

Die Erfolgsgeschichte von niedermolekularem Heparin

S. Haas¹, P. Bramlage²

¹ Ehemals Technische Universität München

² Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin, Mahlow



Sylvia Haas

Zusammenfassung

Die Bedeutung der niedermolekularen Heparine (NMH) ist trotz der Entwicklung zahlreicher neuer Substanzklassen zur oralen Antikoagulation unverändert hoch. Certoparin, als erster Vertreter dieser Substanzklasse in Deutschland, hat sich in einer fixen Dosierung von einmal täglich 3000 I.E. aXa subkutan seit fast 30 Jahren zur Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen sowohl bei Patienten nach verschiedenartigen chirurgischen Eingriffen als auch bei nicht-chirurgischen Patienten bewährt. In den zugrunde liegenden Studien war Certoparin hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit einer mehrfach täglichen Gabe von unfractioniertem Heparin (UFH) mindestens ebenbürtig. Ähnlich gute Erfahrungen wurden mit Certoparin s.c. in einer fixen Dosierung von 8000 I.E. aXa zweimal täglich bei der Behandlung von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) gemacht, die ebenfalls mindestens so effektiv war wie die aPTT-kontrollierte, intravenöse Gabe von UFH.

Schlüsselwörter: Thromboserapie, Thromboembolieprophylaxe, niedermolekulares Heparin, Certoparin

Summary

Despite development of several novel oral anticoagulants, low molecular weight heparins (LMWH) still are vitally important. Certoparin has been the first representative of this class of anticoagulants in Germany and a fixed dose of once daily 3000 I.E. aXa s.c. has proven of value for almost 30 years for prevention of venous thromboembolism in various types of surgical and also non-surgical patients. In clinical trials, Certoparin has shown to be equally effective as unfractionated heparin (UFH) given three times per day. Similar results of efficacy and safety have been obtained with a fixed dose regimen of 8000 I.E. aXa given twice per day in patients treated for deep vein thrombosis (DVT) which was compared to aPTT controlled, intravenous administration of UFH.

Keywords: treatment of venous thrombosis, prevention of thromboembolism, low molecular heparin, Certoparin

Résumé

L'importance des héparines de bas poids moléculaire demeure immuablement élevée en dépit du développement de nombreuses nouvelles classes de substances destinées à l'anticoagulation orale. La Certoparine, en tant que premier représentant de cette classe de substances en Allemagne a, à la dose fixe de 3000 I.E. aXa une fois par jour par voie sous-cutanée, prouvé son efficacité depuis près de trente ans pour la prévention de complications thrombo-emboliques aussi bien chez les patients ayant subi diverses interventions chirurgicales que chez les patients non chirurgicaux. Dans les études, la Certoparine s'est révélée au moins équivalente en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité à la prescription pluriquotidienne d' héparine non fractionnée (UFH). Une expérience également aussi favorable fut réalisée avec la Certoparine sous-cutanée à la dose fixe de 8000 I.E. aXa 2 fois par jour dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVT) qui fut au moins aussi efficace que la prescription intra-veineuse d'UFH sous contrôle de l'aPTT.

Mots clés: traitement de thrombose veineuse, prévention de thrombo-embolie, héparine de bas poids moléculaire, Certoparine

▲ Einleitung

Die Erfolgsgeschichte antithrombotischer Substanzen beginnt bereits um 1930 mit dem ersten klinischen Einsatz von unfractioniertem Heparin (UFH) und wurde gefolgt von der Einführung oraler Antikoagulanzen vom Typ der Vitamin-K-Antagonisten (VKA) im Jahr 1941 (1). UFH ist gekennzeichnet durch gute Wirksam-

keit, hat aber eine relativ kurze Halbwertszeit mit der Notwendigkeit einer mehrmals täglichen Gabe und individuell stark schwankende Effekte, die bei intravenöser Anwendung regelmäßige Laborkontrollen und Anpassungen der Dosis erforderlich machen. VKA sind ebenfalls sehr wirksam, sind aber durch die Notwendigkeit individueller Dosierungen anhand regelmäßiger Labor-

wertkontrollen und ihre lange funktionelle Halbwertszeit charakterisiert.

