



Niedermolekulare Heparine (NMH)

Eine effektive Therapie bei sorgfältiger Indikationsstellung

LARS M. ASMIS, ZÜRICH

Zusammenfassung

■ Niedermolekulare Heparine weisen ein breites Indikationsspektrum auf (Prophylaxe, Therapie von venösen und arteriellen Thromboembolien). Sie gewährleisten eine effiziente und sichere Antikoagulation. Es gibt eine Vielzahl randomisierter, prospektiver Studien und internationale Guidelines, die man bei Fragen zu den wichtigsten Indikationen und Dosierungen konsultieren kann. Die einzelnen auf dem Markt erhältlichen Präparate unterscheiden sich in grundlegenden Eigenschaften, so dass man in Bezug auf alle Indikationen nicht global von einem «Klasseneffekt» ausgehen darf. Neuere Guidelines berücksichtigen dies zunehmend. Die wichtigste Nebenwirkung der NMH ist die Blutung, die bei ca. 0,5–5% der Behandelten in therapeutischer Dosierung auftritt.

Résumé

■ Les héparines de bas poids moléculaire ont un large éventail d'indications (prévention, traitement de thrombo-embolies veineuses et artérielles). Elles assurent une anticoagulation efficace et sûre. De nombreuses études prospectives randomisées et des recommandations internationales peuvent être consultées. Les principales propriétés des différentes préparations varient, de sorte qu'il n'est globalement pas possible d'évoquer un «effet de classe» par rapport à toutes les indications. Les dernières recommandations en tiennent de plus en plus compte. L'effet secondaire principal des HBPM sont les saignements survenant chez environ 0,5–5% des patients traités aux doses thérapeutiques.

Riassunto

■ Le eparine a basso peso molecolare presentano un ampio spettro di indicazioni (profilassi e terapia delle tromboembolie venose e arteriose). Questi farmaci garantiscono un'anticoagulazione efficace e sicura. Sono disponibili per la consultazione tutta una serie di studi randomizzati prospettici e linee guida internazionali. I singoli preparati si differenziano in caratteristiche fondamentali, per cui non è possibile, relativamente a tutte le indicazioni, ipotizzare in generale un «effetto di classe». Di quest'aspetto si tiene conto sempre di più nelle nuove linee guida. L'effetto collaterale principale delle EBPM è il sanguinamento, che compare in circa lo 0,5–5% dei pazienti trattati a dosi terapeutiche.

■ Niedermolekulare Heparine (NMH) sind indirekte Gerinnungsinhibitoren, die eine Aktivitäts-hemmende Wirkung sowohl auf Thrombin (Anti-IIa-Aktivität) als auch auf den aktivierten Faktor X (Anti-FXa-Aktivität) ausüben (**Abb. 1, 2 und 3**). NMH sind Abkömmlinge natürlicher Proteoglykane, die erstmals 1915 aus der Leber eines Hundes isoliert wurden. Ihre gerinnungshemmende Wirkung beruht auf einer Pentasaccharidsequenz.

Bei den pharmakologisch verwendeten Heparinen handelt es sich um kettenförmige Glykosaminoglykane (GAG), die nach Abtrennung von einem Trägerprotein übrig bleiben. Je nach Kettenlänge der GAG bzw. gezielter Gewinnung kleinerer Moleküle (Fraktionierung) spricht man von unfraktionierten Heparinen (UFH), einem Gemisch aus kurzen und langkettigen Molekülen oder von niedermolekularen Heparinen (NMH), einem Gemisch vorwiegend kurzkettiger Moleküle [1]. Die Moleküllänge ist ausschlaggebend für die Wirkung und Elimination der NMH. Aufgrund ihrer vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften wurden NMH im Vergleich zu UFH verstärkt in Studien untersucht und werden heute zur Vorbeugung und Behandlung von Thromboembolien angewendet [2]. Herstellungsbedingt sind die verschiedenen Heparinpräparate nicht identisch in ihrer Zusammensetzung und unterscheiden sich dementsprechend in grundlegenden Eigenschaften [3, 4]. Direkte Vergleichsstudien gibt es allerdings bisher noch wenige.

