

# Anwendung niedermolekularer Heparine in vier umstrittenen klinischen Situationen

**Aktualisierung und Erweiterung der Stellungnahme einer Schweizerischen Expertengruppe, anhand von klinischen Fallbeispielen<sup>a</sup>**

Henri Bounameaux, Thomas Bombeli, Philippe de Moerloose, Janine Dörffler-Melly, Daniel Fritschy, Patrick Hohlfeld, Kurt Jäger, Renate Koppensteiner, Felix Mahler, Jean-Joseph Vogel, Walter Alfred Wuillemin



## Einführung

Vor drei Jahren nahm eine Schweizerische Expertengruppe Stellung zu vier häufig auftretenden klinischen Situationen, für die unter den Allgemeinpraktikern eine grosse Verunsicherung bestand: Niedermolekulares Heparin (NMH) bei Ruhigstellung mit Gipsverband, Kniearthroskopie, Schwangerschaft und Reisen [1, 2]. Da die Problematik dieser Fälle keinen von nationalen oder internationalen Instanzen abgesetzten Konsensus gefunden hatte, hat sich eine Gruppe von Experten, die häufig mit solchen Fällen konfrontiert sind, zusammengesetzt und, wenn nicht ihre Gewissheit oder Empfehlung, so doch ihre Ansicht zu diesem Themenkreis geäussert.

Zwei Jahre später schien es notwendig, diese Meinungen – wenn auch nicht zu verändern – so doch zu aktualisieren und sie in eine praktischere Form zu bringen und zusätzlich auf zwei neue Situationen auszuweiten: die klinische Thrombophilie und die Prävention bei hospitalisierten Patienten in der inneren Medizin. So haben Experten ihre Ansicht zu einigen klinischen Fallsituationen abgegeben, die im Bereich ihrer Spezialität liegen (Angiologie, orthopädische Chirurgie, Gynäkologie, Hämatologie, Hämostasiologie), um schliesslich gemeinsam zu einem optimierten Konsens zu gelangen. Diese Stellungnahmen sollen lediglich als Hilfsmittel – und nicht als zwingende Vorschriften – betrachtet werden. Referenzen wurden nur dort angefügt, wo sie in den initialen Empfehlungen noch nicht erwähnt wurden [1, 2]. Zur Information werden in der Tabelle 1 gewisse Dosierempfehlungen der in der Schweiz erhältlichen NMH zusammengefasst.

## Immobilisation durch Gipsverband und Prävention thromboembolischer Komplikationen

Folgende Empfehlung wurde vorgängig abgegeben [1, 2]: Die Buchstaben und Zahlen in Klammern legen den Wert der Empfehlung fest von A1, der verbindlichsten, bis C2, der unverbindlichsten, abhängig von der Qualität der verfügbaren Literatur.

Eine antithrombotische Prophylaxe sollte eingeleitet werden 1) bei einer Immobilisation aufgrund von Knochenbrüchen (B2); 2) bei Vorliegen von Risikofaktoren (z.B. über 40jährig, hormonale Schwangerschaftsverhütung, BMI >30) (C2); 3) in diesen Fällen sollte die Prophylaxe bis zur vollständigen Mobilisierung weitergeführt werden (C2); 4) sie kann sowohl mit NMH als auch mit oralen Antikoagulantien erfolgen (Ziel-INR 2 bis 3, näher bei 2) (C2); 5) bei mehr als 7 Tage dauernden Abgabe von NMH muss die Thrombozytenzahl regelmässig kontrolliert werden (A1) (vergleiche Arzneimittel-Kompendium der Schweiz).

*Klinischer Fall:* Eine 35jährige Frau erleidet einen Skiunfall (Verstauchung ohne Fraktur) und wird während 6 Wochen mit einem Gipsverband immobilisiert werden. Sie leidet an mässigem Übergewicht (BMI 28) und nimmt die «Pille».

*Nach Meinung der Experten* sollte diese junge Frau aufgrund der zusätzlichen Risikofaktoren eine Prophylaxe erhalten, obwohl kein Knochenbruch vorliegt (die prophylaktische Massnahme wäre auch ohne Übergewicht, allein aufgrund der oralen Kontrazeption gerechtfertigt). Bevorzugt wird die tägliche Verabreichung eines NMH in prophylaktischer Dosierung während der ganzen Immobilisationsdauer. Diese Massnahme wäre auch bei einer

<sup>a</sup> Das Expertenkomitee hat dieses Dokument zwischen dem 15. Dezember 2002 und dem 31. März 2003 mit der uneingeschränkten Unterstützung von Sanofi-Synthelabo (Schweiz) AG ausgearbeitet.

