

WEISUNG FÜR DIE ANWENDUNG VON FRAGMIN® BEIM ERWACHSENEN (>18 JAHRE)



1. Allgemeines

Wirkstoff: Dalteparin; Molekulargewicht 5600-6400 D; ½ 3–4 Std.

Verabreichungsform: Fertigspritzen à 2500 IE/ 5000 IE/ 7500 IE/ 10000 IE/ 12500 IE/ 15000 IE/ 18000 IE.

Indikationen: Prophylaxe und Behandlung von Thromboembolien, Behandlung des akuten Koronarsyndroms¹ (instabile Angina pectoris und Non-STEMI-Myokardinfarkt), Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf während Hämodialyse und -filtration¹. ¹siehe separate Weisungen

Vorsichtsmassnahmen bei Niereninsuffizienz

a) Therapie: Kreatinin-Clearance <30 ml/min: anstelle von Fragmin® wird i.v.-Liquemin® (Na-Heparin) verabreicht (Bolus 80 IE/kg Körpergewicht gefolgt von einer Infusion mit 432 IE/kg Körpergewicht pro 24 Std.; Ziel: Thrombinzeit I ungerinnbar, Thrombinzeit II 15–30 sec).

b) Prophylaxe: Kreatinin-Clearance <20 ml/min: anstelle von Fragmin® wird Liquemin® (Na-Heparin) entweder i.v. (100–200 IE/kg Körpergewicht über 24 Std., entsprechend ca. 10000 IE/24 Std.) oder s.c. (2–3x täglich je 5000 IE) verabreicht (kein Monitoring nötig).

Kontrollen: Zum Erfassen einer allfällig auftretenden Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT II) muss bei mehr als 7 Tage dauernder Verabreichung von Fragmin® die Thrombozytenzahl regelmässig kontrolliert werden (z.B. Tag 0, 4, 7, dann 1x wöchentlich); bei Abfall der Thrombozytenzahl >50% ist die Kontaktaufnahme mit einem Facharzt für Hämatologie indiziert.

2. Prophylaxe

Eine *frühzeitige Mobilisation* und das Tragen von *elastischen Kompressionsbandagen* (Antithrombosestrümpfe oder Langzugbinden) werden grundsätzlich als Thromboseprophylaxe empfohlen und können bei erhöhtem Blutungsrisiko die einzige Form der Thromboseprophylaxe darstellen.

Dosierung: 1x täglich. **Monitoring:** Bis 7 Tage kein Monitoring. Ist eine Prophylaxe mit Fragmin® länger als 7 Tage nötig, muss bei einer Kreatinin-Clearance 20–30 ml/min die anti-FXa-Aktivität mindestens einmal gemessen werden (z.B. am Tag 5, 4–6 Stunden nach Gabe; Zielspiegel: 0.3–0.5 IE/ml).

2.1 Allgemeine Risikofaktoren, die eine Prophylaxe begründen:

Hauptfaktoren (mindestens 1): Hemiplegie, akuter zerebrovaskulärer Insult, akuter Herzinfarkt, akute Ateminsuffizienz oder schwere respiratorische Insuffizienz, akute Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV, akute Erkrankung + thromboembolische Anamnese/ bekannte Hyperkoagulabilität

Nebenfaktoren (mindestens 2): akute Infektion, Sepsis, Tumor (aktiv), akuter Schub einer entzündlichen Erkrankung, nephrotisches Syndrom, Hormontherapie (Antikonzeption oder postmenopausal), Schwangerschaft, Dehydratation

Zusätzliche Faktoren (mindestens 1 + mindestens 1 Nebenfaktor): Alter > 60 Jahre, Bettlägerigkeit, BMI > 30 kg/m², chronisch-venöse Insuffizienz/Varikosis

2.2 Prophylaxe in Innerer Medizin

Indikation: gemäss allgemeine Risikofaktoren (siehe 2.1)

Dosis: 5000 IE. Ausnahmen: Körpergewicht <50 kg: 2500 IE; Körpergewicht >100 kg: 7500 IE.

Dauer: bis zur vollen Mobilisation.