Wirkungsmechanismus

In den gängigen Dosisbereichen wirken NMH fast ausschliesslich über Antithrombin (AT). Ein Komplex aus Heparin/Antithrombin hemmt aktivierte Gerinnungsfaktoren wie FIIa und FXa (in geringerem Ausmass auch IXa, XIa und XIIa). Dabei geht das aktive Zentrum des Gerinnungsfaktors, welches für seine enzymatische Aktivität verantwortlich ist, mit dem AT eine kovalente Bindung ein und wird dadurch inaktiviert (**Abb. 2**). Die spezifische Pentasaccharidsequenz des Heparins bildet die Bindungsstelle für das AT, daher wirken nur Pentasaccharid-haltige Heparinmoleküle AT-vermittelt. Sie wirken wie ein «Katalysator»,

der die Reaktion zwischen AT und aktiviertem Gerinnungsfaktor fast um den Faktor 1000 beschleunigt. Nach erfolgter Inaktivierung eines Gerinnungsfaktors diffundiert Heparin bzw. das NMH-Molekül ab und «katalysiert» eine neue Reaktion eines AT-Molekül und einem aktivierten Gerinnungsfaktor [2].

Zwei weitere Wirkmechanismen von Heparin sind ebenfalls bekannt: Einer wirkt indirekt über Heparin-Cofaktor II, der zweite direkt über Hemmung der FXa-Bildung. Beide Mechanismen spielen aber nur unter besonderen Umständen bzw. bei sehr hohen Dosierungen eine Rolle.

Heparine hemmen zirkulierendes, freies Thrombin und freies FXa, nicht jedoch an Fibrin gebundenes Thrombin. Die Fähigkeit von direkten Thrombininhibitoren (wie z.B. Hirudin [nur parenteral verabreichbar] und Ximelagatran [oral verabreichbar]; letzterer wurde wieder vom Markt genommen) auch gebundenes Thrombin zu hemmen, ist bezüglich der erhöhten Wirksamkeit sehr interessant, muss aber einem möglicherweise erhöhten Blutungsrisiko gegenübergestellt werden.

NMH vs. UFH

Die geringere Moleküllänge der NMH im Vergleich zu UFH hat neben dem veränderten Wirkungsprofil weitere Auswirkungen: Sie bedingt auch eine geringere Bindung an Plasmaproteine wie z.B. Akutphasenproteine, aber auch an Zellen wie Makrophagen und Endothelzellen. Dies ermöglicht u.a. eine körpergewichtsbezogene Dosierung für NMH ohne die Notwendigkeit eines Labormonitorings. Im Gegensatz dazu benötigen therapeutisch dosierte UFH aufgrund der nicht vorhersagbaren Dosis-Wirkungsbeziehung ein enges Labormonitoring.

Die geringere Moleküllänge beeinflusst auch die Elimination: Heparine werden durch renale Filtration und durch Endothelzell- sowie Makrophagen-vermittelte Prozesse aus der Zirkulation entfernt bzw. abgebaut. Kleine Moleküle werden von den Endothelzellen und Makrophagen nicht erkannt und somit nur renal eliminiert. Die geringere Bindung an Zellen ist auch für Heparin-Nebenwirkungen relevant. Man nimmt an, dass die geringere Bindung an Thrombozyten dafür verantwortlich ist, dass die Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) unter NMH ca. 10-mal weniger häufig auftritt als unter UFH. Die geringere Bindung von NMH an Osteoblasten wird für eine geringere Rate an Osteopenie im Vergleich zu UFH verantwortlich gemacht. Bzgl. der Osteopenie ist festzuhalten, dass auch eine Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Osteopenie-induzierend wirken kann [5].

Guidelines zum Einsatz von NMH

Indikationen für NMH können in drei Ebenen betrachtet werden: Die primäre Ebene ist die Evidenz-basier-

te Medizin (EBM). Prospektive, randomisierte doppelblinde Studien gibt es aber nicht zu jeder Fragestellung. Zudem entspricht die Selektion der in eine Studie eingeschlossenen Patienten häufig nicht dem konkreten Fall in der Praxis.

Die zweite Ebene bildet die rechtliche oder Legal-basierte Medizin (LBM): Welche Indikationen sind in einem Land von den Behörden überhaupt zugelassen (Tab. 2)? LBM stimmt in gewissen Gebieten nicht mit EBM überein. Das Verschreiben eines Medikaments ausserhalb der zugelassenen Indikationen («off-label use») erhöht die Anforderungen an die verschreibende Ärztin/den verschreibenden Arzt bzgl. Sorgfaltspflicht und birgt potenzielle Haftansprüche.

