



Inhaltsverzeichnisse unter SciVerse ScienceDirect verfügbar

Thrombosis Research

Homepage des Journals: www.elsevier.com/locate/thromres

Regulärer Artikel

Bridging mit dem niedermolekularen Heparin Certoparin bei Patienten, bei denen eine vorübergehende Unterbrechung der oralen Antikoagulation erforderlich ist – die nicht-interventionelle, retrospektive REMEMBER-Studie

Ralf Eisele ^{a,*}, Nima Melzer ^b, Cornelia Englert ^c, Peter Bramlage ^d, Michael Spannagl ^e^aStiftungsklinik Weißenhorn, Weißenhorn, Deutschland^bNovartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland^cJuwi Mac Millan Group GmbH, Walsrode, Deutschland^dInstitut für Pharmakologie und präventive Medizin, Mahlow, Deutschland^eLMU München, Klinikum Innenstadt, Medizinische Klinik Hämostaseologie/Angiologie, München, Deutschland

ARTIKELINFORMATION

Artikelhistorie:

Eingegangen: 10. Oktober 2011

Eingegangen in überarbeiteter Form:

1. Dezember 2011

Angenommen: 28. Dezember 2011

Online verfügbar: xxx

Schlüsselwörter:

Bridging

Orale Antikoagulation

Certoparin

Thromboembolie

Blutung

Alltagsbedingungen

ABSTRACT

Hintergrund: Die Überbrückung einer vorübergehenden Unterbrechung der oralen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) ist gängige Praxis. Die spezifischen Daten zum NMH Certoparin sind jedoch trotz seiner weit verbreiteten Anwendung begrenzt. Wir beabsichtigten, die Wirksamkeit und Sicherheit von Certoparin in dieser Indikation unter Alltagsbedingungen zu beurteilen.

Methoden: Retrospektive, unkontrollierte, nicht-interventionelle Studie bei Krankenhaus- und niedergelassenen Ärzten in Deutschland zur Dokumentation von 259 Patienten, die einem chirurgischen Eingriff (Trauma, orthopädisch oder allgemein), einer Endoskopie oder einer Koronarintervention unterzogen wurden und Certoparin erhielten, um die vorübergehende Unterbrechung der oralen Antikoagulation zu überbrücken.

Ergebnisse: Die Patienten hatten ein mittleres Alter von $70,4 \pm 11,5$ Jahren, ein Körpergewicht von $81,9 \pm 16,2$ kg, und 40,9% der Patienten waren Frauen. Die meisten Patienten erhielten die orale Antikoagulation wegen Vorhofflimmerns (57,5%), und die meisten wurden einem chirurgischen Eingriff unterzogen (55,6%). Die orale Antikoagulationstherapie wurde im Mittel $6,4 \pm 2,3$ Tage vor der Intervention abgesetzt und $3,6 \pm 3,8$ Tage nach der Intervention fortgesetzt. Die Behandlung mit Certoparin, das bei 74,9% der Patienten in einer halben therapeutischen Dosis von 1×8.000 IE angewendet wurde, begann etwa 3 Tage nach Absetzen des VKA bei einer mittleren INR von $1,7 \pm 0,4$. Die Patienten erhielten die letzte Dosis von Certoparin im Mittel $16,2 \pm 7,1$ h vor dem Eingriff. Die Gabe von Certoparin wurde $12,2 \pm 7,7$ h nach dem Eingriff fortgesetzt und an Tag 7, als die INR einen Wert von $2,2 \pm 0,4$ erreicht hatte, abgesetzt. Es wurden keine Fälle von klinisch manifester tiefer Venenthrombose und keine Fälle von Lungenembolie beobachtet. Sieben Patienten (2,7%) hatten eine leichte und 4 (1,5%) eine schwere Blutungskomplikation.

Schlussfolgerungen: Die Analyse zeigt, dass Certoparin die vorübergehende Unterbrechung der oralen Antikoagulation während einer Operation, Endoskopie oder Koronarintervention sicher und wirksam überbrückt. Des Weiteren bestätigt die Analyse, dass die derzeitigen Anwendungsschemata in der täglichen Praxis in Deutschland angemessen sind, um die Patientensicherheit zu gewährleisten.

© 2012 Veröffentlicht von Elsevier Ltd.

Einleitung

Die orale Antikoagulation ist bei Patienten mit Vorhofflimmern, mechanischen Herzklappen und zur Behandlung oder Sekundärprophylaxe von venösen Thromboembolien erforderlich. Rund 10% die-

ser Patienten müssen sich jedes Jahr einem chirurgischen oder invasiven Eingriff unterziehen [1, 2], weshalb eine Überbrückung der vorübergehenden Unterbrechung der oralen Antikoagulation mit Heparinen notwendig ist.

