

Nephrologie 2023 · 18:346–354
<https://doi.org/10.1007/s11560-023-00682-2>
 Angenommen: 4. August 2023
 Online publiziert: 21. September 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023

Redaktion

Joachim Hoyer, Marburg
 Jürgen Floege, Aachen



Thrombozytenstörungen bei Urämie

Mediator von Herz- und Gefäßschäden

Constance C. F. M. J. Baaten^{1,2,3} · Sonja Vondenhoff^{1,2} · Joachim Jankowski^{1,3,4} · Heidi Noels^{1,2,3}

¹ Institut für Molekulare Herz-Kreislauf-Forschung (IMCAR), Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ² Abteilung für Biochemie, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Universität Maastricht, Maastricht, Niederlande; ³ Aachen-Maastricht Institute for Cardiorenal Disease (AMICARE), Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ⁴ Abteilung für Pathologie, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Universität Maastricht, Maastricht, Niederlande

In diesem Beitrag

- Thrombozyten und Hämostase: Blutung vs. Thromboserisiko
- Thrombozyten, Entzündung und Atherosklerose
- Thrombozyten und Thromboinflammation
- Thrombozyten, kardiale Ischämie und Remodelling
- Veränderter Thrombozytenphänotyp bei CKD?
- Pathophysiologische Mechanismen
- Antithrombozytentherapie bei CKD
- Schlussfolgerungen und Perspektiven

Zusammenfassung

Chronisch niereninsuffiziente Patienten (CKD[„chronic kidney disease“]-Patienten) haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen („cardiovascular disease“; CVD) und Thrombose, wobei etwa die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittener CKD an CVD verstirbt. Thrombozyten spielen eine wichtige physiologische Rolle bei der Aufrechterhaltung der Hämostase, tragen aber auch zu CVD bei: Sie sind Hauptakteure bei der Bildung von Thromben und der einhergehenden Entzündungsreaktion, tragen zur Atherosklerose als Hauptursache für z. B. Herzinfarkte bei und können auch kardiale Umbauprozesse beeinflussen. CKD-Patienten leiden gleichzeitig unter einem erhöhten Thrombose- und Blutungsrisiko, was die antithrombotische Therapie von CKD-Patienten erschwert. CKD-Patienten, insbesondere bei fortgeschrittener CKD, sind bislang in klinischen Studien zur antithrombotischen Therapie stark unterrepräsentiert, sodass die derzeitige klinische Praxis hauptsächlich auf Post-hoc-Subgruppenanalysen klinischer Studien und Beobachtungsstudien beruht. Bislang sind keine Leitlinien verfügbar, die für diese Patientengruppe optimiert wurden. Sowohl der Phänotyp als auch die Funktionen der Thrombozyten von CKD-Patienten sind verändert. Ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen würde eine weitere Verbesserung der antithrombotischen Therapie bei CKD unterstützen. Im Folgenden werden die Rolle der Thrombozyten bei CVD, die Auswirkungen von CKD auf die Thrombozyten und deren zugrunde liegende Mechanismen sowie die aktuellen Erkenntnisse und Grenzen der antithrombotischen Therapie bei CKD-Patienten erörtert.

Schlüsselwörter

Chronische Nierenerkrankung · Kardiovaskuläre Erkrankungen · Thrombozyten · Acetylsalicylsäure · P2Y₁₂-Hemmung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die Fähigkeit, an der Gefäßwand zu haften, die Thrombusbildung durch ihre Aktivierung auszulösen sowie die Fibrinbildung zu unterstützen, machen Thrombozyten zu essenziellen Regulatoren der Hämostase. Diese Eigenschaften der Thrombozyten sind jedoch auch verantwortlich für Thromboseereignisse [17], begünstigen Entzündungen und Atherosklerose und bedingen direkt oder indirekt Umbauprozesse des Herzens. Somit beeinflussen Thrombozy-

ten das kardiovaskuläre Risiko. Daher ist es von hoher Wichtigkeit, den Phänotyp und die Funktion der Thrombozyten von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko besser zu verstehen. Dies trifft auch auf Patienten mit chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD) zu, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko behaftet sind; etwa die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittener CKD stirbt

Hier steht eine Anzeige.



aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen („cardiovascular disease“; CVD) [9, 13].

