



**LeitMed**  
Campus

# Antikoagulation bei niereninsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern und VTE

Dr. med. Martin Langenbeck (Rotes Kreuz Krankenhaus Bremen)

# Hinweis

Diese CME ist beendet.

Für das aktuelle Kursangebot klicken Sie hier:

**<< Aktuelle CME von LeitMed Campus >>**

# Vorstellung

## **Dr. Martin Langenbeck**

Chefarzt Zentrale Notaufnahme und

Leiter Internistische Intensivmedizin



Rotes Kreuz Krankenhaus Bremen



# Interessenkonflikte

Der Verfasser hat in den letzten drei Jahren Zuwendungen (z. B. Vortragshonorare, Forschungsgelder oder Einkünfte aus Beratertätigkeiten) von folgenden Unternehmen erhalten:

- Actelion
- AstraZeneca
- Bayer Vital
- Bristol-Myers Squibb
- Daiichi Sankyo
- Pfizer
- Stadapharm

# Agenda

- **Indikationen zur Antikoagulation**
- **Klinischer Fall 1**
  - › Antikoagulation bei Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern
- **Klinischer Fall 2**
  - › Antikoagulation bei Niereninsuffizienz und VTE

# Indikationen zur Antikoagulation

- Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern und entsprechendem Risiko
- Thrombosen und Lungenembolien
- Z. n. Klappenersatz
- Nachgewiesene Thromben

# Indikationen zur Antikoagulation

- **Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern und entsprechendem Risiko**
- **Thrombosen und Lungenembolien**
- Z. n. Klappenersatz
- Nachgewiesene Thromben

# Klinischer Fall 1

## Patientin mit ED NVAF und stabiler KHK

### Patientendaten:

- 69 J.
- weiblich
- 63 kg
- 158 cm

### Vorerkrankungen und Vormedikation

- Art. Hypertonie
- KHK (1)
  - Koro 1G-KHK 99 % RIVA-Stenose
  - 1 DES RIVA vor (16 Monaten)
- Dm IIb
- Chronische Niereninsuffizienz
  - CKD III (eGFR 40–50 ml/min)
- Hypercholesterinämie
  - Ramipril 5 mg                    1-0-0
  - HCT 25 mg                         1-0-0
  - Amlodipin 5 mg                   1-0-1
  - Simvastasin 20 mg                1-0-0
  - ASS 100                             1-0-0

### Routinevorstellung in der Praxis zur Kontrolle und für ein neues Rezept

Ruhe-EKG Vorhofflimmern (unbemerkt)  
 Frequenz 84/min  
 RR 138/86 mmHg

### Laborparameter: (pathologisch)

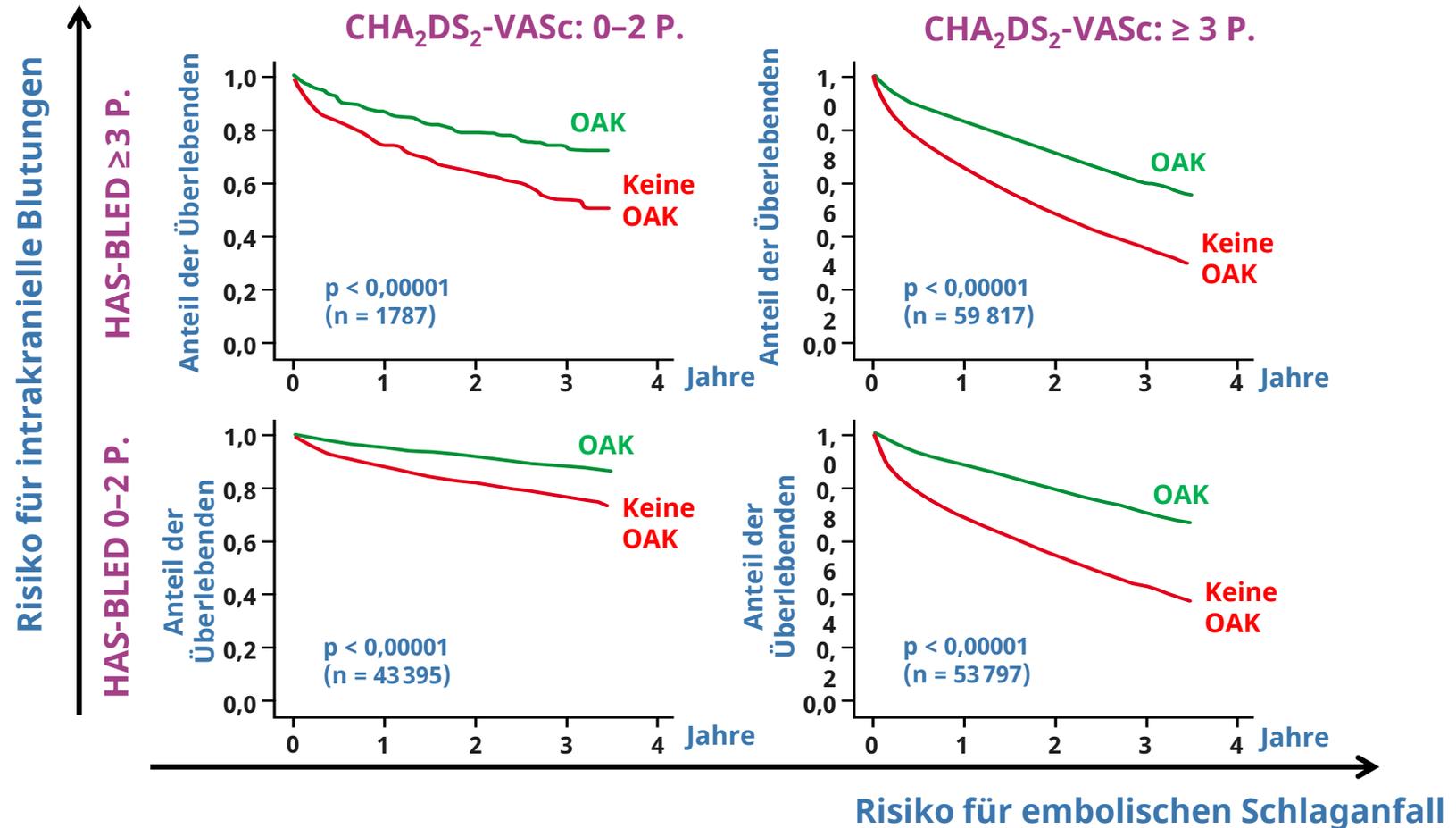
Hb	11,2 mg/dl
- Serumkreatinin:	1,7 mg/dl
- eGFR:	38 ml/min
HbA1c	7,1 %
Cholesterin	238 mg/dl
LDL	101 mg/dl

# Welche Fragen ergeben sich zur Therapie dieser Patientin?

- Antikoagulation?
- Kombination mit ASS?
- Welche Dosierungen?

