

Basics „Vollheparinisierung“

„Vollheparinisierung“ ist Krankenhaus-Slang für eine therapeutische Antikoagulation. Unter einer therapeutischen Antikoagulation versteht man den Einsatz von Hemmstoffen der plasmatischen Gerinnung zur Therapie oder Prophylaxe einer Thrombembolie. Die Prävalenz der zugrundeliegenden Erkrankungen steigt mit dem Alter, sodass die Häufigkeit dieser Therapie in der alternden Gesellschaft stetig ansteigt. Die korrekte Anwendung der geeigneten und zugelassenen Substanzen gehört also zum Handwerkszeug eines jeden „Health-Care-Providers“. Wir möchten euch im Folgenden eine Übersicht über die Pharmakologie und praktische Anwendung der üblicherweise eingesetzten Substanzen geben.



Patienten und einige Kollegen benutzen in diesem Zusammenhang manchmal etwas undifferenziert das Wort „Blutverdünnung“. Natürlich hat der Eingriff in die Gerinnungskaskade (egal an welcher Stelle) nichts mit einer „Verdünnung“ zu tun. Eine „Verdünnung“ erreichen wir durch die Gabe einer entsprechend großen Menge Infusionslösung, wodurch man auch in einem erheblichen Maße die Gerinnung beeinflussen kann, zu diesem Zweck wird man das allerdings nicht therapeutisch praktizieren ;).

Orale Antikoagulantien werden in diesem Artikel aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht behandelt.

Indikationen

- kardial
 - Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern
 - Mechanischer Herzklappenersatz
 - Biologischer Herzklappenersatz (außer in Aortenposition) in den ersten 3 Monaten oder länger bei zusätzlichen Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Z.n. Thromboembolie, LV-EF < 30%, Koagulopathie)
 - persistierendes Foramen ovale (Schlaganfall-Prophylaxe)
 - Ventrikulaneurysma
 - nach Myokardinfarkt oder bei dilatativer Kardiomyopathie
- vaskulär
 - Venenthrombosen
 - Phlebothrombose (tiefe Beinvenenthrombose)
 - Zerebrale Thrombose
 - Sinusthrombose
 - Pfortaderthrombose
 - Ovarialvenenthrombose
 - Lungenarterienembolie
 - Dissektion der hirnversorgenden Gefäße
 - A. carotis
 - A. vertebralis
 - nach OPs mit Gefäßbeteiligung und hohem Verschlussrisiko
 - Venen-Bypässe (z.B. Fem-Pop)
 - pAVK (je nach Schweregrad)
- genetisch
 - Thrombophilie
 - Antiphospholipid-Syndrom

Notfall- und akutmedizinische Indikationen

- Myokardinfarkt
 - OMI – Nicht jeder Thoraxschmerz! -> Gefäßokklusion muss vorliegen bzw. der Verdacht nach EKG nahe liegen!
- Akuter arterieller Verschluss einer Extremität
- Verdacht auf Lungenembolie
 - Wells-Score
- Begleitend zur Lysetherapie



CAVE: Auch oder gerade notfallmedizinisch gilt die Regel: keine Therapie ohne Diagnose. Das heißt: Nicht jeder Thoraxschmerz sollte undifferenziert Heparin erhalten, da es durchaus Differentialdiagnosen (z.B. Aortendissektion) gibt, bei denen dies kontraindiziert ist. Der Beginn einer Therapie sollte daher nur bei eindeutigen Ischämiezeichen im EKG oder laborchemischem Hinweis auf eine kardialen Ischämie erfolgen. Bei der Lungenembolie ergibt sich ein analoges Vorgehen.

Unfraktioniertes Heparin

Eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin ist nur durch eine intravenöse Gabe zu erreichen. Eine subkutane Applikation ist lediglich zur prophylaktischen Anwendung ausreichend validiert und empfohlen.

Grundlagen

Im menschlichen Organismus wird Heparin vorwiegend aus basophilen Granulozyten und Mastzellen freigesetzt. Es bindet an verschiedene Moleküle, insbesondere Antithrombin III (AT III) und verstärkt dessen Wirkung um das 1000-fache. Der entstehende Komplex hemmt die Gerinnungsfaktoren II, IX, X, XI, und XII. Heparine werden häufig aus der Lunge oder dem Darm von Schweinen isoliert.

