

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 poststationären Thromboembolieprophylaxe nach chirurgischen bzw. orthopädischen Eingriffen\*

### 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	
<p>Aufgeführt sind nur diejenigen Indikationsbereiche der Wirkstoffe, die für diese Hinweise relevant sind. Die verschiedenen Handelspräparate zu den Wirkstoffen besitzen größtenteils eine indikationsspezifische Zulassung. Kein Mittel ist <i>explizit</i> für die Prophylaxe in der <i>poststationären</i> Phase nach chirurgischen Eingriffen zugelassen, <i>implizit</i> jedoch alle, da sie laut Fachinformationen in der Regel über 7-10 Tage oder aber für die Dauer des postoperativ erhöhten Risikos eingesetzt werden sollen. Für Reviparin wird nach Hüft- und Kniegelenkersatz eine Behandlungsdauer von mindestens 14 Tagen empfohlen, für Dalteparin nach Hüftgelenkersatz implizit eine Behandlungsdauer von bis zu fünf Wochen. Die Fachinformationen der übrigen Mittel weisen solche Spezifizierungen nicht auf.</p>		<p>Die genauen Dosierempfehlungen für die verschiedenen Indikationen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Untenstehend sind die Dosierungen der Wirkstoffe aufgeführt, die zur poststationären Prophylaxe in randomisierten Studien eingesetzt wurden.</p>	
<b>Certoparin</b>	postoperativ nach Eingriffen mit mittlerem und hohem Risiko	3.000 I.E. täglich	(mittleres und hohes Risiko)
<b>Dalteparin</b>	postoperativ nach Eingriffen mit niedrigem bis hohem Risiko	5.000 I.E. täglich	(hohes Risiko)
<b>Enoxaparin</b>	postoperativ nach Eingriffen mit niedrigem bis hohem Risiko	40 mg täglich	(hohes Risiko)
<b>Reviparin</b>	postoperativ nach Eingriffen mit niedrigem bis hohem Risiko	4.200 I.E. täglich	(hohes Risiko)
<b>Tinzaparin</b>	postoperativ nach Eingriffen mit niedrigem und mittlerem Risiko	3.500 I.E. täglich	(niedriges und mittleres Risiko)

## Fazit

- Das Risiko venöser thromboembolischer Komplikationen ist in den ersten Wochen nach stationären Aufhalten wegen größerer chirurgischer Eingriffe an Abdomen oder kleinen Becken sowie Hüft- oder Kniegelenkersatz weiterhin erhöht.
- Während poststationär nach Bauchoperationen bzw. Hüftgelenkersatz tiefe Venenthrombosen im systematischen phlebografischen Screening bei bis zu 25% bzw. 80% der Patienten entdeckt werden, sind symptomatische Thromboembolien mit 1-3% deutlich seltener.
- Ob eine poststationäre Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (NMH) nach größeren Bauch- oder Beckenoperationen symptomatische Thromboembolien relevant reduziert, ist unzureichend belegt. Leitlinienempfehlungen sind in diesem Punkt widersprüchlich. Bei besonders hohem Risiko wie Thrombosen in der Anamnese oder aktiver Tumorerkrankung wird jedoch einheitlich eine poststationäre Gabe bis zu vier Wochen empfohlen.
- Nach Hüftgelenkersatz vermindert eine poststationär für etwa vier Wochen fortgesetzte Prophylaxe mit NMH symptomatische Venenthrombosen und wahrscheinlich auch Lungenembolien, ohne dass bedeutsame Blutungen zunehmen. Der Gesamtnutzen ist gering, erscheint aber dennoch relevant.
- Nach Kniegelenkersatz ist der Nutzen einer poststationär fortgesetzten Thromboembolieprophylaxe mit NMH bisher nicht belegt. In Leitlinien wird einheitlich für diese Indikation keine verlängerte Prophylaxe mit NMH empfohlen.
- Für die poststationäre Prophylaxe nach Hüftgelenkersatz und – soweit indiziert – nach größeren Baucheingriffen am besten untersucht sind Enoxaparin und Dalteparin in Dosierungen, die auch perioperativ bei hohem Thromboembolierisiko empfohlen werden.
- Für andere Indikationen ist der therapeutische Stellenwert einer poststationär fortgeführten Prophylaxe mit NMH unzureichend untersucht.

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).