Während es in Deutschland keine Leitlinien zum perioperativen Management der antithrombotischen Therapie gibt, empfiehlt das American College of Chest Physicians (ACCP) [2], (1) den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, Vorhofflimmern oder früherer venöser Thromboembolie, jedoch nicht vor kleineren zahnmedizinischen oder dermatologischen Eingriffen oder Staroperationen abzusetzen, und (2) das Bridging der Patienten wegen der Möglichkeit der ambulanten Einleitung vorzugsweise mit einer therapeutischen oder halben therapeutischen Dosis

*Korrespondenzautor in: Kliniken der Kreisspitalstiftung Weißenhorn, Abteilung Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Günzburger Straße 41, 89264 Weißenhorn, Deutschland. Tel.: +49 7309 870500, Fax: +49 7309 870609.

E-Mail-Adressen: ralf.eisele@t-online.de (R. Eisele), nima.melzer@novartis.com (N. Melzer), cornelia.englert@juwimm.com (C. Englert), peter.bramlage@ippmed.de (P. Bramlage), misp Spannagl@t-online.de (M. Spannagl).

von niedermolekularem Heparin (NMH) durchzuführen. Diese Empfehlungen beruhen auf einer Reihe von überwiegend beobachtenden Studien, in denen ihre Wirksamkeit in der Prävention von venösen Thromboembolien und ihre Sicherheit in Bezug auf Blutungskomplikationen nachgewiesen wird [2, 3].

Obwohl das körperegewichtsunabhängige NMH Certoparin in Deutschland häufig angewendet wird, um die orale Antikoagulation zu überbrücken, fehlt bislang eine systematische Dokumentation seiner Wirksamkeit und Sicherheit in dieser speziellen Situation. Um diesem Mangel an Daten zu begegnen, initiierten wir eine retrospektive Dokumentation von Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten, die einem chirurgischen oder nichtchirurgischen Eingriff unterzogen wurden und bei denen die Antikoagulation mit Certoparin überbrückt wurde.

Patienten und Methoden

Die Studie REMEMBER (**RE**trospektive Studie zu **Mo**no-**EM**bolex bei **B**ridging in der **Ä**rztlich**EN** **PR**axis) war eine retrospektive, nicht-interventionelle, unkontrollierte Studie unter Beteiligung von Krankenhaus- und niedergelassenen Ärzten (allgemeine und orthopädische Chirurgie/Traumatologie sowie allgemeine und innere Medizin). Die Studie wurde gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz (§ 67 Absatz 6 AMG) durchgeführt und bei der Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) angezeigt. Vor Beginn der Studie wurde die Genehmigung der Ethikkommission eingeholt. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie bestand keine Verpflichtung zur Aufklärung und Einholung einer Einwilligungserklärung der Patienten

Patienten

Es wurden Patienten dokumentiert, die zwischen April 2008 und August 2010 wegen eines chirurgischen Eingriffs (Trauma, orthopädisch oder allgemein), einer Endoskopie oder einer Koronarintervention eine Überbrückung von Vitamin-K-Antagonisten benötigten und bei denen das Bridging mit Certoparin durchgeführt wurde. Andere Ein- oder Ausschlusskriterien wurden nicht angewendet.

Dokumentation

Die Dokumentation wurde von Juli 2009 bis Dezember 2010 durchgeführt. Die Patientenmerkmale sowie Daten zu dispositionellen und expositionellen Risikofaktoren, Begleitmedikationen, Laborwerten wie z. B. die INR und der Grund für das Bridging wurden erhoben. Ferner wurde der Überbrückungszeitraum, der die Unterbrechung und Wiedereinleitung der VKA-Therapie sowie die Einleitung und das Absetzen von Certoparin umfasste, zusammen mit der verwendeten Dosis dokumentiert. Und schließlich wurden die Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Therapiezufriedenheit aufgezeichnet.

Ziele

Die Ziele waren, (1) die Anwendungsschemata und Zeitrahmen in der alltäglichen Praxis des Bridgings der oralen Antikoagulation mit Certoparin und (2) die INR-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten während der Überbrückung zu beschreiben und (3) die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Bridging-Ansatzes in Bezug auf symptomatische Thrombosen und Blutungskomplikationen in der klinischen Praxis zu beurteilen.