2.3 Prophylaxe in den chirurgischen Disziplinen

| | | |
|--------------------------------------|---|----------------------|
| Allgemeinchirurgie | Stationäre kleine Eingriffe (Operation an der Bauchwand, Appendektomie, Inguinalhernien-Operation, laparoskopische Cholezystektomie) | 5000 IE* |
| | Laparotomie, bariatrische Chirurgie | 5000 IE |
| Gynäkologie/ Geburtshilfe | Geburtshilfe: Präeklampsie, Infektion, schwere Allgemeinerkrankung; Thrombophilie/ Status nach Thromboembolie: ab 12. SSW Prophylaxe und ev. monatlich TAT (Thrombin-Antithrombin)-Kontrollen (Prophylaxe bis 6 Wochen postpartal) | 5000 IE |
| | Curettage, Konisation, Inkontinenzeingriffe, vaginale Hysterektomie, Cerclage, Sectio (inklusive Notfall- und sekundäre Sectio) | 5000 IE* |
| | Diagnostische Laparoskopie | 5000 IE** |
| | Abdominelle Hysterektomie, therapeutische Laparoskopie, Karzinomchirurgie | 5000 IE |
| HNO und Kieferchirurgie | Ausgedehnte Eingriffe (neck dissection, andere Tumoreingriffe, freie Lappen) | 5000 IE |
| | Tonsillektomie, Septumkorrektur, Ohreingriffe, Parotidektomie | Keine Prophylaxe |
| Ophthalmologie | Nur bei stationären Patienten nach grösseren Eingriffen | 2500 IE postoperativ |
| Orthopädie/ Traumatologie | – Verletzungen, Frakturen und Operationen <i>mit</i> allgemeinen Risikofaktoren (siehe 2.1) – Verletzungen, Frakturen und Operationen an der Wirbelsäule und der unteren Extremität <i>mit</i> Einschränkung der Mobilisation oder der Belastung | 5000 IE |
| | Hüft- und Knieprothetik, hüftnahe Frakturen, Frakturen langer Röhrenknochen an der unteren Extremität | 5000 IE |
| Urologie | Transurethrale Operationen (TUR-P und TUR-B) | Keine Prophylaxe |
| | Grössere Eingriffe (offene und endoskopische Eingriffe abdominal, retroperitoneal, perineal) | 5000 IE |

Keine Prophylaxe nötig: Falls kein individuell erhöhtes Thromboserisiko besteht und der Eingriff nicht im Rahmen chirurgischer Eingriffe bei malignen Erkrankungen durchgeführt wird, ist bei Eingriffen an der Mamma, der Schild- und Nebenschilddrüse, bei proktologischen Eingriffen und bei kleinen ophthalmologischen Eingriffen (z.B. Katarakt) eine Thrombose-Prophylaxe nicht nötig.

* 2500 IE bei Alter <40 Jahre und keine anderen Risikofaktoren (siehe 2.1). Gynäkologie: bei ambulanten Eingriffen im Ermessen des Operateurs.

** keine Prophylaxe nötig bei Alter <40 Jahre und keine anderen allgemeinen Risikofaktoren (siehe 2.1).

Alternative: Rivaroxaban (Xarelto®) 10 mg per os nach Spitalentlassung anstatt Fragmin®

Dauer: Allgemeinchirurgie, Tumorchirurgie: bis zur vollen Mobilisation. Orthopädische Operationen: Hüftgelenkersatz und -fraktur, Kniegelenkersatz: 35 Tage; andere: bis zur Mobilisation und Vollbelastung sowie gemäss allgemeine Risikofaktoren (siehe 2.1).

Bemerkungen:

- *Hospitalisation >12 Std. vor der Operation + präoperative Prophylaxe nötig gemäss allgemeinen Risikofaktoren (siehe 2.1) oder wegen Hüftnahme orthopädischem Eingriff:* die prä- und postoperativen Dosen von Fragmin® sind für die am RSE praktizierten Eingriffe identisch.
- *Perioperatives Management:* grundsätzlich wird Fragmin® in prophylaktischer Dosierung letztmals >12 Std. vor dem Eingriff (bei Xarelto®: >18 Std.) und frühestens wieder ≥ 6 Std. postoperativ verabreicht. (Eine operationsnahe Gabe bis 2 Std. vor und frühestens 4 Std. nach Eingriff ist mit 2500 IE Fragmin® möglich.)
- *Rückenmarksnahe und regionale Anästhesie:* zwischen letzter prophylaktischer Gabe von Fragmin® und rückenmarksnaher oder regionaler Anästhesie sollte ein Mindestzeitraum von 12 Std. (bei Xarelto®: >18 Std.), und nach der Anästhesie ein Mindestzeitraum von 2 Std. vor einer erneuten Fragmin®-Gabe sein.
- *Elastische Kompressionsbandagen (Antithrombosestrümpfe oder Langzugbinden):* Die Anwendung an den unteren Extremitäten ist während und nach Interventionen immer sinnvoll.

3. Therapie

Niereninsuffizienz: siehe unter Punkt 1, Vorsichtsmassnahmen.

Adipositas: Eine Messung der anti-FXa-Aktivität ist bei einem Körpergewicht >120 kg indiziert (4–6 Std. nach der 2. Gabe; Zielspiegel: 1.0–1.6 IE/ml bei 1x täglicher Gabe, bzw. 0.6–1.0 IE/ml bei 2x täglicher Gabe; eine weitere Kontrolle sollte nach der 6. oder 7. Gabe erfolgen).

3.1 Akutes thromboembolisches Ereignis

1x tägliche Gabe von Fragmin® 200 IE/kg Körpergewicht zusätzlich zur oralen Antikoagulation bis INR an zwei aufeinander folgenden Tagen im therapeutischen Bereich ist, jedoch für mindestens 5 Tage.

Dosis:

Die tägliche Dosis sollte in der Regel 18000 IE nicht überschreiten.

