

Anwendung von niedermolekularen Heparinen in vier umstrittenen klinischen Situationen (Immobilisation mit Gipsverband, Kniearthroskopie, Schwangerschaft und Reisen)

Stellungnahme einer Schweizerischen Expertengruppe¹

Schweizerische Gesellschaft für Angiologie,
Schweizerische Gesellschaft für Phlebologie

Einführung und Methodik

Eine Umfrage unter Allgemeinpraktikern in der Schweiz in bezug auf die venösen thromboembolischen Krankheiten (tiefe Venenthrombose [TVT], Lungenembolie [LE]) hat ergeben, dass in vier häufig auftretenden klinischen Situationen eine grosse Verunsicherung besteht in der Anwendung von niedermolekularen Heparinen (NMH): Ruhigstellung mit Gipsverband, Kniearthroskopie, Schwangerschaft und Reisen. Die Problematik dieser Fälle hat bisher keinen von nationalen oder internationalen Instanzen abgesegneten Konsensus gefunden. Es schien daher von Nutzen, dass sich eine Gruppe von Experten, die häufig mit solchen Fällen konfrontiert sind, vereint und zu diesem Themenkreis äussert. Jeder

¹ Prof. H. Bounameaux, Genève (Vorsteher);
Dr. med. W. Blättler, Zürich; Dr. S. Chimchila-Chevili, Lugano;
Dr. med. R. Eichlisberger, Arlesheim; PD Dr D. Hayoz, Lausanne;
Prof. K. Jäger, Basel; Prof. R. Koppensteiner, Zürich;
Prof. F. Mahler, Bern; Dr. H. Stricker, Locarno;
Dr. med. J. Vogel, Sidlers; PD Dr. Dr. W. Wuillemin, Luzern.
Die Expertengruppe ist am 7. Dezember 2000 in Montreux
zusammgetreten mit der uneingeschränkten Unterstützung
durch Sanofi-Synthelabo SA.

Korrespondenz:
Prof. Henri Bounameaux
Division d'angiologie et d'hémostase
Hôpital Cantonal Universitaire
CH-1211 Genève 14
E-mail: bounamea@cmu.unige.ch

Problemkreis wurde von einem der Experten in einem Bericht zusammengefasst und der Plenarversammlung vorgestellt. Der Präsident der Gruppe verfasste in der Folge ein Konsensdokument, welches von allen Mitgliedern der Expertengruppe genehmigt wurde. Zu guter Letzt wurden diese Dokumente von den Vorständen der Schweizerischen Gesellschaften für Angiologie und für Phlebologie gutgeheissen. Diese Stellungnahmen dürfen jedoch lediglich als Hilfsmittel und keinesfalls als zwingende Vorschriften betrachtet werden.

A. Immobilisation im Gipsverband und Prävention thromboembolischer Komplikationen

R. Eichlisberger

1. Die Ruhigstellung im Gipsverband der unteren Extremität wird bei Frakturen und Weichteilverletzungen, die konservativ behandelt werden, durchgeführt. Heutzutage wird der klassische Gipsverband häufig durch Geräte vom Typ «air-cast», «softcast», ... ersetzt. Im wesentlichen gelingt es dank dieser Verbände, das Fussgelenk zu blockieren. Damit werden aber die venöse Muskelpumpe in der Wade sowie der Mechanismus des Auspressens des plantaren venösen Plexus stillgelegt.
2. In zwei Studien mit Immobilisation durch Gipsverband wurde über sehr unterschiedliche Häufigkeiten der TVT ohne Prophylaxe berichtet: 16,5% [1] und 4,3% [2]; es handelte sich fast ausschliesslich um eine distale TVT. Eine Präventivbehandlung mit NMH erlaubte in beiden Studien eine signifikante Verringerung der Anzahl von TVT mit residuellen Häufigkeiten von 4,8% [1] und 0% [2]. Eine TVT scheint dreimal häufiger aufzutreten, wenn die Immobilisation aufgrund eines Knochenbruchs erfolgt, verglichen mit einem Trauma der Weichteile.
3. Komplikationen als Folge der antithrombotischen Prophylaxe mit NMH scheinen geringfügig: keine ausgedehnte Blutungen in einer kumulierten Population von 1319 Patienten aus drei verschiedenen Studien [1–3] und lediglich 5% Hämatome an den Injektionsstellen.
4. Nach Ansicht der Expertengruppe sollte eine antithrombotische Prophylaxe eingeleitet werden
 1. bei einer Immobilisation aufgrund von Knochenbrüchen;
 2. bei Vorliegen von Risikofaktoren (z.B. über 40jährig, hormonale Behandlung, BMI >30, frühere TVT);
 3. allenfalls sollte die Prophylaxe bis zur vollständigen Mobilisierung weitergeführt werden;
 4. sie kann sowohl mit NMH als auch mit oralen Antikoagulantien erfolgen (Ziel-INR 2–3). Letztere sind bevorzugt zu verwenden, falls die vorgesehene Behandlungsdauer 3 Wochen überschreitet;

- bei mehr als 7 Tagen dauernden Abgabe von NMH muss die Thrombozytenzahl regelmässig kontrolliert werden (vergleiche Arzneimittel-Kompendium der Schweiz).