Erst 1980 wurde UFH mit der Erforschung von niedermolekularen Heparinen (NMH) weiterentwickelt, die 1985 zunächst für die Prophylaxe der venösen Thromboembolie und später auch für die Therapie manifester venöser Thromboembolien (VTE) zugelassen wurden. Während es in den letzten zehn Jahren zu einer stürmischen Weiterentwicklung von neuen oralen Antikoagulanzen wie direkten Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran) und direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) gekommen ist, haben die NMH bis heute in ihrer

Während es in der Prophylaxe grundsätzlich unabhängig vom Körpergewicht verwendet wird, muss die Dosis im Rahmen der Antikoagulation bei extrakorporalem Kreislauf für die Patienten individuell angepasst werden.

Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz

Wesentliche Grundlage für die Zulassung zur Prophylaxe von VTE in der Chirurgie sind Studien zum Einsatz von 3000 oder 5000 I.E. anti-Xa bei chirurgischen Patienten nach vollständigem Hüftgelenkersatz. In einer Studie von *Adolf et al.* (2) wurden 341 Patienten mit Hüftchirurgie den beiden Dosierungen randomisiert zugeordnet

und im Hinblick auf das Auftreten einer tiefen Venenthrombose verglichen. Beide Dosierungen waren bezüglich der Thromboseraten (9,9% unter 3000 I.E. anti-Xa und 9,5% unter 5000 I.E. anti-Xa) vergleichbar. Blutungen waren in beiden Gruppen in etwa gleich häufig. Diese Ergebnisse wurden später in einer weiteren Studie an 500 Patienten reproduziert (3). Der primäre Endpunkt, definiert als phlebographisch gesicherte tiefe Venenthrombose (TVT), wurde unter Certoparin 3000 I.E. anti-Xa bei 11,1% der Patienten erreicht versus 14,1% unter Certoparin 5000 I.E. anti-Xa. Die Unterschiede waren weder in der Gesamtzahl der aufgetretenen TVT noch differenziert nach proximaler und/oder distaler TVT zwischen den Behandlungskollektiven signifikant. Ebenfalls vergleichbar

waren die Blutungskomplikationen unter den beiden Dosierungen, welche hinsichtlich des Drainagevolumens und der Inzidenz von Wundhämatomen keine signifikanten Unterschiede zeigten. Allerdings kam es unter der Certoparingabe von 5000 I.E. anti-Xa zu einem höheren Volumen von intraoperativen Transfusionen ($p < 0,001$), wobei zu erwähnen ist, dass die erste subkutane Injektion jeweils zwei Stunden vor dem operativen Eingriff verabreicht wurde.

Patienten mit verschiedenen chirurgischen Eingriffen

In einer großen, multizentrischen Studie (NMH-MC-4) wurde die prophylaktische Gabe von Certoparin 3000 I.E. anti-Xa einmal täglich mit UFH 5000 I.E. dreimal täglich bei Patienten mit verschiedenen allgemeinchirurgischen, orthopädischen und traumachirurgischen Eingriffen hinsichtlich Verhinderung einer tödlichen Lungenembolie verglichen (4). In diese Autopsie kontrollierte Stu-