# Gesamtmortalität, ischämischer Schlaganfall und intrakranielle Blutungen in Abhängigkeit vom Schlaganfall- und Blutungsrisiko

Gesamtmortalität, ischämischer Schlaganfall und intrakranielle Blutungen bei Anwendung oraler Antikoagulanzen im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit unterschiedlichen Kombinationen an Schlaganfall- und Blutungsrisiko



# ESC-Leitlinien zum Vorhofflimmern 2020 – Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit NVAF (1)

Auszug	Klasse	Grad
<p>Zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos wird mit der Verwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores ein Risikofaktor-basierter Ansatz empfohlen.</p> <p>Ziel ist die Identifizierung der Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score = 0 bei Männern bzw. 1 bei Frauen), denen keine antithrombotische Therapie angeboten werden sollte.</p>	I	A
<p>Eine OAK zur Schlaganfallprävention wird empfohlen bei VHF-Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score <math>\geq 2</math> bei Männern bzw. <math>\geq 3</math> bei Frauen</p>	I	A

# Klinischer Fall 1

## Patientin mit ED NVAF und stabiler KHK

### Patientendaten:

- 69 J.
- weiblich
- 63 kg
- 158 cm

### Vorerkrankungen und Vormedikation

- Art. Hypertonie
- KHK (1)
  - Koro 1G-KHK 99 % RIVA-Stenose
  - 1 DES RIVA vor (16 Monaten)
- Dm IIb
- Chronische Niereninsuffizienz
  - CKD III (eGFR 40–50 ml/min)
- Hypercholesterinämie
 

- Ramipril 5 mg	1-0-0
- HCT 25 mg	1-0-0
- Amlodipin 5 mg	1-0-1
- Simvastasin 20 mg	1-0-0
- ASS 100	1-0-0

Routinevorstellung in der Praxis zur Kontrolle und für ein neues Rezept

Ruhe-EKG Vorhofflimmern (unbemerkt)  
 Frequenz 84/min  
 RR 138/86 mmHg

### Laborparameter: (pathologisch)

Hb	11,2 mg/dl
- Serumkreatinin:	1,7 mg/dl
- eGFR:	38 ml/min
HbA1c	7,1 %
Cholesterin	238 mg/dl
LDL	101 mg/dl

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score 5 Punkte (6,7 %/J)**

# Chronische Nierenerkrankung erhöht das Thromboembolie- und das Blutungsrisiko bei VHF-Patienten ohne Warfarin

	Thromboembolierisiko HR	95-%-KI	p-Wert
Keine Niereninsuffizienz (n = 132 372)	1,0		
CKD II-V (n = 4538)	1,49	1,38–1,59	<0,001
CKD VD (n = 1378)	1,83	1,57–2,14	<0,001

# SC-Leitlinien zum Vorhofflimmern 2020 – Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit NVAF (2)

Auszug	Klasse	Grad
<p>Zur Bestimmung des Blutungsrisikos wird ein Risikoscore-basiertes Vorgehen empfohlen, um modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren für Blutungen bei allen VHF-Patienten zu identifizieren.</p> <p>Ferner sollen hierbei Patienten mit potenziell hohem Blutungsrisiko identifiziert werden, die im Follow-up früher und engmaschiger überwacht werden sollten.</p>	I	B
<p>Für eine Risikofaktor-basierte Bestimmung des Blutungsrisikos sollte der HAS-BLED-Score erwogen werden, um modifizierbare Risikofaktoren zu identifizieren.</p> <p>Ferner sollten mit seiner Hilfe Patienten im hohen Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score <math>\geq 3</math>) identifiziert werden, die im Follow-up früher und engmaschiger überwacht werden sollten.</p>	IIa	B

# Chronische Nierenerkrankung erhöht das Thromboembolie- und das Blutungsrisiko bei VHF-Patienten ohne Warfarin

	Thromboembolierisiko HR	95%-KI	p-Wert
Keine Niereninsuffizienz (n = 132372)	1,0		
CKD II-V (n = 4538)	1,49	1,38-1,59	<0,001
CKD VD (n =1378)	1,83	1,57-2,14	<0,001

	Blutungsrisiko HR	95%-KI	p-Wert
Keine Niereninsuffizienz (n = 132372)	1,0		
CKD II-V (n = 4538)	2,24	2,10-2,38	<0,001
CKD VD (n =1378)	2,70	2,38-3,07	<0,001

# Modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren für Blutungen bei antikoagulierten Patienten

Modifizierbare Risikofaktoren:	Nicht modifizierbare Risikofaktoren:
Hypertonie (erhöhter systolischer Blutdruck)	Alter > 65 Jahre
Gleichzeitige Behandlung mit Plättchenhemmern/NSAR	Schwere Blutung in der Anamnese
Übermäßiger Alkoholkonsum	Schlaganfall in der Anamnese, Mikroangiopathie etc.
Nichtadhärenz bzgl. des OAK	Schwere renale Beeinträchtigung (Dialysepflichtige Nierenerkrankung oder Nierentransplantation)
Gefährliche Hobbys/Berufe	Schwere hepatische Dysfunktion (Zirrhose)
Bridging mit Heparin	Maligne Erkrankung
INR-Kontrolle (Zielwerte 2,0–3,0), Target-TTR > 70% (bei Patienten mit VKA-Therapie)	Genetische Faktoren (z. B. CYP-2C9-Polymorphismus)
Angemessene Auswahl des OAK und korrekte Dosierung*	Diabetes mellitus
	Kognitive Beeinträchtigung/Demenz
Potenziell modifizierbare Risikofaktoren:	Biomarker-basierte Risikofaktoren:
Extreme Gebrechlichkeit ± übermäßiges Sturzrisiko**	Wachstums-Differenzierungsfaktor-15 (GDF-15)
Anämie	Cystatin C/CDK-EPI
Thrombozytopenie oder verminderte Thrombozytenfunktion	Hochsensitives Troponin (cTnT-hs)
Eingeschränkte Nierenfunktion mit CrCl < 60 ml/min	Von-Willebrandt-Faktor (+ andere Gerinnungsmarker)
VKA-Management-Strategie***	

\*Dosisanpassung z. B. gemäß Alter, Körpergewicht und Serumkreatininlevel; Dosisreduktionskriterien in den jeweiligen FIs beachten.

\*\*Gehhilfen, angemessenes Schuhwerk, Wohnungsbegehung zur Stolperfallenbeseitigung, neurologische Begutachtung (falls angebracht).

