

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Peri-operatives Bridging einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Hammerstingl C, Omran H

Nickenig G

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2009; 16

(7-8), 290-294

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Peri-operatives Bridging einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

C. Hammerstingl¹, H. Omran², G. Nickenig¹

Kurzfassung: In der aktualisierten ACCP 2008-Leitlinie wird die Aufnahme einer überbrückenden gerinnungshemmenden Therapie mit Heparinen empfohlen, wenn die dauerhafte orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit erhöhtem Thromboembolierisiko unterbrochen werden muss. Diese kurzfristige gerinnungshemmende Therapie wird kurz „Bridging“ genannt und niedermolekulare Heparine sind dem unfraktionierten Heparin in dieser Situation vorzuziehen. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben aus verschiedenen Gründen *a priori* ein erhöhtes peri-interventionelles Blutungsrisiko und die Dosierung einer Heparintherapie ist schwer steuerbar. Diese Patienten sind meist relativ älter und haben mehrere therapeutisch-relevante (Co-) Morbiditäten. Demographische Untersuchungen zeigen, dass ca. 1/3 aller Patienten mit symptomatischen kardialen Erkrankungen begleitend eine chronische Niereninsuffizienz aufweisen. Nationale und internationale Therapierichtlinien geben keine eindeutigen Empfehlungen zu dem peri-operativen Management einer oralen Antikoagulation bei diesem vulnerablen Patientenkollektiv. Eine Therapie mit unfraktioniertem Heparin ist nur unter engmaschigen Laborkontrollen in einem

stationären Umfeld durchzuführen. Der Nutzen eines Monitorings der gerinnungshemmenden Wirkung der niedermolekularen Heparine durch Messung der anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Steuerung des Bridgings ist nicht ausreichend untersucht. Die Ergebnisse mehrerer Studien belegen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Sicherheit und Effektivität einer empirischen Dosisreduktion der niedermolekularen Heparine nach einfacher Kalkulation der Nierenfunktion. Unsere eigenen Erfahrungen bestätigen die Übertragbarkeit dieses Therapieansatzes auf das peri-operative Bridging. Eine unkritische Messung der anti-Faktor-Xa-Aktivität als Surrogatparameter des gerinnungshemmenden Effekts der niedermolekularen Heparine kann nicht empfohlen werden.

Abstract: Peri-operative Bridging of Oral Anticoagulation in Patients with Renal Insufficiency. Current guidelines recommend bridging oral anticoagulation with heparins in patients at elevated thromboembolic risk. Low molecular weight heparins should be preferred to unfractionated heparin as bridging anticoagulants. Patients with renal impairment have a

higher risk of bleeding and dosing of heparins is more difficult. Additionally those patients are usually older and have several important (co-) morbidities. However, approximately one third of patients with symptomatic cardiovascular disease suffer from renal impairment. The guidelines do not provide recommendation for bridging the latter patients and the need for clear treatment recommendations is evident. Anticoagulant therapy with unfractionated heparin demands frequent laboratory monitoring of anticoagulant activity in an in-patient setting. According to current knowledge measuring anti-factor Xa-activity to guide bridging therapy with low molecular weight heparins cannot be recommended for clinical use. Data on patients presenting with acute coronary syndromes prove the efficacy and safety of an empirical approach using reduced doses of low molecular weight heparins in the presence of renal impairment after simple calculation of renal function. Our own experiences confirm the efficacy and safety of simple allocation of these results to the bridging-situation. On the other hand, uncritical measurement of anti-Xa-activity cannot be recommended in clinical practice as the results may be misleading. **J Kardiol 2009; 16: 290–4.**

Abkürzungen:

Anti-Xa = anti-Faktor-Xa-Aktivität
CNI = chronische Niereninsuffizienz
NMH = niedermolekulares Heparin
OAK = orale Antikoagulation
UFH = unfraktioniertes Heparin
VKA = Vitamin-K-Antagonist

■ Hintergrund

In der aktualisierten ACCP 2008-Leitlinie wird die Aufnahme einer überbrückenden gerinnungshemmenden Therapie mit Heparinen empfohlen, wenn vor Eingriffen mit einem erhöhten Blutungsrisiko eine dauerhafte orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten unterbrochen werden muss. Patientenabhängige und prozedurale Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen oder ischämischer Komplikationen müssen berücksichtigt und abgewogen werden, ebenso wie die spezifischen Risiken einer Antikoagulantien-Therapie und des Eingriffes selbst [1].

Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von peri-operativen Blutungskomplikationen ist das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI). Patienten mit einer CNI sind im Vergleich zu einem Kollektiv mit normaler Nierenfunktion meist älter, weisen mehr therapeutisch relevante (Co-) Morbiditäten auf und die Pharmakokinetik vieler Medikamente ist deutlich verändert. Demographische Untersuchungen belegen, dass bei ca. 1/3 aller Patienten mit symptomatischen kardialen Erkrankungen zugleich eine CNI vorliegt [2–4].

Die verfügbare Evidenz aus klinischen Studien und die aktuellen Therapierichtlinien lassen keine eindeutigen Empfehlungen zu, wie das peri-operative Management einer OAK von Patienten mit CNI erfolgen soll. Auch die umfangreichsten Therapierichtlinien auf dem Gebiet der gerinnungshemmenden Therapie der ACCP 2008 nehmen keinen Bezug auf dieses spezielle Patientenkollektiv: Es wird generell empfohlen, eine OAK ca. 5 Tage vor einem geplanten Eingriff zu pausieren. Sobald ineffektive INR-Werte erreicht sind, soll eine alternative „Bridging“-Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularen Heparinen (NMH) aufgenommen werden [5]. NMH sind dem UFH in dieser Situation vorzuziehen, bei Patienten mit hohem oder moderatem Thromboembolierisiko wird eine gewichtsadaptierte, therapeutische Heparinisierung empfohlen. Eine Dosisreduktion der Heparine soll unabhängig von der Indikation der Heparin-gabe bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (kalkulierte

Eingelangt am 07. Jänner 2009, angenommen nach Revision am 10. März 2009.

Aus der ¹Medizinischen Klinik II, Abteilung für Kardiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Bonn, und der ²Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, St. Marien-Hospital Bonn, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Christoph Hammerstingl, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Bonn, D-53105 Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25; E-Mail: christoph.hammerstingl@ukb.uni-bonn.de

Tabelle 1: Aktuell verfügbare NMHs mit zugelassenen Indikationen

Name	Halbwertszeit (Std)	Xa:IIa-Ratio	Molekulargewicht	Indikation
Reviparin	3,3	3–5:1	4300	– Peri-/postoperative TVT-Prophylaxe
Nadroparin	3,5	2–4:1	4500	– Peri-/postoperative TVT-Prophylaxe – Hämodialyse – Therapie der TVT
Certoparin	4,3	2,4:1	6000	– Peri-/postoperative TVT-Prophylaxe – Hämodialyse – Therapie der TVT – TVT-Prophylaxe nach zerebraler Ischämie
Dalteparin	2–4	2,0:1	4000–6000	– Peri-/postoperative TVT-Prophylaxe – TVT-Prophylaxe bei medizinischen Patienten – Hämodialyse – Therapie der TVT
Tinzaparin	1,3	2:1	4900	– Peri-/postoperative TVT-Prophylaxe – Hämodialyse – Therapie der TVT oder nicht fatalen LE
Enoxaparin	4,5	2,7:1	4500	– Peri-/postoperative TVT-Prophylaxe – TVT-Prophylaxe bei medizinischen Patienten – Hämodialyse – Therapie der TVT- und LE-Therapie des NSTEMI; nicht Q-Wellen-MI

TVT = tiefe Beinvenenthrombose; LE = Lungenembolie; NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt; MI = Myokardinfarkt

Kreatinin-Clearance [CrCl] < 30 ml/min) erfolgen [6]. Die Effektivität oder Sicherheit eines solchen Vorgehens beim Bridging wird nicht diskutiert bzw. ist nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die aktuelle Evidenz zum Thema zusammenzufassen und basierend auf der vorhandenen Datenlage und eigenen Erfahrungen ein Fazit für den klinischen Alltag zu ziehen.