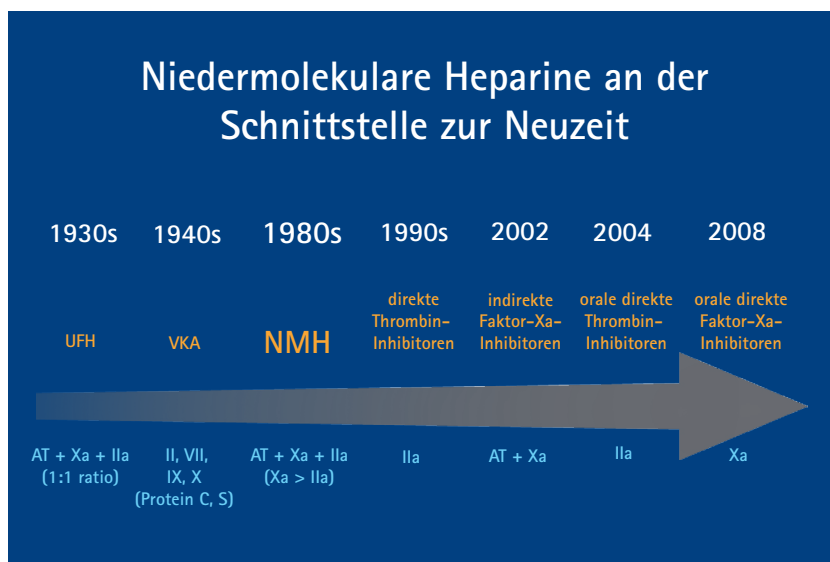


Abb. 1: Niedermolekulare Heparine im Kontext der klinischen Entwicklung von Antikoagulanzen (modif. nach *Perzborn et al.* (1)).

Bedeutung für Therapie und Prophylaxe nicht verloren, sondern werden eher noch häufiger eingesetzt, da sie sich in einigen Indikationsgebieten als überlegen gegenüber den neuen oralen Antikoagulanzen herausgestellt haben. Ziel dieser kurzen Übersicht ist die Darstellung dieser Entwicklung am Beispiel des Certoparin, das vor fast 30 Jahren als erster Vertreter dieser Substanzklasse in Deutschland zugelassen wurde.

Prophylaxe

Certoparin ist in einer Dosierung von 3000 I.E. anti-Xa zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei chirurgischen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko, bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und bei nicht-chirurgischen Patienten mit erhöhtem Risiko für eine VTE zugelassen. Darüber hinaus wird es für die Anwendung zur Antikoagulation bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse eingesetzt.

die wurden insgesamt 23.078 Patienten mit einem Alter >40 Jahre eingeschlossen, die über mindestens fünf Tage mit Certoparin bzw. UFH behandelt wurden. Die Gesamtdauer der Prophylaxe wurde vom Prüfarzt aufgrund des Eingriffs und des von ihm eingeschätzten Thrombose-risikos bestimmt. Insgesamt traten 312 Todesfälle auf, wobei sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen den Behandlungsgruppen zeigte (166/11.542; 1,44% vs. 146/11.536; 1,27%, $p=0,279$). Die Rate der autopsiebestätigten Lungenembolien war mit 0,21% unter Certoparin und 0,20% unter UFH ebenfalls vergleichbar. Dies ist die erste und bisher einzige Autopsie kontrollierte Studie, in der ein NMH mit UFH hinsichtlich der Verhinderung tödlicher Lungenembolien verglichen wurde.

In einer Subgruppenanalyse der NMH-MC-4-Studie wurde die Prävention der tödlichen Lungenembolie durch Certoparin versus UFH bei Traumatpatienten gesondert untersucht. In beiden Behandlungsgruppen mussten sich fast 40% der Patienten einer Hüftoperation (Osteosynthese oder TEP) unterziehen. Der Anteil an Patienten mit einer Osteosynthese, Nagelung und Sprunggelenkoperation lag in beiden Behandlungsgruppen jeweils zwischen 10 und 15%. Die Prophylaxedauer war unter Certoparin und UFH vergleichbar. Insgesamt verstarben 62/790 (3,92%) der Patienten während und bis zu 14 Tage nach Beendigung der Thromboseprophylaxe (Certoparin 38/790, 4,81% vs. 24/790, 3,09%). Eine Autopsie wurde bei 20 bzw. 17 Patienten unter Certoparin bzw. UFH durchgeführt, in der sich bei fünf Patienten (0,63%) unter Certoparin bzw. vier Patienten (0,51%) unter UFH die Lungenembolie als primäre Todesursache bestätigte.