\*\*\* Verstärktes INR-Monitoring, auf OAK-Behandlung spezialisierte Kliniken, Selbstkontrolle/Selbstmanagement, Schulung oder Änderung der Verhaltensweise

VHF: Vorhofflimmern

INR: international normalised ratio

TTR: Zeit im therapeutischen Bereich VKA: Vitamin-K-Antagonist

OAK: orales Antikoagulans

CKD: chronische Niereninsuffizienz

NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika CrCl: Kreatinin-Clearance

# ESC-Leitlinien zum Vorhofflimmern 2020 – Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit NVAF

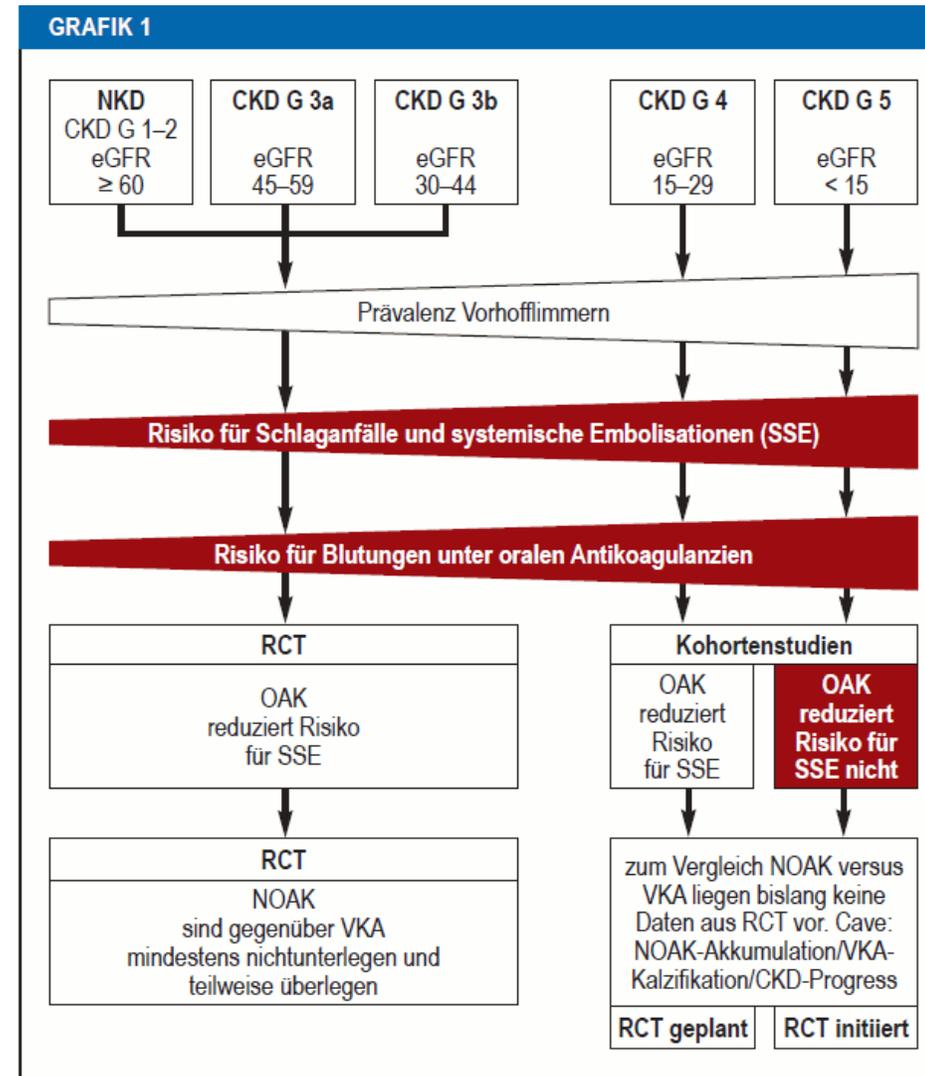
Auszug	Klasse	Grad
Zur Schlaganfallprävention bei VHF-Patienten, die für eine OAK geeignet sind, werden NOAKs bevorzugt gegenüber einem VKA empfohlen (ausgenommen bei Patienten mit mechanischer Herzklappe oder mittelschwerer bis schwerer Mitralstenose).	I	A
Bei Patienten, die mit einem VKA behandelt werden, aber eine niedrige TTR (<70 %) aufweisen, sind folgende Optionen empfohlen		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wechsel auf ein NOAK unter Sicherstellung einer guten Adhärenz und Persistenz</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Versuch der Verbesserung der TTR (z.B. Schulung/Beratung des Patienten, häufigere INR-Kontrollen)</li> </ul>	IIa	B

# Orale Antikoagulation bei chronischer Nierenerkrankung und Vorhofflimmern

- NOAKs sind nur zur Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem VHF zugelassen.
- Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban sind bei einer CrCl<15 ml/min nicht empfohlen.
- Dabigatran ist bei einer CrCl<30 ml/min kontraindiziert.
- Für Dosierungsempfehlungen siehe bitte die aktuellen Fachinformationen.

## Epidemiologische Bedeutung und potenzielle therapeutische Konsequenzen des Vorhofflimmerns über das Spektrum der chronischen Nierenerkrankung

CKD: chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“);  
 eGFR: geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate (in mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);  
 NKD: keine chronische Nierenerkrankung („no known kidney disease“);  
 NOAK: nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen; OAK: orale Antikoagulation;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie („randomised controlled trial“);  
 VKA: Vitamin-K-Antagonist, SSE: Schlaganfälle und systemische Embolisationen



# AVERROES: Apixaban vs. ASS bei Patienten mit nvVHF, die ungeeignet für eine Behandlung mit einem VKA sind

## Ergebnisse nach Nierenfunktionsstatus

	Apixaban	ASS	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
%J. (Anzahl Ereignisse/Anzahl Patienten)				
<b>Schlaganfall/systemische Embolie*</b>				Interaktion: 0,10
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,7 % (34/1.917)	2,8 % (60/1.911)		<b>0,009</b>
eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ***	1,8 % (17/857)	5,6 % (51/840)		<b>&lt; 0,001</b>
<b>Schwere Blutung**</b>				Interaktion: 0,82
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,9 % (19/1.917)	0,8 % (18/1.911)		0,85
eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ***	2,5 % (24/857)	2,2 % (20/840)		0,58
<b>Gesamtmortalität**</b>				Interaktion: 0,39
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2,3 % (49/1.917)	3,3 % (71/1.911)		<b>0,05</b>
eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ***	6,2 % (59/857)	7,1 % (66/840)		0,42

\* Primärer Endpunkt \*\* Wichtiger sekundärer Endpunkt \*\*\*  
eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium III