Thrombozyten und Hämostase: Blutung vs. Thromboserisiko

Die Endothelzellschicht einer gesunden Gefäßwand hat einen entzündungshemmenden und antithrombotischen Phänotyp. So produzieren Endothelzellen Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin, Substanzen, die die Aktivierung von Thrombozyten hemmen. Bei einer Verletzung der Gefäßwand schütten aktivierte Endothelzellen Von-Willebrand-Faktor (VWF) aus, und das unter dem Endothel befindliche Kollagen wird freigelegt. Diese Prozesse lösen die Adhäsion von Thrombozyten, die Degranulation und die Produktion von Thromboxan A₂ aus. Eine Entzündungsreaktion setzt ein, die die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten verstärkt. Die Gefäßschädigungen führen zur erhöhten Expression des Gewebefaktors („tissue factor“), wodurch der extrinsische Weg der Blutgerinnung aktiviert wird; die prokoagulierende Oberfläche der aktivierten Thrombozyten begünstigt die Bildung von Thrombin. Thrombin verstärkt die Aktivierung der Thrombozyten und ermöglicht die Bildung von Fibrin, was in die Bildung eines stabilen Thrombus mündet [17]. Dieser Prozess ist für die Blutstillung entscheidend, jedoch erhöht eine übermäßige Reaktion das Risiko einer Thrombose. Dies unterstreicht die Bedeutung des empfindlichen Gleichgewichts der Hämostase.

Thrombozyten, Entzündung und Atherosklerose

Als Atherosklerose wird der fortschreitende Prozess von entzündlichen und lipidreichen Läsionen in der Gefäßwand bezeichnet; er stellt beispielsweise die Hauptursache für Herzinfarkte dar. Thrombozyten tragen durch proinflammatorische Effekte zur Entwicklung atherosklerotischer Läsionen bei [6]. Weiterhin führen Thrombozyten zur Endothelzellenaktivierung als einer Ursache der Atherosklerose, und sie begünstigen durch die Freisetzung proinflammatorischer Chemokine die Rekrutierung von Neutrophilen und Monozyten am Ort der Gefäßentzündung. Thrombozyten können Leukozyten binden und aktivieren;

im Kontext der Atherosklerose wird die Aktivierung durch die Präsenz von oxidierten Low-density-Lipoproteinen (LDL) verstärkt und die Transformation von Makrophagen zu Schaumzellen gefördert [6].

Neben der Bedeutung für die Atherosklroseentstehung tragen Thrombozyten auch zur Atherothrombose bei, die bei Ruptur einer instabilen atherosklerotischen Läsion entsteht. Durch die Ruptur wird thrombotisches Material aus dem Inneren der atherosklerotischen Läsion ins Blut freigesetzt, was eine Thrombusbildung auslöst. Eine Thrombusbildung kann auch durch eine Plaueerosion erfolgen. Hierbei liegt eine Schädigung der Endothelzellen der atherosklerotischen Plaue vor, was zur Freisetzung von VWF und extrazellulären Matrixkomponenten führt, die die Aktivierung der Thrombozyten auslösen [6].

Thrombozyten und Thromboinflammation

Aktivierte neutrophile Granulozyten haben durch die Produktion von neutrophilen extrazellulären Fallen („neutrophil extracellular traps“, NET) eine essenzielle Funktion bei der Thrombusbildung. NET sind extrazelluläre Netzwerke, die primär aus DNA und Proteinen bestehen. Diese als Immunthrombose bezeichnete neutrophile Reaktion ist für die Bekämpfung eindringender Krankheitserreger bedeutsam, jedoch kann sie auch unter sterilen Entzündungsbedingungen aktiviert werden (Thromboinflammation). Unter entzündlichen Bedingungen lösen aktivierte Thrombozyten die Bildung von NET aus, und auch umgekehrt begünstigen NET die Aktivierung des Gerinnungssystems und der Thrombozyten. Dies erhöht insgesamt das Thromboserisiko der betreffenden Patienten [16].

