

S. Haas, P. Haas

Institut für Experimentelle Chirurgie,
Technische Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. Blümel)

Klinische Erfahrungen mit niedermolekularen Heparinen bei der primären Thromboembolieprophylaxe

Derzeitiger Stand und offene Fragen

Die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe wird zunehmend mit niedermolekularen Heparinen (NMH) anstelle von unfractioniertem Heparin (UFH) durchgeführt. Es ist daher angebracht, Bilanz zu ziehen und den Stellenwert dieser beiden Methoden zu bestimmen.

Der Einsatz von UFH in niedriger Dosierung (Low-dose-Heparin, LDH) hat zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion von thromboembolischen Komplikationen in der operativen Medizin geführt. In einer Metaanalyse von Collins et al. (9), die 70 Studien und 16000 Patienten umfaßte, konnte gezeigt werden, daß diese LDH-Prophylaxe zu einer statistisch signifikanten Abnahme von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) in der Allgemeinchirurgie, Orthopädie, Urologie und Unfallchirurgie führt; eine Verminderung der Embolierate um mindestens 50% und eine Verringerung der Anzahl von tiefen Venenthrombosen um mindestens zwei Drittel wird angegeben. Eine weitere Metaanalyse wurde von Colditz et al. (8) publiziert, wobei Studien mit Patienten ohne maligne Erkrankungen aus der Allgemein- und Thoraxchirurgie, Gynäkologie und Urologie beurteilt wurden; während für die Kontrollgruppen (keine Heparinprophylaxe) eine durch Radiofibrinogentest verifizierte durchschnittliche Thrombose-rate von 27% ermittelt wurde, wurde unter LDH-Prophylaxe eine signifikante Absenkung auf 9,6% gefunden. Clagett und Reisch (7) kamen in einer

Schlüsselwörter

Primäre Thromboembolieprophylaxe, unfractioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine, Hochrisikobereich, ambulante Patientenversorgung

Zusammenfassung

Für die primäre Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen gelten Heparin und niedermolekulare Heparine als Mittel der Wahl, wobei im sogenannten Hochrisikobereich einmal täglich verabreichte pauschalisierte Dosierungen von niedermolekularem Heparin sogar wirkungsvoller zu sein scheinen als die mehrfach täglich applizierte Low-dose-Heparinprophylaxe. Im Gegensatz zu herkömmlichem Heparin sollten aber niedermolekulare Heparine als individuelle Substanzen angesehen und nicht unter einem gemeinsamen Generikumsbegriff zusammengefaßt werden. Daraus folgt, daß für jedes Produkt der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweis separat erbracht werden muß. Durch die nur einmal täglich notwendige subkutane Injektion und die laborunabhängige Einsatzmöglichkeit hat die Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen auch erfolgreiche Anwendung im Rahmen der ambulanten Patientenversorgung gefunden.

Keywords

Primary prophylaxis of thromboembolic complications, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, high risk situation, outpatient prophylaxis

Summary

Heparin and low molecular weight heparins are the agents of choice for primary prophylaxis of thromboembolic complications. In patients at high risk for thrombosis, single daily injections of low molecular weight heparins seem to be even more effective than low-dose heparin b. i. d. or t. i. d. In contrast to standard heparin, low molecular weight heparins however should be regarded as individual substances and should not be comprised as a generic term. Thus it is required that efficacy and safety of each drug has to be proven separately. Due to the necessity of only single daily injections and the fixed dosages without the requirement of laboratory monitoring, low molecular weight heparins are also successfully used in outpatient prophylaxis.

weiteren Metaanalyse für den Bereich der Allgemeinchirurgie zu einem ähnlichen Ergebnis.

Mittlerweile stehen mehrere niedermolekulare Heparine für den klini-

schen Einsatz zur Verfügung, und es stellt sich die Frage, ob diese Präparate im Vergleich zu LDH eine gleichwertige oder eventuell bessere Thromboembolieprophylaxe gewährleisten

können. Eine allgemeingültige Beantwortung dieser Frage würde allerdings voraussetzen, daß die verschiedenen niedermolekularen Heparine unter einem gemeinsamen Generikumsbegriff subsumiert werden können, d. h. hinsichtlich ihrer pharmakologischen und

Tab. 1 Wirksamkeitsvergleich von Fragmin und UFH (I), Allgemeinchirurgie

Fragmin	2500 Anti-Xa E 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	5000 IE 2× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Fragmin	UFH
Caen (6)		
n=385		
TVT	3,1%	3,7%
LE (n)	0	0
Hartl et al. (23)		
n=250		
TVT	9,0%	9,0%
LE tödl. (n)	1	1
Koller et al. (27)		
n=146		
TVT	2,9%	2,9%

Tab. 2 Wirksamkeitsvergleich von Fragmin und UFH (II), Allgemeinchirurgie

Fragmin	5000 Anti-Xa E 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	5000 IE 2× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Fragmin	UFH
Bergqvist et al. (4)		
n=382		
TVT	5,4%	4,3%
LE (n)	0	0
Onarheim et al. (37)		
n=52		
TVT	8,0%	8,0%
LE (n)	0	0

Tab. 3 Wirksamkeitsvergleich von Fragmin und UFH (III), Allgemeinchirurgie

Fragmin	5000 Anti-Xa E 1× tägl. Beginn 12 h präop.	
UFH:	5000 IE 2× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Fragmin	UFH
Bergqvist et al. (5)		
n=826		
TVT	5,0%, p=0,02	9,2%
LE tödl. (n)	0	1
LE nicht tödl. (n)	0	4

biochemischen Eigenschaften und Wirkungen vergleichbar sind. Anderenfalls müßte jedes NMH-Präparat als individuelles Produkt gesehen werden.