Prospektive Studien zeigten, dass nach größeren chirurgischen Eingriffen das Risiko thromboembolischer Komplikationen nach dem Krankenhausaufenthalt fortbesteht, insbesondere bei frühzeitiger Entlassung und Beginn der Rehabilitationsbehandlung mit noch eingeschränkter Mobilisation<sup>16</sup>. Bei bis zu 25% der Patienten konnten trotz stationärer Thromboseprophylaxe vier bis sechs Wochen nach größeren Operationen an Abdomen oder kleinen Becken phlebografisch tiefe Venenthrombosen festgestellt werden<sup>17</sup>. Nach größeren epidemiologischen Datenbankanalysen und Beobachtungsstudien traten bei Hüft- und Kniegelenksersatz etwa 45-80% aller symptomatischen Thromboembolien bis zu drei Monate nach Entlassung auf, wengleich die Inzidenz insgesamt mit 1-3% gering war<sup>18-20</sup>. In Leitlinien wird allgemein empfohlen, am Ende einer stationären Behandlung das Thromboembolierisiko für die poststationäre Phase, vor allem vor Rehabilitation oder ambulanter Nachbehandlung, erneut einzuschätzen und ggf. eine Fortführung der Prophylaxe-Maßnahmen sicher zu stellen.

### **Größere Eingriffe an Abdomen oder kleinen Becken**

Der Stellenwert einer über den stationären Aufenthalt hinaus verlängerten Thromboembolieprophylaxe mit NMH nach größeren Eingriffen an Abdomen oder kleinen Becken wurde in vier randomisierten Studien untersucht<sup>21-24</sup>. Als Studienmedikation wurden Enoxaparin (40mg/d)<sup>22</sup>, Dalteparin (5.000 I.E./d)<sup>21</sup> sowie Tinzaparin (3.500 I.E./d) eingesetzt<sup>23,24</sup>. Beide Studien mit Tinzaparin mussten wegen der Einstellung der Unterstützung durch den Hersteller vorzeitig beendet werden. Die Daten einer der Studien<sup>24</sup> liegen nur als Abstract vor. Als Studienteilnehmer wurden vorwiegend (58-68 %) <sup>22,24</sup> bzw. ausschließlich<sup>21;23</sup> Patienten mit malignen Erkrankungen aufgenommen. Die operativen Eingriffe betrafen zu etwa 80% den Gastrointestinaltrakt und hier wiederum zu etwa 80% den Dickdarm und Enddarm. Alle Patienten erhielten in den Studien zunächst für etwa 7 Tage stationär ein NMH. Anschließend bekamen Patienten der Prüfgruppen das NMH für weitere 21 Tage poststationär verabreicht, während die Patienten der Kontrollgruppen entweder Placebo<sup>22;24</sup> oder keine weitere medikamentöse Prophylaxe erhielten<sup>21;23</sup>. Primärer Endpunkt war ausnahmslos die Rate aller venöser Thromboembolien an Tag 28, definiert als symptomatische Thromboembolien oder in einem systematischen phlebografischen Screening erfasste tiefe Venenthrombosen. Ereignisse im Sinne des primären Endpunkts waren in allen Studien unter der verlängerten Prophylaxe seltener; in drei Studien war der Unterschied signifikant.

Ein aktuelles Cochrane-Review erfasste diese vier Studien<sup>17</sup>. Die methodische Qualität der Studien wurde als ausreichend bis gut bewertet, die Ergebnisse wiesen

keine Heterogenität auf. Bei zusammen 901 Patienten wurde die Rate aller Thromboembolien durch die verlängerte Prophylaxe mit NMH von 14,3 auf 6,1% signifikant gesenkt. Auch die Reduktion proximaler tiefer Venenthrombosen von 5,1 auf 1,1% war signifikant. Blutungen nahmen geringfügig und nicht signifikant von 3,7 auf 4,1% zu. Innerhalb der gesamten Nachbeobachtungszeit (~3 Monate) in den Studien wurden nach Analysen des Cochrane-Reviews symptomatische Venenthrombosen von 1,8 auf 0,2% signifikant vermindert, während die Mortalität mit 5,4 gegenüber 5,8% unverändert blieb. Nach Berechnungen des ACCP, die nur die vollständig publizierten Studien berücksichtigten<sup>21-23</sup>, wurden symptomatische Venenthrombosen durch die poststationäre Gabe der NMH dagegen nicht signifikant von 1,4 auf 0,3% reduziert<sup>18</sup>. Eine Metaanalyse von 2008<sup>25</sup> schloss ebenfalls nur die vollständig publizierten Studien<sup>21-23</sup> ein. Diese fand wie das Cochrane-Review eine signifikante Reduktion aller venöser Thromboembolien sowie der proximalen Venenthrombosen, ohne dass Blutungen insgesamt oder klinisch relevante Blutungen signifikant zunahmen. Wegen ihrer nur geringen Inzidenz erscheinen statistische Analysen zur Rate an symptomatischen Thromboembolien und Lungenembolien nicht sinnvoll<sup>25</sup>.