■ Pharmakokinetische Aspekte der NMH-Wirkung

Aktuell sind ungefähr 9 verschiedene NMH-Präparationen kommerziell verfügbar, 5–6 davon werden in der klinischen Praxis regelmäßig eingesetzt, wenn eine kurzfristige Antikoagulation notwendig ist (Tab. 1). Verglichen mit UFH zeichnen sich NMHs aufgrund einer höheren Bioverfügbarkeit, längerer Plasmahalbwertszeit (HWZ) und dosisabhängiger Clearance durch einen besser vorhersagbaren gerinnungshemmenden Effekt aus. Eine therapeutische gerinnungshemmende Therapie kann durch eine einfache gewichtsadaptierte subkutane NMH-Gabe erzielt werden. Die Plasma-HWZ der NMHs ist 2–4-mal länger als die von UFH und beträgt abhängig vom eingesetzten Präparat ca. 3–6 Stunden. Die inhibitorische Aktivität gegen den aktivierten Faktor-X (anti-Xa) hält länger an als jene gegen den aktivierten Faktor II (Thrombin) [6–8]. Derzeit gilt die Bestimmung der anti-Xa-Aktivität als Goldstandard zur Messung der NMH-abhängigen antikoagulatorischen Aktivität. Kleinere klinische Studien an selektionierten Patientenkollektiven konnten zeigen, dass der gerinnungshemmende Effekt der NMHs nicht nur auf der anti-Xa-Wirkung beruht, sondern auch auf der direkten Inhibierung des Faktors II [9–11]. Die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen UFH und NMH erklären sich unter anderem durch eine geringere Bindung der NMH an Plasmaproteine, Endo-

thelzellen und Makrophagen. NMHs werden abhängig von ihrem Molekulargewicht vor allem renal eliminiert und nur zu einem geringen Anteil hepatisch [12]. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion ist die HWZ der NMH signifikant verlängert, mit der Folge einer länger anhaltenden oder teils verstärkten antikoagulatorischen Aktivität [13, 14]. Aufgrund einer variablen anti-Xa/II-a-Ratio der verfügbaren NMHs zeichnen sich die Substanzen durch signifikant unterschiedliche Stoffeigenschaften aus [15, 16]. Es wurden bislang nur wenige Studien publiziert, die verschiedene NMHs in der klinischen Anwendung gegeneinander verglichen.

Die Dosisvorschläge zu den einzelnen verfügbaren Substanzen wurden empirisch entwickelt, die individuellen Therapieschemata sind aufgrund der unterschiedlichen Stoffeigenschaften der NMHs nicht austauschbar. Zum aktuellen Zeitpunkt müssen Sicherheit

und Effektivität jedes einzelnen NMH separat für unterschiedliche klinische Situationen überprüft werden.

■ Bestimmung der gerinnungshemmenden Aktivität

NMHs wurden als parenterale Antikoagulantien mit einfacher Dosis-Wirk-Beziehung, bei denen eine Messung der Gerinnungsaktivität nicht erforderlich ist, in die klinische Praxis eingeführt. Die Erfahrungen aus größeren Anwendungsstudien haben gezeigt, dass Blutungskomplikationen bei einzelnen Patientenkollektiven akkumulieren, das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion wurde als ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten hämorrhagischer Ereignisse identifiziert [17, 18]. Im Nachhinein wurde die Bestimmung der anti-Xa-Aktivität als Surrogatparameter der gerinnungshemmenden Wirkung der NMH in die klinische Praxis eingeführt. Aktuell ist die Datenlage, die eine eindeutige Korrelation von gemessenen anti-Xa-Spiegeln und dem Auftreten klinischer Ereignisse wie Blutungen oder ischämischer Komplikationen zeigt, jedoch beschränkt. Aus diesem Grund wird der Nutzen einer anti-Xa-Messung im klinischen Alltag zum Monitoring einer NMH-Therapie lebhaft diskutiert [19, 20]. Für die konkrete Situation des Bridgings konnten bisher lediglich Ferreira et al. bei 82 Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz zeigen, dass eine anti-Xa-gesteuerte NMH-Dosierung in einem stationären peri-operativen Setting sicher und effektiv war [21]. Unsere eigenen Ergebnisse und die anderer Arbeitsgruppen belegen allerdings, dass unter einem Bridging mit therapeutischen Dosen von Enoxaparin 12–14 Stunden nach Pausierung der NMH-Gabe – direkt vor einem geplanten Eingriff – effektive anti-Xa-Spiegel bei bis zu 60 % aller Patienten messbar sind, > 10 % davon liegen oberhalb des vom Hersteller angegebenen therapeutischen Bereichs. Bemerkenswert sind folgende Beobachtungen dieser Studien:

Tabelle 2: Empfohlene Indikationen für das Monitoring der anti-Faktor-Xa-Aktivität unter hochdosierter NMH-Gabe.

Indikation	Quelle
Prolongierte NMH Gabe (z. B. nach TVT bei maligner Grunderkrankung)	Harenberg et al. 1989 [24]
Effektive Antikoagulation mit NMH während einer Schwangerschaft (z. B. nach TVT, mechanischem Klappenersatz)	Bremme et al. 2001 [25]
Hochdosierte NMH-Gabe bei ACS und schwerer Niereninsuffizienz (Cr Cl < 30 ml/min)	Becker et al. 2002 [13]
Zum Ausschluss einer residualen antikoagulatorischen NMH-Wirkung vor Operationen mit exzessivem Blutungsrisiko (z. B. Neurochirurgie, Tumorchirurgie)	Harenberg et al. 2004 [20]
Zum Monitoring einer NMH-Therapie bei Patienten mit Kachexie oder maligner Obesitas (empirische Dosierung nach Körpergewicht ineffektiv)	Laposata et al. 1998 [26]
Bei pädiatrischen Patienten und Neugeborenen (empirische Dosierung nach Körpergewicht ineffektiv bzw. nicht ausreichend untersucht)	Massicotte et al. 2003 [27]

NMH = niedermolekulares Heparin; ACS = akutes Koronarsyndrom; Cr Cl = Kreatinin-clearance

- (a) Es findet sich keine Korrelation zwischen der Höhe der anti-Xa-Spiegel und dem Auftreten von peri-interventionellen Blutungskomplikationen.
- (b) Die gemessenen anti-Xa-Spiegel variieren stark und sind unabhängig von einzelnen Variablen wie Nierenfunktion, Therapiedauer, Alter etc. Auch bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Cr Cl 20–30 ml/min), die über mehrere Tage therapeutische NMH-Dosierungen erhielten, bestand keine Korrelation zu der gemessenen anti-Xa-Aktivität [22, 23].

Der Stellenwert der anti-Xa-Bestimmung als Surrogatparameter der NMH-abhängigen Gerinnungsaktivität beim Bridging bleibt unklar. Ein unkritisches Monitoring der anti-Xa-Aktivität kann derzeit nicht empfohlen werden. Eine anti-Xa-Bestimmung sollte nur bei den etablierten Indikationen Anwendung finden, basierend auf positiven Daten aus klinischen Studien oder repräsentativen Anwendungsbeobachtungen (Tab. 2).

■ Gegenwärtige Datenlage zum Bridging einer OAK bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Zum Bridging von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen zum Zeitpunkt dieser Publikation keine Informationen aus Studien oder repräsentativen Registern vor. Die Therapieleitlinien gehen auf diese wichtige Problematik nur am Rande ein, eindeutige Therapieempfehlungen sind nicht verfügbar [5]. Die Erfahrungen mit Patienten, welche im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (ACS) vorwiegend mit therapeutischen Dosen von Enoxaparin behandelt wurden, zeigen, dass eine empirische Dosisreduktion des NMH nach Kalkulation der glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault oder MDRD effektiv und sicher ist [13, 28–30]. Es lie-