Folgende Betrachtungen sollen das Problem etwas näher skizzieren: Als gemeinsame Charakteristika können genannt werden, daß alle derzeit für die Klinik verfügbaren NMH-Produkte ein mittleres Molekulargewicht zwischen 4000 und 7000 Dalton haben und der Gesamtanteil von Polysacchariden zwischen 2000 und 8000 Dalton 60–80% beträgt. Alle Präparate haben außerdem ein Verhältnis von Anti-Xa- zu Anti-IIa-Aktivität >1,5, und in pharmakologischen Studien konnte eine Bioverfügbarkeit von nahezu 100% nachgewiesen werden. Die funktionelle Halbwertszeit nach subkutaner Gabe liegt zwischen drei und fünf Stunden.

Die Verwendung firmenspezifischer Produktionsverfahren führt jedoch zu unterschiedlichen Produkten, wobei man sogar bei den durch das prinzipiell gleiche Verfahren der chemischen Depolymerisation hergestellten niedermolekularen Heparine Unterschiede z. B. in den Endgruppen, Ladungsdichten und Sulfatierungsgraden finden kann (25). Darüber hinaus werden die meisten NMH-Präparate aus Ausgangsmaterialien mit unterschiedlichem Gehalt an Nicht-Heparin-Glykosaminoglykanen gewonnen; die Gegenwart dieser Substanzen kann die Aktivität des Endprodukts ganz erheblich beeinflussen.

Weiterhin unterscheiden sich die verschiedenen NMH-Handelspräparate hinsichtlich ihrer Affinitäten zu AT III und Heparin-Kofaktor II. Die AT-III-abhängige Hemmung ver-

Tab. 4 Wirksamkeitsvergleich von Fragmin und UFH (IV), Allgemeinchirurgie

Fricker et al. (17)		
n=80		
Fragmin:	2500 Anti-Xa E 2× tägl. am OP-Tag, gefolgt von 5000 Anti-Xa E 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	5000 IE 3× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Fragmin	UFH
TVT	5%	0%
LE (n)	0	2

Tab. 5 Wirksamkeitsvergleich von Fraxiparin und UFH, Allgemeinchirurgie

Kakkar und Murray (24)		
n=395		
Fraxiparin:	7500 Anti-Xa E IC 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	5000 IE 2× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Fraxiparin	UFH
TVT	2,5%, p < 0,05	7,5%
LE tödl. (n)	0	1
Encke und Breddin (11)		
Europ. Fraxiparin-Studie		
n=1896		
Fraxiparin:	7500 Anti-Xa E IC 2× tägl. am OP-Tag, gefolgt von 7500 Anti-Xa E IC 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	5000 IE 3× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Fraxiparin	UFH
TVT	2,8%, p=0,034	4,5%
LE (n)	2	5

schiedener Serinproteasen ist von ausschlaggebender Bedeutung bei der antikoagulatorischen Eigenschaft von Heparin in vitro, aber es ist ungeklärt, inwieweit diese Wirkung bei der antithrombotischen Aktivität in vivo eine Rolle spielt (15).

Heparin und niedermolekulare Heparine führen zur Freisetzung von Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), und inzwischen konnte gezeigt werden, daß dieser Mechanismus einen wesentlichen Beitrag zur antithrombotischen Aktivität dieser Substanzen leistet (22, 34). Auch hier gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen, jedoch fehlen bisher kontrollierte Vergleichsuntersuchungen.

Tab. 6 Wirksamkeitsvergleich von Clexane und UFH, Allgemeinchirurgie

Samama et al. (39) n=317		
Clexane:	20 mg 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	5000 IE 3× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Clexane	UFH
TVT	3,8%	7,6%
LE (n)	0	0
Samama et al. (39) n=216		
Clexane:	40 mg 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	5000 IE 3× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Clexane	UFH
TVT	2,8%	2,7%
LE (n)	0	0
Samama et al. (39) n=270		
Clexane:	60 mg 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	5000 IE 3× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Clexane	UFH
TVT	2,9%	3,8%
LE (n)	0	1
Nurmohamed et al. (36) n=1427		
Clexane:	20 mg 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	5000 IE 3× tägl.	
	Clexane	UFH
TVT	8,1%	6,4%

Diese und andere, hier nicht erwähnte unterschiedliche Charakteristika von niedermolekularen Heparinen führen zu der Schlußfolgerung, daß jedes Präparat getrennt geprüft werden sollte und daß beim Vergleich klinischer Studien Vorsicht geboten ist. Besonderes Augenmerk sollte auch auf die Tatsache gerichtet werden, daß die Wirksamkeit der LDH-Prophylaxe in großen Studien mit gutem Design geprüft worden ist, und daß für die Validität eines Vergleichs mit niedermolekularen Heparinen mindestens äquivalente Studien erforderlich sind.

