

Vorläufige Mitteilung / Preliminary communication

Certoparin zur Thromboseprophylaxe: keine Kumulation bei altersassoziierter Einschränkung der Nierenfunktion

A. RAHN

Innere Abteilung/Fachbereich Geriatrie, St. Franziskus-Hospital Lohne, Germany

Zusammenfassung

Aufgrund der Häufigkeit von Thrombosen bei akut erkrankten älteren Menschen erhalten diese heute meist eine medikamentöse Prophylaxe, die in der Regel mit niedermolekularen Heparinen (NMH) durchgeführt wird.

Es gibt eine Reihe von NMH, die in dieser Indikation eingesetzt werden. Sehr häufig besteht bei geriatrischen Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion. Aufgrund ihres Molekulargewichtes unterscheiden sich die einzelnen Präparate in ihrer renalen Ausscheidung.

Ziel dieser offenen Beobachtungsstudie war es, mittels NMH-Aktivitätsbestimmungen (Anti-Faktor Xa-Aktivität im Serum) bei geriatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Hinweise zu gewinnen, ob es bei Einsatz von Certoparin zur Thromboseprophylaxe zu einer Akkumulation kommt.

Methode: Hierzu wurden bei 36 multimorbiden typischen Geriatrie-Patienten (Alter 68–94 Jahre, Mittelwert 80,9 Jahre, 31 Frauen, 5 Männer) z.T. sequentiell Talspiegelbestimmungen der Anti Xa-Aktivität durchgeführt.

Ergebnis: Es fand sich keine erkennbare Korrelation der (mittels der Cockcroft-Gault-Formel) abgeschätzten Kreatinin-Clearance zur Anti Xa-Aktivität und somit kein Hinweis auf eine Kumulationsneigung von Certoparin bei den untersuchten Patienten.

Schlüsselwörter

Thromboseprophylaxe – niedermolekulares Heparin – altersassozierte Nierenfunktionseinschränkung – Kumulation von Certoparin

Summary

Certoparin for thrombosis prophylaxis in geriatric patients: accumulation in connection with age-associated reduction of renal function?

Considering the high prevalence of venous thromboembolism in elderly patients with acute illness, these patients nowadays usually receive a medicinal thrombosis prophylaxis, which is mostly given in the form of “Low Molecular Weight Heparin” (LMWH). Reduced renal function is common in elderly patients. A variety of LMWHs are available on the market. Due to their molecular mass, these LMWHs vary with respect to their renal clearance.

Objective: The objective of this open observational study was to gain information about an increase of anti-Xa activity in serum as an indicator of an accumulation of Certoparin.

A total number of 36 patients (aged between 68 and 93, 31 females and 5 males, all of whom were typical geriatric patients and suffering from multimorbidity) were included in this study, a sequential measurement of anti-Xa activity levels being carried out during their hospitalisation.

Results: We could not find any correlations between the estimated creatinine clearance (using the Cockcroft-Gault equation) and the activity level of anti-Xa, and therefore no evidence of any Certoparin accumulation in the examined patients.

Key words

Thrombosis prophylaxis – low molecular weight heparin – age related reduction of renal function – cumulation of Certoparin

In Folge der steigenden Lebenserwartung erreichen immer mehr Menschen ein höheres Lebensalter. Hier sind dann aber auch Krankheiten und Krankheitsfolgen im Sinne von Behinderungen oder funktionellen Einschränkungen häufig. Bei sich absehbar nicht wesentlich ändernder Morbiditätssituation wird die Zahl der funktionell beeinträchtigten älteren Menschen in den nächsten Jahren weiter stark zunehmen.

Mit zunehmendem Alter wird eine erhöhte Inzidenz von Thrombosen beobachtet. Dabei kann nicht als definitiv geklärt angesehen werden, inwieweit sich hier das Alter als solches als Risikofaktor für die Thromboseentstehung auswirkt und/oder wie sich hier Aus- und Wechselwirkungen mit den im Alter gehäuft auftretenden Erkrankungen und ihre Folgen gestalten. Einiges spricht dafür, dass sich im Alter das Gleichgewicht von thrombogenen und thrombolytischen Faktoren auf einem quantitativ niedrigeren Niveau abspielt, was eine erhöhte Anfälligkeit für Abweichungen von der Homöostase erklären könnte.

Ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung einer Venenthrombose besteht bei älteren Menschen im Rahmen von akuten Erkrankungen. Der Grad der Gefährdung ergibt sich im Einzelfall aus einer komplexen Interaktion mehrerer Faktoren, zu denen sowohl die Art der Erkrankung, das Ausmaß einer Mobilitätseinschränkung und weitere sogenannte dispositionelle Faktoren gehören. Aufgrund der erheblichen Gefährdung durch Thrombosen (Akutgefähr durch Lungenembolien, chronische Gefährdung durch das postthrombotische Syndrom) gehören Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe heute zum medizinischen Standard. Neben der Frühmobilisation und physikalischen Maßnahmen spielt hierbei die medikamentöse Thromboseprophylaxe die größte Rolle, bei der überwiegend niedermolekulare Heparine (NMH) zum Einsatz kommen.

Im Alter kommt es häufig zu einer Einschränkung der Nierenfunktion, die häufig mittelgradig ist, nicht seltenen Fällen aber auch hochgradig sein kann (Tab. 1, Abb. 1). Ein besondere Problem ergibt sich aus der Tatsache, dass mittelgradige Einschränkungen der Nierenfunktion bei älteren Patienten bei alleiniger Betrachtung des Serumkreatinins oftmals nicht erkannt werden können, da es im Gegensatz zu jüngeren Patienten nicht zu einem Anstieg des Kreatinins im Serum kommt. Entweder müssten die Kreatinin-Normwerte im Alter entsprechend nach unten angepasst oder die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bzw. hilfsweise die Kreatinin-Clearance (CC) bestimmt werden.

Hierzu muss der Urin über 24 Stunden gesammelt werden, allerdings kommt es dabei in der Praxis zu erheblichen Messfehlern. Die Abschätzung der GFR oder CC mittels Schätzformeln hat sich dagegen als hinreichend genau erwiesen [4]. Dies ist in jedem Falle besser als die alleinige Betrachtung des Kreatinins im Serum. Schätzformeln dürfen aber grundsätzlich nur bei stabiler Nierenfunktion angewendet werden, sie gestatten keine verlässliche Einschätzung der Nierenfunktion bei akutem Nierenversagen, beziehungsweise auch nicht bei kurzfristigen Änderungen der Nierenfunktion. Die Abschätzung der Nierenfunktion über GFR und CC erfasst zudem nicht alle Aspekte der Nierenfunktion (tubuläre Funktion, Funktionsreserve usw.) und auch keine pharmakogenen Effekte und Interferenzen.

Über die Genauigkeit und diagnostische Wertigkeit der diversen Formeln gibt es schon einige Literatur. Sie haben jeweils spezifische Vor- und Nachteile. Die Anwendung der Formel nach *Cockcroft-Gault* ist nach wie vor zulässig [4], allerdings nur unter Beachtung weiterer klinischer Umstände und daher nicht unkritisch. Letztlich weist die Abschätzung der Nierenfunktion mittels Schätzformeln immer einen Graubereich auf, dessen Größe im Einzelfall stark variieren kann.

Die Beachtung der Nierenfunktion ist bei der Anwendung von Medikamenten, die über die Niere ausgeschieden werden, essenziell. NMH werden in relevantem Umfang über die Niere ausgeschieden (in bedeutsamen Unterschied zum unfraktionierten Heparin). Dabei unterscheiden sich die einzelnen Substanzen in Abhängigkeit vom jeweiligen Spektrum des Molekulargewichtes voneinander,

Stadium 1	Nierenschädigung mit normaler GFR	GFR > 90 ml/min/1,73 m ²
Stadium 2	Nierenschädigung mit leicht eingeschränkter GFR	GFR < 90 ml/min/1,73 m ²
Stadium 3	mittelgradig eingeschränkte GFR	GFR < 60 ml/min/1,73 m ²
Stadium 4	stark eingeschränkte GFR	GFR < 30 ml/min/1,73 m ²
Stadium 5	Nierenversagen	GFR < 15 ml/min/1,73 m ²

Tab. 1: Stadieneinteilung der Einschränkung der Nierenfunktion nach der GFR [9].