Thrombozyten, kardiale Ischämie und Remodelling

Indem sie zum pathophysiologischen kardialen Remodelling nach einer Myokardischämie oder bei Drucküberlastung beitragen, können Thrombozyten auch direkt auf das Herzgewebe wirken. Hierbei löst beispielsweise das aus Thrombozyten freigesetzte Serotonin eine neutrophile De-

granulation aus und fördert dadurch die myokardiale Ischämie [11]. Die proinflammatorische Signaltransduktion von Thrombozyten beeinflusst Entzündungsreaktionen, Infarktgröße und kardiale Dysfunktion nach einem Myokardinfarkt [15]. Darüber hinaus trägt die entzündungsfördernde Wirkung der Thrombozyten zur kardialen Funktionsstörung bei und löst auch direkt eine Hypertrophie der Kardiomyozyten aus [18]. Im CKD-Mausmodell beeinflussten Thrombozyten durch den direkten Crosstalk mit Makrophagen das urämieinduzierte kardiale Remodelling [20].

Veränderter Thrombozytenphänotyp bei CKD?

Die Literatur über die Auswirkungen von CKD auf Thrombozyten ist zurzeit noch widersprüchlich. Die vorliegende Übersicht fokussiert auf Thrombozytenzahl und -funktion bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten, da das Dialyseverfahren selbst beide Parameter unabhängig von den Auswirkungen der Krankheit beeinflussen kann. CKD-Patienten, die keine Dialysebehandlung erhalten, weisen in der Regel keine verringerte Thrombozytenzahl auf [2]. Die Funktion der Thrombozyten dieser Patientengruppe ist hingegen beeinträchtigt, obwohl auch Studien verfügbar sind, die keine Auswirkungen der CKD auf die Funktion der Thrombozyten zeigen. In einer kürzlich durchgeführten systematischen Übersichtsarbeit gaben wir bereits einen Überblick über verfügbare Studien zur Funktion der Thrombozyten bei CKD. Obwohl nur eine begrenzte Anzahl von Studien über eine normale oder sogar erhöhte thrombotische Aktivität berichtet, zeigt die Mehrzahl der Studien, dass die Funktion der Thrombozyten bei CKD beeinträchtigt ist. Dies manifestiert sich durch verringerte Adhäsion, Aggregation und Sekretion von Thrombozyten bei Aktivierung (siehe **Tab. 1**; [3]). Diskrepanzen in den Studienergebnissen könnten auf Unterschiede in den Patientenkohorten (z. B. unterschiedliche CKD-Stadien oder unterschiedliche Begleiterkrankungen), den verwendeten experimentellen Assays sowie auf die gewählten Versuchsbedingungen zurückzuführen sein. Letzteres spiegelt sich in einer jüngst durchgeführten Metaanalyse wider, in der wir zeigen

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 CKD („chronic kidney disease“)-induzierte Thrombozytenanomalien. (Basierend auf [1])	
Parameter	Ergebnis
Adhäsion	Verringert
Aggregation	Vermindert und erhöht ^a
Sekretion	Verringerter Gehalt in Granula
Thrombozytenvermittelte Gerinnselretraktion	Reduziert
Kalzium	Erhöhte Basalwerte
TXA ₂ -Produktion	Reduziert
TXA ₂ Thromboxane A ₂ ^a unterschiedliche Befunde in der Literatur verfügbar	

konnten, dass die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation bei CKD-Patienten signifikant reduziert ist, während die Auswirkungen von CKD auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation weniger eindeutig sind [3]. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die verschiedenen Wege der Thrombozytenaktivierung nicht gleichermaßen von einer Nierenfunktionsstörung beeinflusst werden.

Pathophysiologische Mechanismen

Eine chronische, niedriggradige Entzündung ist eines der charakteristischen Kennzeichen der CKD. Wie oben beschrieben, fördert dieses entzündliche Umfeld die Aktivierung der Thrombozyten. Umgekehrt unterstützt die Aktivierung der Thrombozyten wiederum Entzündungsreaktionen [8]. Dies wird veranschaulicht durch die Beobachtung, dass CKD-Patienten erhöhte Werte von Thrombozyten-Monozyten-Aggregaten aufweisen. Interessanterweise banden Thrombozyten von Patienten mit CKD (Stadium 4–5) überwiegend an klassische Monozyten, während bei Patienten mit CKD im Stadium 2 bis 3 die Monozyten innerhalb der Aggregate überwiegend einen nichtklassischen Phänotyp aufwiesen [10]. Darüber hinaus kann die Akkumulation urämischer Toxine im Blutstrom direkte pathophysiologische Auswirkungen auf Thrombozyten bedingen. Von den mehr als 130 bislang identifizierten urämischen Toxinen wurde nur eine geringe Anzahl auf mögliche Effekte