In einer weiteren Post-hoc-Analyse der NMH-MC-4-Studie wurden Patienten mit Malignomen gesondert betrachtet (5). In diesem Kollektiv kam es unter Certoparin zu 94/3091 Todesfällen (3,04%) versus 98/3033 unter UFH (3,23%). Insgesamt wurden 136 Autopsien durchgeführt (Certoparin 70,2% vs. UFH 71,4%), in der sich eine Lungenembolie als primäre Todesursache bei neun Patienten (0,29%) unter Certoparin versus elf Patienten (0,36%) unter UFH bestätigte. Bei einem Vergleich des Patientenkollektivs mit und ohne Malignom zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit Malignom (192/6124; 3,14% vs. 120/16.954; 0,71%; $p=0,0001$). Der Anteil der Patienten mit Autopsie gesicherter Lungenembolie lag bei 0,41% versus 0,11% in der Population mit bzw. ohne Malignom, bei 20/6124 Patienten (0,33%) versus 15/16.954 (0,09%) bestätigte sich eine fatale Lungenembolie als primäre Todesursache.

Einsatz von Certoparin bei Patienten mit Schlaganfall

Alle früheren Bemühungen, Antikoagulanzen zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls einzu-

setzen, waren gescheitert, und nach Abschluss der TOPAS-Studie mit Certoparin kamen die Autoren im Jahr 2001 endgültig zum Schluss, dass eine Behandlung des Schlaganfalls mit Heparin, NMH – einschließlich Mono-Embolex – oder Heparinoiden nicht möglich ist (6). Mit der PROTECT-Studie wurde der Einsatz von Certoparin zur Thromboseprophylaxe beim Schlaganfall untersucht (7). Insgesamt 545 Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der ersten Schlaganfall-symptome entweder Certoparin 3000 I.E. anti-Xa einmal täglich bzw. UFH 5000 I.E. dreimal täglich zugeordnet. Untersucht wurde der kombinierte primäre Endpunkt aus TVT, symptomatischer LE oder Tod bedingt durch eine VTE, für den die Nicht-Unterlegenheit von Certoparin versus UFH gezeigt werden konnte (PP: Certoparin 7,0% vs. UFH 9,7%; 5%-Grenze für Nicht-Unterlegenheit: $p=0,0011$; ITT: Certoparin 6,6% vs. UFH 8,8%; Nicht-Unterlegenheit von 5%: $p=0,0008$). Die Inzidenz von schweren Blutungen lag bei 1,1% unter Certoparin versus 1,8% unter UFH, parenchymale intrakranielle Blutungen traten in beiden Gruppen bei 0,7% der Patienten auf. Die Gesamtmortalität war in beiden Behandlungsgruppen mit 2,6% identisch; eine vermutlich heparininduzierte Thrombozytopenie wurde bei einem Patienten unter Certoparin (1,1%) versus zwei Patienten unter UFH (0,7%) beobachtet.

Internistische Patienten

In der CERTIFY-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Certoparin versus UFH zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei akut erkrankten internistischen, hospitalisierten Patienten verglichen (8). Insgesamt 3239 Patienten mit einem mittleren Alter von 78 Jahren wurden randomisiert und unter Doppelblindbedingungen entweder einer Prophylaxe mit Certoparin 3000 I.E. anti-Xa einmal täglich oder UFH 5000 I.E. dreimal täglich zugeordnet und im Mittel für neun Tage behandelt. In dieser Studie war Certoparin der Vergleichssubstanz im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt aus proximaler TVT, symptomatischer nicht-tödlicher LE und Tod bedingt durch eine VTE nicht unterlegen (Certoparin 3,94% vs. UFH 4,52%; $p=0,0001$ für Nicht-Unterlegenheit). Die Inzidenz von Blutungen war mit 3,2% unter Certoparin versus 4,6% unter UFH signifikant geringer ($p<0,05$), wobei schwere Blutungen bei 0,4% bzw. 0,6% unter Certoparin bzw. UFH vergleichbar waren. In einer Reihe von Subgruppenanalysen bei Patienten mit Malignomen (9), bei älteren Patienten (10), bei Patienten mit Nieren- (11, 12) und Herzinsuffizienz (13) bestätigten sich die in der Gesamtstudie gefundenen Ergebnisse.