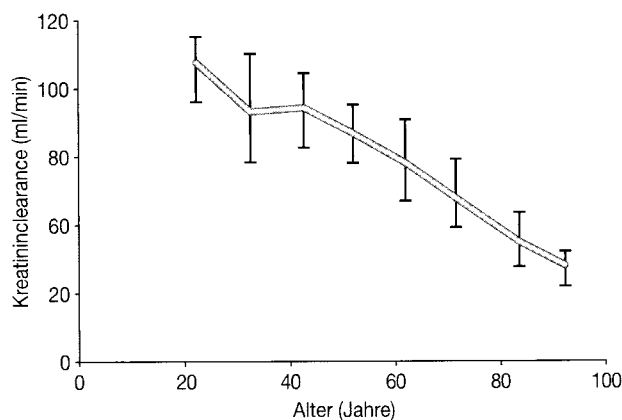


Abb.1 : Nierenfunktion und Alter [10].

so dass jedes einzelne NMH eine andere renale Ausscheidungscharakteristik hat.

Bisher liegen nur wenige Daten über das Verhalten von niedermolekularen Heparinen unter Berücksichtigung der bei geriatrischen Patienten oftmals eingeschränkten renalen Funktion vor [Übersicht über die Studienlage siehe 2 und 3, hier auch Literaturverweise zu den einzelnen Studien]. Es gibt einige Untersuchungen zur Thrombose-therapie mit Tinzaparin. Für Enoxaparin gibt es Empfehlungen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion sowohl für die Indikation Thrombose-therapie (Hochdosistherapie mit NMH) wie auch Thromboseprophylaxe (niedrigere NMH-Dosis) [10]. Untersuchungen an kleinen Patientenkollektiven gibt es für Nadroparin und Dalteparin. Eine hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion (entsprechend Stadium ≥ 4) gilt bei den meisten Präparaten als Kontraindikation. Bei mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion wird zu einem Monitoring geraten. Die hierfür erforderliche Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität im Serum ist keine Standard-Laboruntersuchung, die überall verfügbar ist. Sie ist auch von ihrer Anwendbarkeit her nicht sehr praktisch, denn es wird in der Regel empfohlen, die Bestimmung zirka drei bis vier Stunden nach der Gabe des niedermolekularen Heparins durchzuführen, wobei das Material innerhalb möglichst kurzer Zeit untersucht werden soll und nicht länger als etwa drei bis vier Stunden lagern darf. Niedermolekulare Heparine werden in der Regel dem Patienten abends verabreicht, so dass sich die Anti-Faktor Xa-Aktivitätsbestimmung in diesem Falle in der Nacht durchzuführen wäre. Hierdurch ergeben sich Probleme der Probenabnahme und des Transportes zu Labor und Bestimmung.

Bei der prophylaktischen Anwendung von NMH werden niedrigere Dosierungen als in der Thrombose-therapie eingesetzt. Es gibt bisher nur wenige Untersu-

chungen (5 für Enoxaparin/Tinzaparin, 0 für Certoparin) über das Verhalten von NMH beim prophylaktischen Einsatz bei geriatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität im Serum, die üblicherweise zum Monitoring der gerinnungshemmenden Aktivität von NMH herangezogen wird, unter laufender Therapie mit dem NMH Certoparin.

METHODIK UND PATIENTEN

Im Rahmen einer offenen Beobachtungsstudie sollten bei ca. 50 Patienten, die mit Certoparin in prophylaktischer Dosierung behandelt wurden, Anti-Faktor-Xa-Spiegel bestimmt werden.

Es sollten sog. Talspiegel bestimmt werden, d.h. die Messung erfolgte morgens zwischen 8.00 und 10.00 Uhr, um die o.g. Problematik der nächtlichen Labordiagnostik zu umgehen. Zur Erfassung einer Kumulation sind die Talspiegel besonders geeignet, denn eine Kumulation bei eingeschränkter Ausscheidung würde sich in einem Anstieg dieser Werte ausdrücken.

Die erste Bestimmung bei einem Patienten sollte nicht vor dem vierten Tag der Behandlung mit Certoparin erfolgen, um die Ausbildung eines initialen Steady-state des Wirkspiegels zu gewährleisten. Die zweite und ggf. weitere Messungen beim gleichen Patienten erfolgten zwischen dem vierten und 20. Tag nach der ersten Messung, wobei hier bewusst kein engeres Zeitfenster gesetzt wurde, da es zunächst darum ging, erste Erfahrungen zu sammeln.

