

# Neue und alte Antikoagulanzen im Blickpunkt

## Wirkungsmechanismen und perioperative Anwendung

### Orale Antikoagulanzen vom Typ der Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar, Falithrom, Coumadin)

Kumarine vermindern die Aktivitäten der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der körpereigenen Antikoagulatoren Protein C, Protein S und Protein Z.

Zur perioperativen Thromboseprophylaxe sollten sie wegen des höheren Thrombembolierisikos im Vergleich zum jetzigen goldenen Standard, den niedermolekularen Heparinen (NMH), nicht mehr verwendet werden. Problematisch scheint

hier v. a. das „Fenster“ zu sein, bis eine stabile Antikoagulation erreicht ist (etwa 3 Tage) [6]. In der deutschen Leitlinie zur Thromboseprophylaxe [9] haben die Kumarine daher allenfalls einen Stellenwert im Höchststrisikobereich.

Im Bereich der Traumabehandlung stellt zudem die Notwendigkeit einer schnellen Antagonisierung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten ein häufiges Problem dar, auch die Rate der Wundhämatome ist in einigen Studien, wenn auch nicht signifikant, erhöht [6].

Die Wirksamkeit der Vitamin-K-Antagonisten in der Thromboseprophylaxe ist

allerdings der Plazebowirkung bzw. der Anwendung pneumatischer Kompression deutlich überlegen.

### Antagonisierung von Kumarinen

Hierzu stehen Vitamin-K- oder Prothrombinkomplexpräparate (PPSB) zur Verfügung (s. hierzu die entsprechenden aktuellen Leitlinien) [12].

Die hochdosierte Gabe von Vitamin K per os oder i. v. bringt den INR-Wert innerhalb von etwa 8–12 h in den gewünschten Bereich. Eine sofortige Antagonisierung von Kumarinen ist allerdings nur

Tabelle 1

#### Wahl der NMH-Dosis zur perioperativen Antikoagulation

| INR     | (Quick)         | UFH-Analogon   | Häufige Indikationen  | NMH-Dosierregime                          | z. B Nadroparin (Fraxiparin)  |
|---------|-----------------|--|---|---|---|
| 3,0–4,5 | (meist: 15–25%) | PTT 1,5- bis 2,0 Faches der oberen Norm (etwa 60–80 s) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akutbehandlung VTE (Tag 1–10)</li> <li>• Mitralklappenersatz</li> <li>• Aortenklappenersatz±Vorhofflimmern±schlechte Funktion des linken Ventrikels (Ejektionsfraktion &lt;30%)</li> <li>• Doppelklappenersatz</li> </ul>  | Volle Therapiedosis (etwa 200 aXa/kg/Tag) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeweils 2-mal täglich s. c.</li> <li>• &lt;50 kg: 0,4 ml</li> <li>• 50–70 kg: 0,6 ml</li> <li>• &gt;70 kg: 0,8 ml</li> </ul> |
| 2,0–3,0 | (meist: 25–35%) | PTT gering über der oberen Norm (etwa 40–50 s)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekundärprophylaxe VTE (ab Tag 11)</li> <li>• Vorhofflimmern</li> <li>• Schlechte Funktion des linken Ventrikels (Ejektionsfraktion &lt;30%)</li> <li>• Aortenklappenersatz<sup>a</sup></li> <li>• +Sinusrhythmus</li> <li>• +Gute Funktion des linken Ventrikels</li> </ul> | Halbe Therapiedosis (etwa 100 aXa/kg/Tag) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeweils 1-mal täglich s. c.</li> <li>• &lt;50 kg: 0,4 ml</li> <li>• 50–70 kg: 0,6 ml</li> <li>• &gt;70 kg: 0,8 ml</li> </ul> |

<sup>a</sup>Bei dieser Indikation muss die Dosis von etwa 100 aXa/kg/Tag auf 2 Einzeldosen verteilt werden

aXa Anti-Faktor-Xa-Einheiten, kg kg Körpergewicht, VTE venöse Thrombembolie (Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie),

mit PPSB möglich, etwa 20–40 IE/kg KG i. v. Manche PPSB-Konzentrate enthalten Heparin, dies ist bei Patienten mit akuter oder zurückliegender heparininduzierter Thrombozytopenie Typ 2 (HIT 2) zu beachten. PPSB-Konzentrate sind außerdem stark thrombogen, dies muss ebenfalls unbedingt berücksichtigt werden und erfordert eine rechtzeitige und optimal dosierte alternative Thromboseprophylaxe, z. B. mit Heparin.