auf die Thrombozytenfunktion getestet. In den Studien wurden sowohl inhibitorische als auch stimulierende Effekte urämischer Toxine auf die Funktion der Thrombozyten *in vitro* berichtet [3]. Für eine geringe Anzahl urämischer Toxine wurden Wirkungen auf das hämostatische System in Tiermodellen untersucht, wobei urämische Toxine wie Indoxylsulfat und Trimethylamin-N-oxid (TMAO) prothrombotische Wirkungen zeigten [19, 21]. Hierbei handelt es sich jedoch um die isolierten Auswirkungen einzelner urämischer Toxine auf die Funktion der Thrombozyten, sodass möglicherweise nicht die Gesamtwirkung aller urämischen Toxine zusammen repräsentiert wurde. Auch posttranslationale Modifikationen von Proteinen, die durch urämische Toxine verursacht werden, können sich auf die Funktion der Thrombozyten auswirken. Kürzlich wurde von Binder et al. gezeigt, dass eine Carbamylierung des Thrombozytenintegrins $\alpha_{IIb}\beta_3$, eines essenziellen Rezeptors der Thrombozytenaggregation, zu einer Hemmung der Thrombozytenaktivität führt [5].

» Carbamylierung des Thrombozytenintegrins $\alpha_{IIb}\beta_3$ führt zur Hemmung der Thrombozytenaktivität

Neben den Auswirkungen des entzündungsfördernden und urämischen Umfelds können Entzündungsreaktionen und Akkumulation urämischer Toxine die Funktion der Thrombozyten auch auf indirekte Weise beeinflussen. So ist bei der CKD das Endothel stetig erhöhten Konzentrationen von Entzündungsmediatoren und urämischen Toxinen ausgesetzt, was zur Endothelzellenaktivierung und zur Entwicklung einer endothelialen Zelldysfunktion führt. Dadurch werden antithrombotische Eigenschaften des Endothels vermindert, und die CKD-induzierte Thrombozytenaktivierung wird verstärkt [4]. Insgesamt scheint die Thrombozytendysfunktion bei CKD das Resultat aus dem Zusammenspiel einer kontinuierlichen Exposition der Thrombozyten gegenüber chronischen, niedriggradigen Entzündungsprozessen und urämischen Toxinen sowie einer Endothelzelldysfunktion zu sein (Abb. 1; [2]). Darüber hinaus wird die Funktion der Thrombozyten durch Hyperkoagulabilität

und Anämie der CKD sowie durch die Dialyseintervention beeinflusst (Abb. 1; [2]). Diese Faktoren tragen zu einem komplexen und multifaktoriellen Prozess bei, der der Thrombozytendysfunktion zugrunde liegt.

Antithrombozytentherapie bei CKD

Acetylsalicylsäure (ASS) und Inhibitoren des Thrombozytenrezeptors P2Y₁₂ blockieren die Thrombozytenaktivierung, indem sie in die Feed-forward-Verstärkung der Aktivierung eingreifen. Während ASS die Cyclooxygenase-1 der Thrombozyten und damit die Thromboxanproduktion blockiert, blockieren P2Y₁₂-Inhibitoren die ADP-induzierte Aktivierung der Thrombozyten. Antithrombozytentherapien werden zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos CKD-unabhängig verwendet. Jedoch sind CKD-Patienten, insbesondere solche in den fortgeschrittenen CKD-Stadien 4 und 5, in den entsprechenden großen klinischen Studien stark unterrepräsentiert (Abb. 2). Dementsprechend stammt das gegenwärtige Wissen über die Antithrombozytentherapie bei CKD-Patienten hauptsächlich aus Post-hoc-Subgruppentests klinischer Studien oder großen Registern, die wir kürzlich in einem Review zusammengefasst haben [2].