Die Untersuchungen erfolgten bei Patienten des Fachbereiches Geriatrie, bei denen eine medizinische Indikation zur Thromboseprophylaxe über den gesamten Zeitraum vorlag und die keine anderen Kontraindikationen für den Einsatz von NMH aufwiesen oder unter unerwünschten Begleitwirkungen litten. Patienten mit akuter Beeinträchtigung oder Veränderung der Nierenfunktion wurden ausgeschlossen. Die Einschätzung der Nierenfunktion erfolgte mittels der Schätzformel nach *Cockcroft-Gault* [1]. Terminalkranke und absehbare Kurzlieger wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Es konnten insgesamt 54 verwertbare Bestimmungen vorgenommen werden, davon 13 sequentielle Messungen beim gleichen Patienten (d.h. eine zweite Bestimmung im oben genannten Abstand nach der ersten Bestimmung). Einige Messungen aus der Anfangszeit des Projektes waren nicht verwertbar. Die Messungen erfolgten im Zeitraum von Juni bis Dezember 2005.

Es wurden insgesamt 36 Patienten untersucht, Alter zwischen 68 und 94 Jahren, Mittelwert 80,9 Jahre, 31 Frauen, 5 Männer. Es handelte sich um multimorbide ty-

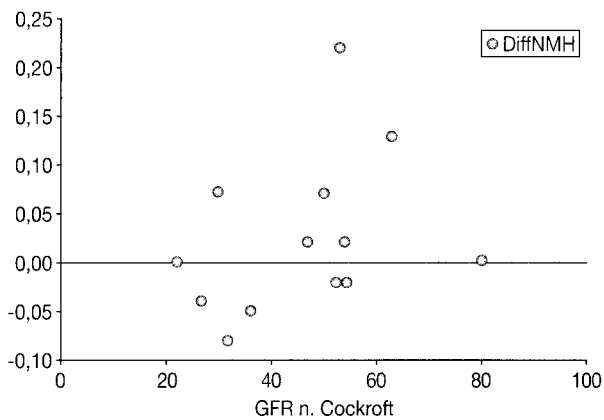


Abb. 2: Differenz der antiXa-Aktivität zwischen sequentiell durchgeführten Untersuchungen, absolut.

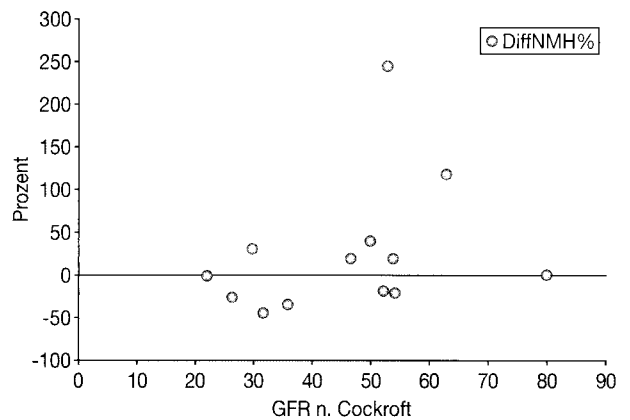


Abb. 3: Differenz der antiXa-Aktivität zwischen sequentiell durchgeführten Untersuchungen, relativ.

pische Geriatric-Patienten. Das Diagnosespektrum verteilte sich wie folgt: ca. ein Drittel Patienten mit Frakturen, ca. ein Drittel Schlaganfall und ca. ein Drittel andere akute internistische Erkrankungen, alle jeweils mit geriatrytypischer Komorbidität.

ERGEBNISSE

Eine Kumulation des niedermolekularen Heparins müsste sich in einem zeitabhängigen Anstieg der Talspiegel der Anti-Faktor Xa-Aktivität ausdrücken.

Eine Kumulation in Abhängigkeit von der Nierenfunktion würde sich darin zeigen, dass die Differenz zwischen zweiter und erster Anti-Faktor Xa-Aktivitäts-Messung mit abnehmender GFR ansteigt.

Es liegen sequentielle Messungen der Anti-Faktor Xa-Aktivität von 13 Patienten vor. In diesen Daten zeichnet sich keine Korrelation zwischen dieser Differenz und abnehmender GFR ab (Abb. 2).

