Heparine

Andreas R. Huber

UFH wie auch besonders die NMH erfreuen sich einer grossen Beliebtheit bei verschiedensten Indikationen. Damit konnte die Inzidenz von Thrombosen und Embolien deutlich gesenkt werden. Es muss aber betont werden, dass trotz optimalem Einsatz dieser Medikamente immer noch ein nicht zu vernachlässigendes Restrisiko besteht, d.h. Patienten keineswegs vor Lungenembolien, Thrombosen oder gar Exitus gefeit sind. Neue Medikamente, die eine noch grössere Effizienz, d.h. besseren Schutz bei unverändert niedrigem Blutungsrisiko haben, sind unlängst von den Behörden in den verschiedenen Ländern zugelassen worden oder werden es demnächst. Darunter ein Pentasaccharid (Arixtra®), welches, in mehreren Studien belegt, mindestens gleich guten, oft aber besseren Schutz zeigt [14]. Zudem kann eine HIT unter Arixtra® nicht vorkommen.

L'héparine non fractionnée tout comme et surtout l'héparine à bas poids moléculaire jouissent d'une très grande faveur dans les indications les plus diverses. Grâce à elles, l'incidence de thromboses et embolies a nettement diminué. Mais il faut insister sur le fait qu'en dépit d'une utilisation optimale de ces médicaments, il subsiste toujours encore un risque résiduel non négligeable, c'est-à-dire que les patients ne sont en aucun cas totalement à l'abri d'embolie pulmonaire, de thrombose ou même de décès. Les nouveaux médicaments qui ont encore une plus grande efficacité, c'est-à-dire offrent une meilleure protection avec un risque hémorragique également bas, ont été admis depuis peu ou le seront prochainement par les autorités de divers pays. Parmi ces médicaments, un pentasaccharide (Arixtra®) offre une protection au moins aussi bonne et même souvent meilleure, comme le montrent plusieurs études [14]. De plus, une thrombopénie héparino-induite est exclue sous Arixtra®.

Einleitung

Unfraktioniertes Heparin (UFH[1]) und niedermolekulare Heparine (NMH[2]) werden seit Jahren erfolgreich für Prävention und Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt. Seit den 1980er Jahren haben sich die NMH mehr und mehr durchgesetzt und die UFH im Bereich der Prophylaxe von Venenthrombosen verdrängt. Auch im Bereich der akuten Therapie von Venenthrombosen, ja sogar Lungenembolien werden vermehrt NMH eingesetzt, nachdem mehrere Studien den sicheren, effektiven, ja teilweise überlegenen Einsatz belegt haben. Die Anzahl Studien zu Prävention und Therapie von Thromboembolien ist dergestalt gross, dass kaum mehr eine Übersicht möglich ist. Nicht zuletzt deshalb wurde vom American College of Chest Physicians die «Conference on Antithrombotic and Thromboembolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines» ins Leben gerufen. Die Resultate der 7. Konferenz wurden in einem Supplementum des Chest im September 2004 publiziert [1]. Eine gute Zusammenfassung findet sich in der 5. Ausgabe der Guidelines for Antithrombotic Therapy von J. Hirsh [2]. Eine schweizerische Expertengruppe (SEG) hat einen Kommentar zu den Guidelines verfasst. Dieser handelt die einzelnen Kapitel ab und deutet diese aus Schweizer Sicht und soll in einigen Monaten – unter anderem zum Kapitel Heparin und niedermolekulare Heparine – in einem Supplementum des Swiss Medical Forum publiziert werden.

1 Heparin Bichsel, Heparin Fresenius, Heparin-Na B. Braun, Liquemin®.
2 Certoparin (Sandoparin®), Dalteparin (Fragmin®), Enoxaparin (Clexane®), Nadroparin (Fraxiforte®, Fraxiparine®).

Pharmakologische Tatsachen

NMH werden genau wie die unfraktionierten Heparine aus Schweine- oder Rinderdarmschleimhaut gewonnen. Im Unterschied zum UFH werden die NMH durch chemische oder enzymatische Spaltung zerlegt. Das mittlere Molekulargewicht der NMH beträgt um die 5000 Dalton. UFH wie auch NMH wirken primär durch Bindung an Antithrombin-III und damit Hemmung von Faktor IIa, aber auch von Faktor Xa, d.h. die aktivierten Faktoren II und X.