Korrespondenz:  
Prof. Henri Bounameaux  
Division d'angiologie  
et d'hémostase  
Hôpitaux Universitaires  
CH-1211 Genève 14

[henri.bounameaux@medecine.unige.ch](mailto:henri.bounameaux@medecine.unige.ch)

**Tabelle 1. Prophylaktische (schwaches Risiko) und therapeutische Dosierungen für die in der Schweiz erhältlichen NMH\*.**

NMH	Prophylaktische Dosierung	Therapeutische Dosierung
Certoparin (Sandoparine)	3000 IE (0,3 ml) s.c. 1×/d	
Dalteparin (Fragmin)	2500 IE (0,2 ml) s.c. 1×/d	100 IE/kg s.c. 2×/d oder 200 IE/kg s.c. 1×/d
Enoxaparin (Clexane)	2000 IE (0,2 ml) s.c. 1×/d	
	4000 IE (0,4 ml) s.c. 1×/d bei Patienten mit akuten medizinischen Erkrankungen	1 mg (0,01 ml)/kg s.c. 2×/d
Nadroparin (Fraxiparine)	2850 IE (0,3 ml) s.c. 1×/d	85 IE/kg s.c. 2×/d oder 171 IE/kg s.c. (Fraxiforte®) 1×/d

\* ausführlichere Angaben und weitere Dosierungen sind dem Schweizerischen Arzneimittelkompendium zu entnehmen

Fraktur, unabhängig vom Alter, indiziert. So müsste beispielsweise ein 16-jähriger Snowboarder mit einer Waden- und Schienbeinfraktur eine NMH-Prophylaxe erhalten. Bei länger dauernder Verabreichung kann die Prophylaxe mit oraler Antikoagulation (OAK) (INR 2 bis 3) weitergeführt werden. Diese Empfehlungen stimmen mit den neuesten Literaturangaben überein [3].

### **Kniearthroskopie und Prävention thromboembolischer Komplikationen**

Folgende Empfehlung wurde vorgängig abgegeben [1, 2]: Eine antithrombotische Prävention sollte eingeleitet werden 1) bei einer therapeutischen Kniearthroskopie (B2); 2) falls persönliche Risikofaktoren vorliegen (z.B. über 40-jährig, hormonale Schwangerschaftsverhütung, BMI >30, frühere TVT), selbst wenn die Kniearthroskopie nur zu diagnostischen Zwecken vorgenommen wird (C2); 3) die Prophylaxe sollte in diesem Fall 7 bis 14 Tage dauern und durch eine tägliche subkutane Injektion von NMH erfolgen (C2); 4) bei mehr als 7-tägiger Verabreichung von NMH muss die Thrombozytenzahl regelmässig kontrolliert werden (vergleiche Arzneimittel-Kompendium der Schweiz) (A1); 5) die Anwendung von elastischen Bandagen zur Kompression nach der Intervention ist auf jeden Fall wünschenswert (C2).

*Klinischer Fall:* Bei einem 38-jährigen Mann wird eine diagnostische Kniearthroskopie durchgeführt.

*Nach Meinung der Experten rechtfertigt* diese Intervention bei diesem Patienten keine systematische Prophylaxe, ausser bei Vorliegen von persönlichen Risikofaktoren (hormonale Schwangerschaftsverhütung bei Frauen, BMI >30, frühere TVT oder Familienanamnese). In

jedem dieser Fälle sollte die Prophylaxedauer 7 Tage nicht überschreiten. Die Situation wäre anders im – häufigeren – Falle einer therapeutischen Arthroskopie, wo eine solche Prophylaxe in jedem Fall eingeleitet werden soll. Die neuesten Literaturangaben [3] stufen Prophylaxemassnahmen in dieser Situation als fakultativ ein.