**Perioperatives Management bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten**

Hierzu sollten weitestgehend nur noch niedermolekulare Heparine subkutan verwendet werden.

Der Vitamin-K-Antagonist wird bei geplanten Eingriffen etwa 7 Tage vor der Operation abgesetzt, bei Patienten über 80 Jahren auch durchaus bis zu 10 Ta-

ge vorher. Ab diesem Zeitpunkt wird der INR-Wert täglich gemessen. Sobald er außerhalb des therapeutischen Bereichs liegt (je nach Indikation, bei den meisten Patienten  $INR < 2,0$ ), wird mit der Applikation des niedermolekularen Heparins laut der in **▣ Tabelle 1** angegebenen Dosierung begonnen.

Am Operationstag selbst erfolgt die Gabe des Heparins frühestens 4–6 h postoperativ, die Dosis richtet sich nach dem Blutungsrisiko der Operation (**▣ Tabelle 2**).

Die erneute Einstellung mit dem Kumin kann bereits ab Tag 1–3 nach der Operation erfolgen, Heparin wird gleichzeitig weiter überlappend subkutan appliziert (ähnlich wie auch von der i. v. Vollheparinisierung mit unfraktionierten Heparinen bekannt). Sobald der therapeutische INR-Bereich erreicht wird, kann das Heparin wieder abgesetzt werden (**▣ Tabelle 3**).

Die Wahl der NMH-Dosis richtet sich nach der Indikation für die orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (**▣ Tabelle 1**).

**Hemmstoffe gegen Faktor Xa**

Hier sind unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine, Fondaparinux (Arixtra) und Dalteparin-Na (Orga-

**Tabelle 2**

**Blutungsrisiko bei operativen Eingriffen**

| Blutungsrisikokategorie | Operativer Eingriff bzw. invasive Maßnahme   |
|-------------------------|--|
| Hohes Risiko            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurochirurgischer Eingriff</li> <li>• Prostataktomie</li> <li>• Harnblasentumorresektion</li> <li>• Koronare Bypassoperation</li> <li>• Zervikale Ringbiopsie</li> <li>• Renale Biopsie</li> <li>• Darmpolypektomie</li> <li>• Thyreodektomie</li> </ul> |
| Mittleres Risiko        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraabdominelle, intrathorakale oder orthopädische Eingriffe</li> <li>• Multiple Zahnextraktionen</li> </ul>   |
| Niedriges Risiko        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kataraktoperationen</li> <li>• Die meisten Hautoperationen</li> <li>• Laparoskopische Choleszystektomie oder Hernienoperation</li> <li>• Einzelne Zahnextraktionen</li> </ul>   |

**Tabelle 3**

**Periinterventionelle Antikoagulation bei geplanten Eingriffen**

|  |  |  |
|--|--|--|
| Präinterventionell   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumin etwa 1 Woche vor der Operation absetzen</li> <li>• Bei <math>INR &lt; 2,0–2,5</math> Beginn der Gabe von NMH s. c. in halber bzw. voller therapeutischer Dosis je nach Präparat und Indikation, s. Tabelle 2</li> <li>• Letzte Applikation am Abend vor der Intervention</li> </ul>                             |  |
| Am Interventionstag (Intervention möglichst am frühen Morgen)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Intervention mit geringem Blutungsrisiko</li> <li>• Bei Intervention mit mäßig bis hochgradigem Blutungsrisiko und <math>INR</math> beim Eingriff <math>&lt; 1,5</math></li> <li>• Bei Intervention mit mäßig bis hochgradigem Blutungsrisiko und <math>INR</math> beim Eingriff <math>\geq 1,5</math></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-mal 5000–6000 IE Anti-Xa am Abend<sup>a</sup></li> <li>• 2-mal 2500–3000 IE Anti-Xa, erste Applikation frühestens 4–6 h nach Intervention</li> <li>• 1-mal 2500–3000 IE Anti-Xa am Abend<sup>b</sup></li> </ul> |
| Festlegung des frühestmöglichen Zeitpunkts der postinterventionellen LMW-Heparin-Gabe in Abhängigkeit vom aktuellen Blutungs- und Thromboserisiko nach Rücksprache mit dem Arzt, der den Eingriff durchgeführt hat   |  |  |
| Ab 1. postinterventionellen Tag  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Halbe bzw. volle therapeutische Dosis NMH je nach Präparat und Indikation, s. Tabelle 2</li> <li>• Bei hohem Blutungsrisiko ggf. reduzierte Tagesdosis</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2- bis 3-mal 2500–3000 IE Anti-Xa</li> </ul>  |
| Frühestmögliche Vitamin-K-Antagonist-Einleitung nach Rücksprache mit dem Arzt, der die Intervention durchgeführt hat. Den Vitamin-K-Antagonisten unter Fortführung der LMW-Heparin-Gabe überlappend einleiten (3-3-2 Marcumar/Falithrom bzw. Coumadin 1-1-1) |  |  |
| Absetzen des LMW-Heparins sobald $INR \geq 2,0–2,5$ (bei Herzklappenpatienten ggf. bei höherem INR)  |  |  |
| Optimierung der INR-Einstellung  |  |  |
| <sup>a</sup> Falls Eingriff nach 12.00 Uhr erfolgt: 1-mal 2500–3000 IE Anti-Xa am Abend  |  |  |
| <sup>b</sup> Falls Eingriff nach 12.00 Uhr erfolgt: kein LMW-Heparin   |  |  |

