6%)²⁷. Die andere der beiden Studien liegt bisher nicht vollständig publiziert vor. Bei 265 Patienten mit Frakturen unterhalb des Knies wurden sonografisch diagnostizierte, proximale Venenthrombosen oder symptomatische Thromboembolien unter Dalteparin bei 1,5 und unter Placebo bei 2,3% der Patienten beobachtet. Die Rate symptomatischer Thromboembolien unterschied sich ebenfalls nicht signifikant (1,5 bzw. 0,8%).

In den acht Studien wurden drei klinisch relevante Blutungen beobachtet, zwei unter NMH und eine in den Kontrollgruppen. Nach Analysen des einen Reviews traten Blutungen insgesamt unter NMH nicht signifikant häufiger auf³⁴. Nicht alle Studien enthielten jedoch ausreichende Angaben zu kleineren („minor“) Blutungen. Eine HIT II trat in den Studien unter NMH nicht auf.

Der Nutzen von NMH erscheint nach dieser Datenlage bei der Thromboembolieprophylaxe nach Immobilisierung des Unterschenkels wegen Traumas weniger gut gesichert. Im günstigsten Fall könnten sie bei etwa einem von 50 Patienten eine symptomatische, meist distal lokalisierte Venenthrombose verhindern. Todesfälle oder Lungenembolien blieben unbeeinflusst. Relevante Blutungen schienen immerhin nicht zuzunehmen. Die ACCP-Leitlinie spricht sich gegen eine routinemäßige Gabe von NMH bei Immobilisierung des Unterschenkels aus¹⁶. Die AWMF-Leitlinie rät dagegen mit mäßiger Empfehlungsstärke, für die Dauer der Immobilisierung, NMH zu geben. Explizit zugelassen für diese Indikation ist bei uns nur Reviparin.

Andere ambulant durchgeführte Operationen

Metallentfernungen, Hernien- und Varizenoperationen sowie Laparoskopien sind weitere chirurgische Eingriffe, die zunehmend ambulant durchgeführt werden.

Speziell für ambulant durchgeführte Metallentfernungen und Hernienoperationen liegen keine aussagekräftigen Daten zur Inzidenz venöser thromboembolischer Komplikationen vor. Auch randomisierte kontrollierte Studien zum Nutzen einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe wurden für diese Eingriffe bisher nicht durchgeführt. In den aktuellen Leitlinien wird bei ihnen keine Indikation für den Einsatz niedermolekularer Heparine gesehen^{16;24}.

Obwohl zumindest eine ausgeprägte Varikosis zu den Risikofaktoren für postoperative Thrombosen zählt, sind venöse Thromboembolien nach ambulanten Varizenoperationen sehr selten, möglicherweise wegen der postoperativen Versorgung mit komprimierenden Verbänden. In Beobachtungsstudien fanden sich bei etwa 0,1% der Patienten symptomatische Venenthrombosen. Ohne gleichzeitiges Vorliegen weiterer relevanter individueller Risikofaktoren für venöse Thromboembolien wird auch in Leitlinien keine Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe gesehen²⁴.

Der Nutzen einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe nach laparoskopischen Eingriffen allgemein wird kontrovers gesehen. Die deutsche interdisziplinäre Leitlinie empfiehlt, die Indikation zur medikamentösen Prophylaxe vom Eingriff selbst und nicht vom operativen Zugangsverfahren (offen oder laparoskopisch) abhängig zu machen²⁴. Andererseits lag nach laparoskopischen Eingriffen (z.B. Cholezystektomien) die Rate der durch sonografisches oder phlebografisches Screening diagnostizierten tiefen Venenthrombosen nur bei 0,5% und niedermolekulare Heparine führten in drei randomisierten Studien nicht zu einer weiteren Reduktion²¹⁻²³. Bei rein ambulant durchgeführten laparoskopischen Eingriffen dürfte die Inzidenz von Thromboembolien noch geringer liegen. Die ACCP-Leitlinie spricht sich entsprechend explizit gegen eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe als Routine nach Laparoskopien aus¹⁶.

Nach diesen Daten ist ein Nutzen von NMH als Routinemaßnahme bei ambulanten Metallentfernungen, Hernien- und Varizenoperationen sowie Laparoskopien nicht belegt.