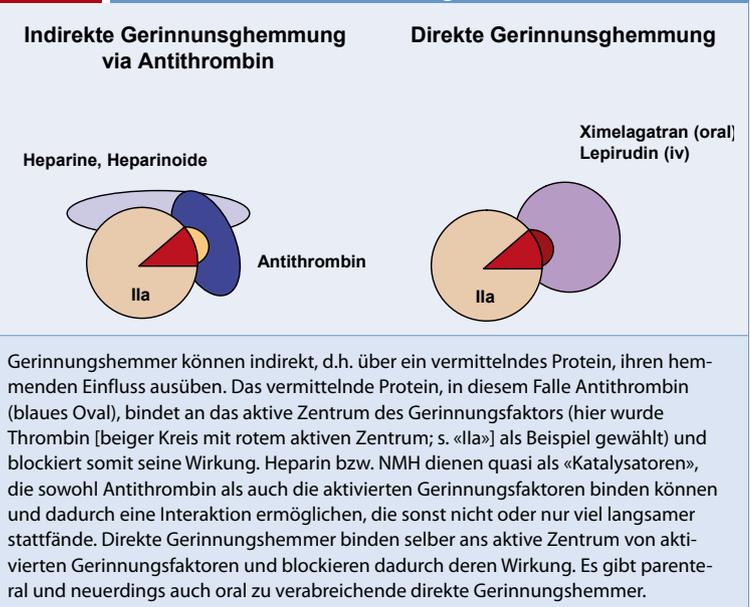
Die dritte Ebene ist die Autoritäts-basierte Medizin (ABM). Wenn die ersten beiden Ebenen in einem konkreten Fall nicht weiterhelfen, kann Rat eingeholt oder selbst entschieden werden. Um der oben erwähnten Sorgfaltspflicht nachzukommen, sollten Patienten bezüglich des «off-label use» informiert, die potenziellen Risiken und auch der erwartete Nutzen besprochen und das Ganze mittels Krankengeschichteintrag dokumentiert werden.

Internationale Guidelines zur antithrombotischen Therapie wie die des «American College of Chest Physicians» (7th ACCP Guidelines 2004; 8. Ausgabe wird demnächst erwartet), aber auch die einer weltweiten und einer französischen Expertengruppe versuchen eine Synthese dieser drei Ebenen und sind alle sehr praxisrelevant [5–8].

Überlegungen zur Prophylaxe

Meist wird eine Prophylaxe Risiko-adaptiert verschrieben. In der allgemeinen Chirurgie kann man z.B. an-

Abb. 1 Indirekte und direkte Gerinnungshemmer



Quelle: L. Asmis

hand von Kriterien wie «Alter» und «erworbene oder angeborene Risikofaktoren für das Auftreten von venösen Thromboembolien» und dem «Schweregrad der vorgesehenen Operation» eine Risiko-Stratifizierung in 4 Kategorien vornehmen (tiefes/intermediäres/hohes/sehr hohes Risiko), gemäss der die Patienten dann zu behandeln sind (keine speziellen Massnahmen/tiefe Dosis/hohe Dosis/hohe Dosis + andere Massnahmen). Es empfiehlt sich also, ein einfaches Schema festzulegen, nach dem man z.B. innerhalb einer Klinik verfährt. An welcher Guideline man sich dabei orientiert, ist sekundär. Die Verschreibungspraxis hängt zudem von dem gewählten NMH ab: Certoparin wird unabhängig von Gewicht und Risiko verschrieben, Dalteparin und Enoxaparin werden Risiko-abhängig (tiefe (<3400 IU) oder hohe Dosis (>3400 IU) verschrieben, während man Nadroparin primär Gewichts-adaptiert verschreibt.

Wann soll die Prophylaxe begonnen werden? Pathophysiologische Überlegungen legen einen präoperativen Beginn nahe, aber die Angst vor NMH-induzierten Blutungskomplikationen steht dem entgegen. Vergleichende Studien dazu gibt es kaum. Auf jeden Fall sind anästhesiologische Überlegungen relevant für das Timing der letzten Dosis vor dem Eingriff. Wenn man z.B. eine rückenmarksnahe Anästhesie in Erwägung zieht, muss die letzte prophylaktische Dosis >12 Stunden zurück liegen [9].

Die Dauer der Prophylaxe hängt von der Indikation und dem gewählten Medikament ab. Eine adaptierte Zusammenfassung findet sich in **Tabelle 3** [7, 10]. Bei erhöhtem Blutungsrisiko bzw. sehr hohem Thromboserisiko sind nicht medikamentöse prophylaktische Mittel (z.B. Kompressionsstrümpfe) als Ersatz bzw. als Zusatz zu erwägen.