### **Schwangerschaft und Anwendung von NMH in präventiver oder therapeutischer Dosierung**

Folgende Empfehlung wurde vorgängig abgegeben [1, 2]: 1) Schwangere Frauen, die gleichzeitig eine Thrombophilie oder eine Anamnese mit wiederholten Aborten aufweisen, sollten eine eingehende Evaluation bei einem Spezialisten durchführen lassen und – idealerweise – von einem spezialisierten Zentrum überwacht werden, um die Zeitspanne der Antikoagulation und deren Dosierung zu bestimmen; 2) schwangere Frauen mit früheren thromboembolischen Ereignissen ohne Zusammenhang mit einer Schwangerschaft, aber ohne nachgewiesene Thrombophilie, sollten in Risikosituationen und im Wochenbett prophylaktisch mit NMH behandelt werden; 3) nach Kaiserschnitt ist eine anti-thrombotische Prophylaxe mit NMH angezeigt; 4) im Falle von mehr als 7 Tagen dauernden Abgabe von NMH muss, unabhängig von der Indikation, die Thrombozytenzahl regelmässig überwacht werden (siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz); 5) in Anbetracht der vorliegenden Daten und der Angaben in den Packungsbeilagen für NMH sollte jeder Verschreibung dieser Substanzen während der Schwangerschaft eine gewissenhafte Aufklärung vorausgehen und die betroffenen Frauen sollten in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden.

*Klinischer Fall:* Eine 35jährige Frau ist in der 6. Woche schwanger. Ein Jahr früher erlitt sie eine tiefe Venenthrombose in der Vena poplitea – dies ohne weitere Risikofaktoren ausser einer oralen Kontrazeption und einem BMI von 28. *Nach Meinung der Experten* sollte diese Patientin eine Prävention mit NMH in prophylaktischer Dosis erhalten, die so schnell als möglich eingeleitet und während der ganzen Schwangerschaft und 4 bis 6 Wochen post partum fortgeführt werden soll. Diese Meinung stützt sich vor allem auf den idiopathischen Charakter der ersten Thrombose sowie auf das Übergewicht. Bei einer Thrombose während der Schwangerschaft sollte nach Einschätzung der Experten eine Behandlung mit NMH in therapeutischer Dosis eingeleitet werden. Da es keine präzisen Empfehlungen zur Dosisanpassung an die laufende Gewichtszunahme während der Schwangerschaft gibt, werden regelmässige (monatliche?) Kontrollen der plasmatischen Anti-Xa-Aktivität vorgeschlagen, um einer Unter- oder Überdosierung vorzubeugen. In solchen Fällen wird 3 bis 5 Stunden nach subkutaner Applikation eine plasmatische Anti-Xa-Aktivität von 0,5–1,0 IE/ml (falls die tägliche Dosierung in 2 Injektionen verteilt ist) bzw. 0,8–1,6 IE/ml (bei einmaliger täglicher Applikation) abgezielt.

## Reisen und Prävention thromboembolischer Komplikationen

Folgende Empfehlung wurde vorgängig abgegeben [1, 2]: Nach Ansicht der Experten: 1) begünstigt eine lange Reise – erfolgt sie mittels Flugzeug, Auto, Bus oder Bahn – die venöse Stase und stellt ein thromboembolisches Risiko dar; 2) allen Reisenden sollten einfache Massnahmen zur Prävention vorgeschlagen werden wie Bewegung oder mindestens Streck- und Beugebewegungen der Fussgelenke, genügend Flüssigkeitszufuhr unter Vermeidung von Alkohol (welcher das antidiuretische Hormon hemmt), bei Tendenz zur Ödembildung in der Knöchelregion Kompressionsstrümpfe zu tragen; 3) eine antithrombotische Prävention mittels subkutaner Injektion von NMH am Reisetag ist nur bei Personen mit einer Vorgeschichte von thromboembolischen Ereignissen oder bei Anhäufung von Risikofaktoren angezeigt.

*Klinischer Fall:* Ein 63jähriger, übergewichtiger Mann (BMI 31) unternimmt einen 7stündigen Langstreckenflug (Zürich–New York). Er konsultiert seinen Arzt, weil er durch Zeitungsartikel auf die Reisetrombose aufmerksam geworden ist. Ausserdem plant er zwei Monate später einen Flug nach Sydney (Flugdauer 22 Stunden).

*Nach Meinung der Experten* sollte dieser Mann

keine medikamentöse Prophylaxe erhalten, sondern lediglich über die oben stehenden, allgemeinen Massnahmen informiert werden mit dem zusätzlichen Hinweis, während des Flugs auf Schlaftabletten zu verzichten und bei Tendenz zu Ödemen Kompressionsstrümpfe zu tragen (Klasse 1 oder 2). Bei der Frage, ob eine TVT in der Anamnese vor 10 Jahren diese Meinung ändern würde, meinen die Experten ja aufgrund der Kumulierung von zwei Risikofaktoren (neben der Reise selbst); der Patient müsste dann auf jeden Fall Kompressionsstrümpfe tragen (Klasse 1 oder 2) und eine prophylaktische Dosis NMH 2 bis 4 Stunden vor Abflug erhalten.