NMH wie auch UFH haben neben der Wirkung über die Hemmung von Faktor Xa noch weitere antithrombotische Aktivitäten. Aus diesen Gründen hat die FDA (Federal Drug Administration der USA) mit Recht festgehalten, dass UFH und besonders auch verschiedene niedermolekulare Heparine untereinander nicht 1:1 vergleichbar sind, sondern die Indikation und die Dosierung in entsprechenden Studien einzeln geprüft und belegt werden müssen. UFH hat aufgrund des Gemisches von Heparinmolekülen verschiedener Grösse deutlich mehr Effekte auf andere Proteine und Zellen. So bindet UFH an Thrombozyten, Endothelzellen und andere Plasmaproteine. UFH ist stark durch die Akutphasenreaktion beeinflusst. Bei einer akuten Entzündung werden unter Umständen grosse Mengen von UFH unspezifisch absorbiert, was dann zu einer verminderten Wirkung führt, weil weniger UFH für die Bindung an Antithrombin-III zur Verfügung steht, was den wichtigsten antithrombotischen Mechanismus darstellt. Es sind die gleichen unspezifischen Interaktionen, die auch zu Nebenwirkungen (vide infra) wie heparininduzierte Thrombopenie (HIT), allergische Reaktionen usw. führen.
Die Ausscheidung der NMH ist primär renal, während die UFH über verschiedene Mechanismen eliminiert werden. Dies hat zur Folge, dass besonders bei NMH in therapeutischen Dosierungen unbedingt die Nierenfunktion beachtet werden muss (vide infra unter Nebenwirkungen).
Die biochemischen und auch biologischen Halbwertszeiten von UFH und NMH sind deutlich unterschiedlich. Während die UFH-Halbwertszeit deutlich unter einer Stunde liegt, sind Halbwertszeiten von NMH im Bereich von mehreren Stunden, was zum einen die 12stündliche oder sogar 24stündliche Applikation erlaubt, aber auf der anderen Seite die Steuerbarkeit deutlich reduziert. Weiter lassen sich UFH mit Protamin-Sulfat antagonisieren, während NMH unter optimalsten Umständen lediglich zu 50%, meist aber weniger inaktiviert werden können. Zudem werden NMH subkutan gespritzt, und das Depot lässt sich natürlich schlecht antagonisieren.
Da die Herstellung der NMH sehr unterschiedlich ist (es gibt in der Schweiz derzeit 9 zugelassene Präparate, siehe Fussnote auf S. 769 [3]), sind auch die Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile unterschiedlich. Der aktuell gültige Standard zur Definition von niedermolekularen Heparinen ist die Anti-Xa-Aktivität, d.h. die Aktivität des Präparates, aktivierten Faktor X in einer Probe zu hemmen. Daneben darf aber nicht ausser acht gelassen werden, dass NMH auch andere biologische Aktivitäten ausweisen, die mit dieser Bestimmung nicht erfasst werden. Generell kann gesagt werden, dass, je kleiner das Molekulargewicht des NMH, desto grösser das Verhältnis Anti-Xa zu Anti-IIa-Aktivität. Auch bezüglich der Zusammensetzung der Salze (Calcium-Heparinat versus Natrium-Heparinat) gibt es verschiedene Arbeiten [4, 5], die Unterschiede aufzeigen. Einige wenige Arbeiten zeigen, dass Kalziumheparine weniger Wundhämatome, seltener Schmerzen an der Einstichstelle und länger andauernde Plasmakonzentrationen aufweisen.
Die Dosierung der UFH hängt davon ab, ob prophylaktische oder therapeutische Indikationen gestellt sind. Bei therapeutischen Indikationen muss die Dosierung mittels aPTT überprüft werden. Hierbei ist zu beachten, dass die aPTT-Tests unterschiedlich sensitiv auf die Wirkung von Heparinen sind und sich die jeweils rapportierten Sekundenwerte nicht 1:1 übertragen lassen.

Auch die Faustregel «therapeutische aPTT gleich 2,5facher Normwert oder 2,5facher Wert der Ausgangs-aPTT vor Heparinisierung» ist nur bedingt gültig. Mit dieser Approximation kommen häufig Über- und Unterdosierungen vor.

Generell wird heute bei therapeutischer Vollheparinisierung (intravenöse Applikation) in kritischen Fällen, wo weder eine Blutung noch eine weitere Thrombose riskiert werden darf, wie z.B. bei Lungenembolien, grossen 4-Etagen-TVT's, instabilen, kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen die Monitorisierung des UFH und die entsprechende Dosisanpassung mit einem Anti-Xa-Test empfohlen. Aufgrund der unspezifischen Wirkung von UFH auf verschiedene Plasmaproteine schwankt der Dosisbedarf beträchtlich, weshalb 6stündliche Kontrollen notwendig sind und erst bei stabilerem klinischem Verlauf auf tägliche Kontrollen reduziert werden kann.
Eine Monitorisierung der Therapie ist bei Gebrauch von NMH selten nötig. Gelegentlich kann das mittels Anti-Xa-Aktivitätsbestimmung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Verdacht auf Akkumulation wie auch bei unerwarteten Blutungen oder Compliance-Fragen nötig sein. Auch bei kritisch kranken Patienten und wichtigen Indikationen sind allenfalls Spiegel-Bestimmungen nötig.