Therapie

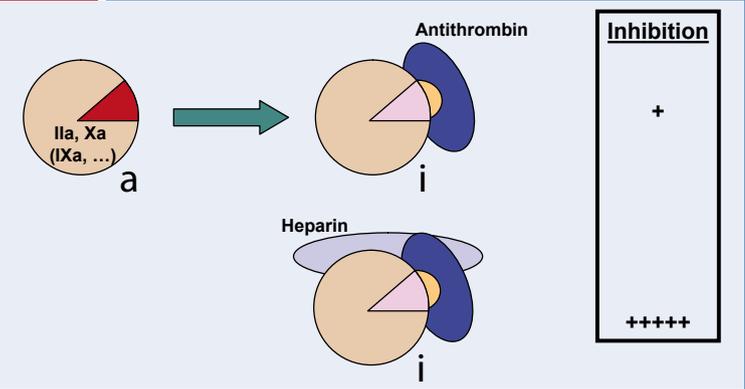
Bei gesicherter Diagnose einer venösen Thromboembolie, d.h. einer tiefen Venenthrombose (ab V. Poplitea aufwärts) oder einer Lungenembolie (segmental oder grösser) ist eine therapeutische Antikoagulation für mindestens 3–6 Monate bei provozierten und 6–12 Monaten bei idiopathischen Ereignissen indiziert. Man wird sich allerdings nur selten für eine so langfristige Antikoagulation mittels NMH entscheiden [5: 401ff]. Wenn keine reduzierte Nierenfunktion (<30–50 ml/min) vorliegt, kann man mit der NMH-Therapie beginnen (**Tab. 4**).

Im Zweifelsfall lohnt sich eine vorgängige Bestimmung des Kreatinins zur Abschätzung der Clearance und damit des Akkumulierungsrisikos.

Dosierungsintervall: Nicht alle NMH sind in der Schweiz für einmalige Gabe bei venöser Thromboembolie zugelassen. Certoparin hat keine Zulassung für die therapeutische Dosierung. Dalteparin und Nadroparin haben die Zulassung für einmal tägliche

Gabe, während Enoxaparin nach Stand vom 09/2007 in der Schweiz nur eine Zulassung für zweimal tägliche Applikation hat (in anderen Ländern hat Enoxaparin die Indikation für die einmal tägliche Gabe). Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen ist eine zweimal tägliche Gabe obligat.

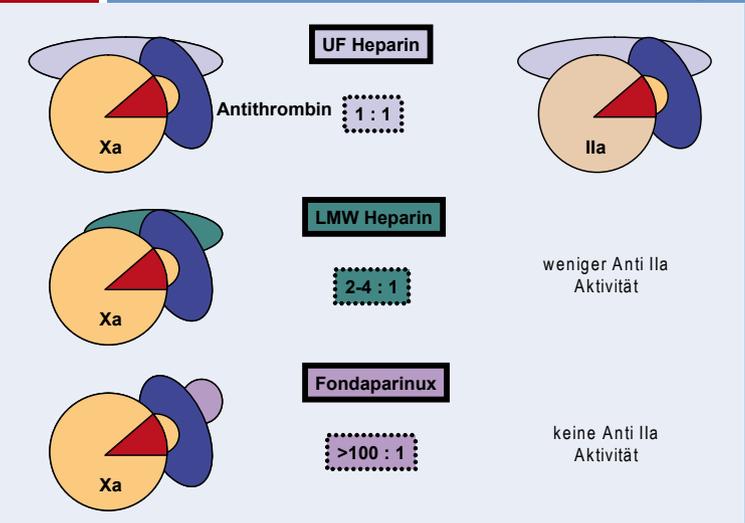
Abb. 2 Indirekte Hemmung von Faktor Xa und Faktor IIa



Antithrombin (AT, blaues Oval) kann als indirekter Inhibitor mit verschiedenen aktivierten Gerinnungsfaktoren interagieren. Für die Wirkung von Heparinen bzw. NMH sind vor allem die Interaktion mit FXa und FIIa relevant. Die Pentasaccharidsequenz (PS) der Heparine entspricht der Bindungsstelle des Heparinmoleküls für AT. Heparinmoleküle ohne PS können kein AT binden und haben somit keine AT-vermittelte gerinnungshemmende Aktivität. FXa bindet unabhängig von der Heparin-Moleküllänge ans Heparin. Im Gegensatz dazu kann Thrombin (FIIa) nur an lange Heparinmoleküle binden (Mindestlänge 18 Monosaccharideinheiten). Daraus resultiert das für jedes einzelne «Heparin»-Produkt charakteristische «Anti-Xa : Anti-IIa»-Verhältnis. Fondaparinux ist ein Heparinabkömmling, der quasi nur noch aus der PS besteht und infolge seiner geringen Moleküllänge nur Anti-Xa-Aktivität aufweist. Die Interaktion zwischen AT und aktivierten Gerinnungsfaktoren wird durch Heparine bzw. NMH ca. 1000x beschleunigt.