Wirkungsweise und Pharmakokinetik

Heparine bestehen aus unterschiedlich langen Mukopolysaccharidketten. Unfraktionierte Heparine (UFH) weisen eine mittlere Molekülgröße von 12.000-15.000 Dalton auf. Niedermolekulare Heparine (NMH) werden durch Trennung („Fraktionierung“) des UFH hergestellt, so dass ihre Heparinfragmente nur noch 4.000 -6.000 Dalton betragen. UFH verstärken vor allem die gerinnungshemmenden Effekte des körpereigenen Antithrombins. NMH hemmen neben Thrombin vor allem 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 ermöglichen. Aufgrund der konstanteren und linearen Kinetik kann bei normalen Eliminationsbedingungen und Dosierungen in der Regel auf Gerinnungskontrollen oder Bestimmungen der Anti-Xa-Aktivität verzichtet werden. Das Verteilungsvolumen entspricht etwa dem Blutvolumen¹.

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 wieder renal ausgeschieden. Eine höhergradige Niereninsuffizienz kann zu einer Kumulation mit konsekutiv erhöhter Blutungsneigung führen. Einige Hersteller empfehlen in diesem Fall die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität. Unterschiedliche Kumulationsraten bei Niereninsuffizienz zwischen den einzelnen NMH sind beschrieben. Die Hinweise zur Dosisreduktion bei Nieren-

insuffizienz variieren bei den verschiedenen NMH und sind im Detail den Fachinformationen zu entnehmen²⁻⁹.

Aufgrund unterschiedlich ausgeprägter Hemmwirkung auf Thrombin und den aktivierten Faktor X unterscheiden sich die gerinnungshemmenden Effekte und folglich die Dosierungen der zugelassenen NMH teils erheblich. NMH sind bezogen auf Menge und Anti-Xa-Aktivität gegeneinander nicht austauschbar. Da Äquivalenzdosierungen auch in klinischen Vergleichsstudien nicht bestimmt wurden, sollten NMH nur in den zugelassenen Indikationen eingesetzt werden^{1;10-15}.

Nebenwirkungen

Die relevanten Nebenwirkungen sind Blutungen und heparininduzierte Thrombozytopenie vom 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% sowie arteriellen und/oder 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% für UFH und 0,2% für NMH. 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 eine reversible Erhöhung der Leberwerte. Selten kommt es zu allergischen Hautreaktionen, Haarverlust, Osteopenie (bei längerer Behandlungsdauer) und Hyperkaliämien^{2-8;10-15;35}.

Wechselwirkungen

Die Blutungsneigung fördernde Arzneimittel wie orale Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer und nicht-steroidale Antirheumatika erhöhen die Blutungsgefahr im Sinne einer pharmakodynamischen Interaktion. Antihistaminika, Digitalispräparate, Nikotin und

Vitamin C können die Heparinwirkung abschwächen. Durch Verdrängung aus der Plasmaeineiweißbindung können Heparine die Wirkung von Phenytoin, Chinidin, Propranolol sowie Benzodiazepinen verstärken. Detaillierte Angaben sind den Fachinformationen zu entnehmen¹⁰⁻¹⁵.

Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrollierte Studien mit Heparinen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor. Jedoch gibt es keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Wirkungen der Heparine. Die größeren Erfahrungen liegen mit UFH vor. Mittlerweile sind über 2.000 Schwangerschaften dokumentiert, ohne dass ein Schädigungspotential erkennbar war. Die Angaben in den Fachinformationen entsprechen dem Erfahrungsstand mit den einzelnen Präparaten in der Schwangerschaft. Bei Dalteparin wird keine Einschränkung für den Einsatz formuliert, Tinzaparin und Reviparin sollen nur mit Vorsicht gegeben werden, bei

Enoxaparin und Certoparin wird eine strenge Indikationsstellung und bei Nadroparin eine positive Nutzen/Risiko-Erwartung gefordert.

Auch in der Stillzeit gelten NMH mittlerweile als unbedenklich. In Untersuchungen an stillenden Müttern, die Dalteparin erhielten, waren nur sehr geringe Mengen in der Muttermilch nachweisbar. Da Heparine zudem kaum enteral resorbiert werden, ist eine relevante Exposition des Kindes nicht zu erwarten. Dennoch wird in den Fachinformationen zu Reviparin und Nadroparin ein Einsatz in der Stillzeit explizit nicht empfohlen^{10-15;36}.