ran) zu nennen. Ihnen allen gemeinsam ist eine mehr oder weniger starke Hemmwirkung auf den aktivierten Faktor X.

Die exogene und endogene Blutgerinnung laufen in diesem zusammen, wo die Endphase der Fibrinbildung beginnt und zudem eine Amplifikation der Gerinnung stattfindet: Die Aktivierung von 1 Molekül Faktor X zu Xa führt zu einer Bildung von 50 Molekülen Thrombin.

Die unfraktionierten Heparine weisen zusätzlich zur Faktor-Xa-Hemmung noch eine relativ starke Thrombinhemmung auf. Diese ist bei den niedermolekularen Heparinen und Dalteparin-Na nur noch in sehr geringem Maß vorhanden, und Fondaparinux ist ein selektiver Xa-Inhibitor ohne Thrombinhemmung (■ **Abb. 1**). Die wesentlichen Charakteristika der verschiedenen Substanzen zeigt ■ **Tabelle 4**.

Der hauptsächliche Ausscheidungsweg all dieser Hemmstoffe ist die Niere.

Die Kumulation von UFH ist aufgrund seiner relativ niedrigen Halbwertszeit am geringsten.

### Unfraktionierte Heparine

Die Verwendung der UFH hat ihren Stellenwert nur noch bei niereninsuffizienten Patienten und bei gefäßrekanalisierenden Maßnahmen [7]. Ansonsten sollte sie aus folgenden Gründen weitestgehend zugunsten von NMH bzw. Fondaparinux verlassen werden:

- mindestens gleich gute Wirksamkeit der NMH im Vergleich zu UFH, einige Studien zeigen sogar eine Überlegenheit [11]
- optimale Bioverfügbarkeit auch bei subkutaner Anwendung
- minimalste HIT-2-Gefahr, für Fondaparinux bisher kein Fall beschrieben [1]
- längere Halbwertszeit mit einfacherer 1-mal täglicher Anwendung
- fehlendes Monitoring
- geringe Blutungstendenz bei vorschriftsmäßiger Anwendung

### Niedermolekulare Heparine

Hinsichtlich ihrer Anwendung in der Thromboseprophylaxe sei auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen [9]. Diesen

Trauma Berufskrankh 2006 · 8[Suppl 2]: S161–S165  
DOI 10.1007/s10039-005-1020-z  
© Springer Medizin Verlag 2005

H. Rott

## Neue und alte Antikoagulanzen im Blickpunkt. Wirkungsmechanismen und perioperative Anwendung

### Zusammenfassung

Gerade im Bereich der Traumabehandlung bzw. Traumachirurgie nimmt die Beachtung der adäquaten risikoadaptierten Thromboseprophylaxe einen immer wichtigeren Stellenwert ein, leider auch aus forensischen Gründen. In den letzten beiden Jahren sind interessante neue Substanzen zur perioperativen Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Hüft- und Kniegelenkersatz in Deutschland zugelassen worden. Schwerpunktmäßig werden insbesondere diese neuen Antikoagulanzen (Fondaparinux, Ximelagatran) vorgestellt und mit den bereits etablierten (Heparinoide, Vitamin-K-Antagonisten) verglichen. Zusätzlich wird Stellung genommen zur perioperativen Antikoagulation bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten.