Hämodialyse

Certoparin ist ebenfalls zugelassen für die Antikoagulation im Rahmen einer Hämodialyse. In der zugrunde lie-

Streuung der aPTT bei nicht-adjustierter Heparin-Dosierung

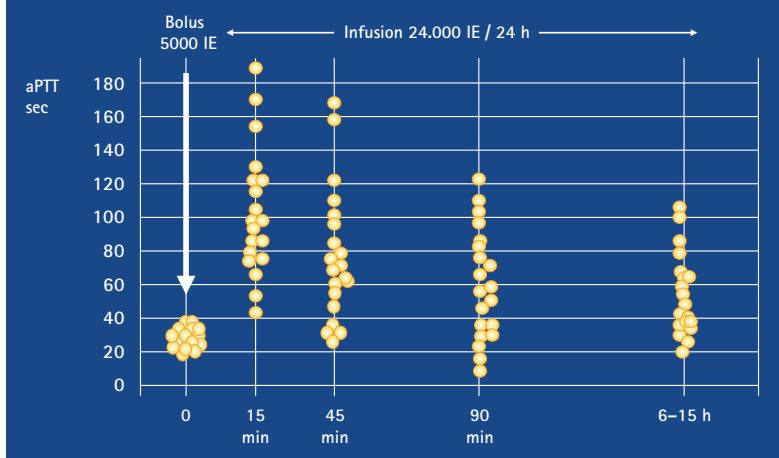


Abb. 2: Große Streubreite der aPTT bei nicht-laboradjustierter, perfusorgesteuerter Gabe von 24.000 I.E. UFH/24h.

genden Studie von *Dorsch et al.* (14) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Certoparin in einer offenen Studie über acht Wochen untersucht. Patienten erhielten zunächst einen Bolus von 3000 I.E. anti-Xa Certoparin, der dann nach Wirksamkeit mit Schritten von 600 I.E. anti-Xa titriert oder durch eine kontinuierliche Infusion ergänzt wurde. Dabei zeigte sich bei 98,1% der Patienten eine gute Wirksamkeit bei niedrigen Komplikationsraten. Diese bestanden im Wesentlichen aus

Streuung des Heptestes bei 2 x täglicher Gabe von 8000 IE anti-Xa Certoparin s.c.

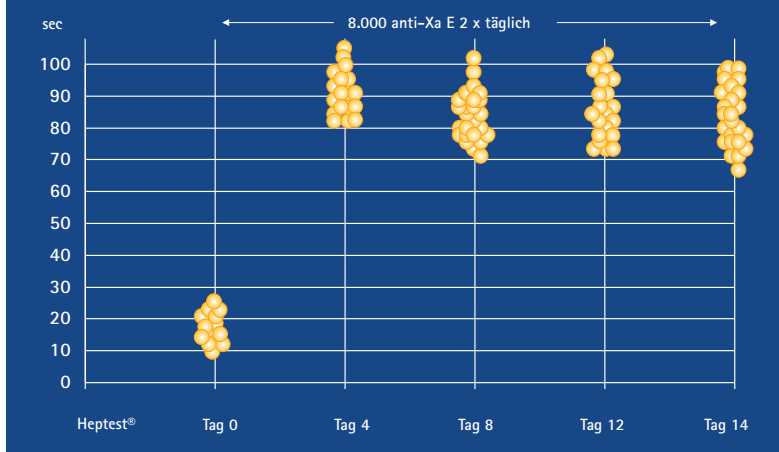


Abb. 3: Geringe Streubreite des Heptestes unter fixer Dosis von 8000 I.E. anti-Xa Certoparin zweimal täglich s.c.

Gerinnseln in den Schläuchen und dem Dialysegerät. Acht von 120 Patienten (7,3%) hatten kleinere (Minor-) Blutungen. Insgesamt schätzten die Autoren die Antikoagulation mit Certoparin als sicher und effektiv ein.

Therapie venöser Thrombosen

Certoparin ist in einer Dosierung von zweimal täglich 8000 I.E. anti-Xa s.c. für die Therapie der tiefen Venenthrombose zugelassen. Während die Dosierungen von z.B. Dalteparin, Enoxaparin und Tinzaparin an das Körpergewicht angepasst werden müssen, handelt es sich bei Certoparin um ein fixes Dosisregime. Unter Reviparin ist eine Dosisadaptierung nur bei starkem Über- oder Untergewicht notwendig (15).