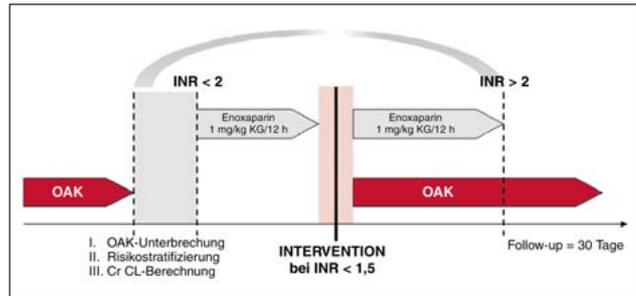


Abbildung 1: Therapieregime basierend auf eigenen Registerdaten (OAK = orale Antikoagulation; KG = Körpergewicht; h = Stunde; Cr Cl = Kreatinin-clearance; INR = international normalized ratio).

gen wenige Informationen vor, welche für ein anti-Xa-gesteuertes Dosisregime sprechen. Vor der Übertragung dieses Therapieansatzes auf die klinische Situation des Bridgings sind einige wichtige Besonderheiten zu bedenken:

1. Beim ACS wird die erste NMH-Dosis intravenös appliziert, die Anflutungskinetik des Antikoagulans entspricht nicht der subkutanen Gabe.
2. Die hochdosierte NMH-Gabe erfolgt beim ACS meist nur über 2 Tage, anschließend werden NMHs in reduzierter Dosis zur Thromboseprophylaxe eingesetzt.
3. Die aggressive antithrombozytäre Begleittherapie (Thienopyridine, Acetylsalicylsäure, Glykoprotein IIB/IIIa-Antagonisten) stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Blutungen dar.

Beim Bridging einer OAK wird im Mittel eine 5–7-tägige subkutane NMH-Gabe begonnen [31–33], Blutungen können im Verlauf nach einer entsprechend längeren Vorbehandlung auftreten und die Sättigungskinetik ist nicht mit dem Therapieregime beim ACS zu vergleichen.

■ Eigene Daten

Seit dem Jahr 2000 behandeln wir Patienten, die zu invasiven Eingriffen, welche die Unterbrechung einer OAK erfordern, stationär aufgenommen werden, nach einem standardisierten Therapieschema (Abb. 1). Die Patienten werden nach Aufnahme in zweifacher Hinsicht risikostratifiziert:

- (a) Es erfolgt eine Einschätzung des individuellen Thromboembolierisikos abhängig von klinischen Informationen und dem CHADS₂-Score.
- (b) Die Nierenfunktion wird nach Cockcroft-Gault berechnet. Alle Patienten, die eine errechnete Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min haben, werden in der peri-operativen Phase mit Enoxaparin in halbdosierter Dosis behandelt. Nach der Intervention wird die Heparin-Gabe abhängig vom Blutungsrisiko des Eingriffes oder dem Auftreten periprozeduraler Komplikationen 24–72 h postponiert.

Abgesehen nach Eingriffen mit sehr hohem Blutungsrisiko wird bei allen Patienten bereits am Abend der Intervention die OAK wieder aufgenommen. Die Patienten werden im Hinblick auf das Auftreten von Blutungen oder thromboembolischen Komplikationen nachverfolgt. Bisher wurden die Daten von 367 Patienten ausgewertet. 53 Patienten wurden nach mechanischem Klappenersatz mit einem VKA behandelt,

300 Patienten hatten Vorhofflimmern (CHADS-Score 2–6), 20 Patienten hatten eine andere Indikation zur Aufnahme einer OAK. Bei diesen Patienten wurden 34 größere chirurgische Eingriffe, 175 kleinere chirurgische Eingriffe/Endoskopien, 85 Schrittmacherimplantationen und 75 Herzkatheteruntersuchungen vorgenommen. Unter einer empirischen Dosisreduktion analog zu den Empfehlungen bei Patienten mit ACS traten keine thromboembolischen Komplikationen und insgesamt 3 größere Blutungen auf. Interessanterweise traten die größeren Blutungen unabhängig von der Art des durchgeführten Eingriffes auf (eine Blutung war eine spontane obere gastrointestinale Blutung i. R. des Bridgings, eine muskuläre Einblutung nach Koronarangiographie und eine unter gastrointestinaler Blutung nach Polypektomie). Kleinere Blutungen waren mit 8 % relativ häufig, aber ohne Einfluss auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes oder das klinische Outcome der Patienten [34]. In der statistischen Analyse der Daten konnte nach empirischer Dosisreduktion des NMH eine Einschränkung der Nierenfunktion als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Blutungskomplikationen ausgeschlossen werden. Aufgrund der bereits erwähnten Ergebnisse der eigenen und anderer Arbeitsgruppen haben wir eine Messung der anti-Xa-Aktivität bei diesem Patientenkollektiv nicht durchgeführt, da die Interpretation der Ergebnisse unklar ist.