Therapiesteuerung

Eine therapeutische Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin muss durch PTT-Kontrollen gesteuert werden.

Ziel: 1,5 – 2,5-fache Verlängerung der Ausgangs-PTT

Laborkontrollen:

PTT: Die angestrebte PTT muss in regelmäßigen Laborkontrollen überprüft werden. Die PTT-Kontrolle sollte alle 6 Stunden erfolgen. Ist eine stabile PTT-Einstellung über mehrere Kontrollen erreicht und der Patient leidet nicht an einer „dynamischen“ Erkrankung (z.B. Sepsis, Schock, akutes Leberversagen) können die Kontrollintervalle auf 12 bzw. 24h ausgedehnt werden.

AT-III: Die Wirkung von Heparin wird über eine Bindung und Wirkverstärkung (1000x) von Antithrombin III erreicht. Ein Antithrombinmangel kann daher zu einer verminderten Heparin-Wirkung führen. Von einem relevanten AT-III-Mangel kann man sprechen, wenn mehr als 35.000 IE/Tag UFH benötigt werden um die angestrebte PTT-Verlängerung zu erreichen. In diesem Fall



sollte AT-III kontrolliert und ggf. substituiert werden. Dies ist, außer bei ECMO-Therapie, aber selten nötig.

Perfusor-Laufraten ab denen AT-III kontrolliert werden sollte:

- 12.500 IE UFH > 5,3 ml/h
- 25.000 IE UFH > 2,7 ml/h

Nachteile

Die therapeutische Antikoagulation mittels Heparin ist mit einigen Nachteilen verbunden:

- schlechte Steuerbarkeit
- personeller Aufwand
 - Blutentnahmen
 - Laborkontrollen
 - Bedienung des Perfusors
- eingeschränkter Patientenkomfort
 - Perfusor

Vorteile

Dennoch gibt es einige Vorteile, die einen Einsatz von unfraktioniertem Heparin notwendig machen:

Unabhängigkeit von der Nierenfunktion : Alle niedermolekularen Heparine werden mehr oder weniger renal metabolisiert.

Verlässliche Resorption bei verminderter Hautdurchblutung: Einige Krankheitsbilder oder (intensiv-) medizinische Zustände (laufende {hochdosierte} Katecholamintherapie) führen zu einer verminderten Durchblutung der Peripherie. Dadurch kann die Resorption der subkutan verabreichten niedermolekularen Heparine beeinträchtigt werden.

Antagonisierbarkeit: Die Wirkung von unfraktioniertem Heparin lässt sich durch die Gabe von Protamin vollständig antagonisieren und macht somit eine schnelle Beendigung der Therapie möglich (z.B. bei aktiver Blutung).



Praktische Durchführung:

LOADING-DOSE

Zu Beginn einer therapeutischen Antikoagulation mit Heparin erfolgt die Gabe einer Startdosis, um eine initiale PTT-Verlängerung zu erreichen. Diese liegt bei:
70-80 IE pro kg Körpergewicht als Bolus

Beispielrechnung: $70 \text{ kg} \times 70 \text{ IE} = 4900 \text{ IE}$ Heparin als Bolus

Daher kommt die pauschale Empfehlung von 5.000 IE als Initialdosis bei der Lungenembolie und bei OMI. Beim normalgewichtigen Patienten liegt man mit dieser Dosierung nicht falsch.

ERHALTUNGSDOSIS

Die Gabe der Erhaltungsdosis erfolgt mittels Perfusor. Die empfohlene Dosierung liegt bei 15 – 20 IE pro kg Körpergewicht pro Stunde.