### Schlüsselwörter

Traumabehandlung · Adäquate risikoadaptierte Thromboseprophylaxe · Hüftgelenkersatz · Kniegelenkersatz · Antikoagulanzen

## An overview of new and old anti-coagulants. Effective mechanisms and perioperative uses

### Abstract

In the surgery and therapy of trauma patients, the decision for optimal thromboprophylaxis is often very difficult, although important. In the last 2 years, new anti-thrombotic agents have been developed and are now used in Germany for thromboprophylaxis in patients with hip or knee replacement surgery. This article reviews old (heparinoids and vitamin K-antagonists) and new (fondaparinux and ximelagatran) anti-

coagulants in perioperative settings of trauma surgery and discusses alternative anticoagulation in patients on therapy with vitamin K-antagonists.

### Keywords

Trauma treatment · Adequate, risk adapted thromboprophylaxis · Anticoagulants · Vitamin K antagonist therapy

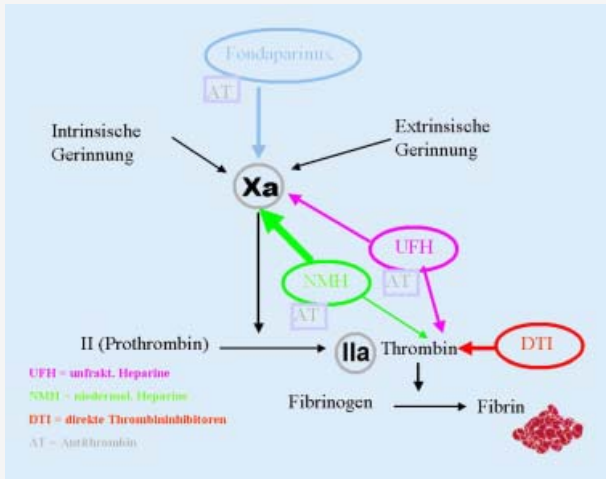


Abb. 1 ▲ Wirkorte der Hemmstoffe gegen Faktor Xa

Individuelle Risikofaktoren

|  |             |                               |
|--|-------------|-------------------------------|
| Hüft-, Kniegelenkersatz, ausgedehnte Malignom-OP                                     | hoch (3)    | Hohes Risiko                  |
| Allgemeinchirurgie >30 min, Fraktur distale Extremität, Liegegips, Knie-Arthroskopie | mittel (2)  |                               |
| Allgemeinchirurgie <30 min, Bandläsion dist. Extremität, Gehgips                     | niedrig (1) | Mittleres und niederes Risiko |

|                     |     |                        |     |
|---------------------|-----|------------------------|-----|
| • Thrombophilie     | 1,5 | • Malignom             | 1,0 |
| • Thromboseanamnese | 1,5 | • Adipositas           | 0,5 |
| • Alter >70 Jahre   | 1,5 | • ausgedehnte Varikose | 0,5 |
| • Alter >60 Jahre   | 1,0 | • Östrogene            | 0,5 |

Abb.2 ▲ Berücksichtigung der individuellen und dispositionellen Risiken zur Wahl der Thromboseprophylaxe

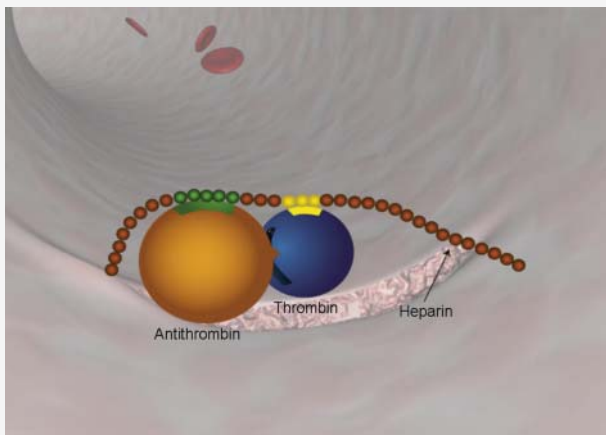


Abb.3 ▲ Indirekte Thrombinhemmung der UFH, Vermittlung der Gerinnungshemmung durch Antithrombin notwendig