Indikationen zum Einsatz von UFH oder NMH

Es gibt sowohl Indikationen für die Prophylaxe wie auch für die Therapie. Es sprengt den Rahmen die-

ses Artikels, wenn im Detail auf diese eingegangen wird. Wie schon erwähnt, findet sich mit der 7. Auflage der ACCP-Konferenz zur antithrombotischen und thrombolytischen Therapie evidenzbasierte Leitlinien, erschienen im «Chest» vom September 2004, eine umfassende Zusammenfassung und Gewichtung der Indikationen. Sinnvollerweise werden die Patienten in drei Risikokategorien «nieder», «mittel» und «hoch» eingeteilt und dann entsprechend behandelt. Die weitere Beurteilung erfolgt aufgrund des Patientenbildes resp. der Erkrankung oder durchgemachten Operation. So haben viele Fachgesellschaften, Spitäler und auch Hersteller von Heparinpräparaten entsprechende Schemata erarbeitet [6–8].
In diesem Sinne werden auch am Kantonsspital Aarau Indikationsschemata für Prophylaxe und Therapie veröffentlicht, getrennt für orthopädische und traumatologische Patienten, Patienten der Gynäkologie und Geburtshilfe und internistische Patienten.

Indikationsschemata für Prophylaxe und Therapie: einsehbar unter www.labormedizin-ag.ch

Diese Richtlinien basieren auf verschiedenen, grossen, kürzlich erschienenen wissenschaftlichen Studien.

Unerwünschte Wirkungen von UFH und NMH

Theoretisch sind ähnliche unerwünschte Wirkungen bei UFH wie bei NMH möglich. Allerdings sind heparininduzierte Thrombozytopenien (HIT) und Hämatome an der Einstichstelle sowie Osteoporose bei Verwendung von NMH deutlich seltener.

HIT

HIT ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Antikörper meist gegen den Plättchenfaktor 4-Heparinkomplex gebildet werden. Bei Therapie mit UFH kommt es nach 5–10 Tagen in bis zu 30% (je nach Patientenkollektiv) zur Entwicklung dieser Autoantikörper. Glücklicherweise aber führt diese Immunantwort nicht in der gleichen Häufigkeit zu einer HIT (0,1 bis 5% je nach Patientenkollektiv) oder zu einer HIT mit Thrombose (HITT) oder gar noch seltener zu einer katastrophalen HIT. Unter NMH dürfte die Prävalenz bei 0,005 bis 0,2% liegen. Bei Re-Exposition von Heparin innerhalb von 100 Tagen kann es schon nach einem Tag zu einer HIT kommen (rapid onset HIT), gelegentlich kann es aber erst nach Absetzen des Heparins, z.B. nach Austritt aus dem Spital, zu einer HIT kommen (late onset HIT). Hierzu verweisen wir auf den Artikel in der Pipette 3/05, die mit dieser Nummer von PrimaryCare verschickt wurde [10].
Es ist wichtig, die Diagnose rasch zu stellen und Heparin sofort durch eine Alternative zu ersetzen; in der Schweiz entweder durch Lepirudin oder Danaparoid. Beides in therapeutischer Dosierung, bis die Thrombozyten wieder den Ausgangswert erreicht haben. Erst dann darf auf eine klassische orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Hemmern übergegangen werden. Verschiedene Punktesysteme (z.B. 4-T-Score von Warkentin) [11] helfen, die Vortest-Wahrscheinlichkeit für HIT abzuschätzen. Gestellt wird die Diagnose schliesslich zusammen mit einem Schnelltest (PaGIA) [12] und/oder einem spezifischen ELISA, mit denen die Autoantikörper nachgewiesen werden können. Aufwändigere Tests wie heparininduzierte Plättchenaggregation, Serotonin-Release oder heparininduzierte Thrombozytenaktivierung mit Flowzytometrie können nur in grösseren Zentren mit entsprechenden Gerinnungslaboratorien angeboten werden.