Auf Grundlage dieser Daten könnte eine um drei Wochen verlängerte poststationär durchgeführte Thromboembolieprophylaxe mit NMH bei Tumorpatienten mit größeren chirurgischen Eingriffen an Abdomen und Becken symptomatische Venenthrombosen geringfügig reduzieren, ohne dass relevante Blutungen zunehmen. Ausreichend bewiesen scheint ein solcher Nutzen durch die bisher durchgeführten Studien jedoch nicht. Mortalität und Lungenembolierate wurden zudem nicht verbessert. In den ACCP-Leitlinien wird eine generelle poststationäre Prophylaxe mit NMH nach größeren Eingriffen an Bauch und kleinem Becken nicht empfohlen. Allenfalls bei Patienten mit deutlich erhöhtem Risiko wie früherer Thrombose oder aktiver Tumorerkrankung wird die poststationäre Gabe über 28 Tage als Option angesehen<sup>18</sup>. Trotz gleicher Datenbasis für die Beurteilung spricht die AWMF-Leitlinie dagegen eine starke Empfehlung zu Gunsten einer verlängerten Gabe von NMH über vier bis fünf Wochen postoperativ aus<sup>16</sup>.

### **Hüft- und Kniegelenksersatz**

Der Nutzen einer poststationären Thromboembolieprophylaxe mit NMH nach Hüft- oder Kniegelenksersatz wurde in sieben randomisierten Doppelblindstudien gegen Placebo geprüft<sup>26-32</sup>. In den einzelnen Studien erhielten die Patienten während des stationären Aufenthalts über vier bis vierzehn Tage zunächst täglich 2x30 mg Enoxaparin<sup>26</sup>, 40 mg Enoxaparin<sup>31;32</sup>, 5.000 I.E. Dalteparin<sup>29;30</sup>, 5.000 I.E. Dalteparin bzw. Warfarin in adjustierter Dosis<sup>27</sup> oder 2 x 50 I.E./kg Ardoparin<sup>28</sup> (in Deutschland nicht zugelassen). Poststationär wurde anschließend nach Randomisierung bis zum 27. bis 42. postoperativen Tag mit täglich 40 mg Enoxaparin<sup>26;31;32</sup>, 5.000 I.E. Dalteparin<sup>27;29;30</sup> oder 100 I.E./kg Ardoparin<sup>28</sup> weiter behandelt oder die Patienten erhielten Placebo. Die

Daten einer weiteren randomisierten, aber offenen Studie, bei der die Patienten nach ihrem stationärem Aufenthalt wegen Hüftgelenkersatz für weitere drei Wochen Nadroparin oder keine medikamentöse Prophylaxe erhielten, sind bisher nicht vollständig publiziert<sup>33</sup>. Zudem liegt ein offener, randomisierter Direktvergleich von Reviparin (4.200 I.E./d) mit Acenocoumarol (INR 2-3) bei einer Therapiedauer von insgesamt sechs Wochen nach Hüftgelenkersatz vor<sup>34</sup>.

Zwei Studien schlossen zu vergleichbaren Anteilen Patienten mit Hüftgelenks- und Kniegelenkersatz ein<sup>26;28</sup>, die übrigen nur Patienten mit Hüftgelenkersatz. Primärer Endpunkt war in den meisten Studien die Rate aller venösen Thromboembolien (symptomatische Thromboembolien und im systematischen phlebografischen oder sonografischen Screening erfasste tiefe Venenthrombosen) am Ende der poststationären Prophylaxe. Zwei Studien verzichteten auf ein systematisches Screening und erfassten primär nur diagnostisch objektivierbare symptomatische Thromboembolien und Todesfälle<sup>28;34</sup>. Zumindest die vollständig veröffentlichten Untersuchungen weisen methodisch keine relevanten Mängel auf.