ASS ist der wichtigste Thrombozytenhemmer, der zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen nach einem akuten Myokardinfarkt oder nach Revascularisation CKD-unabhängig eingesetzt wird. Gegenwärtig liegen jedoch widersprüchliche Daten über die Wirksamkeit von ASS bei der Hemmung der Thrombozytenaktivierung bei CKD vor. Den Studien zufolge ist die Hemmung bei CKD-Patienten im Vergleich zu Nicht-CKD-Patienten vergleichbar oder geringer (wie in [2] näher erläutert). Eine im Jahre 2022 durchgeführte Überprüfung von 113 Studien mit 51.959 CKD-Patienten schlussfolgert, dass eine Antithrombozytentherapie das Risiko eines Myokardinfarkts verringert (relatives Risiko [RR]: 0,88; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,79–0,99), aber keine oder nur geringe Auswirkungen auf den Tod (RR: 0,94; 95 %-KI: 0,84–1,06) und eine ungewisse Auswirkung auf das Schlaganfallrisiko (RR: 1,01; 95 %-KI: 0,64–1,59) hat. Das

Hier steht eine Anzeige.



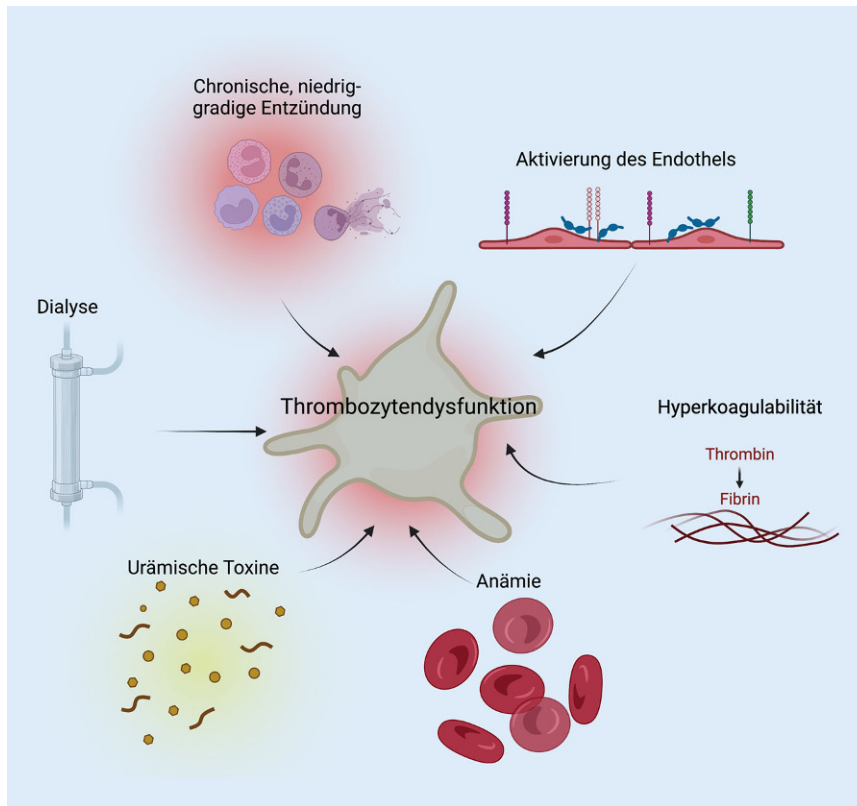


Abb. 1 ▲ Faktoren, die möglicherweise zu einer Thrombozytenfunktionsstörung bei chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) beitragen. (Mod. n. [2], mit Biorender erstellte Abbildung)

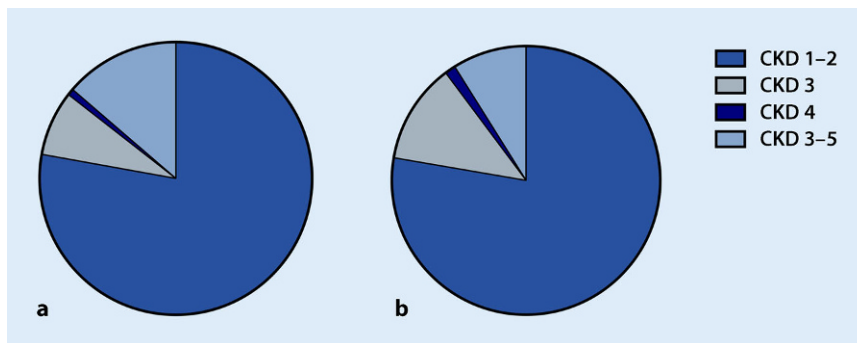


Abb. 2 ▲ Darstellung von CKD („chronic kidney disease“) -Patienten in klinischen Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von P2Y₁₂-Inhibitoren (Studieneinschluss nach CKD-Stadium, in % aller eingeschlossenen CKD-Patienten in randomisierten klinischen Studien [a; TRILOGY-ACS, PLATO, TRITON-TIMI 38, PEGASUS-TIMI 54, CREDO, CURE] und Beobachtungsstudien [b; SWEDEHEART, PROMETHEUS, ADAPT-DES und Mavrakanas et al. 2021]). (Mod. n. [2], mit Biorender erstellte Abbildung)

