



Thromboseprophylaxe bei niereninsuffizienten Patienten

Prof. Dr. Hanno Riess, Berlin

Zusammenfassung

Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), aber auch das für Blutungen. Expositionelle Faktoren wie operative Eingriffe, Polypharmazie oder Mobilitätseinschränkungen sind im Alter häufiger und tragen ihrerseits zur Risikohöherung bei. Eine abnehmende Nierenleistung stellt einen bedeutsamen zusätzlichen, dispositionellen Risikofaktor dar.

Die medikamentöse Prophylaxe reduziert das Risiko, postoperativ oder durch krankheitsbedingte, zeitweise Immobilisation eine VTE zu erleiden. Sie ist jedoch mit einem leicht erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Kommt es ohne oder auch mit Prophylaxe zu einer manifesten VTE, erhöht die dann notwendige therapeutische Antikoagulation das Blutungsrisiko wesentlich stärker. Dies ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion der Fall.

Bei der Wahl der geeigneten Antikoagulation sollten daher substanzspezifische Eigenschaften und nicht zuletzt die Nierenleistung des Patienten berücksichtigt werden, um das Risiko schwerer Blutungen zu reduzieren. Nur wenige Präparate sind hierzulande bei starker Niereninsuffizienz zugelassen.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den Einfluss des Alters auf das Thromboembolierisiko,
- ✓ den Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und VTE,
- ✓ die Bedeutung der Polypharmazie für das VTE-Risiko,
- ✓ die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Bestimmungsmethoden der GFR,
- ✓ die pharmakologischen Unterschiede häufig verabreichter parenteraler Antikoagulanzen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



Jährlich über 500.000 VTE-assoziierte Sterbefälle in Europa

EINLEITUNG

Venöse Thromboembolien (VTE) mit den beiden Hauptmanifestationsformen der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) und der Lungenembolie (LE) stellen mit einer jährlichen Inzidenz von ein bis zwei Fällen pro 1000 Personen weltweit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar [1, 2]. Hochgerechnet ereigneten sich in Europa im Jahr 2004 über 500.000 VTE-assoziierte Sterbefälle [3]. Betroffen sind vor allem ältere Menschen, da das VTE-Risiko mit dem Alter ansteigt. In dieser Altersgruppe ist zudem die Niereninsuffizienz weitverbreitet. Sie erhöht sowohl das Risiko für VTE als auch das Blutungsrisiko, vor allem unter Antikoagulation.

VERÄNDERUNGEN IM ALTER

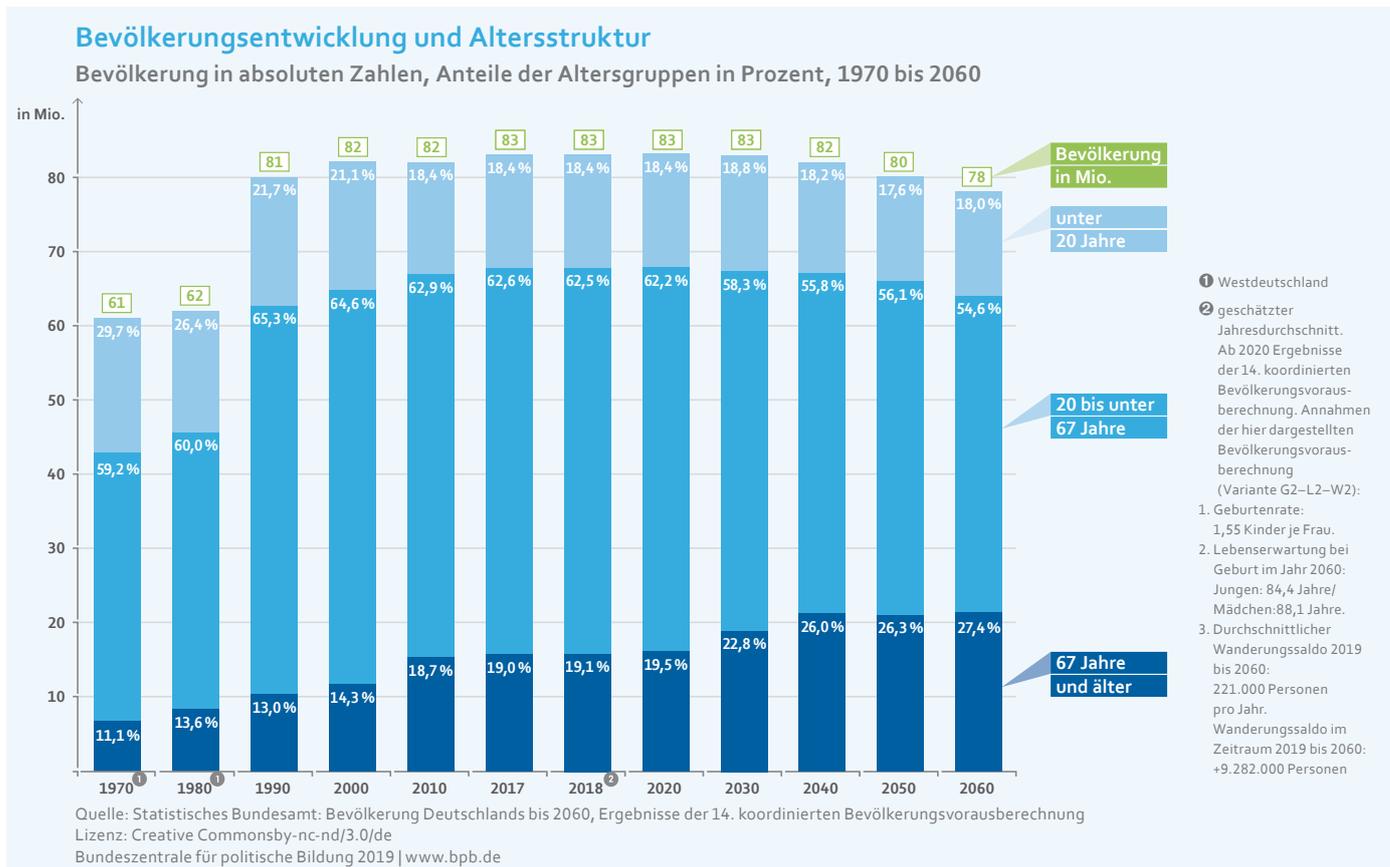
Mit dem Alterungsprozess gehen vielfältige physiologische Veränderungen einher, die z. B. den Bewegungsapparat und die Muskelmasse, das Gedächtnis, aber auch Organe wie Niere, Leber und Herz betreffen. Bei vielen Menschen treten zudem pathologische Prozesse in den Vordergrund. Das Risiko für chronische Erkrankungen jeglicher Art nimmt zu.

Die Veränderung der Nierenleistung und andere Einschränkungen von Organfunktionen erhöhen im Alter das Neben- und Wechselwirkungsrisiko von Medikamenten. Der veränderte Metabolismus und eine oft schlechtere Ausscheidung können sich auf die Pharmakokinetik von Therapeutika auswirken. Nachlassende kognitive Fähigkeiten erschweren die Sicherstellung einer regelmäßigen Einnahme von Medikamenten mit unterschiedlichen Dosierungsintervallen und Einnahmempfehlungen. Sie können zu einer schlechteren Adhärenz der Patienten führen.