Tab. 7 Wirksamkeitsvergleich von Embolex NM und H-DHE, Allgemeinchirurgie

Embolex NM: 1500 aPTT-E 1× tägl. Beginn 2 h präop.		
H-DHE: 5000 IE 2× tägl. Beginn 2 h präop.		
	Embolex NM	H-DHE
Sasahara et al. (40) n=260		
TVT	10,4%	10,3%
LE (n)	0	2
Welzel et al. (42) n=200		
TVT	11,4%	11,0%
Embolex NM: 1500 aPTT-E 1× tägl. Beginn 2 h präop.		
H-DHE: 2500 IE 2× tägl. Beginn 2 h präop.		
	Embolex NM	H-DHE
Baumgartner et al. (3) n=176		
TVT	6,9%	7,9%
LE (n)	1	1

Tab. 8 Wirksamkeitsvergleich von Mono-Embolex NM und UFH, Allgemeinchirurgie

Mono-Embolex NM: 1500 aPTT-E 1× tägl. Beginn 2 h präop.		
UFH: 5000 IE 3× tägl. Beginn 2 h präop.		
	Mono-Embolex NM	UFH
Adolf et al. (1) n=390		
TVT	10,8%	11,4%
LE (n)	0	0
Kopenhagen et al. (28) n=104		
TVT	7,8%	13,2%
Kopenhagen et al. (29) n=652		
TVT	7,4%	7,9%
LE nicht tödl. (n)	0	2
LE tödl. (n)	0	0

Klinische Erfahrungen mit NMH

Nachfolgend sind die bisher publizierten klinischen Erfahrungen mit den im Handel erhältlichen NMH-Präparaten in der Allgemeinchirurgie und elektiven Hüft- und Unfallchirurgie zusammenfassend dargestellt. Als Auswahlkriterien für die Studien galten die gleichen, wie sie bei einer Metaanalyse verwendet werden, die

aus statistischen Gründen für niedermolekulare Heparine nur mit sehr großen Einschränkungen durchführbar ist. Zur Beurteilung der Studien wurden Vergleichbarkeit des Studiendesigns, Bias-Kontrolle, adäquate statistische Auswertung und Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden zugrunde gelegt, und die Prüfung des Studiendesigns erfolgte nach folgenden Kriterien: prospektive Randomisierung, Kontrolle versus UFH mit oder ohne fixe Kombination von

Tab. 9 Wirksamkeitsvergleich von Fragmin und UFH, elektive Hüftchirurgie

Barre et al. (2) n=80		
Fragmin:	2500 Anti-Xa E 2× tägl. Beginn 2 h präop.	
UFH:	3750 IE präop., gefolgt von TZ- und aPTT-adjustierten Dosierungen 3× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Fragmin	UFH
TVT gesamt	17,5%	10,0%
TVT proximal*	5,0%	5,0%
LE (n)	0	0
Eriksson et al. (13) n=122		
Fragmin:	5000 Anti-Xa E 1× tägl. Beginn 12 h präop.	
UFH:	5000 IE 3× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Fragmin	UFH
TVT gesamt	30,0%	42,0%
TVT proximal	10,0%, p=0,011	31,0%
LE szintigraphisch	12,3%, p=0,016	30,6%

* = oberhalb des Kniegelenks

Tab. 10 Wirksamkeitsvergleich von Fragmin und UFH, elektive Hüftchirurgie

Dechavanne et al. (10) n=122			
Fragmin (I):	2500 Anti-Xa E 2× tägl. Beginn 2 h präop.		
Fragmin (II):	2500 Anti-Xa E 2× tägl. Tag 1 und 2, gefolgt von 5000 Anti-Xa E 1× tägl. Beginn 2 h präop.		
UFH:	5000 IE 2× tägl. Tag 1 und 2, gefolgt von aPTT-adjustierter Dosierung Beginn 2 h präop.		
	Fragmin (I)	Fragmin (II)	UFH
TVT gesamt	4,9%	7,3%	10,0%
TVT proximal	2,6%	2,6%	7,9%

0,5 mg Dihydroergotamin und adäquate Thrombosedagnostik; für den Bereich der Allgemeinchirurgie wurden nur Studien berücksichtigt, in welchen der Radiofibrinogentest (RFT) angewendet worden ist, und für Patienten mit orthopädischen Eingriffen wurde die Phlebographie als Thrombosenachweis gefordert. Folgende im Handel erhältliche Präparate wurden berücksichtigt: Fragmin®, Fraxiparin®, Clexane®, Embolex® NM und Mono-Embolex® NM.