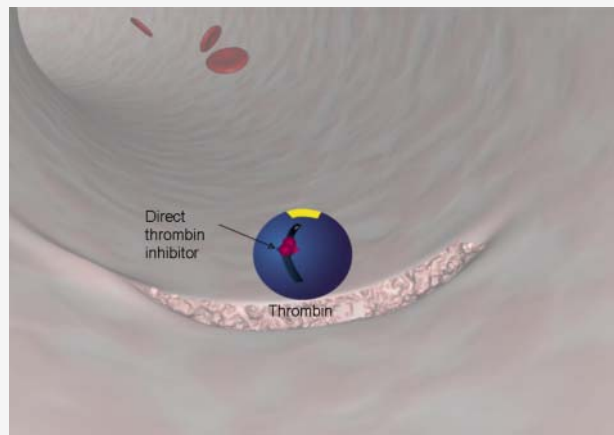


Abb.4 ▲ Direkte Thrombinhemmung, z. B. (Xi)melagatran, keine Vermittlung der Gerinnungshemmung durch Antithrombin notwendig

zugrunde liegt eine Einteilung der Patienten in 4 Gruppen nach ihrem expositionellen Risiko.

Es muss jedoch auf jeden Fall auch das dispositionelle Risiko beachtet werden, welches der Patient quasi bereits von außen mitbringt. Ein möglicher Lösungsansatz zur Einschätzung des individuellen Risikos ist das Schema von Prof. Haas (■ Abb. 2).

Die Wirksamkeit einer Thromboseprophylaxe ist nicht nur von der Art des verwendeten Präparats und der Dosierung, sondern auch von der Dauer der Prophylaxe abhängig. So konnte bei Patienten mit Zustand nach Hüftgelenkersatz eine langfristige Gerinnungsaktivierung (Erhöhung der D-Dimere, Prothrombinfragment 1.2, Thrombin-Antithrombin-Komplex u. a.) von bis zu 5 Wochen Dauer gezeigt werden [2]. Die Frage nach der optimalen Dauer

der Thromboseprophylaxe bei einzelnen Patientengruppen [3, 11] ist aber bislang keineswegs hinreichend geklärt und bedarf dringend randomisierter Studien und der Festlegung von konkreteren Leitlinien!

Fondaparinux

Dieses Pentasaccharid ist aktuell für die postoperative Thromboseprophylaxe bei Patienten nach Hüft- und Knie-TEP zugelassen und soll im Gegensatz zu NMH *nur postoperativ* (6±2 h postoperativ) angewendet werden. Es führte in umfangreichen Studien zu einer *relativen* Risikosenkung von Thrombembolien um etwa 50% im Vergleich zu Enoxaparin (Clexane), 40 mg 1-mal täglich subkutan [11]. Eine Erweiterung der Indikation für diese Substanz für die Therapie der akuten Thrombose und Lungenembolie in einer Dosierung von

75 mg subkutan 1-mal täglich erfolgte kürzlich.

Dalteparin-Na (Orgaran)

Es ist nur für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie Typ 2 zugelassen. Die Anwendung ist s. c. und i. v. möglich und sollte nach Herstellerangaben erfolgen. Zu beachten ist eine geringe Rate von Kreuzreaktionen bei Patienten mit HIT 2, die selten eine Umstellung auf ein Hirudinanalogon (z. B. Refludan, s. unten) notwendig machen kann.

Selektive Thrombininhibitoren

In dieser Gruppe stehen aktuell 3 Medikamente zur Verfügung:

Tabelle 4

| Vergleich der Anti-Xa-Hemmstoffe          |  |  |                     |
|---|--|--|---------------------|
|   | UFH  | NMH und Dalteparin-Na                              | Fondaparinux        |
| Herstellung                               | Tierischer Ausgangsstoff, meist Schweinedarmmukosa | Tierischer Ausgangsstoff, meist Schweinedarmmukosa | Synthetisch         |
| Substanz                                  | Gemisch  | Gemisch  | Definierte Substanz |
| Molekulargewicht                          | 2–20.000   | 4–6000   | 1728                |
| Halbwertszeit [h]                         | 1  | 2–3  | 20                  |
| Bioverfügbarkeit [%]                      | 20–25  | 95–98  | 100                 |
| Ausscheidungsweg                          | Leber, RES, Niere                                  | Niere  | Niere               |
| Ila:Xa-Hemmverhältnis                     | 1:1  | 4:1  | 700:1               |
| HIT-2-Inzidenz [%]                        | 2–3  | <0,1   | 0                   |
| Kreuzreaktivität mit HIT-2-Antikörper [%] | 100  | 76% für NMH, 2% für Dalteparin-Na                  | 0                   |