BEVÖLKERUNGSENTWICKLUNG UND ALTERSSTRUKTUR

Einer aktuellen Berechnung des Statistischen Bundesamtes zufolge werden >67-Jährige weiterhin einen stetig wachsenden Anteil an der deutschen Bevölkerung stellen (● Abb. 1). Im Jahr 1950 repräsentierte diese Altersgruppe etwa 8 %

Abbildung 1
(Prognostizierte) Altersstruktur der bundesdeutschen Bevölkerung. Nach [4]



aller Einwohner, ein Jahrhundert später wird mit 26,3 % ein Anstieg der Rate auf mehr als das Dreifache prognostiziert. Für die 2020er-Jahre wird ein Anwachsen des Anteils der Älteren an der Gesamtbevölkerung um 3,3 % auf 22,8 % bis 2030 erwartet. Bis zum Jahr 2050 werden die dann 9,7 Millionen 80-Jährigen und Älteren einen Anteil von 12,1 % an der Bevölkerung haben [4].

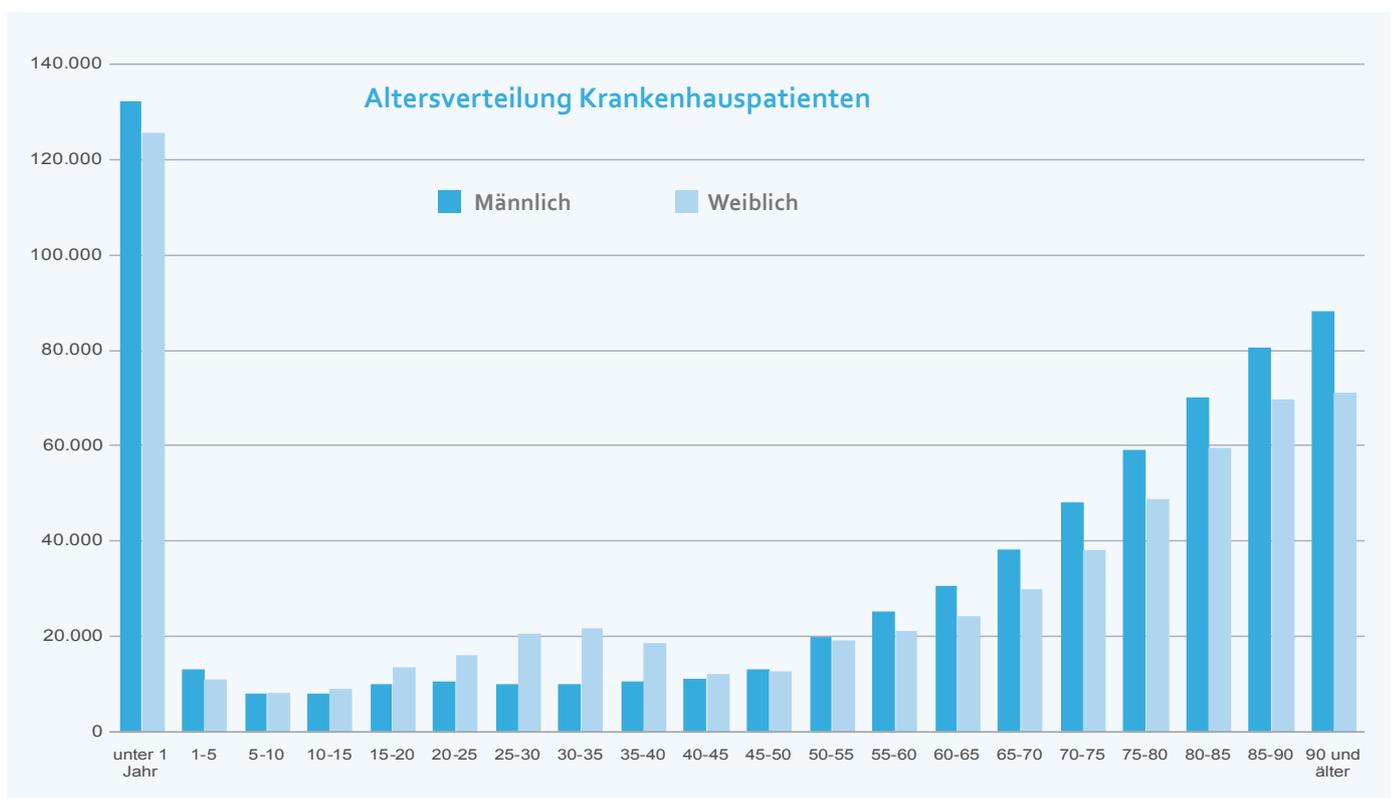
ALTERSVERTEILUNG VON KRANKENHAUSPATIENTEN

Die Behandlungsbedürftigkeit nimmt im Alter zu. Entsprechend steigt auch die Behandlungshäufigkeit im Krankenhaus mit zunehmendem Lebensalter, bei Männern und Frauen in gleichem Maße. Dies geschieht, obwohl es in den vergangenen 20 Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der ambulanten Versorgung gekommen ist, von der insbesondere ältere Patienten ebenso profitieren wie von der Ausweitung von Pflegeeinrichtungen. Zurzeit liegt das Durchschnittsalter eines Krankenhauspatienten bei ca. 55 Jahren.

Die Auswertung deutscher Krankenhausdaten des Jahres 2017 zeigt, dass in der Gruppe der 15- bis 45-Jährigen 14.373 Personen je 100.000 Einwohner im Krankenhaus behandelt wurden. In der Altersgruppe der 65- bis 85-Jährigen waren es mit über 46.000 etwa dreimal so viele und bei den >85-Jährigen mit etwa 75.000 Personen mehr als fünfmal so viele (● **Abb. 2**).

Etwa 20 % der Deutschen sind über 67 Jahre alt

Die Behandlungsbedürftigkeit nimmt im Alter zu



Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus nimmt dennoch kontinuierlich ab. Im Jahr 2000 lag sie noch bei 9,7 Tagen und ist seither um etwa ein Viertel auf durchschnittlich 7,3 Tage im Jahr 2017 gesunken [5].

Krankenhausaufenthalte sind grundsätzlich, aber besonders für ältere Patienten, mit einem erhöhten Risiko für VTE-Ereignisse verbunden [6, 7]. Die Empfehlungen der entsprechenden Leitlinie zur medikamentösen Thromboembolieprophylaxe im stationären Bereich tragen dem Rechnung [6].

Versorgungsdaten zeigen, dass das VTE-Risiko deutlich über den stationären Bereich hinaus erhöht bleibt und VTE im Mittel 21 bis 24 Tage postoperativ auftreten [8, 9].

Abbildung 2
Alters- und Geschlechtsstruktur von Patienten in Deutschland 2017. Nach [5]

Jährlich etwa 14 Millionen Eingriffe bei Patienten über 65 Jahren

Mit dem Alter steigt das Risiko für VTE

Abbildung 3
Kaplan-Meier-Kurven für schwere Blutungen durch Polypharmazie. Das kumulative 2-Jahres-Risiko für schwere Blutungen von Polypharmaziepatienten ist stark erhöht. Nach [12]

OPERATIONEN SIND IM ALTER HÄUFIGER

Mit dem Alter steigt auch die Zahl invasiver Eingriffe. Von den über 9,3 Millionen Operationen und Prozeduren, die 2017 in den Fachabteilungen der Allgemeinen Chirurgie in Deutschland durchgeführt wurden, entfielen etwa die Hälfte auf die Gruppe der Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber. In den konservativen Abteilungen der Inneren Medizin entfielen von den über 14 Millionen Eingriffen etwa zwei Drittel auf dieselbe Altersgruppe [10].