Gemäß den oben genannten Kriterien wurden mehr als 70 Studien beurteilt, wovon 27 den Anforderungen

entsprochen haben und in der nachfolgenden Übersicht berücksichtigt sind. Im Sinne einer vereinfachten Orientierung sind nur die wichtigsten Daten (Name des Präparats, Dosierung, Patientenzahl, Inzidenzen von Thrombosen und Embolien) aufgeführt.

Thromboembolieprophylaxe in der Allgemeinchirurgie

Studien mit Fragmin®

In einer französischen multizentrischen Doppelblindstudie wurde die antithrombotische Aktivität von ein-

mal täglich 2500 Anti-Xa-E-Fragmin mit einer zweimal täglichen Gabe von 5000 IE UFH verglichen (6). Das gleiche Studiendesign wurde auch in einer österreichischen (23) und schweizerischen Studie verwendet (27). In weiteren Doppelblindstudien wurde einmal täglich 5000 Anti-Xa-E-Fragmin mit zweimal täglich 5000 IE UFH verglichen (4, 5, 37). Fricker et al. (17) untersuchten ein anderes Dosierungsschema sowohl von Fragmin als auch von UFH (Tab. 1–4).

Studien mit Fraxiparin®

Fraxiparin und UFH wurden in zwei Studien der Allgemeinchirurgie miteinander verglichen (11, 24), wobei die Dosierungen in beiden Studien unterschiedlich waren (Tab. 5).

Studien mit Clexane®

Samama et al. (39) führten drei offene konsekutive randomisierte Studien durch, um die optimale Dosierung von Clexane für die Allgemeinchirurgie zu ermitteln, und Nurmohamed et al. (36) überprüften die Dosis von einmal täglich 20 mg im Vergleich zu dreimal täglich 5000 IE Heparin (Tab. 6).

Studien mit Embolex® NM

In zwei Doppelblindstudien verglichen Sasahara et al. (40) und Welzel et al. (42) die antithrombotische Aktivität einer einmal täglichen Gabe der festen Kombination von 1500 aPTT-E-NMH plus 0,5 mg Dihydroergotamin (Embolex® NM) mit einer zweimal täglichen Gabe von 5000 IE Heparin plus 0,5 mg Dihydroergotamin (H-DHE). Eine ähnliche Studie wurde auch von Baumgartner et al. (3) durchgeführt, wobei diese Arbeitsgruppe einmal täglich Embolex NM mit zweimal täglich 2500 IE Heparin plus 0,5 mg DHE verglich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Studien mit Mono-Embolex® NM

Mono-Embolex NM wurde mit UFH von Adolf et al. (1) und Kopenhagen et al. (28, 29) in drei Doppelblindstudien bei allgemeinchirurgischen Patienten verglichen. Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse.

Thromboembolieprophylaxe in der elektiven Hüftchirurgie

Studien mit Fragmin®

Die Arbeitsgruppen von Barre et al. (2) und Eriksson et al. (13) verglichen verschiedene Dosierungsschemata von 5000 Anti-Xa E Fragmin pro Tag mit verschiedenen Dosierungen von UFH bei Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Dechavanne et al. (10) verglichen zwei verschiedene Dosierungsschemata von Fragmin mit UFH (Tab. 10).

Studien mit Fraxiparin®

Leyvraz und Bachmann (33) und die GHAT-Study-Group (18) verglichen bei Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz verschiedene Dosierungsschemata von Fraxiparin mit dreimal täglichen Gaben von UFH, welches an täglich gemessene aPTT-Werte adjustiert, bzw. pauschaliert gegeben wurde. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse dieser Studien.

Studien mit Clexane®

Planes et al. (38) prüften die antithrombotische Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von 40 mg Clexane im Vergleich zu dreimal täglich 5000 IE UFH bei Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz (Tab. 12). Die einzige Studie mit postoperativem Prophylaxebeginn wurde von Levine et al. (32) durchgeführt. Diese Arbeitsgruppe gab Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz zweimal täglich 30 mg Clexane und verglich diese Prophylaxe mit einer zweimal täglichen Gabe von 7500 IU UFH (Tab. 13).

Studien mit Embolex® NM und Mono-Embolex® NM

Freick und Haas (16) verglichen die einmal tägliche Gabe von Embolex NM mit zweimal täglicher Gabe von Heparin-DHE in der elektiven Hüftchirurgie und Weber et al. führten eine Vergleichsstudie von Embolex NM, Fragmin und UFH durch (41) (Tab. 14). Zum Einsatz von Mono-Embolex NM sind derzeit noch keine phlebographisch kontrollierten Vergleichsstudien publiziert.