Statistische Erwägungen

Für die statistischen Analysen wurde SPSS für Windows (Version 15.0) verwendet. Für kategorische Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten und für kontinuierliche Variablen Mittelwerte mit Standardabweichungen oder Mediane mit Quartilen berechnet. Kontinuierliche Variablen wurden nach Kolmogorov und Smirnov auf Normalverteilung getestet. Differenzen wurden mit dem *t*-Test nach Student und, im Falle von zwei unabhängigen, normal verteilten Stichproben, mit dem *U*-Test nach Mann und Witney auf Signifikanz getestet. Im Falle von mehr als zwei unabhängigen, nicht normal verteilten Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis angewandt. Kategorische Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder mit dem exakten Test nach Fisher beurteilt. Die multivariable binäre logistische Regressionsanalyse berücksichtigte die Variablen Alter ≥ 70 Jahre, Geschlecht, NSAID-Gebrauch, Gebrauch von antithrombotischer Medikation, großer chirurgischer Eingriff > 1 h, Vorhofflimmern und die Dauer des Bridgings.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 274 ambulante Patienten unter oraler Antikoagulation von 21 niedergelassenen Ärzten (87,5 %) und 3 Krankenhausärzten (12,5 %) dokumentiert (Tabelle 1). Von 259 dieser Patienten lagen vollständige Daten vor; diese Patienten waren in der vorliegenden Analyse auswertbar. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von $70,4 \pm 11,5$ Jahren (Median: 72,5), ein mittleres Körpergewicht von $81,9 \pm 16,2$ kg (Median: 81,0), und 40,9 % waren Frauen (Tabelle 1). Die meisten Patienten erhielten die orale Antikoagulation wegen Vorhofflimmerns (57,5 %). 10,0 % erhielten nichtsteroidale Antiphlogistika und 5,4 % Thrombozytenhemmer als Begleitmedikation.

Tabelle 2 zeigt die dispositionellen und expositionellen Risikofaktoren für venöse Thromboembolie. Das Alter (61,9 %), anamnestiche venöse Thromboembolie (26,8 %) und ein Body-Mass-Index > 29 kg/m² waren die häufigsten dispositionellen Risiken, während Myokardinfarkt (13,1 %), große Operation (11,6 %) und Schlaganfall (10,8 %) häufige expositionelle Risikofaktoren waren. Die meisten Patienten (55,6 %) wurden einem geplanten chirurgischen Eingriff unterzogen, und bei den meisten der übrigen Patienten wurde entweder eine Endoskopie (20,1 %) oder eine Intervention wegen koronarer Herzkrankheit (5,8 %) durchgeführt.

Orales Antikoagulationsschema

Wie in Abb. 1 gezeigt, wurde die orale Antikoagulationstherapie im Mittel $6,4 \pm 2,3$ Tage vor der Intervention abgesetzt und $3,6 \pm 3,8$ Tage nach der Intervention fortgesetzt. Die Bridging-Dauer war bei jungen Patienten ≤ 73 Jahre (8 vs. 9 Tage, $p = 0,001$), bei den wegen venöser Thromboembolie behandelten Patienten (7 vs. 9 Tage, $p = 0,033$) und bei den Patienten mit koronarer Intervention (7 vs. 9 Tage, $p = 0,024$) und Endoskopie (8 vs. 9 Tage, $p = 0,001$) kürzer, bei Patienten mit chirurgischem Eingriff hingegen länger (10 vs. 7 Tage, $p < 0,001$).

Certoparin-Therapieschema

Mit der Gabe von Certoparin wurde etwa 3 Tage nach Absetzen des VKA bei einem mittleren INR-Wert von $1,7 \pm 0,4$ begonnen, und die Patienten erhielten die letzte Dosis von Certoparin im Mittel $16,2 \pm 7,1$ h vor der Intervention. Die Gabe von Certoparin wurde $12,2 \pm 7,7$ h nach der Intervention wiederaufgenommen und an Tag 7 abgesetzt, als die INR einen Wert von $2,2 \pm 0,4$ erreicht hatte.

Die meisten Patienten (74,9 %) erhielten eine halbe therapeutische Dosis (1×8.000 IE) Certoparin, und 12,4 % eine volle therapeutische

Tabelle 1
Merkmale der Patientenpopulation (n = 259).