VTE-RISIKOFAKTOREN NEHMEN IM ALTER ZU

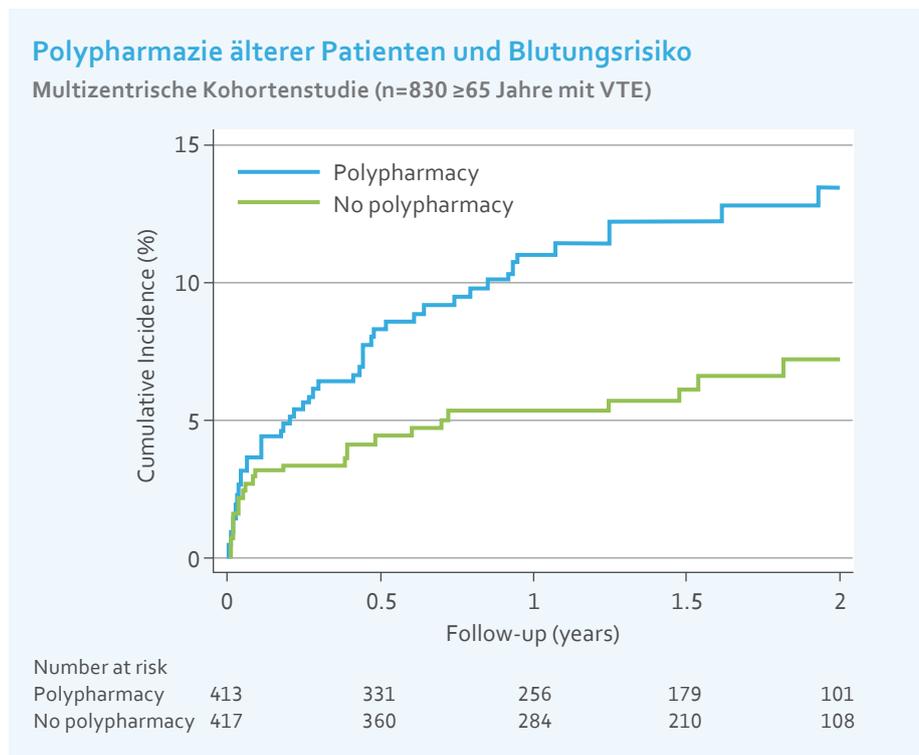
In der populationsbasierten kanadischen Studie zu VTE im Alter zeigen Spencer und Kollegen, dass Hospitalisierung per se mit einem größeren Risiko für die Entwicklung eines VTE-Ereignisses einhergeht als ein chirurgischer Eingriff. Im Gegensatz zu Erkrankungen wie dem Typ-1-Diabetes steigt mit zunehmendem Alter das Risiko für Grunderkrankungen wie Krebserkrankungen, Herzinsuffizienz, Hypertonie oder auch chronische Niereninsuffizienz, die bedeutsame Risikofaktoren für eine VTE darstellen [11].

STEIGENDE VTE-INZIDENZ IM ALTER

Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko für tiefe Venenthrombosen (TVT) und die vital bedrohlicheren Lungenembolien (LE). In der Untersuchung von Spencer et al. traten etwa 97 % der VTE-Ereignisse (TVT, LE) bei Patienten >65 Jahre auf. In den Altersgruppen 65 bis 74 Jahre, 75 bis 84 Jahre und >85 Jahre zeigte sich ein Anstieg der Ereignisrate jeweils um den Faktor 1,5.

POLYPHARMAZIE IST WEITVERBREITET

Die gleichzeitige Einnahme mehrerer Medikamente ist bei älteren Patienten weitverbreitet und kann zu vielfältigen Wechselwirkungen führen (● Abb. 3).



In der prospektiven Schweizer Kohortenstudie mit 830 antikoagulierten VTE-Patienten >65 Jahre identifizierten Leiss und Kollegen bei jedem zweiten Teilnehmer eine Polypharmazie, definiert als gleichzeitige Einnahme von mindestens fünf Medikamenten. Bei diesen Patienten war das kumulative 2-Jahres-Risiko für schwere Blutungen im Vergleich zu Nichtpolypharmaziepatienten signifikant erhöht (13,4 % vs. 7,2 %). Auch das Risiko für nicht schwere, aber klinisch relevante Blutungen stieg deutlich an.

Zu den Faktoren, die das Blutungsrisiko unter Antikoagulation erhöhen, zählen eine begleitende aktive Krebserkrankung, eine arterielle Hypertonie, eine chronische Niereninsuffizienz ebenso wie eine schwerere Blutung in der Vorgeschichte. Dieselben Faktoren wurden von Spencer und Kollegen mit dem erhöhten Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien in Verbindung gebracht [12].

ENTWICKLUNGEN IM ALTER – TAKE-HOME-MESSAGE

Der bereits hohe Bevölkerungsanteil älterer (>65 Jahre) und hochaltriger Menschen (>80 Jahre) wird weiterhin absolut und relativ zunehmen. Mit fortschreitendem Alter steigt die Behandlungshäufigkeit im Krankenhaus an. Dies betrifft sowohl operative Eingriffe als auch akute internistische Erkrankungen. Mit dem Alter nehmen auch identifizierbare Risikofaktoren für VTE zu, wozu auch die Polymedikation zählt.

Wird die Diagnose VTE gestellt, geht dies in aller Regel mit der Notwendigkeit einer therapeutischen Antikoagulation einher, die ihrerseits – besonders bei älteren Patienten und solchen unter Polypharmazie – zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt.

Ziel der Primärprophylaxe ist die Reduktion potenziell lebensbedrohender manifester VTE-Ereignisse, die wiederum eine therapeutische Antikoagulation – mit entsprechend deutlich erhöhtem Blutungsrisiko – erforderlich machen würden.

Aufgrund des steigenden VTE-Risikos im Alter (dispositionelles Risiko) und expositioneller Risikofaktoren, wie der zunehmenden Anzahl von Eingriffen im Alter, steigt der Bedarf für eine Primärprophylaxe im Alter an.

BEDEUTUNG DER NIERENINSUFFIZIENZ FÜR DIE ANTIKOAGULATION

Die vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführte Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [13] lieferte die Daten, die Girndt und Kollegen kürzlich im Hinblick auf die Nierenleistung der Befragten ausgewertet haben. Im Jahr der Datenerhebung (2011) entsprach die Prävalenz der Nierenunterfunktion bei Erwachsenen bis 79 Jahre 1,5 Millionen Personen. Die Untersuchung macht auch deutlich, dass die Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Alter nachlässt. Bei Patienten im Alter von 60 bis 69 Jahren liegt die Rate der Niereninsuffizienz (NI) bei etwa 4 %, bei 70- bis 79-Jährigen steigt die Rate auf etwa 13 % (● **Abb. 4**) [14].

Eine andere Untersuchung, die Berlin Initiative Study (BIS) [15], berechnete den Anteil der >80-Jährigen mit mittelgradiger bis starker NI (eGFR <60 ml/min) auf > 45 %. Insgesamt könnte die NI gegenwärtig bis zu 2,5 Millionen Menschen in Deutschland betreffen.

Im Kontext mit Alter und VTE kommt der Niereninsuffizienz eine wesentliche Bedeutung zu. Dies betrifft einerseits das erhöhte VTE-Risiko von niereninsuffizienten Patienten, andererseits die erhöhte Komplexität der Durchführung einer Antikoagulation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, da eine schwere NI eine bedeutsame Kontraindikation für die Mehrzahl der heute zur Verfügung stehenden Antikoagulanzen darstellt. Die mit zunehmendem Lebensalter häufigere Nierenfunktionseinschränkung muss in die diagnostischen und therapeutischen Algorithmen einbezogen werden.