Tab. 11 Wirksamkeitsvergleich von Fraxiparin und UFH, elektive Hüftchirurgie

Leyvraz und Bachmann (33) n=349		
Fraxiparin:	100 Anti-Xa E IC/kg 1× tägl. Tag 1–3, gefolgt von 150 Anti-Xa E IC/kg 1× tägl. Tag 4–10 Beginn 2 h präop.	
UFH:	4000 IE 10–18 h präop., gefolgt von aPTT-adjustierter Dosierung 3× tägl. Beginn 10–18 h präop.	
	Fraxiparin	UFH
TVT gesamt	12,6%	16,0%
TVT proximal	2,9%, p < 0,001	13,1%
LE nicht tödl. (n)	1	3
LE tödl. (n)	0	1
GHAT-Study-Group (18) n=341		
Fraxiparin:	10000 Anti-Xa E IC 1× tägl.	
UFH:	5000 IE 3× tägl.	
	Fraxiparin	UFH
TVT gesamt	29,7%	27,5%
TVT proximal	10,3%, p = 0,044	19,0%
LE	1,2%	3,6%

Tab. 12 Wirksamkeitsvergleich von Clexane und UFH, elektive Hüftchirurgie

Planes et al. (38) n=237		
Clexane:	40 mg 1× tägl. Beginn 12 h präop.	
UFH:	5000 IE 3× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Clexane	UFH
TVT gesamt	12,5%, p=0,03	25,0%
TVT proximal	7,5%, p=0,014	18,5%
LE (n)	2	3

Tab. 13 Wirksamkeitsvergleich von Clexane und UFH, elektive Hüftchirurgie

Levine et al. (32) n=521		
Clexane:	30 mg 2× tägl. Beginn 12–24 h postop.	
UFH:	7500 IE 2× tägl. Beginn 12–24 h postop.	
	Clexane	UFH
TVT gesamt	19,4%	23,2%
TVT proximal	5,4%	6,5%

Zusammenfassende Betrachtung der klinischen Studien

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die bisher in Vergleichsstudien individuell getesteten nieder-

molekularen Heparine bezüglich ihrer antithrombotischen Wirksamkeit bei einmaliger Applikation pro Tag einer mehrfach täglichen Gabe von UFH zumindest ebenbürtig, zum Teil sogar überlegen sind. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann somit eine Prophylaxe mit NMH für die Allgemein-

Tab. 14 Wirksamkeitsvergleich von Embolex NM und UFH, elektive Hüftchirurgie

Freick und Haas (16)		
n = 160		
Embolex NM:	1500 aPTT-E 1× tägl. Beginn 2 h präop.	
H-DHE:	5000 IE 2× tägl. Beginn 2 h präop.	
	Embolex NM	H-DHE
TVT	9,6%	25,0%
LE (n)	0	1

Weber et al. (41)			
n = 105			
Embolex NM:	1500 aPTT-E 1× tägl. Beginn 2 h präop.		
Fragmin:	2500 Anti-Xa E 1× tägl. Beginn 2 h präop.		
UFH:	5000 IE 3× tägl. Beginn 2 h präop.		
	Embolex NM	Fragmin	UFH
TVT	22,9%, p < 0,05	50%	30,6%
LE (n)	0	1	0

chirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie empfohlen werden (12, 14, 20). Die größte Reduktion des relativen thromboembolischen Risikos gelingt offenbar bei besonders gefährdeten Patienten, d. h. bei Patienten, die trotz LDH-Prophylaxe immer noch eine hohe Rate thromboembolischer Komplikationen aufweisen. Zu einer ähnlichen Aussage kommen weitere Arbeitsgruppen, die trotz der genannten Schwierigkeiten der Durchführung einer Metaanalyse den Versuch gemacht haben, die Ergebnisse der bisher verfügbaren Literatur in dieser Form zusammenzufassen (30, 31, 35).

Jede Heparinprophylaxe geht mit einer leicht erhöhten Blutungsneigung einher. Die Kriterien für eine vermehrte Blutungsbereitschaft sind aber weniger exakt erfaßbar als thromboembolische Ereignisse. In den hier vorgestellten Dosierungen führt NMH zu keinem größeren Blutungsrisiko als UFH. Allerdings sind die Blutungskomplikationen auch nicht, wie ursprünglich theoretisch vermutet, geringer.

Niedermolekulare Heparine werden aus zwei Gründen zur Thromboseprophylaxe in der Klinik eingesetzt. Ein Grund ist der praktisch wichtige Aspekt der nur einmal täglich notwendigen Gabe. Der zweite Grund ist die Erwartung, daß die niedermolekularen Heparine im Vergleich zu der

bisher als Standard angesehenen LDH-Prophylaxe eine mindestens gleiche oder sogar bessere antithrombotische Wirksamkeit bei unverändert niedrigem Blutungsrisiko haben.

Zur Validität dieser Erwartungen werden in dieser Übersichtsarbeit Aussagen gemacht, die jedoch aus den bereits ausgeführten Gründen nur für die betreffenden Präparate gelten und nicht verallgemeinert werden können, d. h., die Wirksamkeit und Verträglichkeit muß für jedes Präparat gesondert unter Beweis gestellt werden. Bei der Produktauswahl sollte man unbedingt die vom Hersteller empfohlenen Dosierungsrichtlinien befolgen. Dies wurde durch die Studie von Weber et al. (41) mit 2500 Anti-Xa E Fragmin beim elektiven Hüftgelenkersatz deutlich (vgl. Tab. 14).