Quelle: L. Asmis

Abb. 3 Anti-Xa : Anti-IIa von verschiedenen Heparinabkömmlingen



UFH (hell-lila Oval) binden FXa und FIIa in gleichem Masse. Die kürzeren NMH (grünes Oval) binden präferenziell FXa. Fondaparinux (lila Kugel) bindet nur FXa. Heparinabkömmlinge können die Interaktion von aktiviertem Gerinnungsfaktor und AT nur dann beschleunigen, wenn beide ans Heparin binden können.

Quelle: L. Asmis

«Überlappende Antikoagulation» (gleichzeitige Gabe von NMH und VKA bis zum 2. therapeutischen INR-Wert): Einerseits wird bei einer Lungenembolie ein möglichst rascher Wirkungseintritt angestrebt, womit NMH Mittel der Wahl sind (Wirkeintritt VKA: mehrere Tage). Andererseits besteht die Möglichkeit einer Kumarinnekrose, wenn man auf die Überlappung verzichten würde. Dabei handelt es sich um eine sich in der subkutanen Mikrozirkulation niederschlagende Hyperkoagulabilität, die zu sehr schmerzhaften und oft ausgedehnten Nekrosen führen kann. Sie tritt selten bei gewissen Konstellationen des Gerinnungssystems auf (bes. Mangel an Protein C und S).

Distale TVT und Thrombophlebitis

Bezüglich der Behandlung von Venenthrombosen am Unterschenkel (distale TVT: infra-popliteale Venen) sind sich die Experten nicht einig [11]. Die einen (inkl. ACCP Guidelines) empfehlen eine Antikoagulation von 3 Monaten. Andere stellen die Indikation

zur Antikoagulation und die allfällige Dauer in Frage wegen der niedrigen Progredienzrate nach proximal und somit einer geringen Inzidenz von Lungenembolien. Bei Thrombophlebitiden besteht kein Zwang zur Antikoagulation. Lokale Therapie steht hier im Vordergrund. Man kann in hartnäckigen Fällen kurzfristig NMH für 2–4 Wochen einsetzen.

Akutes Coronar-Syndrom (ACS)

Der Einsatz von Antikoagulantien beim ACS wird diskutiert. Grundsätzlich sind sowohl Dalteparin (Dosierung 120 IU/kg KG 2x/d s.c.), Enoxaparin (Dosierung 1 mg/kg KG 2x/d s.c.) als auch Nadroparin (Dosierung 86 IU/kg KG 2x/d s.c.) bei ACS indiziert und werden in den europäischen Guidelines empfohlen [12].

Idealerweise sollten sich niedergelassene Ärzte, Notfallmediziner und die Herzzentren regional auf ein Produkt ihrer Wahl einigen, um eine «Polypharmazie» bzw. ein gefährliches Mischen von verschiedenen Antikoagulantien zu vermeiden.

Schwangerschaft

Keines der NMH ist in der Schwangerschaft (SS) offiziell zugelassen. Es ist aber gut belegt, dass NMH die Plazentarschranke nicht übertreten. Dieser Fakt sowie erste Studien (Dalteparin, Enoxaparin) haben dazu geführt, dass alle dem Autor bekannten internationalen Guidelines den Einsatz von NMH in der SS empfehlen.

Bei Frauen mit SS-Wunsch und Indikation für eine therapeutische Antikoagulation sind zwei Wege möglich: Zunächst kann ein VKA unter regelmässiger Prüfung eingesetzt werden. Sobald eine SS diagnostiziert wird, wird die Antikoagulation wegen des Risikos einer Marcoumar-induzierten Fetopathie in der 6.–12. SSW auf NMH umgestellt (gem. Empfehlung der ACCP). Alternativ kann man solche Patientinnen aber auch von Anfang an auf NMH umstellen.

Für VTE in der SS sind NMH die Mittel der Wahl. Bei mechanischen Herzklappen ist die Datenlage weniger deutlich. Die ACCP lässt für diese Indikation 3 Möglichkeiten offen:

- NMH (Vorteil: kein zwingendes Monitoring, Nachteil: ständiges Spritzen)
- UFH (Vorteil: Datenlage, Nachteil: notwendiges Monitoring, ambulant kaum durchführbar)
- VKA mit Umstellen auf NMH für SSW 6–12 (Vorteil: Patientin muss sich nicht mehr andauernd stehen; Nachteil: notwendiges INR-Monitoring).

In jedem Falle wird für die letzte Hälfte des 3. Trimenons empfohlen, entweder auf NMH oder auf UFH umzustellen.