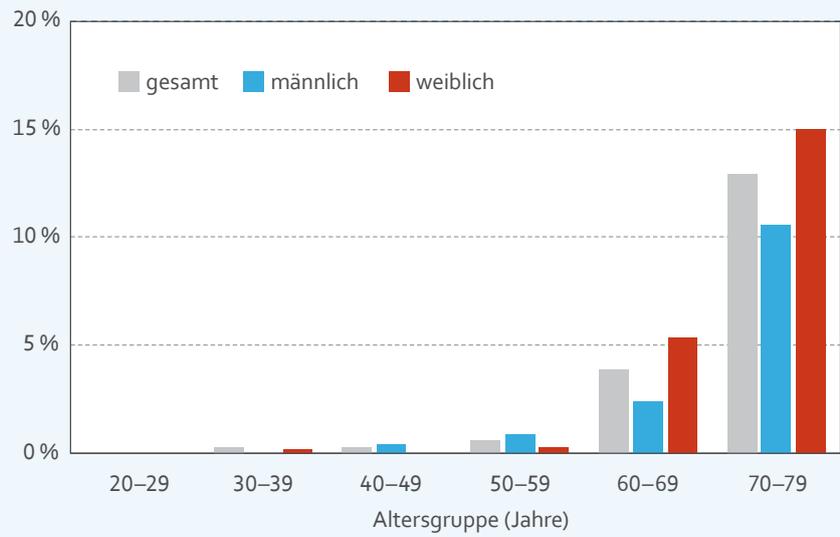
Polypharmazie bei jedem zweiten VTE-Patienten

Bei Polypharmazie steigt das Blutungsrisiko

Die Nierenleistung sinkt mit dem Alter

Bei Niereninsuffizienz besteht ein erhöhtes VTE-Risiko

Prävalenz der Niereninsuffizienz (NI) in der Allgemeinbevölkerung



DEGS1 Gesundheitsmonitoring des RKI: Patienten mit einer GFR <60 ml/min/1,73m²

Abbildung 4
Alters- und geschlechts-spezifische Prävalenz (%) bei eGFR <60 ml/min/1,73m².
Nach [14]

CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ

Der Begriff der chronischen Niereninsuffizienz (CKD; engl.: Chronic Kidney Disease) ist definiert als Zustand mit einer auf <60 ml/min/1,73m² reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR). Dabei muss die Anomalie der Nierenstruktur oder Nierenfunktion für mehr als drei Monate bestanden haben und Einschränkungen für den Gesundheitszustand bedeuten [16]. Als Marker für eine CKD gelten:

- Albuminurie
- Urinsedimentveränderungen
- Elektrolytverschiebungen oder andere Veränderung durch tubuläre Erkrankungen
- Histologische Veränderungen
- Strukturelle Veränderungen in der Bildgebung
- Nierentransplantation

CKD bei dauerhafter GFR <60 ml/min

KLASSIFIZIERUNG DER CHRONISCHEN NIERENINSUFFIZIENZ

Die chronische Niereninsuffizienz wird in die fünf Schweregrade G1 bis G5 nach den Kriterien der „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) eingeteilt. Der primäre Parameter ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die Nierenfunktion mit einer GFR von mindestens 90 ml/min/1,73m² (G1) gilt als normal oder hoch und nicht eingeschränkt. Eine GFR <15 ml/min/1,73m² wird mit chronischem Nierenversagen gleichgesetzt (● Tab. 1).

GRAD	GFR [ml/min/1,73m ²]	
G1	90	normal oder hoch
G2	60–98	mild eingeschränkt
G3a	45–59	mild bis moderat eingeschränkt
G3b	30–44	moderat bis schwer eingeschränkt
G4	15–29	schwer eingeschränkt
G5	<15	Chronisches Nierenversagen

Tabelle 1
Schweregrade der Niereninsuffizienz

BESTIMMUNG DER GLOMERULÄREN FILTRATIONSRATE

Zur Einteilung und Graduierung der chronischen Niereninsuffizienz ist folglich eine Abschätzung der GFR erforderlich. Ein Bezug nur auf eine erhöhte Konzentration des Kreatinins im Serum ist nicht hinlänglich aussagekräftig, da beispielsweise Schwangerschaft, Muskelabbau, fleischlose Ernährung oder andere Umstände den Kreatininwert beeinflussen können. Exakt wäre die im klinischen Alltag nur schwer umsetzbare Bestimmung der Serumkreatinin-Clearance (CrCl), ausgehend von der Messung des Kreatininwertes im Serum sowie der Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin.

In der Praxis sind von der Vielzahl an Formeln zur Berechnung der geschätzten GFR (eGFR) vier von besonderer Bedeutung: Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD/EPI) und BIS.

Mit ihrer Hilfe wird die GFR anhand von Bestimmungen des Serumkreatinins oder des Cystatins geschätzt, wobei die verschiedenen Methoden je nach untersuchtem Patientenkollektiv von der tatsächlichen bestimmten CrCl mehr oder minder abweichen können. Für den klinischen Alltag wird die MDRD- oder die CKD/EPI-Formel empfohlen, die beide unterschiedliche Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance vom Serumkreatinin bei Männern und Frauen berücksichtigen.

Die MDRD-Formel gilt als sehr genau bei einer CrCl <60 ml/min/1,73m², ist jedoch nicht validiert für Personen >85 Jahre. Die Bestimmung nach CKD/EPI gilt besonders bei höherer CrCl als genauer. Die früher sehr häufig verwendete Cockcroft-Gault-Formel ist weniger zuverlässig, da sie sich im Gegensatz zu MDRD- und CKD/EPI-Formel nicht auf die Körperoberfläche der Patienten bezieht.

Im Gegensatz zur Plasmakonzentration des Kreatinins ist die des Cystatin C ausschließlich durch die GFR bestimmt. Somit ist die mithilfe von Cystatin C bestimmte GFR unabhängig von Alter, Geschlecht oder Muskelmasse und daher am geeignetsten zur Bestimmung der GFR beim älteren Patienten. Dennoch hat sich diese Methode im klinischen Alltag bisher nicht durchgesetzt. Speziell für >70 -jährige Patienten wurden im Rahmen der Berlin Initiative Study (BIS) zwei Methoden der GFR-Abschätzung entwickelt, die entweder auf dem Serumkreatinin allein oder auf einer Kombination aus Serumkreatinin und Cystatin C beruhen [15].

VTE-RISIKO UND NIERENFUNKTION

Unter Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren steigt das VTE-Risiko mit zunehmender Niereninsuffizienz an. Wattanakit und Kollegen konnten in einer Analyse von Daten aus der „Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology“- (LITE-)Studie mit über 19.000 Teilnehmern aus der allgemeinen Bevölkerung zeigen, dass sich das Risiko für VTE mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion erhöht.

Über den Beobachtungszeitraum (im Mittel 11,8 Jahre) entwickelten 413 Patienten eine VTE. Im Vergleich zu Nierengesunden (G1) besteht für Personen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (G2) ein relatives Risiko (RR) für ein VTE-Ereignis von 1,3. Bei Personen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (G3, G4) steigt das RR auf 2,1 [17].