Fallstricke bei der Beurteilung klinischer Studien

Die Thrombogenese wird durch viele Faktoren wie den Chirurgen, das Patientengut, die übrige peri- und postoperative Behandlung, Begleiterkrankungen usw. beeinflusst. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß die UFH-Kontrollgruppen der drei konsekutiven Studien von Samama et al. (39) und der beiden Studien

von Bergqvist et al. (4, 5) erhebliche Unterschiede in der Thrombosehäufigkeit aufweisen (siehe Tab. 2, 3 und 6). Auch in den NMH-Gruppen werden bei Verwendung desselben Präparates sehr große Schwankungen der Thromboseinzidenzen beobachtet.

Neben den oben erwähnten Einflußmöglichkeiten müssen auch die diagnostischen Nachweisverfahren einer Thrombose erwähnt werden. Sowohl der Radiofibrinogentest als auch die Phlebographie können bei verschiedenen Untersuchern zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Deshalb ist nur ein unter kontrollierten Studienbedingungen erzielt Ergebnis aussagekräftig.

Was ist neu?

Im Rahmen der Prävention thromboembolischer Komplikationen werden niedermolekulare Heparine zunehmend häufiger als unfractioniertes Heparin eingesetzt. Der Vorteil hierbei ist, daß diese Art der Prophylaxe nicht nur angenehmer in der Handhabung, sondern bei Patienten mit besonders hohem Thromboserisiko auch effizienter ist als mit herkömmlichem Heparin.

Hierbei ist allerdings zu beachten, daß niedermolekulare Heparine sich wesentlich stärker voneinander unterscheiden als verschiedene Heparin-Präparate und daß sie nicht unter einem gemeinsamen Generikum zusammengefaßt werden können. Neben den substanzspezifischen Unterschieden sind auch die unterschiedlichen Dosiseempfehlungen zu beachten, was vor allem bei einem Präparatewechsel eine Rolle spielen könnte. Durch die nur einmal täglich notwendige subkutane Injektion und die laborunabhängige Einsatzmöglichkeit hat diese Form der Prophylaxe auch Einzug in die ambulante Patientenversorgung gehalten.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit bietet die Prophylaxe von arteriellen thromboembolischen Komplikationen. Auch hier gibt es erste positive Hinweise aus der Literatur. Zum Beispiel konnte bei Patienten mit Kontraindikation gegen orale Antikoagu-

lanzen die Rate von arteriellen Embolien von 20% auf 8,6% unter einmal täglicher Gabe von NMH gesenkt werden (21). Weitere Studien zu diesem Thema sind notwendig.

Offene Fragen

Im Zusammenhang mit dem prophylaktischen Einsatz von LDH und NMH gibt es noch zahlreiche offene Fragen, welche im Rahmen der zukünftigen Forschung beachtet und wenn möglich beantwortet werden sollten.

● Zum Beispiel ist unklar, wie lange eine Prophylaxe durchgeführt werden soll. Für die primäre Prophylaxe nach Operationen wird ein Zeitraum von sieben bis zehn Tagen angegeben bzw. die vollständige Mobilisation gefordert. Diese Angaben sind unzureichend, da das individuelle Thromboserisiko nicht exakt erfaßt und nicht ausschließlich auf den Grad der Mobilisation reduziert werden kann.

● Es stellt sich auch die Frage nach einer Fortführung der Prophylaxe im Anschluß an eine stationäre Behandlung und hier wiederum, bei welchem Patienten und wie lange. Diese Frage bekommt im Zusammenhang mit der Zunahme von ambulant durchgeführten Operationen zunehmend klinische und forensische Bedeutung.

● Außerdem ist die Frage des optimalen Beginns einer Prophylaxe offen. Hierzu ist eine methodisch einwandfreie Studie erforderlich, in welcher der prä- und postoperative Beginn einer medikamentösen Prophylaxe verglichen wird. Der optimale Zeitpunkt der ersten präoperativen Injektion steht ebenfalls nicht fest. Offenbar scheint aber ein Beginn der Prophylaxe mit NMH bereits am Abend vor der Operation genauso wirksam zu sein wie zwei Stunden präoperativ. Diese Aussage kann durch eine eigene kontrollierte Doppelblindstudie untermauert werden, in welcher bei Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz zwei verschiedene Applikationsintervalle von NMH verglichen wurden. Unter Beginn der Prophylaxe mit 1500 aPTT-E Embolex-NM 12 h prä operationem wurden 11% Thrombosen nachgewiesen und bei Beginn

der Prophylaxe 2 h präoperativ traten 19% Thrombosen auf (19). Unter dem Gesichtspunkt der Nutzen-Risiko-Abwägung ist die Frage des präoperativen Prophylaxebeginns im Zusammenhang mit der Anwendung von rückenmarksnahen Anästhesieverfahren klinisch relevant.

● Es fehlen aussagekräftige Studien zur Dosisfindung bzw. Dosisanpassung. Die therapeutische Breite der zugelassenen NMH-Präparate ist nach dem derzeitigen Kenntnisstand als unterschiedlich einzustufen. In diesem Zusammenhang ist auch das Problem der Einschätzung des individuellen Thromboserisikos zu sehen und die daraus abgeleitete Wahl der Dosierung.