# Klinische Pharmakologie oraler Antikoagulantien

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin
<b>Wirkungsmechanismus</b>	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor	Direkter Thrombin-Inhibitor	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor	Inhibitor Vitamin-K-abhängiger Faktoren
<b>Orale Bioverfügbarkeit</b>	~50 %	~6,5 %	62 %	80–100 %	> 95 %
<b>Prodrug</b>	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Nahrungsmittelwechselwirkung</b>	Nein	Nein	Nein	Ja (20-mg- und 15-mg-Dosierungen müssen mit Nahrung eingenommen werden)	Ja (Vitamin-K-reiches Lebensmittel)
<b>Renale Clearance</b>	~27 %	85 %	50 %	~33 %*	<10%
<b>T<sub>max</sub></b>	3-4 Stunden	0,5–2 Stunden	1–2 Stunden	2–4 Stunden	3–5 Tage
<b>Mittlere Halbwertszeit (t<sub>1/2</sub>)</b>	12 Stunden	12–17 Stunden <sup>†</sup>	10–14 Stunden	5–9 Std. (jung) 11–13 Std. (alt)	40 Stunden

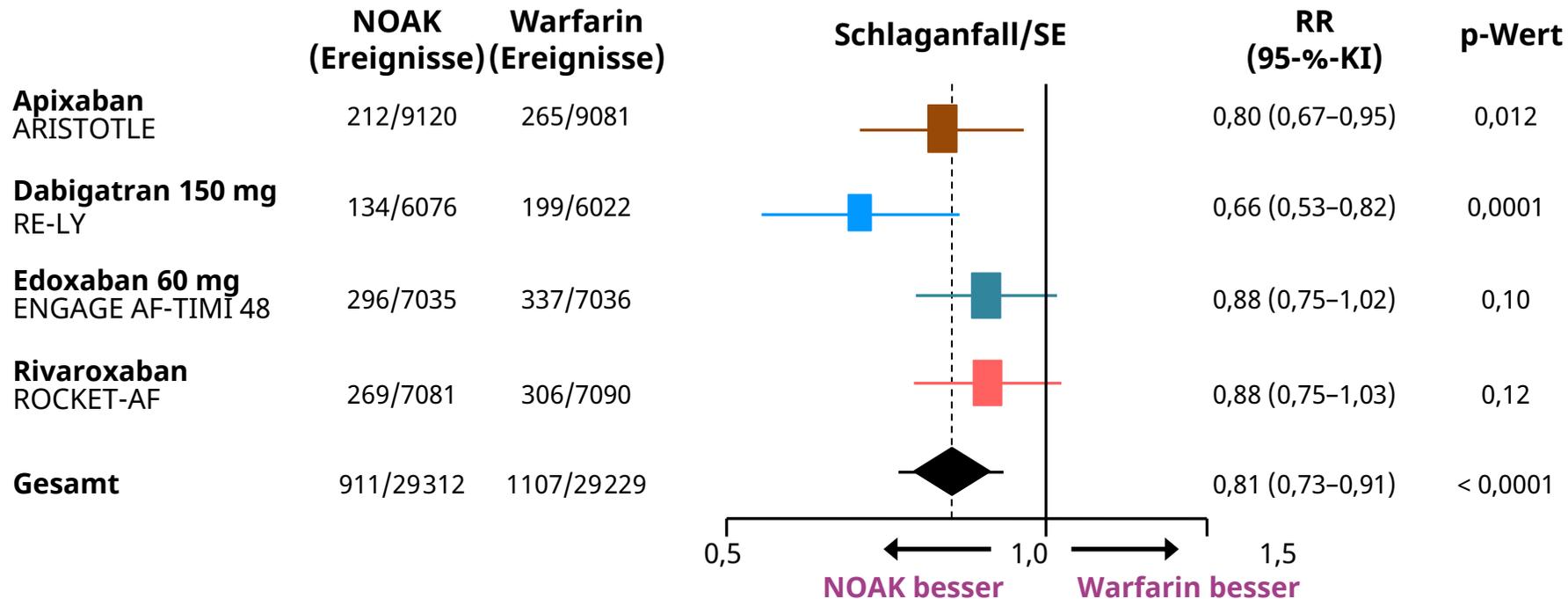
\* Direkte renale Ausscheidung als unveränderte aktive Substanz

T<sub>max</sub>: Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration

† Verlängert bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

**Direkte Vergleichsstudien gibt es nicht und es können keine direkten Vergleiche zwischen den Wirkstoffen gemacht werden.**

# Primärer Endpunkt (ITT-Population) der NVAF-Studien: NOAKs versus Warfarin



Daten stehen für n/N, sofern nicht anders angegeben.  
 Heterogenität: I<sup>2</sup>=47 %; p=0,13.

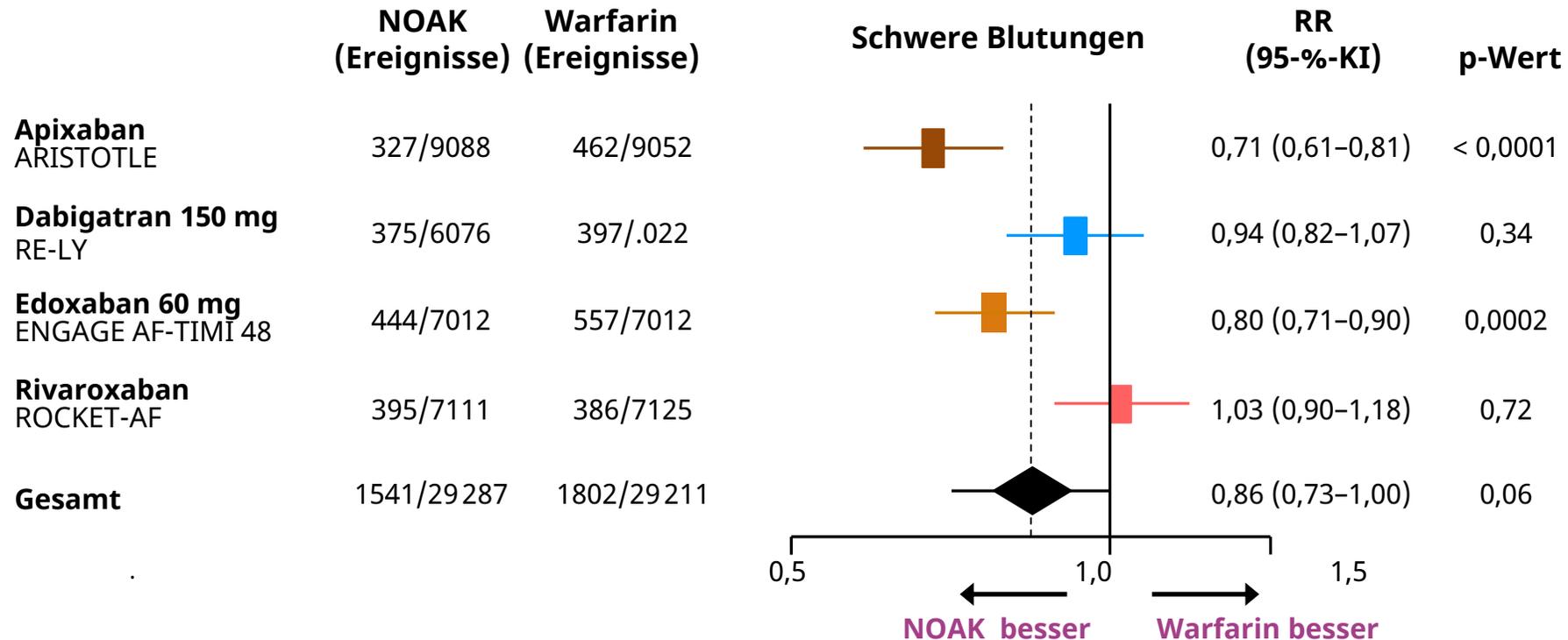
ITT: Intention-to-treat; NVAF: nichtvalvuläres Vorhofflimmern