RISIKO FÜR TIEFE VENENTHROMBOSE BEI EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Auch das Risiko einer tiefen Venenthrombose (TVT) steigt mit abnehmender Nierenleistung. Dies konnte in einer aktuellen retrospektiven Studie mit 1274 Patienten, die sich einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen hatten, gezeigt werden. Drei bis fünf Tage nach dem Eingriff wurde eine Phlebografie oder

GFR-Schätzformeln nach BIS sind für Patienten >70 Jahre validiert

Bei schwerer NI verdoppelt sich das VTE-Risiko

Das Risiko einer symptomatischen TVT verdreifacht sich bei mittlerer Nierenfunktionsstörung

eine Ultraschalluntersuchung (Farbdoppler) durchgeführt; als Zeichen einer symptomatischen TVT galten Schmerzen und Schwellung des Beines, Verfärbung der Haut und positive Homans-Zeichen. Unter den nierengesunden Patienten (G1) lag die Inzidenzrate einer diagnostizierten TVT bei etwa 18 %, die der symptomatischen TVT bei ca. 4 %. Diese Raten stiegen bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (G2) auf 20,4 % bzw. 10,7 %. Mit 43,8 % und 15,6 % waren die Inzidenzraten der diagnostizierten und symptomatischen TVT bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (G3, G4) auf das Doppelte bzw. Dreifache erhöht [18].

RISIKO FÜR BLUTUNGEN UND NIERENFUNKTION

Bei Patienten steigt mit abnehmender Nierenfunktion nicht nur das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse, sondern auch das Blutungsrisiko. In einer aktuellen niederländischen Kohortenstudie mit über 10.000 eingeschlossenen Teilnehmern konnte die Erhöhung der Blutungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/min = G3, G4) sowohl für Patienten unter Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, unter Plättchenfunktionshemmung, aber auch ohne antithrombotische Medikation auf das 1,3- bzw. 1,6- bzw. 1,5-Fache im Vergleich zu Patienten mit besserer Nierenfunktion (G1, G2) nachgewiesen werden [19].

RISIKO FÜR SCHWERE BLUTUNGEN UNTER ANTIKOAGULATION BEI NI

Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass stark niereninsuffiziente Patienten auch unter Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen (NMH) einem erhöhten Risiko für schwere Blutungen ausgesetzt sind. Die Untersuchung bezog 18 Studien ein, in denen der Einfluss therapeutischer Dosen unterschiedlicher NMH auf die Blutungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit variierender Nierenleistung betrachtet wurde. Demnach haben nicht-dialysepflichtige Patienten mit einer CrCl von ≤30 ml/min ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen im Vergleich zu Patienten mit einer GFR >30 ml/min [20].

RISIKO NIERENINSUFFIZIENZ – TAKE-HOME-MESSAGE

Die chronische Niereninsuffizienz (NI) stellt einen Risikofaktor für VTE wie auch für Blutungen dar, sowohl bei prophylaktischer als auch bei therapeutischer Antikoagulation. Ihre Prävalenz steigt mit dem Alter. Mit der Schwere der Funktionseinschränkung nimmt auch das Risiko für VTE-Ereignisse und Blutungen zu. Zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) stehen verschiedene Schätzformeln zur Verfügung, von denen die der BIS (Berliner Initiative Studie) für ältere Patienten >70 Jahre validiert sind.

MEDIKAMENTÖSE VTE-PROPHYLAXE

Aufgrund der Zusammenhänge von Alter, Niereninsuffizienz, VTE und Blutungen muss es das Ziel sein, das Auftreten venöser Thromboembolien, besonders bei älteren Patienten mit Niereninsuffizienz, primär zu vermeiden. Gelingt dies, so ergibt sich zusätzlich zur Reduktion von VTE-Ereignissen bei weniger Patienten die Notwendigkeit einer therapeutischen Antikoagulation mit dem inhärent gesteigerten Risiko für Blutungen.

Zur Primärprophylaxe empfehlen die Leitlinien den parenteralen Einsatz von unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) sowie das subkutan zu verabreichende synthetische Pentasaccharid (Fondaparinux). Zur VTE-Prophylaxe bei elektiven Knie- und Hüftgelenkersatzoperation ohne Hüftfraktur sind auch direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) zugelassen.

Mit abnehmender Nierenfunktion steigt das Blutungsrisiko

Chronische NI erhöht die Risiken für VTE und Blutungen

Vielfältige Aspekte der Effektivität und Praktikabilität (einmal tägliche Applikation bei NMH), aber auch die im Vergleich zu UFH verminderten Risiken einer heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ 2 (HIT II) oder von Blutungen sprechen für den bevorzugten Einsatz von NMH oder Fondaparinux. Bei der Indikationsstellung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe muss immer die individuelle Situation und nicht zuletzt die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden. Kontraindikationen sowie fach- und substanzspezifische Besonderheiten sollten ebenso, wie die Fachinformation für die jeweiligen Substanzen in die Therapieentscheidung einfließen.

EINFLUSS DER DARREICHUNGSFORM AUF DIE ADHÄRENZ

Die Zuverlässigkeit der parenteralen VTE-Prophylaxe konnten Rübenacker und Kollegen in der nicht interventionellen COMFORT-Studie beobachten. Primäres Studienziel der monozentrischen Beobachtungsstudie war die Erfassung der Dosierung und Therapiedauer einer ambulant fortgeführten subkutanen Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei entsprechenden Eingriffen. Zudem sollten Faktoren der Compliance von ambulanten chirurgischen und orthopädischen Patienten, die nach operativen Eingriffen antikoaguliert wurden, untersucht werden.

Die Ergebnisse zeigen zum einen, dass Patienten die Wichtigkeit eines gespritzten Medikamentes höher einschätzen als die anderer Applikationsformen. Zum anderen beendeten 92,5 % der Patienten ihre parenterale Prophylaxe zum vereinbarten Zeitpunkt und somit nicht vorzeitig [21].

NMH IN DER VTE-PROPHYLAXE

Für die Anwendung niedermolekularer Heparine (NMH) zur zeitlich befristeten VTE-Prophylaxe im klinischen Alltag sprechen eine Reihe von Gründen. Dies betrifft besonders das breite Indikationsspektrum, dass eine Anwendung in der interistischen und chirurgischen Prophylaxe ermöglicht.

Die einmal tägliche subkutane NMH-Gabe besitzt ein ausgewogenes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ 2 (HIT II) im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin ist relativ gering. Zudem weisen Patienten der NMH-Prophylaxe, zumindest bei zeitlich befristeter Anwendung, eine höhere Wichtigkeit zu als Tabletten. Ein zusätzlicher Vorteil ist die Wirksamkeit bei Patienten, die beispielsweise aufgrund gastrointestinaler Störungen, Nausea oder Emesis nicht oral antikoaguliert werden können.

MOLEKULARGEWICHT UND ELIMINATION

Abhängig vom Molekulargewicht wird zwischen unfraktioniertem Heparin und den NMH unterschieden. Verglichen mit dem unfraktionierten Heparin fehlen den NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von <8000 Dalton die langkettigen Molekülanteile. Noch kleiner ist das synthetisch hergestellte Fondaparinux mit einem Molekulargewicht von 1750 Dalton.

Die heute eingesetzten niedermolekularen Heparine unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung aus kürzeren und längeren Polysaccharid-Ketten. Kurze Ketten werden vorwiegend renal eliminiert, lange Ketten primär von den Zellen des retikuloendothelialen Systems. Diese Eigenschaften der NMH sollten bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, vor allem bei niereninsuffizienten Patienten, da bei eingeschränkter Nierenfunktion das Akkumulationsrisiko für kurzkettige NMH höher ist als für längerzettige NMH. Zu den relativ langkettigen NMH gehören Certoparin, Dalteparin und Tinzaparin. Enoxaparin, Nadroparin und Reviparin sind relativ kurzkettig und werden stärker renal eliminiert.