B. Kniearthroskopie und Prävention thromboembolischer Komplikationen

J. Vogel

- In der Schweiz werden jährlich über 10 000 Kniearthroskopien durchgeführt. Dank der Fortschritte in der Magnetresonanztomographie wird der Grossteil dieser Interventionen nicht mehr aus diagnostischen sondern aus therapeutischen Gründen durchgeführt. Dadurch dürfte auch das thromboembolische Risiko ansteigen.
- Die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen nach Kniearthroskopie ist nur ungenügend bekannt. In einer Studie mit systematischer Phlebographie wurden in einer Kohorte von 184 Patienten 33 Thrombosen diagnostiziert (17,9%); zwei Drittel davon waren distal und weniger als eine von 10 war symptomatisch [4]. Diese Häufigkeit ist vergleichbar mit den 3,5% proximaler TVT, die mit systematischer Venenechographie entdeckt wurden [5].
- Nach Meinung der Experten sollte eine anti-thrombotische Prävention eingeleitet werden
 - bei einer therapeutischen Kniearthroskopie;
 - falls Risikofaktoren vorliegen (z.B. über 40jährig, hormonale Behandlung, BMI >30, frühere TVT), selbst wenn die Kniearthroskopie nur zu diagnostischen Zwecken vorgenommen wird;
 - die Prophylaxe sollte in diesem Fall 7–14 Tage dauern und durch eine tägliche subkutane Injektion von NMH erfolgen;
 - bei mehr als 7 Tagen dauernden Abgabe von NMH muss die Thrombozytenzahl regelmässig kontrolliert werden (vergleiche Arzneimittel-Kompendium der Schweiz);
 - die Anwendung von elastischen Bandagen zur Kompression nach der Intervention ist auf jeden Fall wünschenswert.

C. Schwangerschaft und Anwendung von NMH in präventiver oder therapeutischer Dosierung

S. Chimchila-Chevili

- Ein schweizerisches Konsensdokument über die Gerinnungshemmung während der Schwangerschaft wurde 1999 auf Deutsch veröffentlicht [6]. In diesem Dokument sind zahlreiche Referenzen aufgeführt. Der vorliegende Bericht beschränkt sich daher darauf, einige praktische Situationen der Anwendung von NMH in Erinnerung zu rufen.

- Die Schwangerschaft und vor allem das Wochenbett stellen thromboembolische Risikosituationen dar, insbesondere bei Müttern über 35 Jahre und beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (Übergewicht, persönliche oder familiäre thromboembolische Ereignisse, ...).
- Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass sowohl die NMH als auch unfraktioniertes Heparin die Plazentaschranke nicht passieren. Dieser Umstand, vereint mit den pharmakokinetischen Eigenschaften und der einfachen Anwendung, macht aus den NMH das Antikoagulans der ersten Wahl während der Schwangerschaft, zumindest für die präventive Dosierung [7].
- Gemäss dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz sollten die NMH während der Schwangerschaft nicht in therapeutischen Dosen angewandt werden, da nicht genügend Daten zu diesem Thema vorliegen. Diese Vorschrift wird jedoch in der Praxis oft nicht befolgt. Die Ärzte weisen zu Recht darauf hin, dass ein geringeres Osteoporose- und Thrombopenierisiko zugunsten der NMH spricht. Dieses Verhalten wird noch bestärkt durch kürzlich erschienene Veröffentlichungen, die die Sicherheit der therapeutischen Dosierung von NMH für Fötus und Mutter während der Schwangerschaft unterstreichen [7, 8].
- Schwangere Frauen, die zugleich bei der Laboruntersuchung eine Thrombophilie aufweisen, sind während der Schwangerschaft einem hohen thromboembolischen Risiko ausgesetzt. Sie sollten vor oder zu Beginn jeder Schwangerschaft eine eingehende individuelle Evaluation bei einem Spezialisten durchführen lassen.
- Schwangere Frauen mit einer Vorgeschichte thromboembolischer nicht-idiopathischer Ereignisse und ohne nachgewiesene Thrombophilie tragen ein geringes Risiko für ein Rezidiv während der Schwangerschaft [9].
- Es gibt keine etablierte therapeutische Dosierung der NMH für die Anwendung während der Schwangerschaft. Grundsätzlich gilt, wie für unfraktioniertes Heparin, dass der Bedarf mit fortschreitender Schwangerschaft ansteigt. Es wäre jedoch wohl kaum angezeigt, die Dosisanpassung lediglich auf die Gewichtszunahme abzustützen. Idealerweise sollten wiederholte Dosierungen der Plasmaaktivität von anti-Faktor Xa durchgeführt werden, um ein Indiz für die Richtigkeit der Dosierung zu erhalten (im Fall von täglich 2 subkutanen Injektionen sollte die Aktivität 3–5 Stunden nach der Injektion zwischen 0,5 und 1,0 IE/ml betragen; bei einer täglichen subkutanen Injektion sollte die Aktivität 3–5 Stunden nach Verabreichung zwischen 0,8 und 1,6 IE/ml liegen). Da diese Bestimmung nicht generell durchgeführt werden kann, kann sie auch nicht formell empfohlen werden.