■ UFH oder NMH – Gibt es eine „richtige“ Wahl?

Die Gabe von NMHs ab einer Cr Cl < 20 ml/min ist nicht zulässig (ausgenommen während einer Hämodialyse), deshalb wird UFH zur gerinnungshemmenden Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Nierenversagen empfohlen. Die einzelnen Hersteller geben sehr unterschiedliche Empfehlungen zur Dosisanpassung der NMHs bei unterschiedlichen Stadien der Nierenfunktionseinschränkung an, was die Praktikabilität dieser Therapie deutlich einschränkt. Eine Messung der anti-Xa-Aktivität ist im klinischen Alltag oft nicht möglich und der Nutzen der Ergebnisse bleibt unklar. Die Möglichkeit einer regelmäßigen aPTT-Bestimmung als Surrogat-Parameter der UFH-abhängigen Gerinnungshemmung gibt den behandelnden Ärzten ein teils trügerisches Gefühl der Sicherheit. Kearon et al. diskutieren in der FIDO-Studie die Aussagekraft der aPTT als Parameter der Wirksamkeit und Sicherheit einer gewichtsadaptierten UFH-Therapie [35]. Bei Patienten mit CNI ist auch die UFH-Gabe mit vielen Unabwägbarkeiten vergesellschaftet und kann somit nicht als „sichere Alternative“ zu NMH betrachtet werden.

Das Problem gewinnt zudem an Komplexität, da sich alle Therapieleitlinien für NMHs und gegen UFH als Bridging Antikoagulantien aussprechen. Die schlechte Datenlage zu diesem speziellen Thema macht die Therapieentscheidung für den Kliniker oft sehr schwierig.

Derzeit kann bei diesem speziellen Patientenkollektiv ein eindeutiger Vorteil weder aufseiten der NMH noch des UFH gesehen werden. Aufgrund fehlender Informationen aus nationalen und internationalen Leitlinien sollte sich das peri-operative Therapieregime von Patienten mit CNI unter OAK derzeit nach den eigenen Erfahrungen richten oder auf die ver-

fügbaren publizierten Daten beruhen. Wir selbst empfehlen ein einfaches Therapieregime basierend auf einer empirischen Dosisreduktion des NMH nach Kalkulation der glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft und Gault. Weitere Studien, die sich mit diesem vulnerablen Patientenkollektiv befassen, sind dringend notwendig.

Zusammenfassung

Das perioperative Management von Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, die eine dauerhafte orale Antikoagulation einnehmen, ist aufgrund der geringen Evidenz zu diesem Thema schwierig und komplex. Es sprechen einige Informationen für die Anwendbarkeit der niedermolekularen Heparine in reduzierter Dosis nach Kalkulation der Nierenfunktion. Der Nutzen einer anti-Faktor-Xa-Messung zur Steuerung der NMH-Dosierung ist nicht belegt. Die aktuellen Daten lassen keine eindeutige Aussage zu, ob UFH oder NMH in dieser Situation vorzuziehen sind. Weitere Studien sind dringend erforderlich, welche sich mit diesem klinisch relevanten Thema befassen.