**Patienten empfinden
Spritzen wichtiger als andere
Darreichungsformen**

**NMH haben ein breites
Indikationsspektrum**

**Längerkettige NMH haben ein
geringeres Akkumulationsrisiko**

KUMULATIONSRISIKO

In einer pharmakokinetischen Vergleichsstudie wurden beispielhaft die Akkumulationseigenschaften des länger kettigen Tinzaparin und des kürzer kettigen Enoxaparin in der VTE-Prophylaxe bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Dabei zeigte sich unter Verwendung prophylaktisch wirksamer Standarddosierungen über 8 Tage eine deutlich geringer ausgeprägte Kumulationsneigung des länger kettigen Heparins. Ausgedrückt als Verhältnis der Area Under the Curve (AUC) von Tag 8 zu Tag 1 lag die Akkumulationsrate für Tinzaparin bei 1,12; die von Enoxaparin bei 1,26 [22].

ERHÖHTES BLUTUNGSRISIKO DURCH KURZKETTIGES NMH

In einer Metaanalyse von 16 Studien betrachteten Hoffmann und Keller das Blutungsrisiko unter therapeutischer und prophylaktischer Anwendung von Heparinen und den synthetischen Heparinoiden bei niereninsuffizienten Patienten. Für das vergleichsweise kurzkettige Enoxaparin ergibt sich bei einer GFR <60 ml/min ein relatives Risiko für Blutungen von 1,67 im Vergleich zu anderen Heparinen oder Heparinoiden. Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion erhöht sich das relative Risiko für Blutungen unter Enoxaparin.

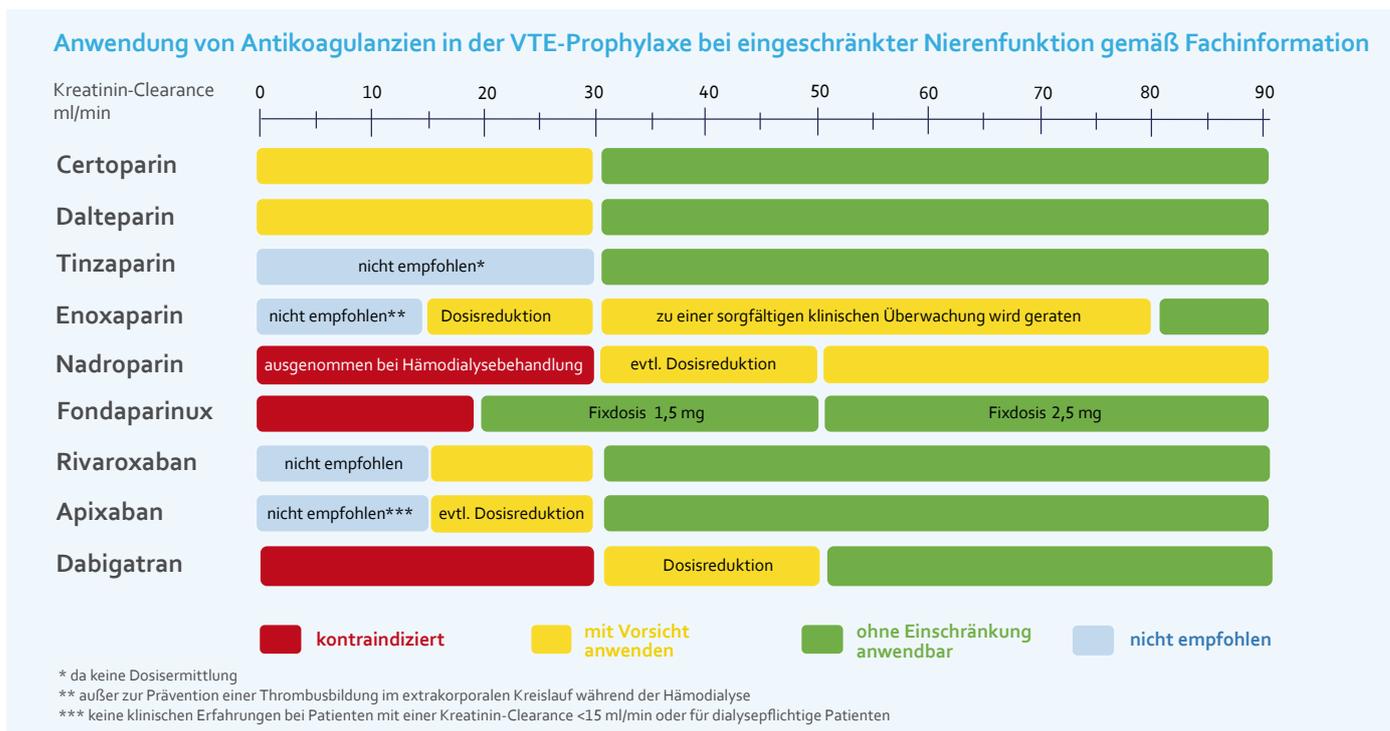
Auch bei Anpassung der Dosis an die Nierenleistung zur potenziellen Reduktion des Kumulationsrisikos war das relative Risiko für Blutungen auf 1,95 nahezu verdoppelt. Die Autoren leiteten daraus die Empfehlung ab, Enoxaparin bei einer GFR von <60 ml/min möglichst nicht einzusetzen und alternative Präparate zu verwenden, die ein geringeres Kumulationsrisiko bei Niereninsuffizienz besitzen [23].

ANTIKOAGULANZIEN BEI NIERENINSUFFIZIENZ

Die Fachinformationen der in Deutschland zugelassenen parenteralen und oralen Antikoagulanzen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe geben Anwendungs- und Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (■ **Abb. 5**). Zu den Wirkstoffen, die bei einer GFR von 30 ml/min (G1 bis G3) ohne Einschränkung anwendbar und zugleich bei allen schlechteren Filtrationsraten (G4, G5) nicht kontraindiziert oder nicht empfohlen sind, zählen die NMH Certoparin und Dalteparin.

Dosisanpassung senkt das Blutungsrisiko durch kurzkettige NMH nicht

Abbildung 5
Anwendbarkeit von Antikoagulanzen in Abhängigkeit der Nierenfunktion laut Fachinformation



ANTIKOAGULANZIEN ZUR PROPHYLAXE BEI SCHWERER NIEREN-INSUFFIZIENZ

Mit der randomisierten und doppelblinden CERTIFY-Studie liegen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit eines NMH mit relativ hohem Molekulargewicht im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin (UFH) vor. In die Untersuchung mit über 3000 Teilnehmern im Alter von mindestens 70 Jahren wurden auch 189 Patienten mit einer GFR von maximal 30 ml/min/1,73 m² eingeschlossen. Zu den Endpunkten gehörten eine proximale TVT, symptomatische nicht tödliche Lungenembolie und VTE-bedingter Tod während der Behandlungsdauer von 8 bis 20 Tagen.

Die Patienten wurden zwei Studienarmen zugeteilt: Die Patienten in dem einen Studienarm erhielten einmal täglich Certoparin mit 3000 Einheiten Anti-Xa s. c., die in dem anderen dreimal täglich 5000 IE eines UFH s. c. Eine Datenanalyse der Subgruppe mit schwerer Niereninsuffizienz (G4, G5) ergab keinen signifikanten Unterschied der Wirksamkeit der Wirkstoffe. Unter Certoparin kam es zu einer signifikant geringeren Anzahl an Blutungsereignissen im Vergleich zu UFH (5,15 % vs. 14,13 %). Auch die klinisch relevanten schweren Blutungsereignisse sind mit Certoparin seltener, jedoch statistisch nicht signifikant [24].