In allen sieben Studien mit systematischem Screening auf Venenthrombosen wurde die Rate aller venösen Thromboembolien durch die poststationäre Prophylaxe mit NMH vermindert<sup>26;27;29-33</sup>; nur in einer der Studien war die Reduktion statistisch nicht signifikant<sup>29</sup>. Mit Ausnahme der nicht vollständig veröffentlichten Studie<sup>28</sup> sind die übrigen sechs Untersuchungen in einem systematischen Review erfasst<sup>27</sup>. Bei gemeinsamer Auswertung ergab sich eine signifikante Reduktion aller venöser Thromboembolien von 22,5 auf 7,9% und der proximalen tiefen Venenthrombosen von 11,2 auf 3,0%. Auch symptomatische venöse Thromboembolien wurden durch die poststationäre NMH-Prophylaxe signifikant von 4,2 auf 1,4% vermindert. Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Kriterien belegen die Robustheit und Homogenität der Ergebnisse.

In scheinbarem Widerspruch zum Befund dieses Reviews stehen die Ergebnisse der Studie, die ohne phlebografisches Screening gezielt den Einfluss von NMH auf symptomatische Thromboembolien prüfte<sup>28</sup> und keine signifikante Reduktion fand (2,0 vs. 1,5%). In diese Studie wurden jedoch zu mehr als 60% Patienten mit Kniegelenkersatz eingeschlossen. Bei Patienten mit Hüftgelenkersatz nahmen interessanterweise symptomatische Thromboembolien zwar auch nicht signifikant, aber mit 0,94% deutlicher als im Gesamtkollektiv, ab.

Ein weiteres systematisches Review schloss alle Studien ein, welche NMH gegen Placebo oder keine medikamentöse Prophylaxe prüften, sowie zusätzlich eine kleine randomisierte Studie mit 79 Patienten, die UFH zur poststationären Prophylaxe untersuchte. Die Auswertung ergab eine signifikante Reduktion symptomatischer venöser Thromboembolien von 3,3 auf 1,3%. Symptomatische Thromboembolien wurden nur nach Hüftgelenkersatz signifikant reduziert (4,3 vs. 1,4%), nicht jedoch nach Kniegelenkersatz (1,4 vs. 1,0%)<sup>35</sup>. Wurden unter strengen methodischen Maßstäben nur solche Studien gemeinsam ausgewertet, in denen symptomatische Thromboembolien sicher in Unkenntnis von bild-

gebenden Befunden erfasst wurden, fand sich eine nicht signifikante Reduktion symptomatischer Thromboembolien um 1,56%<sup>36</sup>.

Weder in Einzelstudien noch in systematischen Übersichten konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität ermittelt werden. Über eine signifikante Verminderung von Lungenembolien wurde nur in einem Review berichtet und auch hier nur bei Patienten nach Hüftgelenkersatz (0,7 vs. 0,0%)<sup>35</sup>. Eine signifikante Zunahme relevanter Blutungskomplikationen unter der poststationären Prophylaxe mit NMH gegenüber Placebo konnte weder in den Einzelstudien noch bei gemeinsamer Auswertung der Studien in einem der Reviews festgestellt werden (0,1 vs. 0,3%). Kleinere Blutungen traten dagegen geringfügig häufiger auf (3,7 vs. 2,5%)<sup>35</sup>.

Neben den dargestellten randomisierten Studien sind zwei weitere erwähnenswert. Eine Doppelblindstudie prüfte eine tägliche Gabe von 3.000 I.E. Certoparin über zwei oder sechs Wochen bei älteren Patienten mit Hüft- oder Kniegelenkersatz oder Osteosynthese wegen Fraktur der unteren Extremität<sup>33</sup>. Durch sonografisches Screening erfasste asymptomatische tiefe Venenthrombosen (14,2 vs. 5,0%) sowie symptomatische Thromboembolien (5,4 vs. 1,2%) traten unter der verlängerten Prophylaxe signifikant seltener auf. Zu relevanten Blutungskomplikationen kam es bei keinem der Patienten. Die Publikation lässt keine separate Analyse der Daten für Patienten mit Gelenkersatz oder Osteosynthese zu.

Eine sechswöchige orale Antikoagulation mit Acenocoumarol (INR 2-3) verhinderte symptomatische Thromboembolien in einer offenen Studie (SACRE Studie) mit mehr als 1.100 Patienten mit Hüftgelenkersatz vergleichbar wie 4.200 I.E. Reviparin pro Tag (3,3 vs. 2,3%)<sup>34</sup>. Relevante Blutungskomplikationen traten jedoch unter dem Coumarin-Derivat signifikant häufiger auf (5,5 vs. 1,4%).