Beispielrechnung: $70 \text{ kg} \times 15 \text{ IE} = 1050 \text{ IE}$ pro Stunde

Perfusoreinstellung: Uns sind zwei gängige Perfusor-Dosierungen bekannt:

- $12.500 \text{ IE} / 50 \text{ ml} = 250 \text{ IE pro ml}$
- $25.000 \text{ IE} / 50 \text{ ml} = 500 \text{ IE pro ml}$

Der „12.500er“ Perfusor hat den Vorteil einer höheren Laufrate, was gerade bei einem peripheren Zugang einen Sicherheitsaspekt darstellt. Andererseits entsteht ein höherer Personalaufwand. Die Starteinstellung des Perfusors liegt bei unserem 70 kg Patienten und beim „25.000er“ Perfusor also bei 2,1 – 2,8 ml/h. Beim „12.500er“ doppelt so hoch ;).

ANPASSUNG NACH PTT

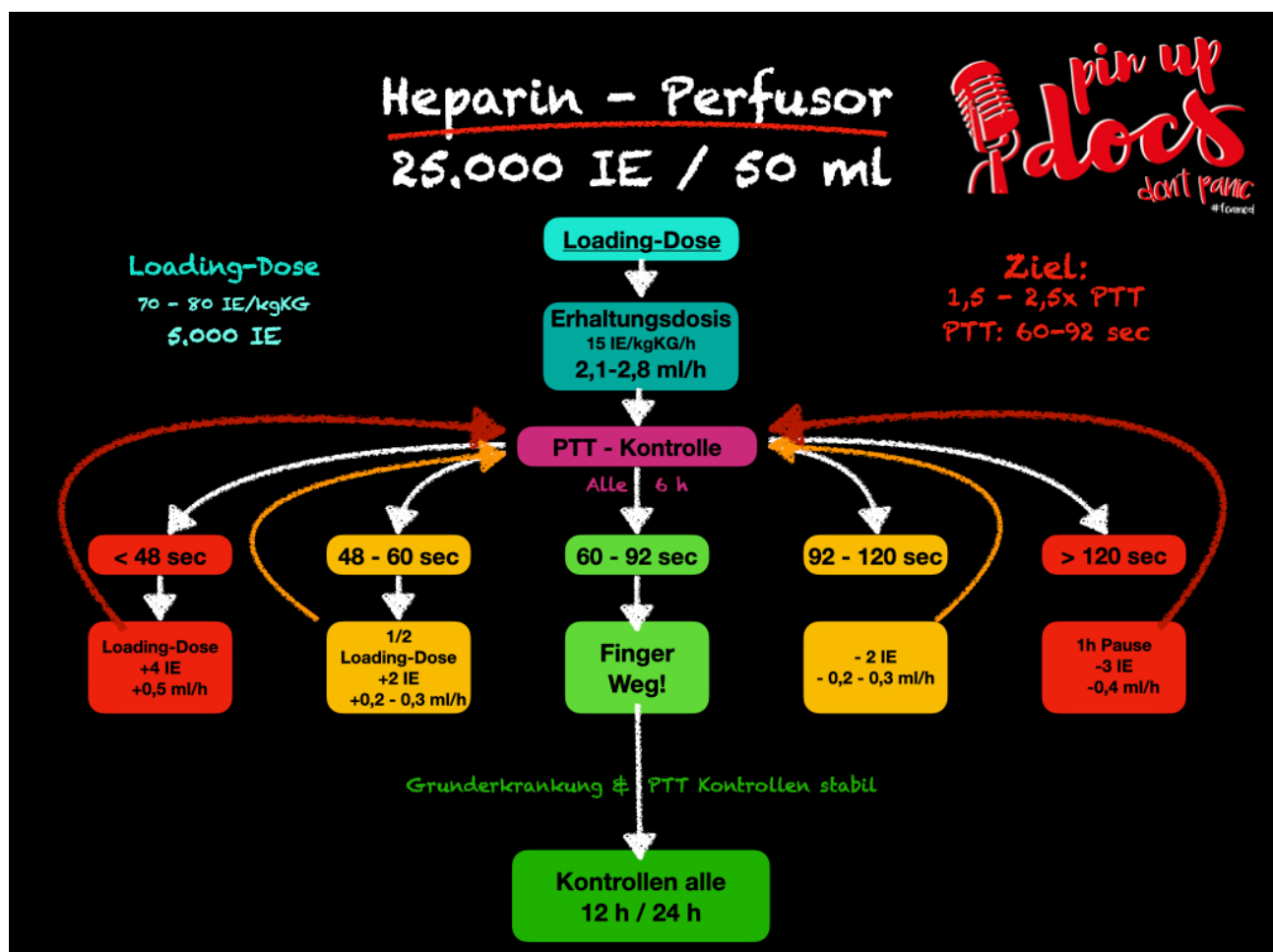
PTT < 48 sec = Erneute Loading-Dose (70 – 80 IE / kg KG) und Dosis um 4 IE pro Stunde steigern („25.000er“ = 0,5 ml/h / „12.500er“ = 1 ml/h)