ÜBERWACHUNG VON ANTIKOAGULIERTEN PATIENTEN MIT NIEREN-INSUFFIZIENZ

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die eine Antikoagulation zur VTE-Prophylaxe oder Therapie benötigen, ist im Rahmen der Aufklärung nachdrücklich auf das erhöhte Blutungsrisiko hinzuweisen. Patienten sollten zudem geschult werden, Blutungszeichen zu erkennen, um eine frühzeitige Blutungsdiagnose zu ermöglichen.

Die Nierenfunktion kann sich kurzfristig und ohne erkennbare klinische Zeichen deutlich verschlechtern. Bei mittlerer und erst recht bei schwerer Niereninsuffizienz wird daher eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion generell empfohlen.

Antikoagulierte Patienten – und insbesondere solche mit Niereninsuffizienz – bedürfen der regelmäßigen klinischen Überwachung und der Untersuchung auf Anzeichen von Blutungen. Bei mehrtägiger Therapie und mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Grad 3 bis 5) ist eine laboranalytische Kontrolle der Antikoagulation in Betracht zu ziehen. Für parenterale Antikoagulanzen wird die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität drei bis vier Stunden nach subkutaner Gabe empfohlen, um eine Kumulation rechtzeitig zu erkennen. Im Falle deutlich erhöhter Anti-Faktor Xa-Spiegel sollte die Dosis reduziert werden. Allerdings fehlen für das Maß einer notwendigen Dosisreduktion ausreichende Evidenzen.

Mit Certoparin weniger Blutungsereignisse bei schwerer NI im Vergleich zu UFH

Antikoagulierte Patienten bedürfen regelmäßiger Überwachung

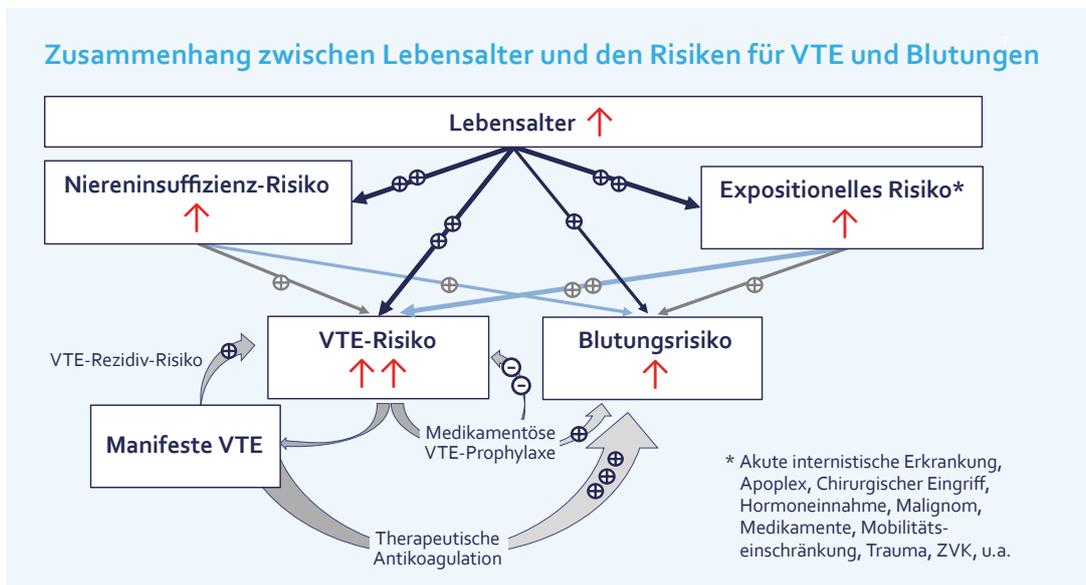


Abbildung 6
Zusammenhang zwischen Lebensalter und den Risiken für VTE und Blutungen

ZUSAMMENFASSUNG

Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko einer relevanten Niereninsuffizienz (■ **Abb. 6**). Gleichzeitig erhöht sich das VTE-Risiko, sowie die Wahrscheinlichkeit, in eine expositionelle VTE-Risikosituation zu geraten. Dazu zählen akute internistische Erkrankungen, Apoplex, chirurgische Eingriffe und Hormoneinnahme ebenso wie Malignome, Polypharmazie oder Mobilitätseinschränkungen. Auch das Blutungsrisiko nimmt mit fortschreitendem Alter zu.

Die medikamentöse Prophylaxe reduziert das VTE-Risiko. Allerdings ist diese mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Kommt es trotz VTE-Prophylaxe oder aufgrund einer ausbleibenden VTE-Prophylaxe zur Entwicklung einer manifesten VTE, erhöht die dann notwendige therapeutische Antikoagulation das Blutungsrisiko deutlich. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind hier besonders gefährdet.

Bei Patienten mit merklich eingeschränkter Niereninsuffizienz sollte sowohl bei der Prophylaxe als auch bei der Therapie solchen niedermolekularen Heparinen der Vorzug gegeben werden, die nachweislich ein geringes Kumulationsrisiko aufweisen und somit das Blutungsrisiko für die betroffenen Patienten reduzieren.

LITERATUR

1. Ohlmeier C et al. Schätzung der Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) anhand verschiedener Routinedaten des Gesundheitswesens in Deutschland. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2018; 139:46–52
2. Diehm C et al. Epidemiologie der venösen Thromboembolie. *Gefäßchirurgie* 2012; 17: 275–9
3. Cohen AT et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98(4):756–64
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060, Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2019. Lizenz: cc by-nc-nd/3.0/de/. Abgerufen am 28.01.2020. Verfügbar: www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61541/altersstruktur
5. Schelhase T. Statistische Krankenhausdaten: Diagnosedaten der Krankenhauspatienten 2017. In: Klauber J et al. (Hrsg.). *Krankenhaus-Report 2019*. Springer, Berlin, Heidelberg
6. Encke A et al. S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF Leitlinien-Register Nr. 003/001
7. Stein PD et al. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2005; 95(12):1525–6
8. Arcelus JI et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008; 99(3):546–51
9. Amin AN et al. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med*. 2012; 7(3):231–8
10. Spindler J. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik: Diagnosen und Prozeduren der Krankenhauspatienten auf Basis der Daten nach § 21 Krankenhausentgeltgesetz. In: Klauber J et al. (Hrsg.). *Krankenhaus-Report 2019*. Springer, Berlin, Heidelberg
11. Spencer FA et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. *Thromb Haemost*. 2008 Nov; 100(5):780–8
12. Leiss W et al. Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2015; 30(1):17–24
13. Scheidt-Nave C et al. German health interview and examination survey for adults (DEGS) – design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health* 2012; 12:730

14. Girndt M et al. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Feb 12; 113(6):85–91
15. Schaeffner ES et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012; 157:471–81
16. KDIGO (Kidney Diseases - Improving Global Outcomes). Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int. Suppl* (2011). 2013 Jan; 3(1):5–14
17. Wattanakit K et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan; 19(1):135-40
18. Li Q et al. Chronic Kidney Dysfunction Can Increase the Risk of Deep Vein Thrombosis after Total Hip and Knee Arthroplasty. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:8260487
19. Ocak G et al. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(1):65–73
20. Lim W et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006 May 2; 144(9):673–84
21. Rübenaeker S et al. Patient compliance unter einer Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin: die COMFORT-Studie. *Chirurg.* 2013; 84(3):235–42
22. Mahé I et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 2007; 97(4):581–86
23. Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 May; 68(5):757–65
24. Bauersachs R et al. CERTIFY: prophylaxis of venous thromboembolism in patients with severe renal insufficiency. *Thromb Haemost.* 2011 Jun; 105(6):981–8

Autor

Prof. Dr. Hanno Riess
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Charitéplatz 1
 13353 Berlin

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Aspen Germany GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © Solarisys – shutterstock.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur venösen Thromboembolie (VTE) ist richtig?