Auch bei prozentualer Auswertung (Quotient aus der Differenz zwischen zweiter und erster Anti-Faktor Xa-Aktivitätsmessung und der ersten Anti-Faktor Xa-Aktivitätsmessung) zeigt sich keine Korrelation (Abb. 3).

Bei Auswertung aller durchgeführten Messungen zeigt sich das in Abbildung 4 dargestellte Bild.

Aus pharmakokinetischen Erwägungen könnte eine Abhängigkeit der Anti Xa-Spiegel vom Körpergewicht bestehen. Bei der entsprechenden Auswertung ergibt sich das in Abbildung 6 dargestellte Bild.

DISKUSSION

Die vorliegenden Ergebnisse sind für Certoparin die ersten ihrer Art, die an einem typisch geriatrischen Patientenklentel gewonnen worden sind.

Im Rahmen der offenen Beobachtungsstudie ergaben sich keine Hinweise auf eine regelmäßige Kumulation von

Certoparin in Abhängigkeit von einer abnehmenden Nierenfunktion.

Die gewonnenen Daten zeigen zwar in einigen Fällen eine solche Kumulation, diese war aber nicht erkennbar mit der Nierenfunktion im Sinne der nach Cockcroft geschätzten GFR korreliert. Dies war nicht unbedingt so zu erwarten gewesen, da es bei einer anderen NMH-Substanz nachgewiesenermaßen zu entsprechenden Kumulationseffekten gekommen ist und dementsprechende Hinweise zur Dosisanpassung bestehen [10]. Am ehesten dürften hier substanzspezifische Unterschiede eine Rolle spielen, vor allem das Molekulargewicht.

Die Ausscheidungsmodi der NMH sind bisher nicht in allen Details bekannt. Es ist jedoch von erheblichen substanzspezifischen Unterschieden auszugehen. Die vorliegenden Untersuchungen sind kaum miteinander vergleichbar. Certoparin wird nur zu einem geringen Teil von 4 % unverändert renal ausgeschieden. Obwohl nicht genau

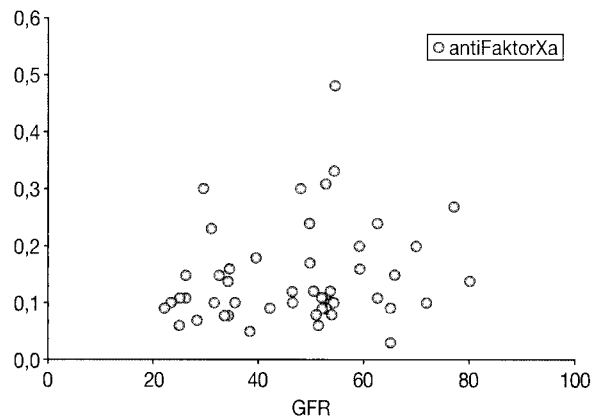


Abb. 4: antiXa-Aktivität bei allen durchgeführten Untersuchungen, absolut.

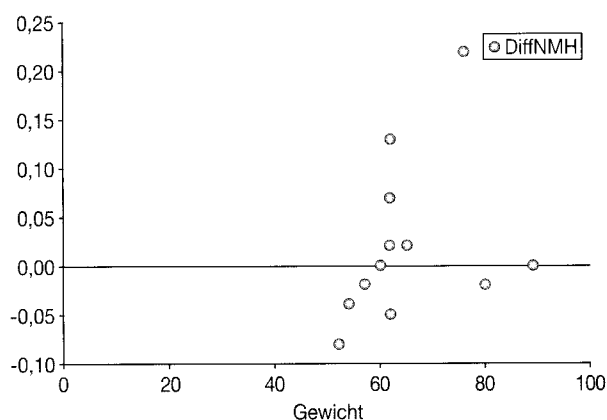


Abb. 3: Differenz der antiXa-Aktivität zwischen sequentiell durchgeführten Untersuchungen, relativ.

bekannt, muss angenommen werden, die Substanz überwiegend in Form von Abbauprodukten renal ausgeschieden wird. Zum Vergleich: Bei Enoxaparin macht der renale Ausscheidungsweg inkl. Abbauprodukten ca. 40 % innerhalb von 24 Stunden aus; hier sind nierenfunktionsabhängige Effekte nachgewiesen [1, 8].