Das Thromboserisiko steht klar mit der Flugdauer in Beziehung [4], deshalb wird bei einer Reise nach Sidney und in Anbetracht der Anamnese und des Übergewichts eine NMH-Prophylaxe von zwei Injektionen (2 bis 4 Stunden vor der Abreise und 24 Stunden später) sowie das Tragen von Stützstrümpfen empfohlen. Die Experten meinen, dass Aspirin keinen Platz in dieser Indikation habe, da die einzige Studie, in der es geprüft wurde, negative Ergebnisse hervorgebracht hat [5]. Obwohl in einigen Fällen (aktive Neoplasie) eine therapeutische Dosierung in Betracht gezogen werden könnte, empfehlen die Experten eine «prophylaktische» Dosierung. Steht ein Patient bereits unter oraler Antikoagulation, so sollte zusätzlich kein NMH wegen einer langen Reise verabreicht werden.

## Klinische und/oder biologische Thrombophilie

*Klinischer Fall:* Eine 35jährige Frau erleidet eine tiefe Venenthrombose der Vena poplitea vier Monate, nachdem sie eine orale Kontrazeption der 3. Generation als Ersatz für ihre ehemalige Behandlung der 2. Generation verschrieben bekam. Es gibt weder in ihrer persönlichen noch in ihrer Familienanamnese Thrombosevorfälle.

*Nach Meinung der Experten* legen das Alter (<40 Jahre) und der relativ schwache Risikofaktor die Möglichkeit einer biologischen Thrombophilie nahe und es wird empfohlen, nach einer Thrombophilie zu suchen. Es gibt jedoch keinen Konsens zwischen den Anhängern eines Screenings, das sich auf die häufigen Anomalien (Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation) oder bestimmte therapeutische Konsequenzen (Antiphospholipid-Antikörper) beschränkt und den Verfechtern eines weiten Screenings inklusive Antithrombin, Protein C, Protein S, und Homozystein (Plasminogenbestimmung kann diskutiert werden). In Anbetracht der hohen Kosten sind diese Laboranalysen schwer zu rechtfertigen, zumal es

keine klaren therapeutischen Konsequenzen gibt, ausser wahrscheinlich beim Antiphospholipid-Syndrom, welches eine längere Antikoagulation mit steigendem Antikoagulationsniveau (INR 2,5 bis 3,5) während der ganzen Krankheitsdauer nötig macht.

Diese Ambivalenz kommt auch in der Expertenantwort auf folgende Frage zum Ausdruck: Zwei Jahre später kommt es bei derselben Patientin zu einer Immobilisation wegen einer Lumbago. Die Antikoagulation ist seit einem Jahr abgesetzt; eine heterozygote Mutation des Faktor-V-Leiden wurde ein Jahr früher diagnostiziert. Wie soll in dieser Situation vorgegangen werden? Die Experten sind der Meinung, dass während der ganzen Hospitalisationsdauer eine Prophylaxe mit NMH durchgeführt werden soll. Diese Verschreibung wäre natürlich auch allein aufgrund der Thromboseanamnese nötig gewesen, unabhängig von der diagnostizierten Mutation.

## Quintessenz

- Eine antithrombotische Prophylaxe sollte eingeleitet werden bei einer Bein-Immobilisation aufgrund von Knochenbrüchen und auch ohne Bruch bei Vorliegen von Risikofaktoren.
- Eine antithrombotische Prävention sollte bei einer therapeutischen Kniearthroskopie in der Form einer täglichen subkutanen Injektion von NMH erfolgen während 7–14 Tagen.
- Obschon die NMH während der Schwangerschaft offiziell kontraindiziert sind, stellen sie die Antikoagulantien erster Wahl in dieser Situation.
- Schwangere Frauen, die gleichzeitig eine Thrombophilie oder eine Anamnese mit wiederholten Aborten aufweisen, sollten eine eingehende Evaluation bei einem Spezialisten durchführen lassen.
- Eine antithrombotische Prävention mittels subkutaner Injektion von NMH am Reisetag ist nur bei Personen mit einer Vorgeschichte von thromboembolischen Ereignissen oder bei Anhäufung von Risikofaktoren angezeigt.
- In Anbetracht der hohen Kosten sind mit wenigen Ausnahmen extensive Thrombophilie-Abklärungen schwer zu rechtfertigen, zumal es keine klaren therapeutischen Konsequenzen gibt, ausser wahrscheinlich beim Antiphospholipid-Syndrom, welches eine längere Antikoagulation mit steigendem Antikoagulationsniveau (INR 2,5–3,5) während der ganzen Krankheitsdauer nötig macht.
- Eine akute Erkrankung in Verbindung mit dem Alter und der Immobilisation rechtfertigen eine Prophylaxe mit NMH in den üblichen Dosen, obwohl es keine validierten Empfehlungen für diese Art von Patienten gibt.