- Die VTE ist eine Erkrankung mit zwei Hauptmanifestationen der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) und der Lungenembolie (LE).
- Die VTE-Inzidenz liegt bei ca. ein bis zwei Fällen pro 100.000 Personen.
- In Deutschland ereignen sich jährlich über 500.000 VTE-assoziierte Sterbefälle.
- Betroffen sind vor allem Menschen unter 65 Jahren.
- Das VTE-Risiko steigt bis zum 75. Lebensjahr an und sinkt danach wieder ab.

? Welche Aussage zur erwarteten Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland ist richtig?

Bis zum Jahr 2050 werden die 80-Jährigen und Älteren einen Bevölkerungsanteil von über

- 8 % haben.
- 9 % haben.
- 12 % haben.
- 24 % haben.
- 36 % haben.

? Welche Aussage ist falsch?

Mit dem Alter steigt das Risiko für das Auftreten von

- stationärer Behandlungsbedürftigkeit.
- eingeschränkter Nierenfunktion.
- operativen und/oder interventionellen Eingriffen.
- Typ-1-Diabetes.
- venösen thromboembolischen Ereignissen.

? Welche Aussage zur Polypharmazie ist falsch?

- Polypharmazie ist bei älteren Patienten weitverbreitet.
- Polypharmazie kann zu vielfältigen Wechselwirkungen führen.
- Polypharmazie lässt sich bei etwa 10 % aller antikoagulierten VTE-Patienten über 85 Jahre identifizieren.
- Bei antikoagulierten VTE-Patienten über 65 Jahre ist das kumulative 2-Jahres-Risiko für schwere Blutungen im Vergleich zu Nichtpolypharmaziepatienten signifikant erhöht.
- Neben der Polypharmazie stellen akute internistische Erkrankungen, chirurgische Eingriffe, Hormoneinnahme oder Mobilitätseinschränkungen wichtige expositionelle VTE-Risiken dar.

? Welche Aussage zur Nierenleistung in zunehmendem Lebensalter ist richtig?

- Die Nierenleistung ist unabhängig vom Alter.
- Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nimmt mit dem Alter zu.
- Die DEGS1-Studie identifizierte etwa 1,5 Millionen Erwachsene unter 80 Jahren mit Nierenunterfunktion in Deutschland.
- Es ist erst ab einem Alter von 80 Jahren mit einer eingeschränkten Nierenfunktion zu rechnen.
- Die Berlin Initiative Study (BIS) berechnete den Anteil der über 80-Jährigen mit einer eGFR <60 ml/min auf etwa drei Viertel.

? Welche Aussage zur Bestimmung der Nierenfunktion im klinischen Alltag ist falsch?

- Exakt ist nur die schwer umsetzbare Bestimmung der CrCl auf Basis der Messung des Kreatininwertes im Serum sowie der Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin.
- Die MDRD-Schätzformel gilt als sehr genau bei einer CrCl unter 60 ml/min/1,73m², ist jedoch nicht validiert für Personen über 85 Jahre.
- Die Bestimmung nach CKD/EPI gilt besonders bei höherer CrCl als genauer.
- Die Cockcroft-Gault-Formel ist am zuverlässigsten, da sie sich im Gegensatz zu MDRD und CKD/EPI auch auf die Körperoberfläche der Patienten bezieht.
- Speziell für über 70-jährige Patienten wurden im Rahmen der Berlin Initiative Study (BIS) zwei Methoden der GFR-Abschätzung entwickelt, die entweder auf dem Serumkreatinin allein oder auf einer Kombination aus Serumkreatinin und Cystatin C beruhen.

? Welche Aussage zu Patienten mit zunehmend eingeschränkter Nierenfunktion ist falsch?

- Ihr Risiko für VTE steigt.
- Ihr Risiko für eine tiefe Venenthrombose steigt.
- Ihr Risiko für Blutungen steigt.
- Ihr Risiko für Blutungen ist unter Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder Plättchenfunktionshemmung vergleichbar zu dem von Patienten mit normaler Nierenfunktion.
- Ihr Risiko für VTE wie auch für Blutungen steigt sowohl bei prophylaktischer als auch bei therapeutischer Antikoagulation.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Antikoagulanzen sind zur VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüftgelenkersatzoperationen mit Hüftfraktur nicht zugelassen?

- Unfraktioniertes Heparin (UFH)
- Niedermolekulares Heparin (NMH)
- Synthetisches Pentasaccharid (Fondaparinux)
- Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)
- Alle hier genannten Antikoagulanzen sind in dieser Indikation nicht zugelassen.

? Welche Aussage zu NMH ist richtig?

- Um ein ausgewogenes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zu erreichen, müssen NMH in der VTE-Prophylaxe zweimal täglich subkutan gegeben werden.
- Das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ 2 (HIT II) im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin ist für NMH leicht, aber signifikant erhöht.
- Patienten weisen Tabletten eine höhere Wichtigkeit zu als der zeitlich befristeten NMH-Prophylaxe.
- NMH dürfen Patienten mit gastrointestinalen Störungen, Nausea oder Emesis nicht verabreicht werden.
- NMH mit kürzeren Polysaccharid-Ketten werden vorwiegend renal eliminiert, NMH mit längeren Ketten überwiegend von den Zellen des retikuloendothelialen Systems.

? Welche Aussage ist falsch?

- Ein Vergleich der Akkumulationseigenschaften des länger kettigen Tinzaparins und des kürzer kettigen Enoxaparins zeigte eine geringere Kumulationsneigung von Tinzaparin bei VTE-Prophylaxe älterer Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
- Eine Metaanalyse zum Blutungsrisiko unter therapeutischer und prophylaktischer Anwendung von Heparinen und synthetischen Heparinoiden bei niereninsuffizienten Patienten zeigte, dass sich mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion das relative Risiko für Blutungen unter Enoxaparin erhöht.
- Eine Metaanalyse zum Blutungsrisiko unter therapeutischer und prophylaktischer Anwendung von Heparinen und synthetischen Heparinoiden bei niereninsuffizienten Patienten zeigte, dass sich trotz Anpassung der Enoxaparin-Dosis an die Nierenleistung das relative Risiko für Blutungen nahezu verdoppelt.
- Zu den Wirkstoffen, die bei einer GFR von 30 ml/min und besser (G1 bis G3) ohne Einschränkung anwendbar und zugleich bei allen schlechteren Filtrationsraten (G4, G5) nicht kontraindiziert oder nicht empfohlen sind, zählen ein UFH und je zwei NMH und DOAK.
- Der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit eines NMH mit hoher Molekülmasse (Certoparin) im Vergleich zu UFH im Rahmen der CERTIFY-Studie ergab keinen signifikanten Unterschied der Wirksamkeit der Wirkstoffe. Unter Certoparin kam es zu einer signifikant geringeren Anzahl an Blutungsereignissen im Vergleich zu UFH.