PTT 48-60 sec = Halbe Loading-Dose (35-80 IE / kg KG) und Dosis um 2 IE pro Stunde steigern („25.000er“ = 0,2-0,3 ml/h / „12.500er“ = 0,5 ml/h)

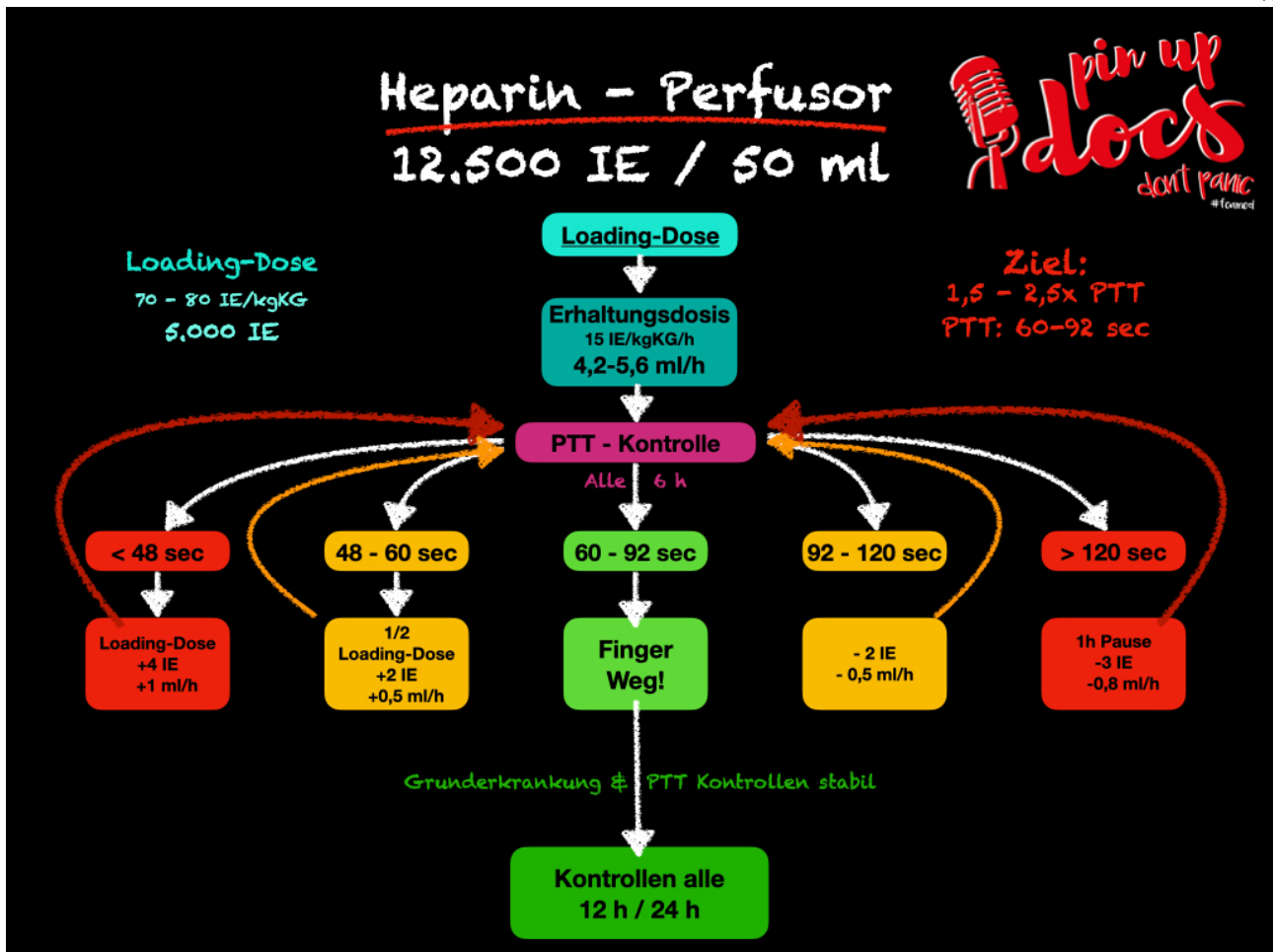
PTT 60 – 92 sec = FINGER WEG!