8. Nach Ansicht der Expertengruppe sollten
 1. schwangere Frauen, die eine Thrombophilie oder wiederholte Aborte in der Anamnese aufweisen, eine eingehende Evaluation bei einem Spezialisten durchführen lassen; idealerweise sollten sie während der Schwangerschaft von einem spezialisierten Zentrum betreut werden, um die Zeitspanne in Schwangerschaft und Wochenbett zu bestimmen, während der eine Antikoagulation durchgeführt werden sollte und um deren Dosierung abzuklären;
 2. schwangere Frauen mit früheren thromboembolischen Ereignissen, aber ohne nachgewiesene Thrombophilie und ohne permanente Risikofaktoren, in Risikosituationen und im Wochenbett prophylaktisch mit NMH behandelt werden (im Wochenbett eventuell mit oralen Antikoagulantien);
 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.

D. Reisen und Prävention thromboembolischer Komplikationen

R. Koppensteiner

1. Lange Reisen sind mit einem thromboembolischen Risiko verbunden, speziell lange Flugreisen. Hierfür wurde der Ausdruck «Economy class syndrome» geprägt [10].
2. Zwei Studien, betreffend die Realität dieses Risikos, ergaben widersprüchliche Resultate. In einer der Studien [11] erhöhte eine Reise von über 4 Stunden innerhalb der 4 vorhergehenden Wochen das Risiko für das Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses um das Vierfache (CI95%: 1,9–8,4), und zwar unabhängig vom Transportmittel. In der zweiten Studie [12] wird für Flugreisen ein relatives Risiko von 1 (CI95%: 0,3–3) angegeben. Die Anzahl Reisender in beiden Studien, besonders in der zweiten Studie [12], ist für eine Aussage viel zu klein. In einer retrospektiven Studie, die in Honolulu durchgeführt wurde, waren über zwei Drittel der Fälle mit reiseassoziierten Thrombosen mit Risikofaktoren belastet [13], bei der Mehrheit der Patienten trat das thromboembolische Ereignis zwischen dem 7. und 30. Tag nach der Reise auf.

3. Nach Ansicht der Experten
 1. begünstigt eine lange Reise unabhängig vom Transportmittel (Flugzeug, Auto, Bus, oder Bahn) die venöse Stase und stellt eine Risikosituation für venöse thromboembolische Ereignisse dar;
 2. empfiehlt es sich, allen Reisenden einfache Massnahmen zur Prävention vorzuschlagen (sich Bewegung zu verschaffen, Streck- und Beugebewegungen der Fussgelenke auszuführen, ausreichend Getränke zu sich zu nehmen unter Vermeidung von Alkohol [welcher das antidiuretische Hormon hemmt], bei Ödemeigung in der Knöchelregion Stützstrümpfe zu tragen);
 3. ist eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mittels subkutaner Injektion von NMH am Reisetag nur angezeigt bei Personen mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese oder bei Personen mit mehreren Risikofaktoren.

Zusammenfassung der Schlussfolgerungen

Die Expertengruppe hat die nachstehenden Schlussfolgerungen vorgeschlagen und sie entsprechend der Methodologie der bibliographischen Quellen [14] geordnet:

Immobilisation durch Gipsverband und Prävention thromboembolischer Komplikationen

Eine antithrombotische Prävention sollte unternommen werden

1. bei Vorliegen einer Immobilisation aufgrund eines Knochenbruchs (B2);
2. bei Vorliegen von persönlichen Risikofaktoren (z.B. Alter über 40, hormonale Behandlung, BMI > 30, frühere TVT) (C2);
3. allenfalls sollte die Prophylaxe bis zur vollständigen Mobilisierung weitergeführt werden (C2);
4. sie kann sowohl mit NMH als auch mit oralen Antikoagulantien erfolgen (Ziel-INR 2–3, näher bei 2) (C2);
5. bei mehr als 7 Tagen dauernden Abgabe von NMH muss die Thrombozytenzahl regelmässig kontrolliert werden (A1) (vergleiche Arzneimittel-Kompendium der Schweiz).