Die Zulassung basiert unter anderem auf Daten verschiedener Studien, die von *Kirchmaier* (16), *Harenberg* (17) und *Riess* (18) veröffentlicht wurden. In der ersten Studie (*Kirchmaier et al.* 1998 (16)) wurde untersucht, ob die i.v.-Gabe von Certoparin einen positiven Einfluss auf den Therapieerfolg bei Patienten mit TVT hat. In drei Armen mit jeweils etwa 130 Patienten wurden folgende Therapieerfolge mit einer Behandlungsdauer von 14 bis 16 Tagen miteinander verglichen: Certoparin perfusorgesteuert i.v.; Certoparin 8000 I.E. aXa zweimal täglich s.c. und UFH perfusorgesteuert i.v. Insgesamt konnte durch die i.v.-Gabe von Certoparin kein Vorteil hinsichtlich des primären Endpunktes (Reduktion des phlebographischen Marder-Scores) beobachtet werden. Eine mindestens 30%-ige Verbesserung des Marder-Scores konnte bei 32,4% der Patienten unter UFH i.v., 34,0% unter Certoparin i.v. und 42,6% der Patienten unter Certoparin s.c. verzeichnet werden (Differenz UFH i.v. und Certoparin s.c. 10,2%; 95% CI -3,7% bis +24,5%; $p=0,11$). Bei Patienten mit einem Körpergewicht von >80 kg zeigte sich eine 30%-ige Verbesserung des Marder-Scores von 38%, 24% und 49% unter UFH i.v., Certoparin i.v. und Certoparin s.c. Blutungen wurden unter Certoparin i.v. mit 11,7% der Patienten am häufigsten beobachtet, während es unter Certoparin s.c. bei nur 3,1% der Patienten zu Blutungen kam (UFH i.v. 6,1%). Die Inzidenz von neu aufgetretenen Lungenarterienembolien lag bei 12,6% unter UFH versus 7,1% bzw. 7,5% unter NMH i.v. bzw. s.c. ($p=n.s.$). Interessanterweise gab es große Unterschiede hinsichtlich der Streubreite der Laborwerte bei den beiden Studienarmen mit perfusorgesteuerter fixer Tagesdosis von UFH und Certoparin s.c. Die unter i.v.-Gabe von UFH ermittelten aPTT-Werte sind in Abbildung 2 graphisch dargestellt, und Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse des Heptestes unter der Gabe von zweimal täglich 8000 I.E. aXa Certoparin.

Die Wirksamkeit von Certoparin 8000 I.E. aXa zweimal täglich s.c. zur Therapie der TVT wurde von *Harenberg et al.* mit der aPTT-adaptierten Gabe von UFH i.v. an 538 Patienten verglichen (17). In dieser Studie wurde zum

einen der kurzzeitige Therapieerfolg, gemessen als 30%-ige Verbesserung des Marder-Scores an Tag zehn (Certoparin 30,3% vs. UFH 25,0%; $p=n.s.$) analysiert. Zum anderen wurde als Endpunkt die Kombination aus Mortalität, Rezidiv der VTE und schwerer Blutung definiert und an Tag zwölf und nach sechs Monaten erhoben. An Tag zwölf wurde dieser Endpunkt in 1,5% versus 5,1% unter Certoparin versus UFH erreicht ($2p=0,03$), nach sechs Monaten lag die Inzidenz bei 6,8% versus 12,8% unter Certoparin versus UFH ($2p=0,02$).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch *Riess et al.* in einer multizentrischen Studie, welche an 1220 Patienten mit akuter tiefer Venenthrombose die Nicht-Unterlegenheit von Certoparin 8000 I.E. aXa zweimal täglich s.c. zu UFH i.v. aPTT-adaptiert zeigen konnte (18). Certoparin wurde über zehn bis 14 Tage und UFH für fünf bis acht Tage mit einer anschließenden oralen Antikoagulation über sechs Monate verabreicht. Als primärer Endpunkt wurde in dieser Studie die Rate von symptomatischen und objektiv bestätigten thromboembolischen Ereignissen innerhalb von sechs Monaten gewählt. Sowohl in dem Per-Protokoll-Kollektiv als auch in der Intention-to-treat-Gruppe konnte eine nicht-Unterlegenheit von Certoparin gegenüber UFH innerhalb der ersten sechs Monate nach TVT gezeigt werden (per Protokoll: Certoparin 3,8% vs. UFH 4,3%; $p<0,01$).