Auftreten schwerer Blutungen – und möglicherweise auch kleinerer Blutungen – ist durch ASS bei CKD-Patienten erhöht [12]. Aufgrund der widersprüchlichen Aussagen in Hinblick auf den kardiovaskulären Nutzen gegenüber dem Blutungsrisiko [2] ist ASS derzeit nicht zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei CKD-Patienten gelistet. Derzeit läuft die ATTACK-

Studie (ATTACK, NCT03796156), in der die Wirkung einer täglichen ASS-Behandlung als Primärprävention für kardiovaskuläre und blutungsbedingte Ereignisse bei Patienten mit CKD im Stadium 3 bis 4 genauer untersucht wird [7].

Nach der Stentimplantation wird ASS mit P2Y₁₂-Hemmern zu einer dualen Antithrombozytentherapie ergänzt. Zu den

P2Y₁₂-Inhibitoren gehören Clopidogrel und die stärkeren Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor. Trotz des erhöhten Blutungsrisikos von CKD-Patienten enthalten die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) oder der American Heart Association (AHA) bislang keine spezifischen Therapie- und Dosierungsempfehlungen der P2Y₁₂-Inhibitoren für CKD-Patienten. Bei einer dualen Antithrombozytentherapie können CKD-Patienten im Vergleich zu Nicht-CKD-Patienten ein höheres kardiovaskuläres Restrisiko und ein höheres Restaktivierungspotenzial der Thrombozyten aufweisen, wie einige, aber jedoch nicht sämtliche Studien zur dualen Antithrombozytentherapie nach Stentimplantation oder bei akutem Koronarsyndrom zeigen (Ergebnisse von 11 klinischen Studien, zusammengefasst in [2]). Auch zeigen CKD-Patienten unter dualer Antithrombozytentherapie ein erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [2].

Schlussfolgerungen und Perspektiven

Insgesamt verringert eine antithrombotische Therapie das kardiovaskuläre Risiko bei CKD. Der kardiovaskuläre Nutzen dieses therapeutischen Ansatzes muss jedoch gegen das erhöhte Blutungsrisiko abgewogen werden, wie auch in den KDIGO-(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)-Leitlinien von 2012 betont wird [1].

Jüngst zeigte eine Teilstudie der CANTOS-Studie, dass bei mit Statinen behandelten CKD-Patienten nach Myokardinfarkt das Entzündungsrisiko (hsCRP [„high-sensitivity C-reactive protein“] oder Interleukin[IL]-6) ein starker Prädiktor für wiederkehrende schwere kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität ist, während dies für das verbleibende Cholesterinrisiko (LDL- oder Nicht-HDL[„high-density lipoprotein“]-Cholesterin) nicht zutrifft [14]. In Anbetracht der umfangreichen Wechselwirkungen zwischen Immun- und hämostatischem System könnte eine bessere Kontrolle des (verbleibenden) Entzündungsrisikos auch die CKD-bedingte Dysfunktion der Thrombozyten teilweise beheben. Andererseits kann eine Normalisierung der Thrombozytenfunktion die CKD-induzierte Entzündungsre-

aktion dämpfen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass klinische Studien, die sich auf die Thrombozytendysfunktion und das Entzündungsrisiko konzentrieren und im Besonderen CKD-Patienten (CKD-Stadium 4 und höher) einbeziehen, nützlich wären, um die Behandlung der betreffenden Patienten zu optimieren und das kardiovaskuläre Risiko sowie das Blutungsrisiko zu senken.