PTT 92 – 120 sec = Dosisreduktion um 2 IE pro Stunde („25.000er“ = 0,2-0,3 ml/h / „12.500er“ = 0,5 ml/h)

PTT > 120 sec = Perfusor 1 h pausieren und im Anschluss mit Dosisreduktion um 3 IE pro Stunde („25.000er“ = 0,4 ml/h / „12.500er“ = 0,8 ml/h)



Unser Vorschlag für den „25.000er“



Unser Vorschlag für den „12.500er“

Antagonisierung

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von unfraktioniertem Heparin (ca. 2 h) reicht im Falle einer Blutungskomplikation meist eine Pausierung des Heparin um die Gerinnung zu normalisieren. Im Fall einer anhaltenden Blutung kann Protamin eingesetzt werden. Als Faustregel gilt, dass eine I.E. Protamin eine I.E. Heparin antagonisiert. Bei Protamin handelt es sich aber nicht um ein leichtfertig einzusetzendes Medikament, denn es weist ein erweitertes Nebenwirkungsspektrum (u.a. schwerste allergische Reaktionen, Kreislaufdepression und pulmonale Vasokonstriktion) auf. Zudem wirkt es seinerseits im Falle einer Überdosierung gerinnungshemmend.

DOSIERUNG:

Die Dosierung richtet sich nach

- Schwere der Blutung
- Zeitpunkt, Art und Menge der letzten Heparin-Gabe



Initial liegt ihr bei einem blutenden Patienten mit 5000 I.E. Protamin nicht ganz falsch. Im Anschluss müsst ihr nach PTT und Blutung nachsteuern, egal ob ihr Protaminsulfat oder Protaminhydrochlorid zur Verfügung habt.

Niedermolekulare Heparine (NMH)

Bei erhaltener Nierenfunktion und stabiler Grunderkrankung empfiehlt sich eine Antikoagulation mittels niedermolekularem Heparin, diese ist mit deutlich weniger personellem Aufwand und gesteigertem Patientenkomfort verbunden.

Grundlagen

Niedermolekulare Heparine werden aus **unfraktioniertem Heparin** gewonnen. Sie bieten (je nach Präparat) gegenüber UFH eine Reihe von Vorteilen wie

- die dosisunabhängig höhere absolute Bioverfügbarkeit ($\geq 90\%$) nach s.c. Gabe,
- die Möglichkeit der s.c.-Gabe 1-2x pro Tag zur Therapie venöser Thromboembolien
- Verzicht auf ein Routine-Monitoring
- bessere Verträglichkeit
- eine höhere Sicherheit (z.B. geringere Immunogenität im Sinne einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II)

Wirkstoffe

Im Folgenden haben wir euch eine Übersicht über die gängigen niedermolekularen Heparine und deren Dosierung im Rahmen der therapeutischen Antikoagulation bei normalgewichtigen Patienten zusammengestellt.