Bridging

«Bridging» oder Überbrücken bedeutet, dass oral antikoagulierte Patienten vor einem Eingriff auf NMH

	MG (kD)	Anti-Xa: Anti-IIa	T _{1/2} (h)	Plasma «peak» (h nach sc Gabe)
UFH Liquemine®	15 (3–30)	1:1	(0.5) 1h (2 ½)	3
Certoparin Sandoparin®	6,0	2,7:1		
Dalteparin Fragmin®	5,6	2,8:1	2,8–3,8	2,8–4
Enoxaparin Clexane®	4,5	3,6:1	3,5–4,1	2,7–3,5
Nadroparine Fraxiparine® - forte®	4,3	2,5-4 :1	3,5	3
Fondaparinux Arixtra®	1,7	100% Anti-Xa	17–21	3

nach: [1,4,47]

	Certoparin	Dalteparin	Enoxaparin	Nadroparin
1. Prophylaxe				
- Chir. allgemein	Ja	Ja	Ja	Ja
- Chir. onkolog.		Ja		
- Orthopädie	Ja	Ja	Ja	Ja
- Medizin		Ja	Ja	
2. Therapie				
- TVT/LE*		Ja	Ja°	Ja
3. Varia				
- ACS		Ja	Ja	Ja
- Hämodialyse		Ja	Ja	Ja
- Schwangerschaft				

Indikationen gemäss Schweizer «Kompendium» bzw. Swissmedic, Stand 9/2007
 * keines der NMH hat in der Schweiz die Indikation für ausgedehnte Beckenvenenthrombosen
 ° nur Enoxaparin hat neu die Indikation «Lungenembolie»

umgestellt werden, um das prä-interventionelle Thromboembolierisiko zu minimieren (Bridging-Schemata sind bei NMH-Herstellern erhältlich). In den nächstens erwarteten revidierten Fassungen internationaler Guidelines darf man auf Evidenz-basierte Algorithmen hoffen. Bis dahin sollte man sich bei Bridging-Kandidaten zwei Fragen beantworten:

- Wie gross ist das Thromboembolie-Risiko, wenn die Antikoagulation abgesetzt wird (Thromboembolie-Risiko ohne AK: tief/ intermediär/ hoch)? In der «low risk»-Gruppe ist «Bridging» optional. In der «high risk»-Gruppe wird es dringend empfohlen.
- Wie hoch ist das mit der geplanten Intervention assoziierte Blutungsrisiko (tief/ intermediär/ hoch/ sehr hoch)? Dieses Risiko definiert, wann die Antikoagulation postoperativ wieder einsetzt (NMH: bis 24 h postop./ 24–48h postop./ 48–72 h postop./ 72 h postop.) – oder ob man sie allenfalls gar nicht absetzen muss (s.u.).

Der Review von Mannucci und Douketis gibt zu den meisten Fragen zu diesem Thema Auskunft und erläutert die derzeitige Datenlage [13].

Gewisse zahnärztliche Eingriffe (z.B. eine «einfache» Zahnextraktion am Oberkiefer) kann man gemäss heutiger Datenlage ohne Bridging unter laufender Antikoagulation durchführen. Einem Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, einer mechanischen Herzklappe und St.n. TIA, bei dem eine totale Prostatektomie geplant ist, würde man hingegen ein prä-operatives Bridging dringend empfehlen.

Niereninsuffizienz

Schwere Niereninsuffizienz führt zur Akkumulation von NMH [14]. Bei therapeutischen Dosierungen ist dieses Risiko grösser als bei prophylaktischer Dosierung, aber infolge Niereninsuffizienz kann es auch bei letzterer zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen kommen. Grundsätzlich sollte man bei therapeutischer Antikoagulation, bei Creatinin-Clearance-Werten <30–50 ml/min und bei langfristiger Gabe vorsichtig sein. Ein Anti-Xa-Monitoring kann durchgeführt werden (formell nicht belegt). Es gibt NMH, die bei schwerer Niereninsuffizienz gemäss Kompendium (s. LBM) kontraindiziert sind.

Monitoring

Bei stabiler Nierenfunktion mit einer geschätzten Creatinin-Clearance von >50 ml/min ist ein Monitoring einer NMH Prophylaxe oder Therapie nicht notwendig. Sobald man sich aber ausserhalb des zugelassenen Bereichs bzw. im Warnbereich befindet, z.B. bzgl. der Indikation («off-label use»), der Nierenfunktion (Cr-Cl <30–50 ml/min) oder des Körpergewichts (<45–50 kg oder >100 kg) so kann man im Sinne der Sorgfaltspflicht ein Monitoring durchführen. Je nach Indikation zum «Bridging» ist ein Monitoring ebenfalls angezeigt (s.o.) [15].