## Prävention bei Patienten mit akuten medizinischen Erkrankungen

*Klinischer Fall:* Ein 65jähriger Mann, schwerer Raucher (60 py) mit einer chronisch obstruktiven Bronchopneumopathie wird für eine akute respiratorische Dekompensation hospitalisiert, kommt jedoch nicht auf die Intensivstation.

*Nach Meinung der Experten* rechtfertigt die akute Erkrankung in Verbindung mit dem Alter und der Immobilisation eine Prophylaxe mit NMH in den üblichen Dosen, obwohl es keine validierten Empfehlungen für diese Art von Patienten gibt. Dieser Vorschlag deckt sich mit den Kriterien, die in einer kürzlichen Untersuchung im Genfer Universitätsspital gebraucht wurden [6], um die Angemessenheit einer antithrombotischen Prophylaxe zu bewerten.

### Hauptfaktoren (mindestens einer)

- Hemiplegie
- Akuter Herzinfarkt
- Akute Ateminsuffizienz
- Akute Herzinsuffizienz
- Akute Erkrankung + thromboembolische Anamnese
- Akute Erkrankung + bekannte Hyperkoagulabilität

### Nebenfaktoren (mindestens zwei)

- Sepsis
- Maligner Tumor/myeloproliferatives Syndrom (aktiv)
- Entzündliche Erkrankung
- Nephrotisches Syndrom
- Hormonale Kontrazeption oder Substitutionstherapie
- Dehydratation

### Zusätzliche Faktoren (mindestens einer + mindestens 1 Nebenfaktor)

- Alter >60 Jahre
- Bettlägerigkeit
- Adipositas (BMI >30)
- Chronisch-venöse Insuffizienz

Wäre eine instabile Angina pectoris anstelle einer respiratorischen Dekompensation der Grund für die Hospitalisierung, so müsste die Antikoagulation mit therapeutischen Dosen durchgeführt werden und eher mit UFH als mit NMH (Richtlinien 2002 von AHA/ACC) (<http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/incorporated/table15.htm>); der 6. ACCP-Konsensus gibt jedoch die Empfehlung, dass sowohl unfraktioniertes Heparin als auch NMH in dieser Indikation verwendet werden können ([http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/119/1\\_suppl/228S.pdf](http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/119/1_suppl/228S.pdf)).

## Literatur

- 1 Bounameaux H, Blättler W, Chimchila-Chevili S, Eichlisberger R, Hayoz D, Jäger K, Koppensteiner R, Mahler F, Stricker H, Vogel J, Willemin WA. Utilisation des héparines de bas poids moléculaire dans quatre situations cliniques controversées (immobilisation plâtrée, arthroscopie du genou, grossesse et voyages). *Bull Méd Suisses* 2001;82:866–9.
- 2 Bounameaux H, Blättler W, Chimchila-Chevili S, Eichlisberger R, Hayoz D, Jäger K, Koppensteiner R, Mahler F, Stricker H, Vogel J, Willemin WA. Anwendung von niedermolekularen Heparinen in vier unterschiedlichen klinischen Situationen (Immobilisation mit Gipsverband, Kniearthroskopie, Schwangerschaft und Reisen). *Schweiz Ärztezeitung* 2001;82:862–5.
- 3 Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002;162:2173–6.
- 4 Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779–83.
- 5 Belcaro G, Cesarone MR, Shah SS, Nicolaides AN, Geroulakos G, et al. Prevention of edema, flight microangiopathy and venous thrombosis in long flights with elastic stockings. A randomized trial: The LONFLIT 4 Concorde Edema-SSL Study. *Angiology* 2002; 53:635–45.
- 6 Chmelik P, Chopard P, Bounameaux H. An evaluation of thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:513–6.