Wirkstoff	Produktname (z.B.)	Dosierung	Anpassung/ Absetzen
Certoparin	Mono Embolex®	8000 IE s.c. 1-0-1	GFR < 30 ml/min
Enoxaparin	Clexane®	1 mg/kgKG s.c. 1-0-1 (70 kg KG = 70 mg)	GFR < 50 ml/min
Dalteparin	Fragmin®	200 I.E./kgKG s.c 1-0-0 max. 18.000 I.E. 100 IE/kgKG s.c. 1-0-1	GFR < 30 ml/min
Tinzaparin	Innohep®	175 IE/kg Körpergewicht s.c. 1-0-0	GFR < 30 ml/min
Nadroparin	Fraxiparin®	0,1 ml/10 kgKG s.c. 1-0-1	GFR < 30 ml/min

gängige NMH



Es ist wichtig zu verstehen, dass es auch bei einer Niereninsuffizienz mit einer reduzierten GFR oberhalb der angegebenen Grenzen zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen kann. Gleichzeitig kann je nach Wirkstoff eine Anwendung mit stärker reduzierter GFR sicher sein, wenn dies unter engem Monitoring und Laborkontrollen (Anti-Xa-Aktivität) geschieht. Unter Anpassung/ Absetzen sind die jeweiligen Einträge von Dosing.de verlinkt.

Antagonisierung

Auch niedermolekulare Heparine können durch Protamin antagonisiert werden. Allerdings wird Protamin zu keiner vollständigen Normalisierung der Gerinnung führen, da die Anti-Xa-Aktivität der NMH nicht vollständig durch das Protamin aufgehoben wird.

Außerdem ergeben sich zusätzliche Schwierigkeiten:

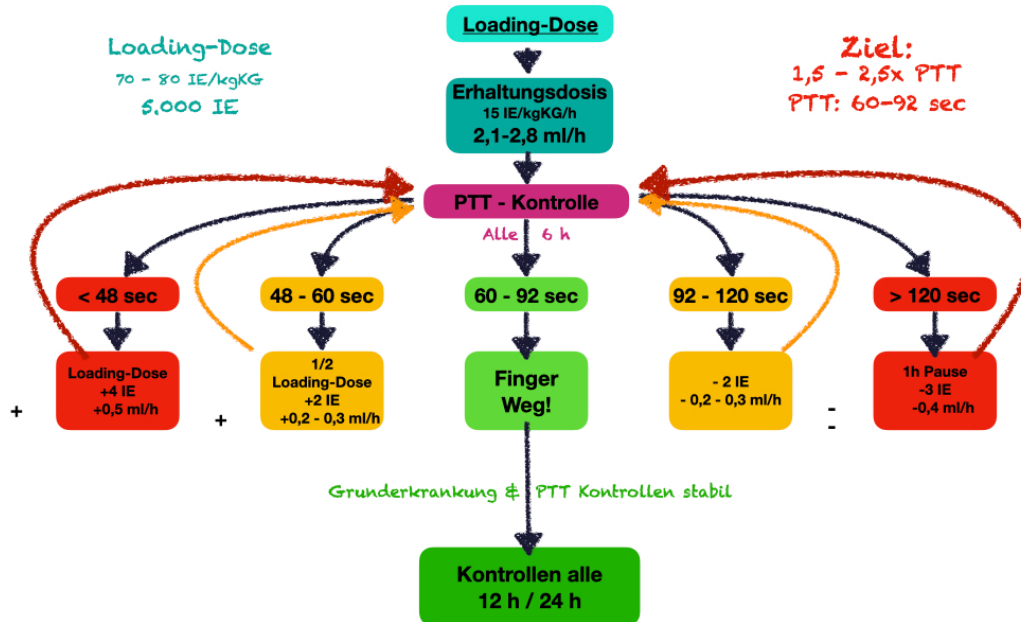
- Schwierige Dosisfindung
 - Es gibt keine Dosierungsempfehlung für die Antagonisierung der unterschiedlichen NMH durch Protamin. Außerdem gibt es im Gegensatz zum unfractionierten Heparin keine Möglichkeit, die Restaktivität zu monitoren (wenn ihr nicht in der Lage seid, die Activated Clotting Time und Anti-Xa-Aktivität zeitnah zu bestimmen).
- Unterschiedliche Halbwertszeiten
 - NMH haben eine deutlich längere HWZ als Protamin, sodass ggf. repetitive Gaben notwendig werden.

Sonderfälle

Es gibt einige Sonderfälle der therapeutischen Antikoagulation, für die unsere besprochenen Therapiekonzepte nicht gelten.