Ein Monitoring zur Therapieüberwachung kann man früh, allenfalls schon nach der ersten Dosis, durchführen. Allerdings findet sich bislang ungenügende Evidenz für eine Korrelation des Anti-Xa-Spiegel mit dem klinischen «Outcome».

Ein Monitoring zur Erkennung von akkumuliertem NMH (z.B. bei Cr-Cl von 30–50ml/min) führt man erst nach 3–7 Tagen durch; bei prophylaktischen Dosen am 5.–7., bei therapeutischen am 3.–4. Tag. Wenn in Ausnahmefällen NMH auch bei Clearance-Werten <30 ml/min eingesetzt werden, ist eine engmaschigeres Monitoring angezeigt.

Als Monitoring-Test kommt derzeit nur die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität in Frage. Die aktivierte partielle Thrombinzeit, die Thrombinzeit oder auch die Prothrombinzeit nach Quick sind alle *NICHT* geeignet. Zu Anti-Xa-Spiegel und Blutungsrisiko gibt es inzwischen erste positive Daten.

In therapeutischer Dosierung ist bei einmaliger Gabe der Zielbereich am USZ für die Anti-FXa-Aktivität 0,8–1,5 IU/ml, bei zweimaliger Gabe 0,6–1,0 IU/ml (abhängig von der Bestimmungsmethode). Eine Anti-Xa-Bestimmung wird jeweils 4–5 Stunden nach sub-

Tab. 3 Empfohlene Dauer der Prophylaxe

	NMH	Dauer
Allgemeine Chirurgie		
- Notfall Chirurgie, lange Op. Zeiten, «major» Chirurgie	Ja	Tag 7–10
- «major» Ch. bei Neoplasie	Ja	Tag 30
Orthopädische Chirurgie		
- Hüft-Ersatz	Ja	Tag 42 (sog. extended Px)
- Knie-Ersatz	Ja	Tag 14 (Tag 42 falls zus. RF)
- Hüft-Fraktur	Nein (Fondaparinux)	Tag 35
- Knie-Arthroskopie	Ja	*nur falls zus. RF
Urologie		
- Offene Chirurgie, Nephrektomie, Nierentransplantation	Ja	Tag 7–10
- urolog. Neoplasie	Ja	Tag 30–42
Geburtshilfe		
- vorangegangene VTE	Ja	Ganze SS und 6 Wo. pp
Gynäkologie		
- vaginale Hysterektomie	Ja	Tag 7–10
- laparoskopische Exploration (>60 Min.)*, Mamma/ Uterus/ Ovarialcarcinom-Ch.°, Prolaps Ch.°	Ja	Tag 7–10 (moderate risk*) Tag 30 (high risk°)
Neurochirurgie		
- nach RM Trauma mit Plegie	Ja	Bis der Patient läuft oder 3 Monate

nach: [7]

Op=Operation, Ch=Chirurgie, RF=Risikofaktoren, RM=Rückenmark, pp=postpartal

Tab. 4 Dosierung von NMH				
	Certo- parin	Dalteparin	Enoxaparin	Nadroparin
1. Prophylaxe				
- «low/ moderate»	3000 IU	2500 IU	2000 IU (20mg)	
- «high»	3000 IU	5000 IU	4000 IU (40mg)	<50 kg: 1900 IU (0.2 ml)* 50–69 kg: 2850 IU (0.3 ml)* ≥70 kg: 3800 IU (0.4 ml)*
2. Therapie				
- 1x/d sc {Maximal- dosis/Inj}		1x 200 IU/kg {18500 IU/ Inj.}		1x 171 IU/kg 50–69 kg: 11 400 IU (0,5–0,6 ml) 70–89 kg: 15 200 IU/0,7– 0,8 ml >90: 19 000 IU 0,9–1,0ml {19 000 IU/Inj}
- 2x/d sc {Maximal- dosis/Inj}		2x 100 IU/kg {10 000 IU/Inj}	2x 100 IU/kg = 2x 1 mg/kg {15 000 IU/Inj}	2x 85 IU/kg 50–69 kg: 5700 IU (0,5–0,6 ml) 70–89 kg: 7600 IU (0,7–0,8 ml) ≥90 kg 9500 IU (0,9–1,0 ml)
Dosierungen gemäss Schweizer «Kompendium», Stand 9/2007. Bei Unklarheiten gilt das Kompendium. * gültig für die ersten 3 Tage postoperativ bei Orthopädische Eingriffen, anschl. höhere Dosis (s. Kompendium)				

kutaner Heparinapplikation durchgeführt, um eine relevante Aussage bezüglich «peak»-Werten machen zu können. Für prophylaktische Dosierungen gibt es keinen validierten Zielbereich (4 Stunden nach Gabe). In den meisten dieser Fälle ist die Anti-Xa aber messbar und in einem Bereich von 0,1–0,4 IU/ml.