● Besonders interessant ist die Frage, ob durch NMH auch die Zahl tödlicher Lungenembolien herabgesetzt werden kann. Hierzu existieren bisher keine Vergleichsstudien mit UFH; die Ergebnisse einer derzeit laufenden Multizenterstudie werden nicht vor 1995 verfügbar sein.

● Die Frage der Kombination von rückenmarksnahen Anästhesieverfahren und NMH-Prophylaxe kann momentan noch nicht abschließend beantwortet werden. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand über Wirksamkeit und Verträglichkeit der zur primären Thromboembolieprophylaxe zugelassenen Dosierungen von LDH und NMH gelten beide Methoden als nicht kontraindiziert, wobei bekannt ist, daß Dosissteigerungen in beiden Fällen zu einem deutlichen Anstieg des Blutungsrisikos führen. Sowohl bei NMH als auch bei UFH wird die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes zwischen der Verabreichung der Thromboembolieprophylaxe und dem Zeitpunkt der Manipulation im Periduralraum bzw. mit der Spinalkanüle empfohlen. Dieses Intervall kann für NMH mit 1 bis 6 Stunden und für UFH mit 1 bis 3 Stunden nach subkutaner Verabreichung von prophylaktischen Dosierungen angegeben werden. Innerhalb dieses Intervalls sollten insbesondere weder rückenmarksnaher Leitungsanästhesien angelegt noch Epiduralkatheter entfernt werden (26). Daß die Frage der Kombination von medikamentöser Thromboembolieprophylaxe mit Spinal- oder

Periduralanästhesien nicht auf NMH begrenzt werden kann, geht auch aus den Angaben der Roten Liste 1993 hervor, wo Spinalanästhesie und Lumbalpunktion als Gegenanzeigen sowohl für Heparin als auch für niedermolekulare Heparine genannt sind.

● Für den Einsatz von NMH zur primären Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen in der konservativen Medizin gibt es noch keine publizierten Studien, jedoch kann aufgrund der in der operativen Medizin ermittelten Ergebnisse davon ausgegangen werden, daß Wirksamkeit und Verträglichkeit von NMH bei nichtchirurgischen Patienten ebenfalls gegeben sind. Die Daten aus kontrollierten Studien zur Anwendung bei internistischem Krankengut werden Anfang 1994 verfügbar sein.

● In einer multizentrischen Studie sollten LDH und NMH bei schwangeren Patientinnen mit hohem Thromboserisiko hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit (z. B. Einfluß auf die Osteoporose) verglichen werden. Bezüglich eines diaplazentaren Übertritts haben alle bisher untersuchten NMH-Präparate eine Unbedenklichkeit bewiesen, d. h., ein Übertritt von der Mutter zum Neugeborenen bzw. zum Fetus konnte durch funktionelle Tests ausgeschlossen werden.

LITERATUR

1. Adolf J, Kneel H, Roder JD, van de Fliedert E, Siewert RJ. Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin in der Abdominalchirurgie. Dtsch Med Wochenschr 1989; 114: 48-53.
2. Barre J, Pfister G, Potron G, Droulle C, Baudrillard JC, Barbier P, Kher A. Efficacité et tolérance comparée du Kabi 2165 et de l'héparine standard dans la prévention des thromboses profondes au cours des prothèses totales de hanche. J Mal Vasc 1987; 12: 90-5.
3. Baumgartner A, Jacot N, Moser G, Krähenbühl B. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by one daily injection of low molecular weight heparin and dihydroergotamine. Vasa 1989; 18: 152-6.
4. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, Hallböök T, Lindblad B, Risberg B, Törngren S, Wallin G. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. Br J Surg 1986; 73: 204-8.
5. Bergqvist D, Mätzsch T, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallböök T, Horn A, Lindhagen A, Ljungner H, Ljungström KG, Onarheim H, Risberg B, Törngren S, Ör-

