

Niereninsuffizienz und niedermolekulares Heparin

Monika Lutters

Patienten, die eine Behandlung im Spital benötigen, werden von verschiedenen Fachpersonen medikamentös betreut. Arzneimittel werden sowohl vom Hausarzt als auch vom Spitalarzt verordnet, abgegeben werden sie von der Offizin und der Spitalapotheke, verabreicht von Pflegepersonen. Dabei ergeben sich zahlreiche Schnittstellen, die Ursache vielfältiger Fehler sein können.

Fall 1 [1]

Ein 75-jähriger Mann wurde zur Behandlung einer chronisch-obstruktiven Pneu-mopathie in eine Rehabilitationsklinik eingewiesen. Aufgrund einer mechanischen Aortenklappenprothese und eines permanenten Vorhofflimmerns musste eine Antikoagulationsbehandlung eingeleitet werden (Marcoumar® plus initial Clexane® s.c.). Zusätzliche Diagnosen: dekompensierte biventrikuläre Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Depression, beidseitige Maculadegeneration. Medikamente: Aldactone® 1-mal 25 mg, Beloc ZOK® 2-mal 100 mg, Digoxin® 1-mal 0,125 mg, Diovan® 1-mal 80 mg, Torem® 1-mal 100 mg, Dipiperon® 1-mal 10 mg, Zoloft® 1-mal 50 mg, Metolazon® 1-mal 5 mg, Euthyrox® 1-mal 0,05 mg, Inhalationslösung (Atrovent®/Ventolin®) 4-mal 2 ml, Seretide® Dosier-aerosol 2-mal 250 µg. Noch bevor der INR im therapeutischen Bereich lag (INR 2–3) entwickelte sich ein Hämatom im Oberschenkel mit einem Abfall des Hämoglobins von 109 auf 99 g/l. Zu Beginn der Clexane®-Behandlung betrug die berechnete Kreatinin-Clearance 36 ml/min, zum Zeitpunkt der Hämatombildung 25 ml/min. Wegen der Oberschenkel-schmerzen war der Patient ins Zentrums-spital verlegt worden, wo mittels Computertomographie das Hämatom festgestellt und chirurgisch entfernt wurde.

Fall 2 [2]

Ein 81-jähriger Patient wurde wegen einer schweren Aortenklappenstenose im Regional-spital behandelt. Das EKG zeigte eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, eine mittelschwere pulmonal arterielle Hypertonie und ein normokardes Vorhofflimmern.

Beim Spitaleintritt war der Mann oral antikoaguliert. Der Quickwert betrug 39%, die INR 1,77 (Zielwerte je nach Indikation: 1,0 bis 2,5).

Der Kreatininwert lag beim Eintritt bei 149 µmol/l (normal 66–128 µmol/l) und stieg bis zum fünften Hospitalisations-tag auf 180 µmol/l an. Die berechnete Kreatinin-Clearance bei Eintritt betrug 38 ml/min. Trotz der oralen Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 1,67 und 2,01 in den folgenden sieben Tagen erhielt der Patient auch Fraxiforte® 0,8 ml pro Tag. Er entwickelte darunter ein ausgedehntes suprapubisches und abdominales Hämatom. Das Hämoglobin fiel nur leicht von 138 auf 132 g/l ab. Erythrozytentransfusionen waren nicht nötig.

Weitere verordnete Medikamente: Concor®, Tavanic® und Fluimucil®.

Kommentar

In beiden Fällen war die Kreatinin-Clearance zu Beginn der Therapie mit niedermolekularen Heparinen zwar niedrig, aber noch nicht im kritischen Bereich. Nach einigen Tagen sank die Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, so dass die Dosis hätte angepasst werden müssen. Laut Hersteller sind sowohl Clexane® als auch Fraxiforte® bei schwerer Niereninsuffizienz (Cl. <30 ml/min) sogar kontraindiziert. [3] Eine Niereninsuffizienz führt nicht nur zu einer verminderten Elimination niedermolekularer Heparine, sondern auch zu einer verringerten Aggregationsfähigkeit der Blutplättchen. Niedermolekulare Heparine mit vergleichsweise hohem Molekulargewicht (wie Dalteparin) werden auch über die Leber eliminiert und scheinen daher Vorteile bei Patienten mit Nierensuffizienz zu haben. In der Regel wird aber bei einer Niereninsuffizienz auf unfraktioniertes Heparin umgestellt.

Im ersten Fall wurde zusätzlich Zoloft® (Sertralin), ein SSRI, verabreicht, das ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmt und somit zur Blutung beigetragen haben kann.

Im zweiten Fall wurde zusätzlich zur bestehenden oralen Antikoagulation unnötigerweise ein niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosis verordnet.

Der einzige Grund, Heparine und orale Antikoagulantien gleichzeitig zu verabreichen, ist ein Therapiebeginn mit oralen Antikoagulantien. Aufgrund des Wirkmechanismus und der Pharmakokinetik dauert es fünf bis sieben Tage, bis orale Antikoagulantien ihre volle Wirkung entfalten können. Wenn der Ziel-INR (meist 2–3) erreicht ist, werden die Heparine wieder abgesetzt.

Die meisten iatrogenen Todesfälle im Spital werden durch Blutungen verursacht. In 33 von 125 Todesfällen, die dem Verein Komplikationenliste gemeldet wurden, waren die Patienten antikoaguliert. Bei neun weiteren tödlich verlaufenen Fällen wurden die Patienten neben der Antikoagulation zusätzlich mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. [1]

Vielen Fachleuten – auch Ärzten – ist nicht bewusst, dass der Quick- bzw. INR-Wert nur die extrinsische Gerinnungskaskade widerspiegelt, die durch Vitamin-K-Antagonisten (Marcoumar®, Sintrom®) beeinflusst wird. Niedermolekulare Heparine und Thrombozytenaggregationshemmer haben keinen Einfluss auf den INR-Wert, erhöhen jedoch das Blutungsrisiko. ■

Korrespondenzadresse

Dr. Monika Lutters, Kantonsspital Baden
Spitalapotheke, 5404 Baden

[1] Bulletin 19/2008 Komplikationenliste, Herausgeber: Verein Komplikationenliste und Chefärztereinigung der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin

[2] Bulletin 18/2008 Komplikationenliste, Herausgeber: Verein Komplikationenliste und Chefärztereinigung der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin

[3] Arzneimittelkompendium der Schweiz, Dokumed 2009