	Merkmal gültig/ Daten verfügbar	Mittelwert ± SD oder Prozent
Alter (Jahre, Mittelwert ± SD)	259	70,4 ± 11,5
Weibliches Geschlecht (%)	259	40,9
Körpergewicht (kg, Mittelwert ± SD)	259	81,9 ± 16,2
Laborwerte		
Hämoglobin (g/dl)	183	13,9 ± 1,9
Hämatokrit (%)	175	41,8 ± 5,2
Thrombozytenzahl/ μ l	259	248.263 ± 81.882
Indikation für Antikoagulationstherapie		
Vorhofflimmern (%)	149/259	57,5
Therapie von Thrombose/ Embolie (%)	41/259	15,8
Sekundärprophylaxe nach DVT/PE (%)	33/259	12,7
Schlaganfall/TIA (%)	33/259	12,3
Herzklappenersatz (%)	24/259	9,3
Sekundärprophylaxe nach MI (%)	24/259	9,3
Diabetes (%)	6/259	2,3
Sonstige (%)	23/259	8,9
Bridging-Indikation:	144/259	55,6
Chirurgischer Eingriff		
Allgemeinoperation (%)	48/259	18,5
Orthopädische Operation (%)	31/259	12,0
Gefäßoperation (%)	23/259	8,9
Herzoperation (%)	3/259	1,2
Neurologischer Eingriff (%)	0/259	0,0
Gynäkologische Operation (%)	3/259	1,2
Andere Operation	36/259	13,9
Bridging-Indikation: Nichtchirurgischer Eingriff		
Kardioversion (%)	0/259	0,0
Endoskopie (%)	52/259	20,1
Koronarintervention (%)	15/259	5,8
Sonstige (%)	58/259	15,4
Relevante Begleitmedikation		
NSAID (%)	26/259	10,0
Thrombozytenhemmer (%)	14/259	5,4

Legende: SD = Standardabweichung, NSAID = nichtsteroidales Antiphlogistikum

Dosis (2×8.000 IE). Nur 11,8 % erhielten Certoparin in einer Dosis von weniger als der halben therapeutischen Dosis (3.000 oder 6.000 IE/Tag). Bei der Untersuchung der Faktoren mit implizitem Einfluss auf die Dosierung stellten wir fest, dass dispositionelle und expositionelle Risikofaktoren, die nachweislich das Risiko erhöhen, die Dosierung von Certoparin nur begrenzt beeinflussen: Bei Patienten mit Krebserkrankung war die gewählte Dosis von Certoparin gewöhnlich niedriger ($p = 0,008$), während bei Patienten mit mechanischen Herzklappen ein starker Trend zu einer erhöhten Dosis bestand, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,077$).

Klinische Wirksamkeit und Blutungskomplikationen

Es wurde kein Fall von klinisch manifester tiefer Venenthrombose und kein Fall von Lungenembolie beobachtet. Elf Patienten (4,2 %) hatten Blutungskomplikationen, davon 7 (2,7 %) eine leichte und 4 (1,5 %) eine schwere Blutung. Bei den Patienten mit Blutungskomplikationen war die Bridging-Dauer signifikant verlängert (17 vs. 8 Tage, $p = 0,035$), und zwar bei Patienten mit leichten Blutungen stärker (17 vs. 8 Tage, $p = 0,023$) als bei Patienten mit schweren Blutungen (12,5 vs. 8 Tage, $p = 0,653$). Außerdem bestand bei den Patienten mit

Tabelle 2
Risikofaktoren zur Beurteilung des Thromboembolie-Risikos.

	Anzahl/n	Prozent
Dispositionelle Risikofaktoren (%)		
Venöse Thromboembolie in der Anamnese	69/257	26,8
Krebserkrankung	15/257	5,8
Alter ≥ 70 Jahre	159/257	61,9
Immobilisation/Parese	14/257	5,4
BMI > 29 kg/m ²	84/257	32,7
Trauma/Operation in vorausgegangenen 12 Wochen	4/257	1,6
Varikose	33/257	12,8
Mechanische Herzklappe	24/257	9,3
Expositionelle Risikofaktoren (%)		
Schlaganfall	28/106	26,4
Myokardinfarkt	34/106	32,1
Akute Erkrankung mit Mobilitäts- einschränkung (bettlägerig)	6/106	5,7
Systemische Infektion	4/106	3,8 %
Rheuma	6/106	5,7 %
Entzündliche Darmerkrankung	4/106	3,8 %
Große Operation > 1 h	30/106	28,3
Exsikkose	3/106	2,8