- Exanta [(Xi)melagatran] zur Thromboseprophylaxe bei elektiver Hüft- und Knie-TEP bis zu einer Dauer von 11 Tagen [5], ggf. erweiterte Zulassung geplant für Ereignisprophylaxe bei Vorhofflimmern  
Ximelagatran wird in der oralen Anwendung zum eigentlichen Wirkstoff Melagatran biotransformiert.
- Refludan (Lepirudin) zur i. v. Anwendung bei akuter HIT 2
- Revasc (Desirudin) zur s. c. Anwendung zur Thromboseprophylaxe bei Zustand nach HIT 2

Anders als die Gruppe der Anti-Xa-Hemmstoffe benötigen die direkten Thrombininhibitoren keinen Kofaktor zur Gerinnungshemmung, eine Vermittlung der Wirkung über Antithrombin ist somit nicht notwendig (Abb. 3, 4). Eine weitere Besonderheit ist die Hemmung von auch bereits an Fibrin gebundenem Thrombin, die bei einigen Substanzen dieser Gruppe zu einem erhöhten Blutungsrisiko im Vergleich zu den Anti-Xa-Hemmstoffen führen kann.

Der Hauptausscheidungsweg aller Thrombininhibitoren ist die Niere, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist also mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen. Daher ist bei der i. v. Anwendung von Refludan bei akuter HIT unbedingt auf ein engmaschiges Monitoring zu achten.

Exanta kann sowohl oral (Ximelagatran, 2-mal täglich 24 mg) als auch s. c. (Melagatran, 3 mg, 2-mal täglich, beginnend 4–8 h postoperativ) appliziert werden, auch hier ist also ähnlich wie beim Arixtra *ausschließlich eine postoperative Anwendung vorgesehen*.

Etwa 6% der Patienten weisen unter Medikation mit Exanta einen deutlichen Transaminasenanstieg unter Behandlung auf, sodass die Leberwerte während der Therapie auf jeden Fall kontrolliert werden sollten. Ursache und Bedeutung dieser Nebenwirkung sind unklar [10].

### Fazit für die Praxis

**Neue Substanzen zur Thromboseprophylaxe nach Knie- und Hüft-TEP sind zugelassen worden und bereichern hierdurch das Spektrum der Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe bei diesen Patienten:**

**Fondaparinux bietet den Vorteil einer besseren Wirksamkeit im Vergleich zum jetzigen goldenen Standard NMH in Hochrisikodosis bei Fehlen der Gefahr einer Entwicklung einer HIT 2.**

**(Xi)Melagatran bietet den Vorteil der sowohl oralen als auch subkutanen Anwendung und hat eine ähnliche Wirksamkeit im Vergleich zum goldenen Standard NMH in Hochrisikodosis. Während der Anwendung sollten die Transaminasen kontrolliert werden.**

### Korrespondierender Autor

Dr. H. Rott

Gerinnungsambulanz, Gemeinschaftspraxis für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Königstraße 53, 47051 Duisburg  
E-Mail: rott@trobisch.de

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

### Literatur

- Ahmad S, Jeske WP, Walenga JM et al. (1999) Synthetic pentasaccharides do not cause platelet activation by antiheparin-platelet factor 4 antibodies. *Clin Appl Thromb Hemost* 5: 259–266
- Dahl OE, Asplund T, Arnesen H et al. (1995) Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 4: 299–306
- Dahl OE, Andreassen G, Aspeon T et al. (1997) Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery – results of a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin®). *Thromb Haemost* 77: 26–31
- Eriksson BI, Kalleo P, Anthymyr BA et al. (1991) Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 73-A: 484–493
- Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT et al. (2003) Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost* 89: 288–296
- Mismetti P, Laporte S, Zufferey P et al. (2004) Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2: 1055–1057
- NN (2005) Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie. *Phlebologie* 34: 41–58
- Omrán H, Hammerstingl C, Lüderitz B (2001) Niedermolekulares Heparin oder unfractioniertes Heparin bei der Umstellung von dauerhaft oral antikoagulierten Patienten vor interventionellen Eingriffen. *Med Welt* 52: 259–263
- Patsch H, Blättler W (1996) Leitlinien zur Thromboembolie-Prophylaxe. *Phlebologie* 25: 261, <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/037-003.htm>
- Schulman S, Wahlander K, Lundström T et al. (2003) Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 349: 1713–1721
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI et al. (2002) Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery (Pentathlon 2000 study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 359: 1721–1726
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2003) Leitlinien zur Therapie mit Blutprodukten und Plasmaderivaten, 3. Aufl. Deutscher Ärzte Verlag, Köln