Fazit für die Praxis

- Thrombozyten sind wichtige Regulatoren der Blutstillung, haben aber auch einen entscheidenden Einfluss auf das kardiovaskuläre und thrombotische Risiko.
- Der Thrombozytenphänotyp ist bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) verändert.
- Da CKD-Patienten ein erhöhtes Thrombose- und Blutungsrisiko haben, muss der kardiovaskuläre Nutzen einer Anti-thrombozyttherapie sorgfältig gegen das erhöhte Blutungsrisiko abgewogen werden.
- CKD-Patienten (CKD-Stadium 4 und höher) sind in klinischen Studien stark unterrepräsentiert. Es liegen aktuell keine Leitlinien für eine speziell für diese gefährdete Patientengruppe optimierte antithrombotische Therapie vor.
- Klinische Studien mit hoher Einschussrate von CKD-Patienten (Stadium 4 und höher) würden Kliniker bei der Therapie von CKD-Patienten im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko und das Blutungsrisiko unterstützen.

Korrespondenzadresse



Heidi Noels

Institut für Molekulare Herz-Kreislauf-Forschung (IMCAR), Universitätsklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Deutschland
hnoels@ukaachen.de

Platelet disorders in uremia. Mediator of cardiovascular damage

Patients with chronic kidney disease (CKD) have an increased risk of cardiovascular diseases (CVD) and thrombosis, with around half the patients with advanced CKD dying from CVD. Platelets not only play an essential physiological role in maintaining hemostasis but also contribute to CVD: they are key players in thrombus formation and the accompanying inflammatory reaction, contribute to atherosclerosis as the main cause of myocardial infarction and can also impact cardiac remodelling processes. Simultaneously, CKD patients suffer from an increased risk of thrombosis and bleeding, which highly complicates the antithrombotic treatment of CKD patients. The CKD patients, especially those with advanced CKD, were so far highly underrepresented in clinical trials of antithrombotic treatment, so that current clinical practice is mainly based on post hoc subgroup analyses of clinical trials and observational studies. Guidelines specifically optimized for this vulnerable patient group are so far unavailable. The platelet phenotype and function are altered in CKD patients, and a better understanding of the underlying mechanisms would support further improvement of antithrombotic treatment in CKD. This article discusses the role of platelets in CVD, the effect of CKD on platelets and the underlying mechanisms as well as current insights into and limitations of antithrombotic treatment of CKD patients.

Keywords

Chronic renal insufficiency · Cardiovascular diseases · Blood platelets · Acetylsalicylic acid · P2Y₁₂ inhibition

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Jankowski und H. Noels sind Gründungsgesellschafter der AMICARE Development GmbH. C.C.F.M.J. Baaten und S. Vondenhoff geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Anonymous (2013) Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011) 3:5–14
2. Baaten C, Schröder JR, Floege J et al (2022) Platelet abnormalities in CKD and their implications for antiplatelet therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 17:155–170
3. Baaten C, Sternkopf M, Henning T et al (2021) Platelet function in CKD: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 32:1583–1598
4. Baaten C, Vondenhoff S, Noels H (2023) Endothelial cell dysfunction and increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Circ Res* 132:970–992
5. Binder V, Chruścicka-Smaga B, Bergum B et al (2022) Carbamylation of Integrin α (IIb) β (3): the mechanistic link to platelet dysfunction in ESKD. *J Am Soc Nephrol* 33:1841–1856
6. Coenen DM, Heinzmann ACA, Karel MFA et al (2021) The multifaceted contribution of platelets in the emergence and aftermath of acute cardiovascular events. *Atherosclerosis* 319:132–141
7. Gallagher H, Dumbleton J, Maishman T et al (2022) Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease (ATTACK): study protocol for a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint, parallel group trial of low-dose aspirin vs. standard care for the primary prevention of cardiovascular disease in people with chronic kidney disease. *Trials* 23:331
8. Jain N, Corken AL, Kumar A et al (2021) Role of platelets in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 32:1551–1558
9. Jankowski J, Floege J, Fliser D et al (2021) Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation* 143:1157–1172
10. Liang S, Wang YL, Ji Y et al (2023) Circulating monocyte-platelet aggregates with different monocyte subsets and their association with disease severity in chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 365:443–449
11. Mauler M, Herr N, Schoenichen C et al (2019) Platelet serotonin aggravates myocardial Ischemia/Reperfusion injury via neutrophil degranulation. *Circulation* 139:918–931
12. Natale P, Palmer SC, Saglimbene VM et al (2022) Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008834.pub4>
13. Noels H, Jankowski J (2023) Increased risk of cardiovascular complications in chronic kidney disease: introduction to a compendium. *Circ Res* 132:899–901
14. Ridker PM, Tuttle KR, Perkovic V et al (2022) Inflammation drives residual risk in chronic kidney disease: a CANTOS substudy. *Eur Heart J* 43:4832–4844
15. Shi P, Zhang L, Zhang M et al (2017) Platelet-specific p38 α deficiency improved cardiac function after myocardial infarction in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37:e185–e196
16. Thakur M, Junho CVC, Bernhard SM et al (2023) NETs-induced thrombosis impacts on cardiovascular and chronic kidney disease. *Circ Res* 132:933–949
17. Van Der Meijden PEJ, Heemskerck JWM (2019) Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 16:166–179