Schwangerschaft: Während einer Schwangerschaft ist die 2x tägliche Gabe von 100 IE/kg Körpergewicht vorzuziehen.

| Körpergewicht | Dosis |
|---------------|----------------------|
| 50–59 kg | 1x täglich 10 000 IE |
| 60–69 kg | 1x täglich 12 500 IE |
| 70–79 kg | 1x täglich 15 000 IE |
| >80 kg | 1x täglich 18 000 IE |

Gesamtdauer der Antikoagulation (Fragmin® + orale Antikoagulation):

| Indikation | Dauer |
|--|---|
| Tiefe Venenthrombose und/oder Lungenembolie bei reversiblen Auslösefaktor (z.B. Immobilisation durch Gips) | 3 Monate |
| Idiopathische tiefe Venenthrombose (isolierte Thrombose am Unterschenkel ausgenommen) und/oder Lungenembolie | mindestens 6 Monate bis zeitlich unlimitiert bei geringem Blutungsrisiko und unkompliziertem Monitoring |
| Isolierte idiopathische tiefe Venenthrombose am Unterschenkel | 3 Monate |
| Idiopathisches Rezidivereignis | zeitlich unlimitiert |
| Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom | zum dokumentierten Verschwinden der Antikörper über einen längeren Zeitraum |

Onkologie: Für die Langzeitantikoagulation wird für die initialen 3–6 Monate Fragmin® empfohlen, gefolgt von weiter Fragmin® (ev. mit Dosisreduktion von ca. -20%) oder der oralen Antikoagulation.

Bemerkungen: a) Nach 6–12 Monaten Antikoagulation mit INR 2.0–3.0 kann in bestimmten Fällen mit erhöhtem Blutungsrisiko ein Ziel-INR von 1.5–2.0 angestrebt werden. b) Eine Evaluation der Patientenselbstkontrolle wird bei Langzeitantikoagulation empfohlen (www.coagulationcare.ch).

3.2. Perioperative Überbrückung mit Fragmin®²

Keine Überbrückung bei niedrigem thromboembolischen Risiko: idiopathische tiefe Venenthrombose und/oder Lungenembolie vor >1 Jahr und kein anderer Risikofaktor; CHADS₂ 0-2 und kein zerebrovaskuläres Ereignis; 2-Flügel-Aortenklappenprothese ohne Vorhofflimmern und ohne Risikofaktor für Hirninsult. In diesen Situationen werden Marcoumar® oder Sintrom® 5–7 Tage vor dem Eingriff abgesetzt, gefolgt von einer INR-Kontrolle 1–2 Tage vor dem Eingriff mit eventuell Gabe von 1–2 mg Konakion® zur INR-Korrektur und Wiederaufnahme der Antikoagulation 0.5–1 Tag nach der Operation.

Eine Überbrückung wird in allen anderen Situationen empfohlen:

| Zeitpunkt | |
|---------------------------------------|---|
| -7/-5 Tage | Stopp Marcoumar®/Sintrom® (sowie Stopp Thrombozytenaggregationshemmer) |
| -5/-3 Tage | INR-Kontrolle Start Fragmin® 2x 100 IE/kg Körpergewicht pro Tag sobald INR <2.5 (in Hochrisikosituationen ³) oder INR <2.0 (in Situationen mit mittlerem Risiko ⁴) |
| -24 Stunden | Stopp Fragmin® |
| +12 bis +24 Stunden nach dem Eingriff | Start Fragmin® in gleicher Dosis wie präoperativ und orale Antikoagulation |

² Bei grösseren Eingriffen mit möglichen Blutungskomplikationen und/oder Revisionsoperationen ist wegen kürzerer Halbwertszeit und Antagonisierungsmöglichkeit in der postoperativen Phase anstelle von Fragmin® unfractioniertes Heparin (Liquemin®) vorzuziehen.

³ **Hochrisikosituationen:** thromboembolisches Ereignis in den letzten 3 Monaten, schwere Thrombophilie (Protein C-, S- oder Antithrombin-Mangel, anti-Phospholipidantikörper, kombinierte Abnormität); Vorhofflimmern und CHADS₂ 5–6, zerebrovaskuläres Ereignis in den letzten 3 Monaten oder rheumatische Herzerkrankung; mechanische Herzklappe in Mitralposition; Kugel- oder Kippdeckelprothese in Aortenposition, mechanische Klappe und zerebrovaskuläres Ereignis in den letzten 6 Monaten.

⁴ **Situationen mit mittlerem Risiko:** thromboembolisches Ereignis in den letzten 3–12 Monaten, Rezidivthromboembolie, aktiver Tumor, heterozygote Faktor V- oder II-Mutation; Vorhofflimmern und CHADS₂ 3–4; 2-Flügelklappe in Aortenposition und Vorliegen eines CHADS₂-Kriteriums.

3.3 Akutes koronares Syndrom (instabile Angina pectoris und Non-STEMI-Myokardinfarkt)

Erste Wahl ist zurzeit Fondaparinux (Arixtra®). Alternative: Fragmin® in einer 2x täglichen Dosis von 120 IE/kg Körpergewicht (maximal 10000 IE/12 Std.) bis zur Vollmobilisation.