Legende: BMI = Body-Mass-Index

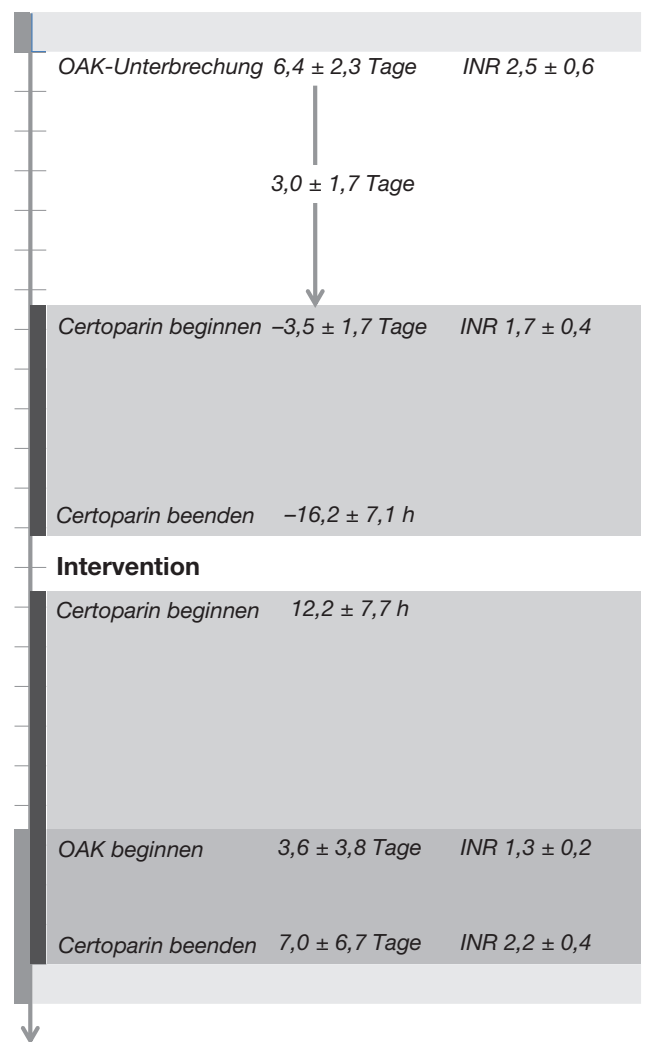


Abb. 1. Zeitplan für die vorübergehende Unterbrechung der OAK und das Bridging mit Certoparin in der alltäglichen Praxis. Legende: INR = International Normalized Ratio, OAK = Orale Antikoagulation

Tabelle 3

Wahl der Certoparin-Dosis in Abhängigkeit von Risikofaktoren.

	2 × 8.000 IE/die	8.000 IE/die	3.000 oder 6.000 IE/die	p-Wert
Dispositionelle Risikofaktoren				
Venöse Thromboembolie	31,3 %	26,3 %	25,7 %	0,833
Krebserkrankung	6,3 %	3,7 %	17,1 %	0,008
Alter ≥ 70 Jahre	46,9 %	62,6 %	71,4 %	0,108
Immobilisation/Parese	6,3 %	5,3 %	5,7 %	0,972
BMI > 29 kg/m ²	40,6 %	31,1 %	34,3 %	0,552
Trauma/Operation in vorausgegangenen 12 Wochen	0 %	1,6 %	2,9 %	0,640
Varikose	15,6 %	13,7 %	5,7 %	0,381
Mechanische Herzklappe	18,8 %	8,9 %	2,9 %	0,077
Expositionelle Risikofaktoren				
Schlaganfall	16,7 %	22,2 %	45,5 %	0,069
Myokardinfarkt	33,3 %	29,2 %	40,9 %	0,584
Akute Erkrankung mit Mobilitätseinschränkung (bettlägerig)	16,7 %	5,6 %	0 %	0,132
Systemische Infektion	0 %	4,2 %	4,5 %	0,764
Rheuma	0 %	6,9 %	4,5 %	0,608
Entzündliche Darmerkrankung	8,3 %	4,2 %	0 %	0,454
Große Operation > 1 h	33,3 %	27,8 %	27,3 %	0,918
Exsikkose	0 %	4,2 %	0 %	0,482

Legende: BMI = Body-Mass-Index

Blutungskomplikationen eine Tendenz zu einem höheren NSAID-Gebrauch während der Nachbeobachtung (27,3 vs. 9,3 %, $p = 0,086$). Die Dosierung schien keine einheitlichen Auswirkungen auf Blutungskomplikationen zu spielen. In einer multivariablen Analyse (Tabellen 3 und 4) blieb keine der Variablen signifikant assoziiert.

Diskussion

Diese retrospektive Analyse von 259 ambulanten Patienten unter oraler Antikoagulation, die wegen eines chirurgischen Eingriffs, einer Endoskopie oder einer Koronarintervention mit Certoparin überbrückt wurde, zeigt, dass Certoparin symptomatische tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien wirksam verhindert und mit einer niedrigen Rate von Blutungskomplikationen sicher ist. Die Daten ermöglichen außerdem einen Vergleich der in der täglichen Praxis verwendeten Therapieschemata mit Empfehlungen wie z. B. denjenigen des ACCP [2] und zeigen, dass eine individuelle Therapie der Patienten unter Berücksichtigung des Thromboembolie- und Blutungsrisikos des Patienten sowie der Art der oralen Antikoagulation zwingend notwendig ist.