Dabigatran 150 mg 2 x täglich. Rivaroxaban 20 mg 1 x täglich. Apixaban 5 mg 2 x täglich. Edoxaban 60 mg 1 x täglich.

Die Metaanalyse umfasste 71 683 Patienten aus der ARISTOTLE-, RE-LY-, ENGAGE-AF TIMI 48- und ROCKET-AF-Studie

- 42411 Patienten erhielten ein NOAK.
- 29272 Patienten erhielten Warfarin.

# Schwere Blutungen in den NVAF-Studien: NOAKs versus Warfarin



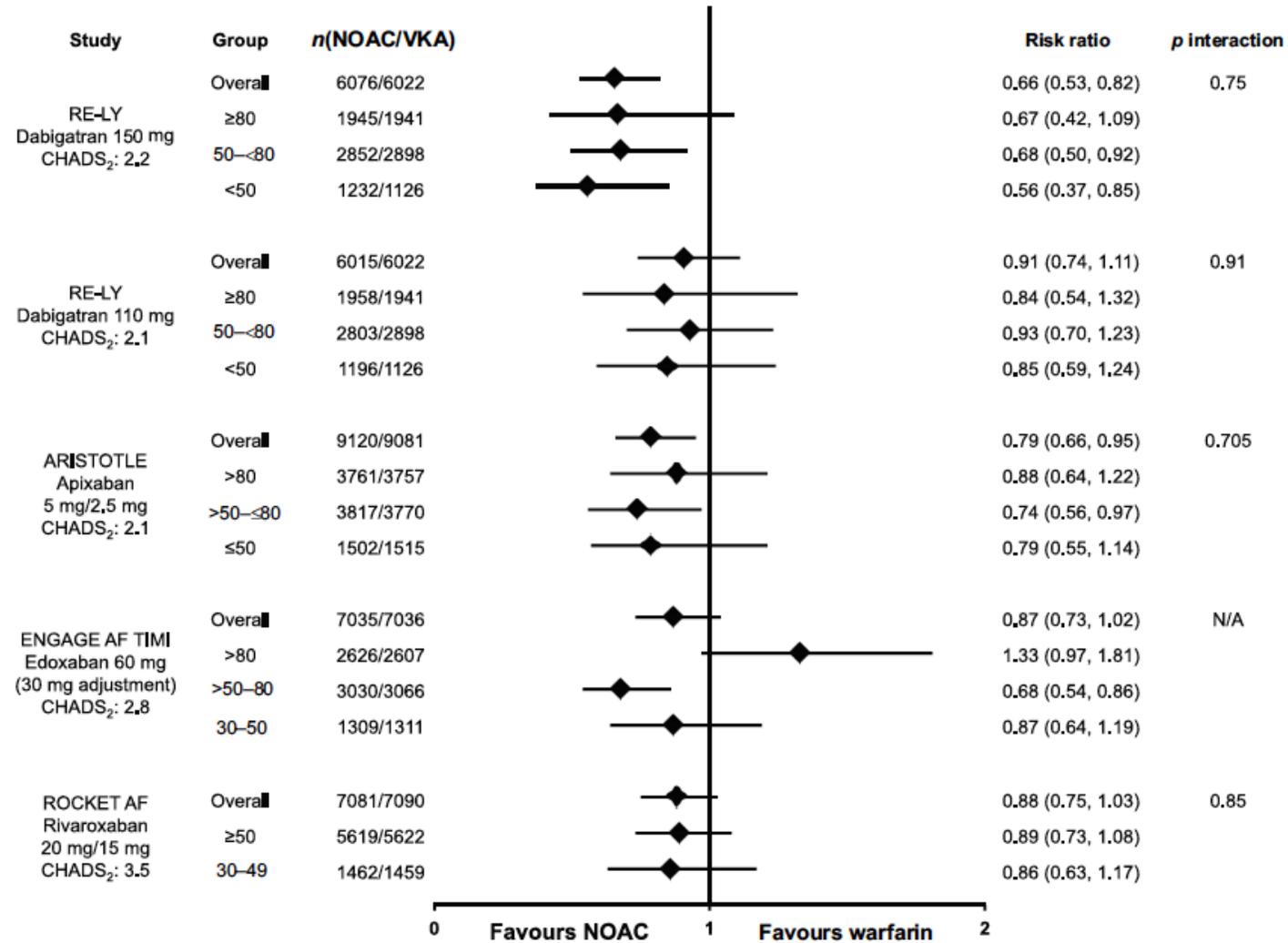
Daten stehen für n/N, sofern nicht anders angegeben.

Heterogenität:  $I^2=83\%$ ;  $p=0,001$ .

