

# Fragen aus der Praxis zum Thema Antikoagulation

PrimaryCare und Pipette

Dieser Ausgabe von PrimaryCare ist wiederum die Pipette, die Zeitschrift für Labormedizin der SULM<sup>1</sup>, beigelegt. Der vorliegende Artikel behandelt Fragen zur Antikoagulation, die von Hausärzten an die Labormediziner gestellt worden sind.

*A ce numéro de PrimaryCare est de nouveau joint Pipette, le journal de médecine de laboratoire de l'USML<sup>2</sup>. Le présent article traite de questions sur l'anticoagulation, posées par des médecins généralistes aux médecins de laboratoire.*

---

Andreas R. Huber

---

■ *Wo spritzen, in den Bauch oder in den Oberschenkel? (Gefahr der unstillbaren, tödlichen Blutung bei versehentlich abdominal-intramuskulär verabreichtem niedermolekularem Heparin?)*

Tatsächlich wurde publiziert, dass es extrem selten zu unstillbaren, tödlichen Blutungen bei versehentlich abdominal-intramuskulär verabreichtem niedermolekularem Heparin (NMH) kommen kann. Das Ganze ist aber in (amerikanisch-)legal-medizinischem Sinne zu sehen. Sicher ist die Subkutis am Oberschenkel sicherer, aber gerade bei Patientinnen und Patienten, die über längere Zeit spritzen, ist etwas mehr Hautoberfläche gefragt. Korrekte Injektion, Aufklärung und Instruktion der Patienten und Monitoring dürften präventiv wirken.

■ *Wie lange soll Heparin bei parallel begonnener oraler Antikoagulation (OAK) überschneidend gegeben werden? (Nicht selten stellt die Einstellung der OAK in den ersten Wochen nach einer Hospitalisation, in welcher die Antikoagulation begonnen wurde, grosse Probleme, da der Marcoumar-Bedarf wegen der Besserung des Allgemeinzustandes, der wieder normalisierten Ernährung und Beweglichkeit zunimmt: Die OAK bleibt dann in einer doch recht kritischen Phase der Krankheit oft deutlich ungenügend ...)*

Die 7. Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) hält in ihrer Guideline [1, 2] fest, dass eine orale Antikoagulation (OAK) möglichst gleichzeitig mit der NMH-Therapie begonnen werden, mindestens 4 Tage dauern soll und dass mindestens 2 therapeutische INR (für die allermei-

sten Indikationen 2,0–3,0) gemessen in einem Abstand von 24 Stunden erreicht sein sollten. In der Phase der normalisierten Ernährung, Verbesserung des AZ und besseren Mobilität müssen INR-Werte häufiger bestimmt werden, damit die Einstellung der OAK verbessert wird. In ihrem Kommentar [3] zu der eben erwähnten Guideline betont die schweizerische Expertengruppe (SEG), dass aus Gründen der Risikoerhöhung für eine Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) NMH möglichst nach 5–7 Tagen abzusetzen sind.

■ *Unterschiede, Vor-Nach-Teile zwischen den zwei Heparinen?*

Unfraktioniertes Heparin (UFH) besteht aus einem Gemisch von verschiedenen grossen Heparin-Molekülen (MG 5000 bis 32000 D), während NMH nach chemischer oder enzymatischer Verdauung einen MG-Bereich von 1800 bis 8000 D aufweisen. Die wichtigsten Unterschiede bestehen in der biologischen Halbwertszeit (30 Minuten vs. wenige Stunden), ihrer Anti-IIa- vs. Anti-Xa-Aktivität (1:1 vs. 4:1), ihrer Ausscheidung (gemischt vs. hauptsächlich renal), der unspezifischen Wirkungen durch Bindung an Blutzellen und Plasmaproteine (stark vs. vernachlässigbar), was z.B. Wirkungsverminderung in einer Akutphasen-Situation der UFH erklärt, der Notwendigkeit des Monitorings (Routine, d.h. alle 6 bis 24 h mit aPTT/ACT/Anti-Xa-Aktivität vs. seltene Kontrolle mit Anti-Xa-Aktivität), der Häufigkeit von

1 Schweizerische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin, bestehend aus 18 Gesellschaften mit Bezug zum medizinischen Labor, darunter dem KHM.

2 Union Suisse de Médecine de Laboratoire, constituée de 18 sociétés en relation avec le laboratoire médical, dont le CMPR.

HIT (0,05 bis 5,0% vs. 0,005 bis 0,2%), und natürlich in der Anwendung, Dosierung (intravenös vs. 1–2mal täglich subkutan) und schliesslich der Antagonisierbarkeit (gut mit Protamin-Sulfat vs. kaum antagonistisierbar).