Orale Antikoagulation

VKA, bei denen es sich in unserer Studie vermutlich überwiegend um Phenprocoumon handelte [4], wurden im Mittel 6,4 Tage vor der

Tabelle 4

Wahl von Certoparin in Abhängigkeit von Risikofaktoren.

		Multivariable OR (95 %-KI)
Alter ≥ 70 Jahre	vs. < 70 Jahre	1,08 (0,31–3,80)
Weibliches Geschlecht	vs. männlich	1,21 (0,36–4,08)
Anwendung von NSAID	vs. keine	3,67 (0,91–14,80)
Anwendung von Thrombozytenhemmern	vs. keine	4,37 (0,85–22,49)
Große Operation > 1 h	vs. keine	1,74 (0,28–10,96)
Vorhofflimmern (%)	vs. keines	0,60 (0,18–2,03)
Bridging-Dauer > 8 h	vs. ≤ 8 h	1,81 (0,52–6,33)

Legende: Keine

Intervention abgesetzt. Dies ist wesentlich kürzer als der Zeitraum von 10 Tagen, der vom ACCP für Phenprocoumon aufgrund der im Vergleich zu Warfarin längeren Halbwertszeit empfohlen wird [2]. Der Zeitraum in unserer Studie ist jedoch nur wenig kürzer als in einer ähnlichen Beobachtungsstudie mit Phenprocoumon, in der er $6,9 \pm 4,7$ Tage betrug [4]. Dies könnte einerseits auf die Möglichkeit hindeuten, dass die Phenprocoumon-Spiegel zum Zeitpunkt der Intervention immer noch hoch waren und somit zur Rate der Blutungskomplikationen beitrugen. Der angemessene INR-Wert zum Zeitpunkt der zusätzlichen Gabe von Heparin widerspricht dieser Vermutung jedoch in gewisser Weise. Andererseits war die VKA-freie Zeit wesentlich kürzer als in den oben genannten Empfehlungen, es wurde jedoch kein Fall von venöser Thromboembolie oder Lungenembolie beobachtet. Dieser Eindruck wird durch eine neuere Studie bestätigt, die zeigte, dass bei Patienten mit relativ kurzer zeitlicher Unterbrechung der oralen Antikoagulation (in diesem Fall Warfarin) die Inzidenz von Thromboembolien niedrig ist [5].

Die in der Literatur zum Ausdruck kommende Unsicherheit darüber, wann die orale Antikoagulation beendet werden sollte, beruht auf (1) der Vielfalt der verwendeten VKA und (2) deren stark unterschiedlichen Halbwertszeiten: Acenocoumarol ($t_{1/2}$ 8–24 h), Dicoumarol (24–100 h), Warfarin (35–45 h) und Phenprocoumon (65–170 h). Diese Variablen müssen bei der Entscheidung, wann und wie das Bridging erfolgen sollte, berücksichtigt werden und werfen insbesondere für die Situation in Deutschland die Frage auf, ob andere Vitamin-K-Antagonisten möglicherweise besser für die orale Antikoagulation geeignet sein könnten, was die Halbwertszeit und die Variabilität der antikoagulatorischen Wirkung betrifft.

Die orale Antikoagulation wurde im Mittel $3,6 \pm 3,8$ Tage nach der Intervention wiederaufgenommen. Die in den ACCP-Leitlinien empfohlenen Zeitfenster liegen im Bereich von 12 bis 24 h und sind, im Falle von großen Operationen, sogar noch länger, was in unserer Studie im Wesentlichen der Fall war. Vergleichsweise kurz war das Zeitfenster auch in einer anderen Studie von Hammerstingl, in der die orale Antikoagulation im Mittel 24 h nach der Intervention begonnen wurde. Die Autoren räumten jedoch ein, dass in ihrer Studie nur 4,7 % der Patienten einer großen Operation unterzogen wurden und dass die mittlere Zeit bis zur Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation bei diesen Patienten 72 h betrug [4]. Insgesamt erscheint das Zeitfenster in unserer Dokumentationsstudie angemessen, in Anbetracht dessen, dass die meisten Patienten einer großen Operation unterzo-

gen wurden. Dies muss gegen die Forderung abgewogen werden, die VKA nach der Intervention nicht zu lange auszusetzen. Alles in allem war die Bridging-Dauer, die kürzer als in anderen Kohorten mit ähnlichem Design war [6], vom Blutungsrisiko abhängig, wie die kürzere Bridging-Dauer bei jüngeren Patienten, bei den wegen der Gefahr venöser Thromboembolien behandelten Patienten und den Patienten mit kleineren Interventionen sowie die längere Bridging-Dauer bei den Patienten mit (großen) operativen Eingriffen zeigt. Weitere Analysen zeigten, dass insbesondere bei den Patienten mit Blutungskomplikationen die mittlere Bridging-Dauer verlängert war.