Nach diesen Daten ist der Nutzen einer poststationären Thromboembolieprophylaxe mit NMH über etwa drei Wochen nach Hüftgelenkersatz ausreichend sicher belegt. Symptomatische venöse Thromboembolien werden unter NMH-Gabe signifikant vermindert: 34-64 Patienten müssen behandelt werden, um ein solches Ereignis zu verhindern; bei einem von 143 Patienten wird eine Lungenembolie vermieden<sup>35-37</sup>. Relevante Blutungen nehmen nicht zu. Bei Patienten mit Kniegelenkersatz ist dagegen der Nutzen einer poststationären Prophylaxe mit NMH nicht belegt. Entsprechend differenzieren die AWMF- bzw. die ACCP-Leitlinie ihre Empfehlungen: Nach Hüftgelenkersatz sollen NMH über 28-35 Tage bzw. bis zu 35 Tage postoperativ gegeben werden<sup>16;18</sup>, nach Kniegelenkersatz über 11-14 Tage<sup>16</sup>, bzw. über mindestens 10 Tage. Nur die amerikanische Leitlinie erwähnt eine Ausdehnung der Prophylaxe bis Tag 35 nach Kniegelenkersatz als vage Option<sup>18</sup>. Orale Antikoagulanzen scheinen nach Hüftgelenkersatz keine Vorteile gegenüber NMH zu bieten, jedoch die Gefahr relevanter Blutungen zu erhöhen.

## 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 auf Gerinnungskontrollen oder Bestimmungen der Anti-Xa-Aktivität verzichtet werden. Das Verteilungsvolumen entspricht in etwa dem Intrasalraum<sup>1</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 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 Hin- und Rückweise zur Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz variieren

bei den verschiedenen NMH und sind im Detail den Fachinformationen zu entnehmen<sup>2-9</sup>.

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<sup>1;10-15</sup>.

## Nebenwirkungen

---

Die relevanten Nebenwirkungen sind Blutungen und die 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 Thromboseprophylaxe 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 reversible Erhöhung der Leberwerte. Selten kommt es zu allergischen Hautreaktionen, Haarausfall, Osteopenie (bei längerer Behandlungsdauer) und Hyperkaliämien<sup>2-8;10-15;38</sup>.

## 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 Plasmaeiweißbindung können Heparine die Wirkung von Phenytoin, Chinidin, Propranolol sowie Benzodiazepinen verstärken. Detaillierte Angaben sind den Fachinformationen zu entnehmen<sup>10-15</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 Wirkungen der Heparine. Die größeren Erfahrungen liegen mit UFH vor. Mittlerweile sind über 2.000 Schwangerschaften mit NMH dokumentiert, ohne dass ein Schädigungspotenzial 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<sup>10-15;39</sup>.

## 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.
- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie. Prophylaxe der venösen Thromboembolie. AWMF Leitlinien-Register 2009; Register-Nr. 003/001.
- Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD004318.
- 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.
- White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med 1998; 158(14):1525-1531.
- Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. Arch Intern Med 2002; 162(13):1465-1471.
- Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. J Thromb Haemost 2006; 4(11):2384-2390.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med 2002; 346(13):975-980.
- Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. Eur J Surg 1998; 164(9):657-663.
- Jorgensen LN, Lausen I, Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P., Bergqvist D. Prolonged thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin following major general surgery. Blood 2002; 100(Abstract 1952).
- Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, Bruetman JE, Perez Moreno PD, Bullorsky EO et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. Thromb Haemost 2008; 99(6):1104-1111.
- Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA, Jr. et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. J Bone Joint Surg Am 2001; 83-A(3):336-345.
- Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K 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: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. Arch Intern Med 2000; 160(14):2208-2215.
- Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132(11):853-861.
- Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejo Bro HP, Andersen G 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.
- Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Muller C, Mathiesen P, Nyhus S 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.
- Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlund U, Nicolas S 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.
- Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. 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(9022):224-228.
- Haentjens P. Venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a review of incidence and prevention during hospitalization and after hospital discharge. Acta Orthop Belg 2000; 66(1):1-8.
- Samama CM, Vray M, Barre J, Fiessinger JN, Rosencher N, Lecompte T et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. Arch Intern Med 2002; 162(19):2191-2196.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2001; 358(9275):9-15.
- O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, Julian J, Hirsh J. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review. Arch Intern Med 2003; 163(11):1362-1366.
- Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. Ann Intern Med 2001; 135(10):858-869.
- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Clinical Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl):340S-380S.
- 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: November 2009