Osteoporose

Der Mechanismus zur Entstehung von Osteoporose ist nicht geklärt. Dies bedarf aber einer länger dauernden Therapie, meist mehr als 6 Monate.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist vor allem bei einer Therapie, allenfalls auch höher dosierten Prophylaxe mit NMH Vorsicht geboten. Bei Kreatininwerten unter 300 µmol/l oder einer Clearance von <30 ml/Minute/m² sollte die korrekte Dosierung mittels Anti-Xa-Bestimmung überprüft werden. Entsprechende Dosisadaptation kann nach pharmakologischen Überlegungen vorgenommen werden.

Hautnekrose an der Einstichstelle

Diese kommt besonders bei Thrombophilien (APC-Resistenz, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Lupus-Antikoagulans) vor und erklärt sich bezüglich Mechanismus ähnlich wie die Coumarinnekrose. Bei solchen klinischen Phänomenen muss eine entsprechende Thrombophilieabklärung eingeleitet und auf ein Ausweichpräparat umgestellt werden.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen auf Inhaltsstoffe sind selten, kommen aber bisweilen, besonders bei länger dauernder subkutaner Applikation, vor. Es sollte versucht werden, auf ein Alternativpräparat umzustel-

len. Gelegentlich sind allergologische/immunologische Abklärungen nötig.

Lokale Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Hautrötung, Brennen nach der Injektion, Juckreiz, lokale kleine Hämatome kommen vor, lassen sich aber durch einfache Massnahmen meist kontrollieren.

Blutungen

Lebensbedrohliche (major bleeds) und kleine Blutungen kommen vor allem bei therapeutischen Anwendungen von UFH und NMH vor. Meistens sind diese im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder gleichzeitiger Einnahme von anderen Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) und/oder Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. Aspirin®, Plavix®, nicht-steroidale Antirheumatika, Analgetika) zu sehen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese (Hämophilie A oder B oder andere schwere Blutungsneigung) sind UFH und NMH kontraindiziert oder nur nach Absprache mit einem Gerinnungsspezialisten anzuwenden. Bei den viel häufiger vorkommenden, milden hämorrhagischen Diathesen wie z.B. von Willebrand-Jürgens-Syndrom oder Thrombozytenfunktionsstörungen können Blutungen ebenfalls vermehrt vorkommen.

Diese Situationen stellen aber keine absolute Kontraindikation dar, sondern müssen individuell nach Abwägen des Nutzens und des potentiellen Schadens inkl. Aufklärung und Diskussion mit dem Patienten eingesetzt werden. In den meisten Fällen ist in dieser Situation das Risiko einer Thrombose bei einer richtig gestellten Indikation deutlich grösser als das Risiko einer Blutung. Auch bei Patienten mit einer Gefässerkrankung, nach operativen Eingriffen, insbesondere am Zentralnervensystem, Schädel, Wirbelsäule bzw. Spinalkanal ist der Einsatz von UFA und NMH sorgfältig zu überlegen.

Für Patienten mit Spinalanästhesien und Punktionen im Spinalbereich gibt es spezielle Richtlinien für den richtigen Einsatz von UFH und NMH bzw. den zeitlichen Einsatz des Eingriffs (Punktion bzw. Entfernung eines Katheters). Es sprengt den Rahmen dieser Arbeit, diese Details hier zu erörtern. Verschiedene Fachgesellschaften haben entsprechende Weisungen erlassen. Diese sind auch den Herstellern bekannt, wo entsprechende Dokumentationen erfragt werden können.

Literatur

1 Büller HR, et al. Chest 2004;126:401S-28S.
2 Hirsh J. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc.; 2005.
3 Morant J. Arzneimittelkompendium der Schweiz. Basel: Documed; 2005.
4 Briel RC. Heparin level and coagulation potential after subcutaneous injection of 7500 international units of heparin calcium. Dtsch Med Wochenschr 1984;9:993–6.
5 Low J. Thromb Haemostas 1978;40:397–406.
6 Hach-Wunderle V. VASA 2005 Supplementum 66/1.
7 Vasa 2005;34:Supplementum 66.
8 Broschüre GlaxoSmithKline 2005.
9 Huber A, et al. Laborhandbuch 2005.
11 Huber AR, Ritsch L. Geschwollenes Bein nach herzchirurgischem Eingriff. Pipette 2005; Heft 3:18–19.
12 Markentin TE. Br J Hematol 2001:535–5.
13 Risch L, Bertschmann W, Heijnen IA, Huber AR. A differentiated approach to assess the diagnostic usefulness of a rapid particle gel immunoassay for the detection of antibodies against heparin-platelet factor 4 in cardiac surgery patients. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2003;14:99–106.
14 Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2004;140:867–73.

Prof. Dr. med. Andreas R. Huber
Kantonsspital Aarau
CH-5001 Aarau
andreas.huber@ksa.ch