Dosierung und Zeitpunkt der Gabe von niedermolekularem Heparin (Certoparin)

Für die Überbrückung der oralen Antikoagulation werden NMH gewöhnlich gegenüber unfractionierten Heparinen (UFH) bevorzugt, und zwar aufgrund der wesentlich höheren Bioverfügbarkeit (90 % vs. 20 %), einer längeren Halbwertszeit (3–6 vs. 1–2 h), einer vorher-sagbaren Dosis-Wirkungsbeziehung, einer niedrigeren Inzidenz von heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT) vom Typ II und einer geringeren Notwendigkeit der Laborüberwachung sowie der Möglichkeit der ambulanten Einleitung der Therapie (und somit möglicherweise niedrigerer Kosten) [7]. Zur Überbrückung der oralen Antikoagulation mit Certoparin wird allgemein eine körperrgewichtsunabhängige halbe therapeutische Dosis von 1×8.000 IE bei einem INR-Zielwert von 2 bis 3 oder eine volle therapeutische Dosis von 2×8.000 IE bei einem INR-Zielwert $\geq 3,0$ empfohlen [7].

In unserer Alltagssituation erhielten 74,9 % der Patienten eine halbe therapeutische Dosis und 11,8 % noch niedrigere Dosen von Certoparin, was darauf hindeutet, dass bei den meisten Patienten die INR-Zielwerte niedrig waren und ein erhöhtes Blutungsrisiko angenommen wurde. Ähnliche Raten von halben therapeutischen NMH-Dosen (72,9 %) wurden früher auch von Hammerstingl für eine Kohorte von Patienten mit Vorhofflimmern als dispositionellem Risikofaktor berichtet [4]. Auch in unserer Kohorte war Vorhofflimmern eine häufige Komorbidität (57,5 %). Halbritter et al. berichteten hingegen, dass in ihrer Beobachtungsstudie 41 % der Patienten eine volle therapeutische Dosis NMH erhalten hatten, obwohl nur bei etwa 30 % der Patienten chirurgische Eingriffe durchgeführt wurden [6]. Daher unterliegt die Wahl der geeigneten Dosierung einer erheblichen Variabilität. Dies zeigt sich in unserer Kohorte darin, dass es unter den Risikofaktoren keine einheitlichen Prädiktoren für die Dosierung gab, abgesehen von Krebserkrankungen, bei denen eine niedrigere Dosis gewählt wurde, sowie Patienten mit mechanischen Herzklappen, bei denen tendenziell höhere Dosen angewendet wurden. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass es, abgesehen von den Empfehlungen der ACCP-Leitlinien [2], keine allgemein gültige Risikoklassifikation als Orientierungshilfe für die Dosierung gibt. Es kann als Einschränkung unserer Studie betrachtet werden, dass wir nicht in der Lage waren, eine einheitliche Beschreibung des Zusammenhangs zwischen dem zugrundeliegenden Risiko und der verwendeten Heparindosis zu geben.

Wirksamkeit und Sicherheit

In unserer Dokumentationsstudie gab es keine Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie. Dies ist zum Teil weniger als in einer Reihe von Beobachtungsstudien, in denen Thromboembolie-Raten zwischen 0 % [8, 9] und 1,3 % [6, 10, 11] berichtet wurden, stimmt jedoch statistisch mit diesen Daten überein. Trotz dieser Übereinstimmung ist einzuräumen, dass in unserer retrospektiven Dokumentation von Bridging-Fällen die Anzahl der Patienten mit thromboembolischen Komplikationen aufgrund der Selektion der vom Arzt zu meldenden Patienten möglicherweise unvollständig erfasst wurde.