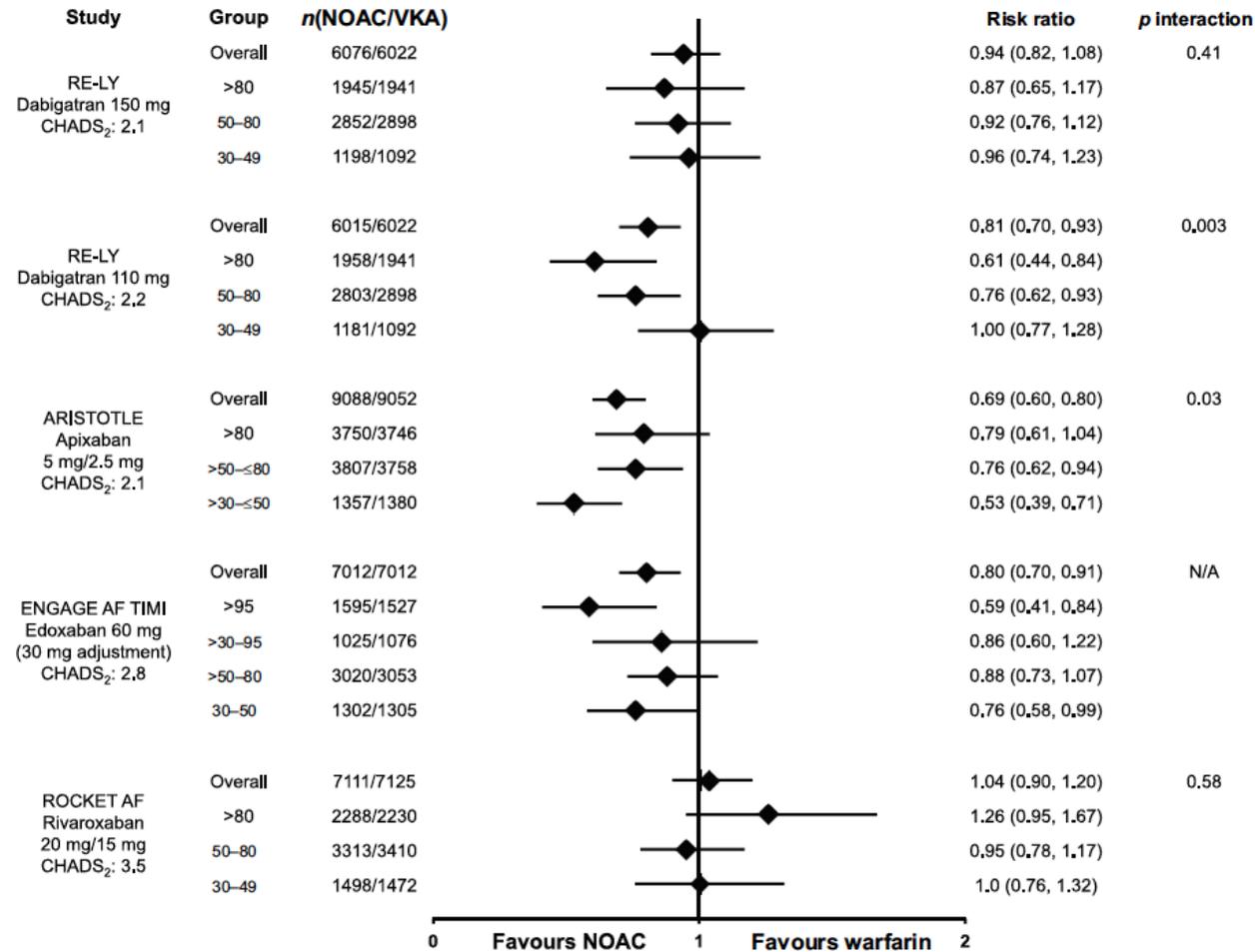
Dabigatran 150 mg zweimal täglich. Rivaroxaban 20 mg einmal täglich. Apixaban 5 mg zweimal täglich. Edoxaban 60 mg einmal täglich.

NVAF: nichtvalvuläres Vorhofflimmern

# NOAKs: Wirksamkeitsdaten in Zusammenhang mit Niereninsuffizienz bei Patienten mit NVAF vs. VKA



# NOAKs: Sicherheitsdaten in Zusammenhang mit Niereninsuffizienz bei Patienten mit NVAF vs. VKA (schwere Blutungen)



# Klinischer Fall 1

## Patientin mit ED NVAF und stabiler KHK

### Patientendaten:

- 69 J.
- weiblich
- 63 kg
- 158 cm

### Vorerkrankungen und Vormedikation

- Art. Hypertonie
- KHK (1)
  - Koro 1G-KHK 99 % RIVA-Stenose
  - 1 DES RIVA vor (16 Monaten)
- Dm IIb
- Chronische Niereninsuffizienz
  - CKD III (eGFR 40–50 ml/min)
- Hypercholesterinämie
 

- Ramipril 5 mg	1-0-0
- HCT 25 mg	1-0-0
- Amlodipin 5 mg	1-0-1
- Simvastasin 20 mg	1-0-0
- ASS 100	1-0-0

Routinevorstellung in der Praxis zur Kontrolle und für ein neues Rezept

Ruhe-EKG Vorhofflimmern (unbemerkt)  
 Frequenz 84/min  
 RR 138/86 mmHg

### Laborparameter: (pathologisch)

Hb	11,2 mg/dl
- Serumkreatinin:	1,7 mg/dl
- eGFR:	38 ml/min
HbA1c	7,1 %
Cholesterin	238 mg/dl
LDL	101 mg/dl

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-Score 5 Punkte (6,7 %/J)

Welche Dosierung der Antikoagulation?