Abkürzungen

UFH	unfraktionierte Heparine
NMH	niedermolekulare Heparine (Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
ACCP	American College of Chest Physicians
AWMF	Arbeitsgemeinschaft medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften

Literatur

- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl):141S-159S.
- sanofi aventis. Clexane® 40 mg. Fachinformation 2006; 009001-Z717.
- sanofi aventis. Clexane® multidose. Fachinformation 2007; 002614-Z931.
- Pfizer. Fragmin® P/P-Forte. Fachinformation 2007; 005702-Ä641.
- Pfizer. Fragmin® multidose. Fachinformation 2006; 003445-Z745.
- Novartis Pharma. Mono-Embolex® PEN. Fachinformation 2006; 000716-Y709.
- Novartis Pharma. Mono-Embolex® NM. Fachinformation 2007; 003655-Z839.
- Novartis Pharma. Mono-Embolex® multi. Fachinformation 2006; 006362-Y711.
- 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(4):581-586.
- sanofi aventis. Clexane(R) 20 mg/40 mg Praxis. Fachinformation 2008; 011170-A833.
- Abbott. Clivarin(R) 1.750. Fachinformation 2007; 005757-Z849.
- Pfizer. Fragmin(R) P/P Forte. Fachinformation 2008; 005702-B739.
- Novartis Pharma. Mono-Embolex(R) 3000 I.E. Prophylaxe Pen. Fachinformation 2009; 000716-B834.
- Leo Pharma GmbH. innohep(R) 3.500 Anti-Xa I.E. Fachinformation 2009; 008383-B770.
- GlaxoSmithKline. Fraxiparin(R). Fachinformation 2008; 002408-B654.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl):381S-453S.
- Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD005259.
- Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruffin GB et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. Arthroscopy 2002; 18(3):257-263.
- Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tuylu H, Egbring R et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. Arthroscopy 2001; 17(4):393-399.
- Canata GL, Chiey A. Prevention of venous thromboembolism after ACL reconstruction: a prospective, randomized study. ISAKOS (International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopedic Sports Medicine) 2003; Poster 71-2003.
- Roth P. Prophylaxis of deep vein thrombosis in outpatients undergoing arthroscopic meniscus operation [Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten durchgeführten arthroskopischen Meniskusoperationen]. Orthopädische Praxis 1995; 5:345-348.
- Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thrombo prophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. Ann Intern Med 2008; 149(2):73-82.
- Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattnig S et al. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Arthroscopy 2007; 23(7):696-702.
- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie. Prophylaxe der venösen Thromboembolie. AWMF Leitlinien-Register 2009; Register-Nr. 003/001.
- Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. Lancet 1995; 346(8973):459-461.
- Kujath P, Spannagel U, Habscheid W, Schindler G, Weckbach A. [Thrombosis prevention in outpatients with lower limb injuries]. Dtsch Med Wochenschr 1992; 117(1):6-10.
- Goel DP, Buckley R, deVries G, Abelseth G, Ni A, Gray R. Prophylaxis of deep-vein thrombosis in fractures below the knee: a prospective randomised controlled trial. J Bone Joint Surg Br 2009; 91(3):388-394.
- Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Larfars G, Rosfors S et al. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. Acta Orthop 2007; 78(4):528-535.
- Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Larfars G et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. J Orthop Trauma 2007; 21(1):52-57.
- Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. N Engl J Med 2002; 347(10):726-730.
- Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke BH, Jensen R et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. Thromb Res 2002; 105(6):477-480.
- Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, Crowther MA, Kaus L, Sealey F et al. Clinically important venous thromboembolism (CIVTE) following isolated leg fractures distal to the knee: epidemiology and prevention: The D-KAF (Dalteparin in Knee to Ankle Fracture) Trial. J Thromb Haemost 2007; 5(Supplement 2):O-T-051.
- Testroote M, Stigter W, de V, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD006681.
- Ettema HB, Kollen BJ, Verheyen CC, Buller HR. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost 2008; 6(7):1093-1098.
- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl):340S-380S.
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Antikoagulationen 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: November 2009