18. Wu L, Zhao F, Dai M et al (2017) P2y12 receptor promotes pressure overload-induced cardiac remodeling via platelet-driven inflammation in mice. *Hypertension* 70:759–769
19. Yang K, Du C, Wang X et al (2017) Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice. *Blood* 129:2667–2679
20. Yang Y, Ma L, Wang C et al (2020) Matrix metalloproteinase-7 in platelet-activated macrophages accounts for cardiac remodeling in uremic mice. *Basic Res Cardiol* 115:30
21. Zhu W, Gregory JC, Org E et al (2016) Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet Hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell* 165:111–124

Hoffmann U. Pommer W. (Hrsg)
Geriatrische Nephrologie

Springer Verlag 2023, 285 S., 69,99 (print 978-3-662-65647-1), 54,99 (ebook, 978-3-662-65648-8) EUR



Sowohl in der nephrologischen Sprechstunde als auch bei den Dialysevisiten fiel bereits in den letzten ein bis zwei Dekaden auf, wie groß der Anteil hochbetag-

ter nierenkranker Patienten angewachsen ist – und das mit zunehmender Tendenz. Der demografische Wandel macht auch vor der Nephrologie nicht halt; die nun ins Rentenalter kommenden Babyboomer werden diesen Trend perspektivisch noch spürbarer werden lassen.

Insofern erscheint es mehr als zeitgemäß, dass sich Ute Hoffmann und Wolfgang Pommer aufgemacht haben, ein erstes deutschsprachiges Nachschlagewerk zum Thema geriatrische Nephrologie zusammenzustellen und herauszugeben. Mit insgesamt 45 Kapiteln wird die gesamte Komplexität der Nephrologie in der Altersmedizin von den entsprechenden Experten der deutschen Nephrologie sachlich und anschaulich – mit vielen Abbildungen und Tabellen – abgehandelt und dargestellt.

Der Aufbau des Buches startet mit den altersangepassten Messungen der Nierenfunktion und deren Grundlagen und stellt im Folgenden die spezifische Gebrechlichkeit im Rahmen der Nierenfunktionseinschränkung dar. Anschließend wird der Zusammenhang zwischen Alter und den wesentlichen renalen Grunderkrankungen, und dessen Einflussnahme auf deren Therapie, erläutert. Ein auch ethisch immer wieder diskutiertes Thema ist die Entscheidung pro oder kontra einer Nierenersatztherapie im hohen Alter sowie die differenzierte Darstellung der dafür in Frage kommenden Optionen. Schließlich werden die Aspekte der Lebensverlängerung versus Optimierung der Lebensqualität, Präventions-, Rehabilitations- und Ernährungsansätze sowie die spezifischen Möglichkeiten des palliativen Vorgehens insbesondere beim hochbetagten dialysepflichtigen Patienten am Lebensende überzeugend vorgestellt.

Für mich handelt es sich um ein sehr überzeugendes Werk, das Potential zu einem Standardwerk hat. Kein zentrales Thema wurde übersehen, die einzelnen Kapitel sind in ihrer Darstellung komprimiert und nicht zu ausladend und einige sind brandaktuell (z.B. Nierenfunktion im Alter, Impfstrategie). Man bekommt die tägliche Praxis vor Augen geführt und wird dafür sensibilisiert, dass das Alter der Patienten Einfluss auf Therapieentscheidungen hat und haben muss. In meiner zweiten Heimat Oberfranken würde man sagen: Das passt!

Prof. Dr. med. Markus Ketteler
Chefarzt – Allgemeine Innere Medizin
und Nephrologie/Geriatrie
Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH,
Stuttgart