# NOAK: Dosisanpassung bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern

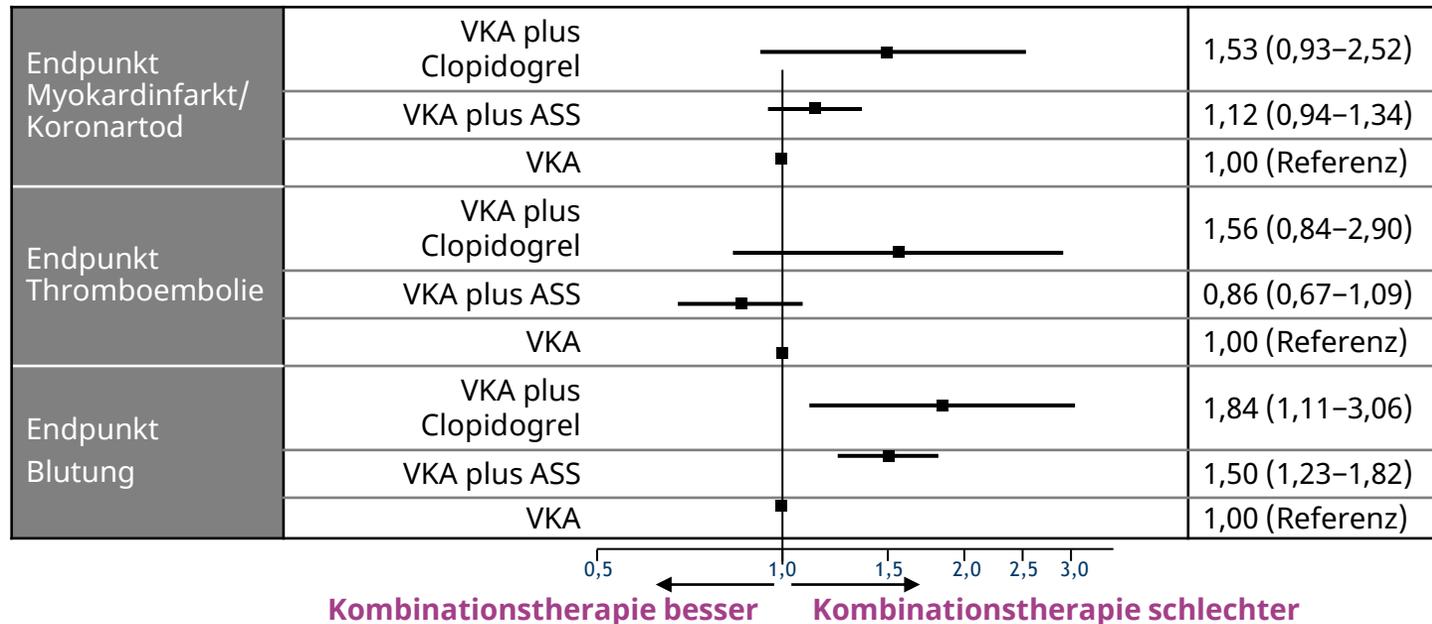
Apixaban <sup>1</sup>	Rivaroxaban <sup>2</sup>	Edoxaban <sup>3</sup>	Dabigatran <sup>4</sup>
<p>Standarddosierung: 2 x 5 mg/Tag</p> <p><b>2 x 2,5 mg/Tag Apixaban bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erfüllung von mindestens 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter ≥80 Jahre</li> <li>- Körpergewicht ≤60 kg oder</li> <li>- Serumkreatinin ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l)</li> </ul> </li> <li>schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min)</li> </ul>	<p>Standarddosierung: 1 x 20 mg/Tag</p> <p><b>1 x 15 mg/Tag Rivaroxaban bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mittelschwerer (CrCl 30–49 ml/min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min)</li> </ul>	<p>Standarddosierung: 1 x 60 mg/Tag</p> <p><b>1 x 30 mg/Tag Edoxaban bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–50 ml/min)</li> <li>Körpergewicht ≤ 60 kg</li> <li>Komedikation folgender p-gp-Inhibitoren: Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol</li> </ul>	<p>Standarddosierung: 2 x 150 mg/Tag</p> <p><b>2 x 110 mg Dabigatran täglich empfohlen bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten ≥ 80 Jahren</li> <li>Komedikation Verapamil</li> </ul> <p><b>2 x 110 mg oder 2 x 150 mg Dabigatran in Abwägung von Thromboembolie- und Blutungsrisiko bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 75–80 Jahre</li> <li>CrCl 30–49 ml/min</li> <li>Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux</li> <li>sonstigem erhöhtem Blutungsrisiko</li> </ul>
Nicht empfohlen bei CrCl < 15 ml/min	Nicht empfohlen bei CrCl < 15 ml/min	Nicht empfohlen bei CrCl < 15 ml/min	Kontraindikation bei CrCl < 30 ml/min

# Klinischer Fall 1

## Patientin mit ED NVAF und stabiler KHK

<p><b>Patientendaten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 69 J.</li> <li>• weiblich</li> <li>• 63 kg</li> <li>• 158 cm</li> </ul>	<p><b>Ruhe-EKG Vorhofflimmern (unbemerkt)</b></p> <p style="text-align: center;">Frequenz 84/min RR 138/86 mmHg</p>												
<p><b>Vorerkrankungen und Vormedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Art. Hypertonie</li> <li>• KHK (1) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Koro 1G-KHK 99 % RIVA-Stenose</li> <li>- 1 DES RIVA vor (16 Monaten)</li> </ul> </li> <li>• Dm IIb</li> <li>• Chronische Niereninsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> <li>- CKD III (eGFR 40–50 ml/min)</li> </ul> </li> <li>• Hypercholesterinämie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ramipril 5 mg                    1-0-0</li> <li>- HCT 25 mg                        1-0-0</li> <li>- Amlodipin 5 mg                1-0-1</li> <li>- Simvastasin 20 mg            1-0-0</li> <li>- ASS 100                            1-0-0</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Laborparameter: (pathologisch)</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">Hb</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">11,2 mg/dl</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">- Serumkreatinin:</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">1,7 mg/dl</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">- eGFR:</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">38 ml/min</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">HbA1c</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">7,1 %</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">Cholesterin</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">238 mg/dl</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">LDL</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">101 mg/dl</td> </tr> </table>	Hb	11,2 mg/dl	- Serumkreatinin:	1,7 mg/dl	- eGFR:	38 ml/min	HbA1c	7,1 %	Cholesterin	238 mg/dl	LDL	101 mg/dl
Hb	11,2 mg/dl												
- Serumkreatinin:	1,7 mg/dl												
- eGFR:	38 ml/min												
HbA1c	7,1 %												
Cholesterin	238 mg/dl												
LDL	101 mg/dl												
	<p><b>Dosierung:</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">Apixaban :</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">2 x 5 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">Rivaroxaban:</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">1 x 15 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">Edoxaban:</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">1 x 30 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px 2px 0;">Dabigatran</td> <td style="text-align: right; padding: 2px 0 2px 10px;">2 x 150 mg (2 x 110 mg erwägen)</td> </tr> </table>	Apixaban :	2 x 5 mg	Rivaroxaban:	1 x 15 mg	Edoxaban:	1 x 30 mg	Dabigatran	2 x 150 mg (2 x 110 mg erwägen)				
Apixaban :	2 x 5 mg												
Rivaroxaban:	1 x 15 mg												
Edoxaban:	1 x 30 mg												
Dabigatran	2 x 150 mg (2 x 110 mg erwägen)												
	<p><b>Und das ASS?</b></p>												

# Dänisches Register bei VHF-Patienten mit stabiler KHK (360 Tage nach ACS und/oder PCI) und antithrombotischer Therapie



VKA Monotherapie zeigt vs. VKA + ASS oder VKA + Clopidogrel:

- vergleichbare Raten kardiovaskulärer Ereignisse
- signifikant geringere Blutungsraten

KHK: koronare Herzkrankheit

ACS: akutes Koronarsyndrom

ASS: Acetylsalicylsäure

PCI: perkutane Koronarintervention

VKA: Vitamin-K-Antagonist

Patienteneinschluss 2002–2011; n = 8700  
mittlere Nachbeobachtungszeit 3,3 Jahre

# ESC-Leitlinien 2020: NSTEMI-ACS

## Empfehlungen für die Kombination aus Plättchenhemmern und Antikoagulanzen bei Patienten mit NSTEMI-ACS, die eine chronische orale Antikoagulationstherapie benötigen (1)