- tenwall P. Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75: 888-91.
6. Caen JP. A randomized double-blind study between a low molecular weight heparin (Kabi 2165) and standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery - A French multicentre trial. *Thromb Haemost* 1988; 59: 216-20.
7. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients - Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227-40.
8. Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery - Combined results of randomized clinical trials. *Lancet* 1986; II: 143-5.
9. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Petro R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-72.
10. Dechavanne M, Ville D, Berruyer M, Trepo F, Dalery F, Clermont N, Lerat JL, Moyon B, Fischer LP, Kher A, Barbier P. Randomized trial of low-molecular-weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted-dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis* 1989; 1: 5-12.
11. Encke A, Breddin HK. Comparison of a low molecular weight heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 1058-63.
12. Encke A, Breddin HK, Haas S. Gegenwärtiger Stand der Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie. *Akt Chir* 1992; 27: 109-16.
13. Eriksson BI, Kälebo P, Anthmyr BA, Wadenwik H, Tengborn L, Risberg B. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1991; 73A: 484-93.
14. European Consensus Statement: Prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 1992; 11: 151-9.
15. Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Racanelli A, Coyne E. Chemical and biological heterogeneity in low molecular weight heparins: Implications for clinical use and standardization. *Semin Thromb Hemost* 1989; 15 (4): 440-63.
16. Freick H, Haas S. Prevention of deep vein thrombosis by low molecular weight heparin and dihydroergotamine in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res* 1991; 63: 133-43.
17. Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, Heitz A, Eber M, Grunbaum L, Wiesel ML, Kher A, Barbier P, Cazenave HP. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 561-7.
18. The German Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111: 110-20.
19. Haas S, Fritsche HM, Stemberger A, Otto J, Lechner F, Blümel G. Antithrombotic efficacy of Embolex NM in total hip replacement under various schedules of administration. *Haemostasis* 1988; 18 (Abstr): 20.
20. Haas S, Haas P. Thromboembolieprophylaxe in der Unfallchirurgie und Orthopädie. *Chirurg* 1992; 63: 271-5.
21. Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, Dempfle CE, Stehle G, Kübler W, Schlierf G. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 116-21.
22. Harenberg J, Siegle M, Dempfle CE, Stehle G, Heene DL. Protamine neutralization of the release of tissue factor pathway inhibitor activity by heparins. *Thromb Haemost* 1993; 70: 942-5.
23. Hartl P, Brücke P, Dienstl E, Vinazzer H. Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: Comparison between standard heparin and Fragmin. *Thromb Res* 1990; 57: 577-84.
24. Kakkar VV, Murray WJG. Efficacy and safety of low-molecular weight-heparin (CY 216) in preventing postoperative venous thromboembolism: A cooperative study. *Br J Surg* 1985; 71: 786-91.
25. Kim YS, Linhardt RL. Structural features of heparin and their effect on heparin cofactor II mediated inhibition of thrombosis. *Thromb Res* 1989; 53: 55-9.
26. Klein G. Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen aus der Sicht des Anästhesisten. In: *Thrombosen und Embolien - Arzthaftung*. Hufeldt KJ, Raschke R (Hrsg). Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1993; 101-4.
27. Koller M, Schoch U, Buchmann B, Largiadèr F, von Felten A, Frick PG. Low molecular weight heparin (Kabi 2165) as thromboprophylaxis in elective visceral surgery. A randomized, double-blind study versus unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 1986; 56: 243-6.
28. Koppenhagen K, Matthes M, Häring R, Tröster E, Wolf H, Welzel D. Thromboembolieprophylaxe in der Abdominalchirurgie. Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von niedermolekularem Heparin und unfractioniertem Heparin. *Munch Med Wochenschr* 1990; 132: 677-80.
29. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, Tröster E, Roder JD, Haas S, Fritsche HM, Wolf H. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1992; 67: 627-30.
30. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Schött P, Olsen AD, Sørensen JV, Rahr H, Jensen HP. Clinical trials with low molecular weight heparins in the prevention of postoperative thromboembolic complications: A meta analysis. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17: 284-90.
31. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama M, Boissel JP. Low molecular weight heparin in the prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J* 1992; 305: 913-20.
32. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers P, Jay RM, Neemeh J. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; 114: 545-51.
33. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek H, Büller HR, Postel M, Samama M, Vandenbroek MD. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br Med J* 1991; 303: 543-8.
34. Lindahl AK, Abildgaard U, Staalesen R. The anticoagulant effect in heparinized blood and plasma resulting from interactions with extrinsic pathway inhibitor. *Thromb Res* 1991; 64: 155-68.
35. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, Briet E. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1991; 340: 152-6.
36. Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, Iriarte JA, Vogel G, van Rij AM, Prentice C, ten Cate JW. Comparative trial of a low molecular weight heparin (Enoxaparin) for the prophylaxis of deep vein thrombosis in general surgery. *Thromb Haemost* 1993; 69: 384 (Abstr).
37. Onarheim H, Lund T, Heimdal A, Arnesjo B. A low molecular weight heparin (Kabi 2165) for prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 593-6.
38. Planes A, Vochelle N, Mazas F, Mansat C, Zucman J, Landais A, Pascariello JC, Weill D, Butel J. Prevention of postoperative venous thrombosis: A randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; 60: 407-10.
39. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali A, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75: 128-31.
40. Sasahara AA, Koppenhagen K, Häring R, Welzel D, Wolf H. Low molecular weight heparin plus dihydroergotamine for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73: 697-700.
41. Weber U, Koppenhagen K, Mälzer L, Matthes M. Unterschiedliche Wirksamkeit von zwei Präparaten mit niedermolekularen Heparinen bei Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz. *Langenbecks Arch Chir* 1991; 376: 147-51.
42. Welzel D, Stringer MD, Hedges AR, Parker CJ, Kakkar VV, Ward VP, Sanderson RM, Cooper D, Kakkar S. Fixed combinations of low molecular weight or unfractionated heparin plus dihydroergotamine in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1989; 62 (Abstr): 523.

Korrespondenzadresse:

Frau Prof. Dr. S. Haas
Institut für Experimentelle Chirurgie
TU München
Ismaninger Straße 22
D-81675 München