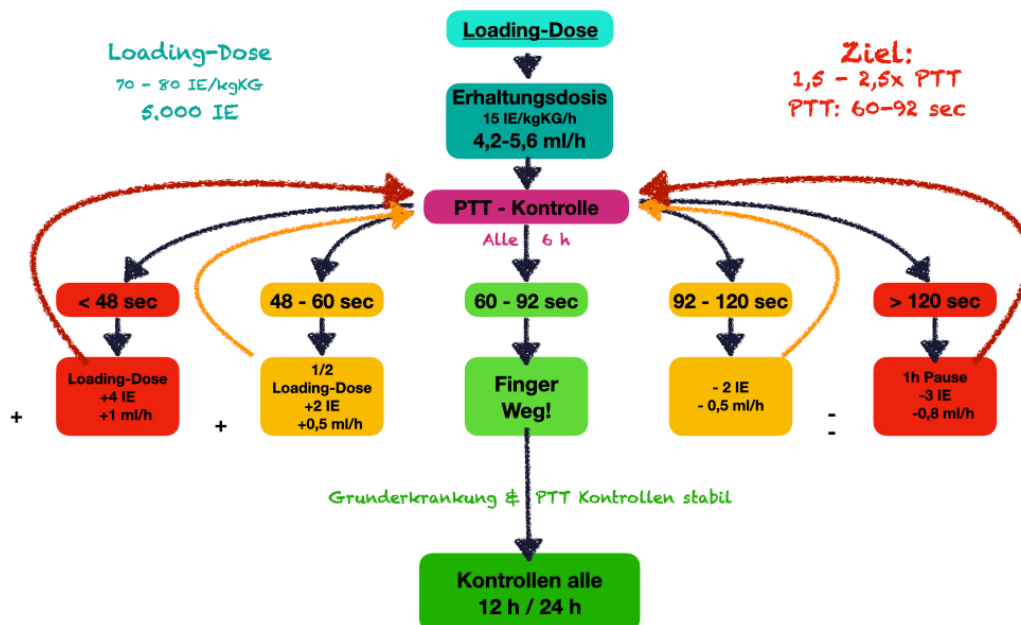
- Schwangere
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie II

Heparin - Perfusor 25.000 IE / 50 ml



Unser Vorschlag für den „25.000er“

Heparin - Perfusor 12.500 IE / 50 ml



Unser Vorschlag für den „12.500er“

Autoren

Dr. med. Thorben Doll

Arzt in Weiterbildung Anästhesiologie, aktiver Notarzt, lernte die Notfallmedizin von der Pike auf kennen, präklinische Erfahrung 17 Jahre und Gründer von Pin-Up- docs.de

Johannes Pott

Arzt in Weiterbildung Anästhesiologie, aktiver Notarzt, Lieblingsbaustelle ist die Intensivstation. Seit 15 Jahren im Rettungsdienst und Gründer von Pin-Up-Docs.de

online Quellen

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-29-2017/aehnlich-aber-nicht-gleich-Dosing.de>

<https://next.amboss.com/de/article/4K03gS#Z481fbe3120678240dc097bd827271dc0>

[Fachinformation Mono Embolex® Novartis Pharma Stand Oktober 2014](#)

[Fachinformation Clexane® Sanofi Stand April 2020](#)

[Fachinformation Fragmin® Pfizer Stand Juni 2016](#)

[Fachinformation Innohep® Leo Pharma September 2016](#)

[Fachinformation Fraxiparin® kohlpharma GmbH Stand Oktober 2016](#)

[Fachinformation Protamin MEDA Pharma Stand Juni 2013](#)

[S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie](#)

Quellen

[Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association](#) Jack Hirsh, Sonia S. Anand, Jonathan L. Halperin, and Valentin Fuster

Originally published 19 Jun 2001 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.24.2994> Circulation. 2001;103:2994–3018

[Maurin, N. Heparinresistenz und Antithrombinmangel*. Med Klin 104, 441–449 \(2009\). https://doi.org/10.1007/s00063-009-1093-8](#)

Herold, Gerd. *Innere Medizin 2020*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2020.