Das niedrige thromboembolische Risiko muss gegenüber der Anzahl der in unserer Kohorte beobachteten Blutungskomplikationen abgewogen werden: 7 Patienten (2,3 %) hatten leichte und 4 (1,5 %) hatten schwere Blutungskomplikationen. Unsere Daten sind etwas niedriger (bei leichten Blutungen in stärkerem Ausmaß als bei schweren) als die von Hammerstingl, der 0,4 % schwere und 8,9 % leichte Blutungen berichtete [4]. Unsere Inzidenzraten sind zudem niedriger als in einer Reihe von anderen Studien, für die Raten von schweren Blutungen zwischen 0,3 % und 6,9 % berichtet wurden [9–13]. Während wir aufgrund niedriger Fallzahlen keinen klaren Zusammenhang zwischen Dosierung und Blutungen feststellen konnten, zeigt eine Studie von Pengo [14], dass das Blutungsrisiko stark von der verwendeten Heparindosis und weniger von der Art des Eingriffs abhängt. Die Anwendung einer vollen therapeutischen Dosis ist daher stets gegen das Thromboembolie-Risiko abzuwägen.

Einschränkungen

Die vorliegende Studie ist durch ihr retrospektives Design und die Tatsache, dass nur symptomatische Thrombosen berücksichtigt wurden, eingeschränkt. Außerdem könnte möglicherweise die Anzahl der Patienten mit thromboembolischen Komplikationen aufgrund von selektiver Erfassung unterschätzt worden sein. Und schließlich dokumentierten wir keine INR-Werte unmittelbar vor oder direkt nach der Operation, was aufschlussreich gewesen wäre. Andererseits ermöglichte es das Design unserer Studie, die Bridging-Schemata unter Alltagsbedingungen in einer relativ großen Patientenkohorte zu dokumentieren, sodass die Ergebnisse für Ärzte, die wegen eines chirurgischen Eingriffs, einer Endoskopie oder einer Koronarintervention mit der Notwendigkeit des Bridgings der oralen Antikoagulation konfrontiert werden, unmittelbar relevant sind.

Schlussfolgerungen

Diese retrospektive Analyse zeigt, dass Certoparin die vorübergehende Unterbrechung der oralen Antikoagulation während einer Operation, Endoskopie oder Koronarintervention sicher und wirksam überbrückt. Des Weiteren bestätigt die Analyse, dass die derzeitigen Anwendungsschemata in der täglichen Praxis in Deutschland angemessen sind, um die Patientensicherheit zu gewährleisten.

Finanzierung

Die Studie wurde von der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland, finanziert und durchgeführt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Ralf Eisele, Peter Bramlage und Michael Spannagl haben Forschungsmittel und Beratungshonorare von Novartis erhalten. Cornelia Englert war Honorarberaterin bei der Analyse der Daten während ihrer Beschäftigung bei der Juwi MacMillan Group. Nima Melzer ist Mitarbeiterin des Sponsors.

Danksagungen

Den Ärzten, ihren Mitarbeitern und Patienten gebührt großer Dank für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Dokumentationsstudie.

Literatur

- [1] Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131:927–34.
- [2] Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 8th ed, 133;2008, p. 299S–339S.
- [3] Dunn A. Perioperative management of oral anticoagulation: when and how to bridge. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:85–9.
- [4] Hammerstingl C, Schmitz A, Fimmers R, Omran H. Bridging of chronic oral anticoagulation with enoxaparin in patients with atrial fibrillation: results from the prospective BRAVE registry. *Cardiovasc Ther* 2009;27:230–8.
- [5] Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63–9.
- [6] Halbritter KM, Wawer A, Beyer J, Oettler W, Schellong SM. Bridging anticoagulation for patients on long-term vitamin-K-antagonists. A prospective 1 year registry of 311 episodes. *J Thromb Haemost* 2005;3:2823–5.
- [7] Koscielny J, Ziemer S, von Heymann C. Patients with oral anticoagulation-bridging anticoagulation in the perioperative phase. *Hamostaseologie* 2009;29:247–55.
- [8] Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003;89:527–30.
- [9] Hammerstingl C, Tripp C, Schmidt H, von der Recke G, Omran H. Perioperative bridging therapy with low-molecular-weight heparin in chronically anticoagulated patients with prosthetic mechanical heart valves: experience in 116 patients from the prospective BRAVE registry. *J Heart Valve Dis* 2007;16:285–92.
- [10] Malato A, Anastasio R, Cigna V. Perioperative bridging therapy with low molecular weight heparin in patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2006;91:10.
- [11] Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AGG, Bates SM, et al. Single-arm Study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658–63.
- [12] Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H, Cohen M. Perioperative bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1109–22.
- [13] Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized perioperative anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164:1319–26.
- [14] Pengo V, Cucchini U, Denas G, Erba N, Guazzaloca G, La Rosa L, et al. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 2009;119:2920–7