Kniearthroskopie und Prävention thromboembolischer Komplikationen

Eine antithrombotische Prävention sollte eingeleitet werden

1. bei einer therapeutischen Kniearthroskopie (B2);
2. falls persönliche Risikofaktoren vorliegen (z.B. Alter über 40, hormonale Behandlung, BMI > 30, frühere TVT), selbst wenn die Kniearthroskopie nur zu diagnostischen Zwecken vorgenommen wird (C2);
3. in diesem Fall sollte die Prophylaxe 7–14 Tage dauern und durch eine tägliche subkutane Injektion von NMH erfolgen (C2);

- bei mehr als 7 Tagen dauernden Abgabe von NMH muss die Thrombozytenzahl regelmässig kontrolliert werden (vergleiche Arzneimittel-Kompendium der Schweiz) (A1);
- die Anwendung von elastischen Bandagen zur Kompression ist auf jeden Fall wünschenswert (C2).

Schwangerschaft und Anwendung von NMH in präventiver oder therapeutischer Dosierung

- schwängere Frauen, die eine Thrombophilie oder wiederholte Aborte in der Anamnese aufweisen, sollten eine eingehende Evaluation bei einem Spezialisten durchführen lassen; idealerweise sollten sie von einem spezialisierten Zentrum überwacht werden, um die Zeitspanne in Schwangerschaft und Wochenbett zu bestimmen, während der eine Antikoagulation durchgeführt werden sollte und um deren Dosierung abzuklären;
- schwängere Frauen mit früheren thromboembolischen nicht-idiopathischen Ereignissen und ohne bekannte Thrombophilie und ohne permanente Risikofaktoren sollten im Wochenbett und nicht über die ganze Schwangerschaft prophylaktisch mit NMH behandelt werden (C1) (im Wochenbett eventuell mit oralen Antikoagulantien [C2]);
- nach Kaiserschnitt ist eine antithrombotische Prophylaxe mit NMH angezeigt (A1);
- 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) (A1);
- 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 (C2).

Reisen und Prävention thromboembolischer Komplikationen

- Eine lange Reise begünstigt unabhängig vom Transportmittel (Flugzeug, Auto, Bus, oder Bahn) die venöse Stase und stellt eine Risikosituation für venöse thromboembolische Ereignisse dar;
- allen Reisenden sollten einfache Massnahmen zur Prävention empfohlen werden (sich Bewegung zu verschaffen, Streck- und Beugebewegungen der Fussgelenke auszuführen, ausreichend Getränke zu sich zu nehmen unter Vermeidung von Alkohol [welcher das antidiuretische Hormon hemmt], bei Ödemneigung in der Knöchelregion Stützstrümpfe zu tragen) (C2);

- eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mittels subkutaner Injektion von NMH am Reisetag ist nur angezeigt bei Personen mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese oder bei Personen mit mehreren Risikofaktoren (C2).

Diese Schlussfolgerungen wurden zusammengestellt aufgrund der vorliegenden Daten und der Einschätzung der Experten im Dezember 2000.

Literatur

- Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limbs. *Haemostasis* 1993;23(suppl 1): 20-6.
- Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet* 1995;346:459-61.
- Harenberg J, Piazzo L, Misselwitz F. Prevention of thromboembolism with low-molecular-weight heparin in ambulatory surgery and unoperated surgical and orthopedic patients. *Zentralbl Chir* 1998;123:1284-7.
- Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158:47-50.
- Williams JS, Hulstyn MJ, Fadale PD, Lindy PB, Ehrlich MG, Cronan J, Dorfman G. Incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery: a prospective study. *Arthroscopy* 1995;11:701-5.
- Bachmann F, Beck E, Hohlfeld P, Holzgreve W, Huch R, Marbet G, Schneider H, von Felten A. Antikoagulation während der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Frauenarzt* 1999;40:1412-21 und 1537-47.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
- Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44.
- Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet* 1988;2:497-8.
- Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, Beaudouy M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999;115:440-4.
- Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Büller HR. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2000;356:1492-3.
- Eklöf B, Kistner RL, Masuda EM, Sonntag BV, Wong HP. Venous thromboembolism in association with prolonged air travel. *Dermatol Surg* 1996;22:637-41.
- Guyatt GH, Cook DJ, Sackett DL, Eckman M, Pauker S. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 1998;114:441S-444S.