Literatur:

1. Spyropoulos AC, Turpie AG. Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long-term anticoagulation. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 373–9.
2. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121–9.
3. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1912–9.
4. Ritz E, McClellan WM. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 513–6.
5. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 299S–339S.
6. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anti-

- coagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 141S–159S.
7. Frydman AM, Bara L, Le RY, Woler M, Chauliac F, Samama MM. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in humans given single subcutaneous doses of 20 to 80 mg. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 609–18.
8. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–98.
9. Brophy DF, Carr ME Jr, Martin EJ, Venitz J, Gehr TW. The pharmacokinetics of enoxaparin do not correlate with its pharmacodynamic effect in patients receiving dialysis therapies. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 887–94.
10. Brophy DF, Martin EJ, Gehr TW, Best AM, Paul K, Carr ME Jr. Thrombin generation time is a novel parameter for monitoring enoxaparin therapy in patients with end-stage renal disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 372–6.
11. Kakkar VV, Hoppenstead DA, Fareed J, Kadziola Z, Scully M, Nakov R et al. Randomized trial of different regimens of heparins and in vivo thrombin generation in acute deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99: 1965–70.
12. Bradbrook ID, Magnani HN, Moelker HC, Morrison PJ, Robinson J, Rogers HJ, Spector RG, Van Dinther T, Wijnand H. ORG 10172: a low molecular weight heparinoid anticoagu-

- lant with a long half-life in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 667–75.
13. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, Rush JE, Sanderink G, Murphy SA, Ball SP, Antman EM; TIMI 11A Investigators. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002; 143: 753–9.
14. Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, Ancri A, Collet JP, Choussat R, Lechat P, Montalescot G. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 364–73.
15. Nenci GG. Low molecular weight heparins: are they interchangeable? *No. J Thromb Haemost* 2003; 1: 12–3.
16. White RH, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins: are they all the same? *Br J Haematol* 2003; 121: 12–20.
17. Bastani B, Gonzalez E. Prolonged anti-factor Xa level in a patient with moderate renal insufficiency receiving enoxaparin. *Am J Nephrol* 2002; 22: 403–4.
18. Despotovic N, Erceg P, Nikolic-Despotovic M, Milosevic DP, Davidovic M. Bleeding during enoxaparin treatment more common with age over 75 years and severe renal insufficiency. *Drugs Aging* 2007; 24: 777–9.
19. Bounameaux H, de Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? *No. J Thromb Haemost* 2004; 2: 551–4.
20. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? *Yes. J Thromb Haemost* 2004; 2: 547–50.
21. Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I, Permyer-Miralda G, Soler-Soler J. Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003; 89: 527–30.
22. Hammerstingl C, Omran H, Tripp C, Poetzsch B. How useful is determination of anti factor Xa activity to guide bridging therapy with enoxaparin? A pilot study. *J Thromb Haemost* 2009; in press.
23. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, Robinson M, Zondag M, Turpie I, Turpie AG. Brief communication: preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med* 2007; 146: 184–7.
24. Harenberg J, Leber G, Dempfle CE, Heene DL, Zimmermann R, Kubler W. Long term anticoagulation with low molecular weight heparin in outpatients with side effects on oral anticoagulants. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989; 31: 363–9.
25. Bremme K, van Rooijen M, Yu A, Blombäck M. Accumulation of low molecular mass heparin during prophylactic treatment in pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 149–55.
26. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 799–807.
27. Massicotte P, Adams M, Marzino V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996; 128: 313–8.
28. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ancri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103: 658–63.
29. Collet JP, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ancri A. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001; 80: 81–2.
30. Kruse MW, Lee JJ. Retrospective evaluation of a pharmacokinetic program for adjusting enoxaparin in renal impairment. *Am Heart J* 2004; 148: 582–9.
31. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901–8.
32. 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.
33. Omran H, Hammerstingl C, Paar WD. [Perioperative bridging with enoxaparin. Results of the prospective BRAVE registry with 779 Patients]. *Med Klin (Munich)* 2007; 102: 809–15.
34. Hammerstingl C, Jeong KM, von der Recke G, Omran H. Bridging oral anticoagulation with low molecular weight heparin: experience in 367 patients with renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: A345.
35. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, Jackson S, Turpie AG, MacKinnon B, Hirsh J, Gent M; Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296: 935–42.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)