Nebenwirkungen

Blutung: Die Blutung ist die wichtigste und relevanteste Nebenwirkung der NMH. In therapeutischer Dosierung tritt ein sog. «major bleeding» (intrakraniell, retroperitoneal, letal, zur Hospitalisation führend oder transfusionsbedürftig) z.B. bei der VTE-Behandlung in ca. 0,5–5,0% der Fälle auf [5: 287ff]. Vor Eingriffen, bei denen eine Blutung u.U. katastrophale Folgen hätte (z.B. rückenmarksnaher Anästhesie), sollten mindestens 8–12 Stunden vorher keine NMH in prophylaktischer Dosierung gegeben werden.

HIT: Die Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) tritt je nach Indikationsgebiet und verwendetem Heparin unterschiedlich häufig auf:

- Orthopädie (UFH): 10%
- Orthopädie (NMH): 5%
- Herzchirurgie (UFH): 2%
- Innere Medizin (NMH): 0,5%

Bei der HIT handelt es sich um eine Antikörpervermittelte Verbrauchsthrombopenie, die paradoxerweise mit einer massiv erhöhten Hyperkoagulabilität im arteriellen und venösen Gefässbett einhergeht.

Unbehandelt ist die HIT mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert [5: 311ff, 16].

Weitere: Daneben kennt man allergische Hautmanifestationen, kutane Nekrosen sowie bei Langzeitbehandlung die Osteoporose [1].

Antagonisierung

Für UFH gibt es mit Protamin ein wirksames Antidot. Das aus Salmtestikeln gewonnene Proteingemisch hemmt die Anti-IIa-Wirkung von Heparinen effizient. Die Anti-Xa-Wirkung wird aber nur partiell gehemmt. In hohen Dosen wirkt Protamin selber antikoagulatorisch. Daraus folgt, dass man NMH nur teilweise und in schwer vorhersagbarer Weise durch Protamin antagonisieren kann [3]. Neben dem Risiko, durch zu hohe Dosen eine Gerinnungshemmung zu bewirken, besteht – wie bei anderen körperfremden Proteinen auch – das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion.

Ausblick

Medikamente aus neuen Substanzklassen, wie orale Thrombininhibitoren (Anti-IIa) oder orale Faktor-Xa-Inhibitoren (Anti-Xa), befinden sich derzeit in Phase-II- und -III-Studien. Orale Verabreichung und nicht notwendiges Monitoring sind zwei potenziell relevante Vorteile. Diese Medikamente haben das Potenzial, NMH in Zukunft in wichtigen Indikationen als Mittel der Wahl zu ersetzen. Ob dieses Ziel erreicht wird, hängt vor allem davon ab, ob sie bei gleicher Effizienz auch die gleiche oder bessere Sicherheit gewährleisten können.



Dr. med. Lars M. Asmis

Oberarzt/Leiter Gerinnungslabor
Klinik für Hämatologie, Departement
Innere Medizin
Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich
E-Mail: lars.asmis@usz.ch

Literatur:

1. Hirsh J: Low molecular weight heparins, ed. Hamilton, Ontario, BC Dekker Inc, 2007.
2. Hirsh J et al.: Circulation 2001; 103: 2994–3018.
3. Fareed J et al.: Semin Thromb Hemost 1996; 22 Suppl 1: 77–91.
4. Bick RL et al.: Clin Appl Thromb Hemost 1999; 5 Suppl 1: 63–6.
5. Proceedings of the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. Chest 2004; 126 (Suppl): 172S–696S.
6. Antithrombotische und thrombolytische Behandlung: Schweiz Med Forum 2005; 5: 35–48S.
7. Samama CM et al.: Eur J Anaesthesiol 2006; 23: 95–116.
8. Prevention and treatment of venous thromboembolism. Int Angiol 2006; 25: 101–61.
9. Bergqvist D et al.: Am J Orthop 2006; 35: 226–30.
10. Kearon C: Chest 2003; 124: 386S–92S.
11. Righini M: J Thromb Haemost 2007; 5 Suppl 1: 55–9.
12. Bassand JP et al.: Eur Heart J 2007; 28: 1598–660.
13. Mannucci C et al.: Intern Emerg Med 2006; 1: 96–104.
14. Lim W et al.: Thromb Res 2006; 118: 409–16.
15. Bounameaux H et al.: J Thromb Haemost 2004; 2: 551–4.
16. Asmis LM et al.: Schweiz Med Forum 2004; 4: 997–1002.
17. Weitz JI: N Engl J Med 1997; 337: 688–98.