Empfehlungen für die Praxis

Insgesamt zeigt die Studienlage, dass sich Certoparin über fast 30 Jahre zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie sowohl bei Operationen (Allgemeinchirurgie und elektiven orthopädischen Eingriffen) als auch bei nicht-chirurgischen Patienten bewährt hat. Zusätzlich ist Certoparin das erste und bisher einzige NMH, welches zur Therapie der TVT unabhängig vom Körpergewicht in fixer Dosierung von 8000 I.E. aXa und zweimal täglicher Gabe eingesetzt wird. Die NMH werden auch zukünftig ihre Bedeutung insbesondere im Krankenhausalltag behalten, da sie über eine Reihe von Vorteilen auch gegenüber den neuen oralen Antikoagulanzen verfügen: Sie weisen aufgrund der subkutanen Gabe nur ein geringes Wechselwirkungspotential auf, und die parenterale Applikation ermöglicht eine hohe und verlässliche Bioverfügbarkeit. Sie verfügen über ein sehr umfangreiches Indikationsgebiet (z.B. Allgemeinchirurgie, VTE-Prophylaxe bei internistischen Patienten) und können auch bei Schwangeren oder zur perioperativen Überbrückung von Vitamin-K-Antagonisten wie z.B. Phenprocoumon eingesetzt werden. Im Rahmen der VTE-Prophylaxe bei internistischen Patienten haben die NMH ein besseres Nutzen-/Risikoverhältnis als die neuen oralen Antikoagulanzen wie Rivaroxaban (19) oder Apixaban (20) gezeigt. Daher sind die NMH in ihren jeweils zugelassenen Anwendungsgebieten auch

in den aktuellen Leitlinien Mittel der ersten Wahl. Die NMH sind somit auch zukünftig in der Prophylaxe und Therapie von venösen Thromboembolien unverzichtbar.

Literatur

1. Perzborn E, Roehrig S, Straub A et al. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nature Reviews Drug discovery* 2011;10(1):61-75.
2. Adolf J, Fritsche HM, Haas S et al. Comparison of 3,000 IU aXa of the low molecular weight heparin certoparin with 5,000 IU aXa in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. German Thrombosis Study Group. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology* 1999;18(2):122-126.
3. Bramlage P, Michaelis HC, Melzer N. Comparison of 3,000 and 5,000 IU aXa/day certoparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Thrombosis journal*. 2012;10(1):10.
4. Haas S, Wolf H, Kakkar AK et al. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thrombosis and haemostasis* 2005;94(4):814-819.
5. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thrombosis and haemostasis* 2005;94(4):867-871.
6. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;32(1):22-29.
7. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006;37(1):139-144.
8. Riess H, Haas S, Tebbe U et al. A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2010;8(6):1209-1215.
9. Haas S, Schellong SM, Tebbe U et al. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer - a subgroup analysis of CERTIFY. *BMC cancer* 2011;11:316.
10. Schellong SM, Gerlach HE, Tebbe U, Haas S et al. Certoparin versus UFH to prevent venous thromboembolic events in the very elderly patient: an analysis of the CERTIFY study. *Thrombosis research* 2011;128(5):417-421.
11. Bauersachs R, Schellong SM, Haas S et al. CERTIFY: prophylaxis of venous thromboembolism in patients with severe renal insufficiency. *Thrombosis and haemostasis* 2011;105(6):981-988.
12. Bauersachs R, Bramlage P. Niedermolekulare Heparine zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten mit Niereninsuffizienz. *vasomed* 2011;3:118-122.

13. Tebbe U, Schellong SM, Haas S et al. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *American heart journal* 2011;161(2):322-328.

14. Dorsch O, Krieter DH, Lemke HD et al. A multi-center, prospective, open-label, 8-week study of certoparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis -the membrane study. *BMC nephrology* 2012;13:50.

15. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *The New England journal of medicine* 1997;337(10):657-662.

16. Kirchmaier CM, Wolf H, Schafer H et al. Efficacy of a low molecular weight heparin administered intravenously or subcutaneously in comparison with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis. Certoparin-Study Group. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology* 1998;17(3):135-145.

17. Harenberg J, Schmidt JA, Koppenhagen K et al. Fixed-dose, body weight-independent subcutaneous LMW heparin versus adjusted dose unfractionated intravenous heparin in the initial treatment of proximal venous thrombosis. EASTERN Investigators. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(5):652-656.

18. Riess H, Koppenhagen K, Tolle A et al. Fixed-dose, body weight-independent subcutaneous low molecular weight heparin Certoparin compared with adjusted-dose intravenous unfractionated heparin in patients with proximal deep venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis* 2003;90(2):252-259.

19. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, Committee MS. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *The New England journal of medicine* 2013;368(20):1945-1946.

20. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *The New England journal of medicine* 2011;365(23):2167-2177.

Der Beitrag beruht auf einem Vortrag bei der 59. Jahrestagung der GTH am 24.-27. Februar 2015 in Düsseldorf.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Sylvia Haas
 Normannenstr. 34a
 81925 München
 E-Mail: sylvia.haas@thromboscientific.com

Panta Rhei – alles fließt

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie 2015

„Panta Rhei“ – frei übersetzt „alles im Fluss“ – gemäß diesem Motto der DGP-Tagung (23.-26.09.2015) ist Bamberg die richtige Stadt, den Übergang von Tradition und Altbewährtem zum „Jetzt“ fließend zu gestalten. Die Inhalte der wissenschaftlichen Sitzungen versprechen schon jetzt spannende und hochaktuelle Informationen. Namhafte Wissenschaftler aus allen Bereichen der Gefäßmedizin haben ihre Teilnahme zugesagt. Höhepunkte der Tagung können Sie in den Plenarsitzungen erleben, in denen internationale Referenten Wissenschaft auf höchstem Niveau zur Diskussion stellen, sei es zum Beispiel die Therapie der Varikose oder auch neue Wege der Thromboetherapie. Der Crashkurs (Mittwoch) und das Weiterbildungsforum (Donnerstag) sind vor allem geeignet, für „Phlebologische Einsteiger“ aller Fachrichtungen in der Weiterbildung. Das Phlebo-Update am Mittwoch und Samstag bietet eine Kurzübersicht über die aktuelle Phlebologie und eine Übersicht über Phlebologie im Praxisalltag. Neu im Programm sind berufspolitische Workshops für den Arzt in der Praxis. Bei „Ask the expert“ können Sie im kleinen Kreis Ihre persönlichen Erfahrungen



und Fragen loswerden. Donnerstag und Freitag sind der Wissenschaft gewidmet, um nur einige Themen zu nennen: dermatologische Angiologie, Valvuloplastie, endovenöse Therapien, Lipo-Lymphödem, rekanalisierende Verfahren, Kompression u.v.m. Im Rahmen des Kongresses findet am Freitag die Pflegefachtagung statt mit dem Thema: Die „therapieresistente“ Wunde – voneinander lernen“. Es werden Wege aufgezeigt, doch noch zu einer Wundheilung zu kommen, wenn scheinbar nichts mehr gelingen will. Als Ergänzung finden zwei kostenfreie Workshops unmittelbar nach den Vorträgen statt. Für den Basis- und Vertiefungskurs zum Phlebologieassistenten sind noch wenige Plätze frei – bis zum 30.6.2015 können sich Ihre Mitarbeiter noch anmelden. Auf der Jahrestagung 2015 wird sich die Phlebologie erneut zukunftsorientiert als interdisziplinäres und vielseitiges Fachgebiet präsentieren. Sich hier weiterzubilden und zu qualifizieren ist eine Investition in die Zukunft. Freuen sie sich auf das Hauptprogramm, das Sie demnächst auf www.phlebologie-2015.de anschauen können.

Quelle: DGP

Meldung