Erwartungsgemäß zeigte sich keine erkennbare Beziehung zwischen dem Körpergewicht und den Anti-Faktor Xa-Spiegeln. Dies entspricht den gewichtsunabhängigen Dosierungsempfehlungen für diese Substanz.

Die meisten Anti-Faktor Xa-Talspiegel lagen zwischen 0,1 und 0,3 Einheiten. Dies kann als den therapeutischen (prophylaktischen) Zielsetzungen entsprechend angesehen werden. Für eine Erklärung der Variabilität der Werte sowie für Werte unterhalb und oberhalb dieses Bereiches in Folge von Veränderungen der Nierenfunktion oder des Körpergewichtes liefert die vorliegende Untersuchung keine erhärtenden Anhaltspunkte. Möglicherweise könnten individuell unterschiedliche Empfindlichkeiten bzgl. einer Therapie mit NMH als Erklärung für diese Effekte dienen (Problematik der sog. „Low-“ und „High-Responder“).

Da es sich nicht um eine unter strengen Bedingungen durchgeführte Studie handelt, und die Zahl der untersuchten Patienten nicht sehr hoch ist, können die vorliegenden Ergebnisse nur hypothesenbildend genutzt werden. Für die Frage nach der Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Certoparin in prophylaktischer Dosierung beim geriatrischen Patienten in Abhängigkeit von der Nierenfunktion oder dem Körpergewicht gibt es derzeit jedoch keine bessere Evidenz. Hier sind weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven erforderlich.

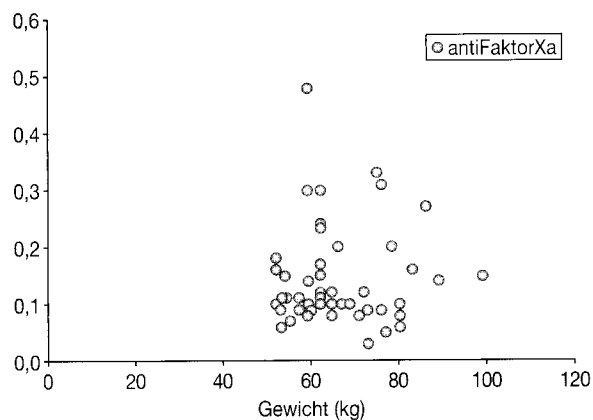


Abb. 3: Differenz der antiXa-Aktivität zwischen sequentiell durchgeführten Untersuchungen, relativ.

Literatur

1. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinin. *Nephron* 16, 1976: 31-41
2. Hartmann A, Stöbe J, Mickley F: Niedermolekulare Heparine bei Niereninsuffizienz. *Hämostasologie* 2005; 25: 213-217
3. Hoffmann U et al.: Bioequivalence of subcutaneous and intravenous body-weight-independent high-dose low-molecular-weight heparin Certoparin on anti-Xa, Heptest and tissue factor pathway inhibitor activity in volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 13 (2002) 4: 289-296
4. Laforest MD et al.: Pharmacokinetics and biodistribution of technetium 99m labelled standard heparin and a low molecular heparin (enoxaparin) after intravenous injection in normal volunteers. *Br J Haematol* 77 (1991) 2: 201-208
5. Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, Bal dit-Sollier C, Lacut K, Heilmann JJ, Mottier D, Bergmann JF: Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function. *Thromb Haemost* 2007; 97: 581-586
6. Manjunath G, Sarnak MJ, Lavey AS: Estimating the glomerular filtration rate: dos and don'ts for assessing kidney function. *Postgrad Med* 2001; 110 (6): 55-62
7. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1-S246.
8. Rank A, Hiller E: Therapie mit niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz und älteren Patienten. *Arzneimitteltherapie* 2006 (24) 11: 391-395
9. Thomae U: Niereninsuffizienz. *Aktuelles Wissen Hoechst* 1989: 27
10. Fachinformation „Clexane“ (Enoxaparin)

VERFASSER:

DR. MED. ANDREAS RAHN,
FACHBEREICH GERIATRIE,
ST. FRANZISKUS-HOSPITAL LOHNE,
FRANZISKUSSTR. 6,
D-49393 LOHNE,
GERMANY
E-MAIL: WEBMASTER@GERIATRIE-LOHNE.DE

received/eingegangen: 28.08.2007

accepted/angenommen: 03.10.2007