■ *Welche Fixation/Ruhigstellung benötigt welche Liqueminisierung?*

Die Indikationen sind ebenfalls in der ACCP-Guideline [1] festgehalten. Generell kommt es zum einen auf die Patienten-seitigen Risiken (Alter, Thrombophilie, Tumor und andere Begleiterkrankungen, Übergewicht, Schwangerschaft usw.) und zum anderen auf den operativen Eingriff bzw. die Art und Ausdehnung der Ruhigstellung. Für isolierte Unterschenkelverletzungen besteht eine Divergenz der Empfehlungen der ACCP-Autoren und der schweizerischen Expertengruppe (SEG). Die SEG [3] empfiehlt, eine in der Schweiz übliche Praxis beizubehalten, nämlich eine Prophylaxe mit einem NMH bei chirurgisch oder mit Gipschiene behandelten Patienten über ca. 3 Wochen durchzuführen.

■ *Langzeit-Liqueminisierung: Ab welcher Dauer sind welche Laborkontrollen angezeigt?*

Die Guideline der 7. ACCP-Konferenz empfiehlt Messung der Thrombozyten alle 2 Tage zwischen dem 4. und 14. Tag, was gemäss des Kommentars der SEG unrealistisch und auch nicht notwendig ist. 1–2mal wöchentlich scheint realistischer zu sein. Sinnvoll ist die Empfehlung, dass bei Patientenkollektiven mit HIT-Risiko  $>0,1\%$  ein Monitoring, bei  $<0,1\%$  kein Monitoring nötig ist. Das Risiko bei Verwendung von UFH ist wie gesagt höher ( $>0,1\%$ ) als bei Applikation von NMH.

■ *Kontrollen beim sonst gesunden Orthopädie-Patienten, der unter niedermolekularen Heparinen steht. Ab wann, wie oft?*

Generell gilt das oben Gesagte. Neben der Kontrolle der Thrombozyten (HIT) sollte auch die Compliance (Gespräch, Injektionsstellen, allenfalls Anti-Xa-Aktivität) und die Nierenfunktion, besonders bei Anzeichen von Blutungen, überprüft werden.

■ *Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie ist eine potentiell schwerwiegende Nebenwirkung. Die 6wöchige postoperative Thromboseprophylaxe wird immer häufiger mit Heparin durchgeführt. Lässt sich eine postoperative Antikoagulation mit Heparin für 6 Wochen, anstelle einer oralen Antikoagulation, verantworten?*

Gemäss ACCP-Guidelines – einer evidenzbasierten Übersicht – ist ersichtlich, dass oft eine Auswahl und nicht eine Präferenz angegeben wird. Will heissen z.B. gute Evidenz für Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder UFH oder NMH. Sicher muss auch hier zwischen Prophylaxe und Therapie unterschieden werden. Obwohl (oder gerade weil) die VKA schon lange eingesetzt wird, gibt es erstaunlich wenig Studien, besonders im Bereich Prophylaxe. Wir halten es so, dass bei kurz dauernden Anwendungen ( $<6$  Wochen) bei St. nach Hüft-, Knie-, Untere Extremitäteneingriffen oder Ruhigstellungen (vide supra) ein NMH eingesetzt wird. Die Nutzen/Nebenwirkung-Ratio ist besser als bei den VKA. Natürlich auch bei Schwangerschaft (Embryopathie der VKA). Eine weitere Indikation für NMH stellt die Prävention im Rahmen der Reiseprophylaxe dar bei hohem Risiko (Alter  $>60$ , Gips/Schiene an unterer Extremität, bekannte Thrombophilie, anamnestiche TVT oder LE, BMI  $>29$ ). Zu den therapeutischen Indikationen gehören Einsatz von NMH in der Frühphase nach TVT oder auch LE (vide supra), Kontraindikationen von VKA, Überbrückung von nicht therapeutischen INR ( $<2,0$ ) und Routineeingriff (perioperativ). Eine gute Instruktion und Kontrolle der Compliance ist wichtig, denn nicht-gespritztes NMH schützt schlecht bzw. gar nicht vor thromboembolischen Ereignissen. Die Indikationsliste ist nicht abschliessend. Nachlesenswert sind zwei im Swiss Medical Forum erschienene Artikel [4, 5].

**Literatur**

- 1 Büller HR, et al. The 7<sup>th</sup> ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:401S–28S.
- 2 Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy. BC Decker, Inc. 5<sup>th</sup> Edition; 2005:1–121.
- 3 Bounameaux H, et al. Kommentar der Schweizer Expertengruppe zu den Empfehlungen der 7. Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians. Swiss Medical Forum; submitted.
- 4 Meier B, Jende C, Rikli D, de Moerloose P, Wuillemin WA. Periinterventionelles Management der oralen Antikoagulation. Swiss Med Forum 2003;3:213–8.
- 5 Bounameaux H, Bomeli T, de Moerloose P, Dörffler-Melly J, Fritschy D, Hohlfeld P, et al. Anwendung von niedermolekularen Heparinen in vier umstrittenen klinischen Situationen. Swiss Med Forum 2003;3:1074–8.