Empfehlungen plättchenhemmende Therapie (1)	Klasse	Evidenzgrad
Bei Patienten mit VHF <sup>s</sup> und CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score $\geq 1$ (Männer) bzw. $\geq 2$ (Frauen) wird nach einer kurzen Tripeltherapie-Phase (bis 1 Woche ab Akutereignis) als Standardstrategie eine duale Therapie mit einem NOAK in empfohlener Dosierung zur Schlaganfallprophylaxe und einem oralen Plättchenhemmer (vorzugsweise Clopidogrel) empfohlen.	I	A
Es wird die periprozedurale DAPT mit ASS und Clopidogrel für bis zu 1 Woche empfohlen.	I	A
Das Absetzen der Plättchenhemmer bei mit einem OAK behandelten Patienten wird nach 12 Monaten empfohlen.	I	B

VHF<sup>s</sup>: nichtvalvuläres Vorhofflimmern

DAPT: duale Plättchenhemmung

NOAK: nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans

OAK: orales Antikoagulans; ASS: Acetylsalicylsäure

# Empfohlene Nachkontrollen für Patienten mit Niereninsuffizienz und Antikoagulation mit einem NOAK

- Faustformel:
  - $\text{CrCl} : 10 = \text{Kontrollintervall in Monaten}$
- Beispiel: Klinischer Fall Patientin mit paroxysmalem nvVHF
  - $\text{CrCl: ca } 38\text{ml/min} : 10 = 3,8 \text{ Monate}$

# Klinischer Fall 1

## Patientin mit ED NVAF und stabiler KHK

Welches Vorgehen mit den NOAKs, falls die Patientin operiert werden muss ?

# Vorgehen mit den NOAKs bei Interventionen/Operationen

	Apixaban <sup>1</sup>	Rivaroxaban <sup>2</sup>	Edoxaban <sup>3</sup>	Dabigatran <sup>4</sup>
Regeln zum Absetzen vor invasiven und chirurgischen Eingriffen	<p><u>Mindestens 48 Stunden</u> vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko.</p> <p>Dies schließt Eingriffe ein, für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist.</p> <p><u>Mindestens 24 Stunden</u> vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko</p> <p>Dies schließt Eingriffe ein, für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht zu kontrollieren ist</p>	<p>Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Xarelto <u>mindestens 24 Stunden</u> vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann.</p>	<p>Wenn die Antikoagulation zur Reduktion des Blutungsrisikos bei einem chirurgischen oder sonstigen Eingriff vorübergehend abgesetzt werden muss, dann ist Lixiana so bald wie möglich und <u>vorzugsweise mindestens 24 h</u> vor dem Eingriff abzusetzen.</p>	<p>Je nach Status der Nierenfunktion (CrCl 30–50, 50–80 und &gt;80 ml/min) und dem Blutungsrisiko (Standard- oder hohes Blutungsrisiko) wird in der Fachinformation tabellarisch ein Absetzen im <u>Zeitraum 1 bis 4 Tage</u> vor der OP empfohlen (siehe hierzu die Tabelle in der Fachinformation)</p>

# EHRA-Empfehlungen zum Vorgehen bei Interventionen/Operationen

	Dabigatran		Apixaban - Edoxaban - Rivaroxaban	
<b>No perioperative bridging with LMWH / UFH</b>				
<b>Minor risk procedures:</b> - Perform procedure at NOAC trough level (i.e., 12 h / 24 h after last intake). - Resume same day or latest next day.				
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50-79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h		
CrCl 30-49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h		
CrCl 15-29 ml/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	
CrCl <15 ml/min	No official indication for use			

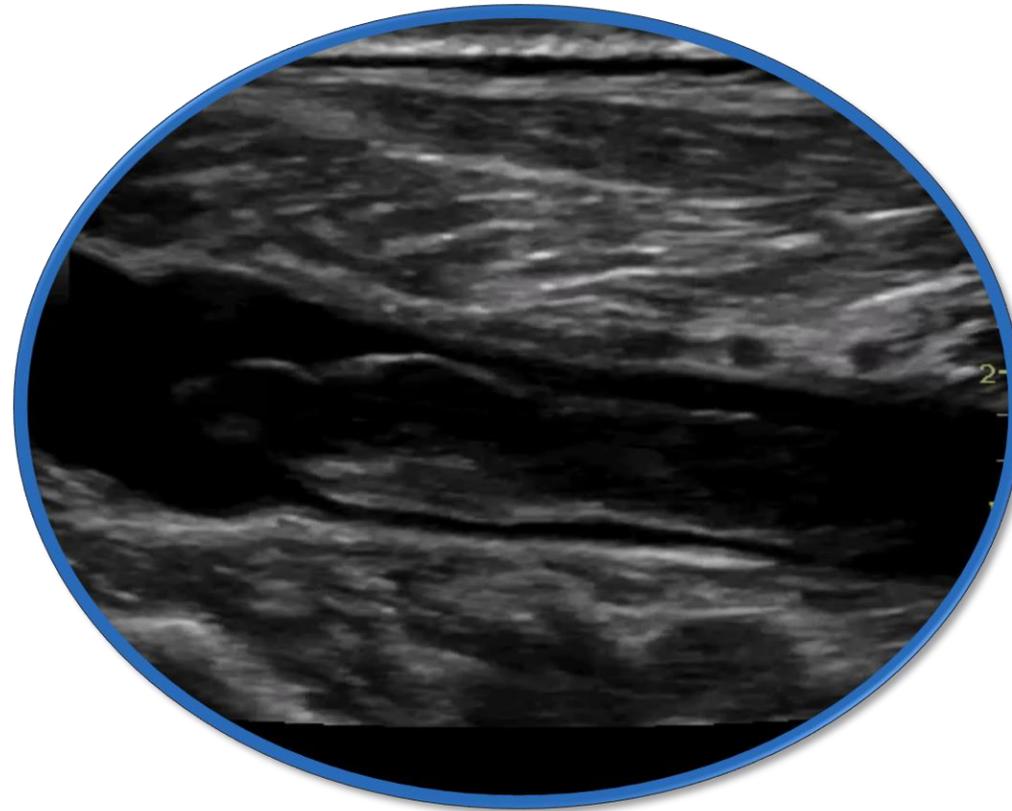
# Klinischer Fall 2

## Patient in der ZNA

<b>Patientendaten:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 J.</li><li>• männlich</li><li>• 85 kg</li><li>• 178 cm</li></ul>	Schwellung linker US
<b>Vorerkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Art. Hypertonie</li><li>• Chronische Niereninsuffizienz</li></ul>	<b>Diagnose:</b> 3-Etagen-Venenthrombose links Antikoagulation sofortiger Beginn z. B. NOAK
<b>Laborparameter: (pathologisch)</b>  Hb: 12,1 mg/dl Serumkreatinin: 1,9 mg/dl eGFR (CKD-EPI): 33 ml/ml LDH : 310 U/l	<b>Dosierung des NOAK?</b>

# Klinischer Fall 2

## Patient in der ZNA



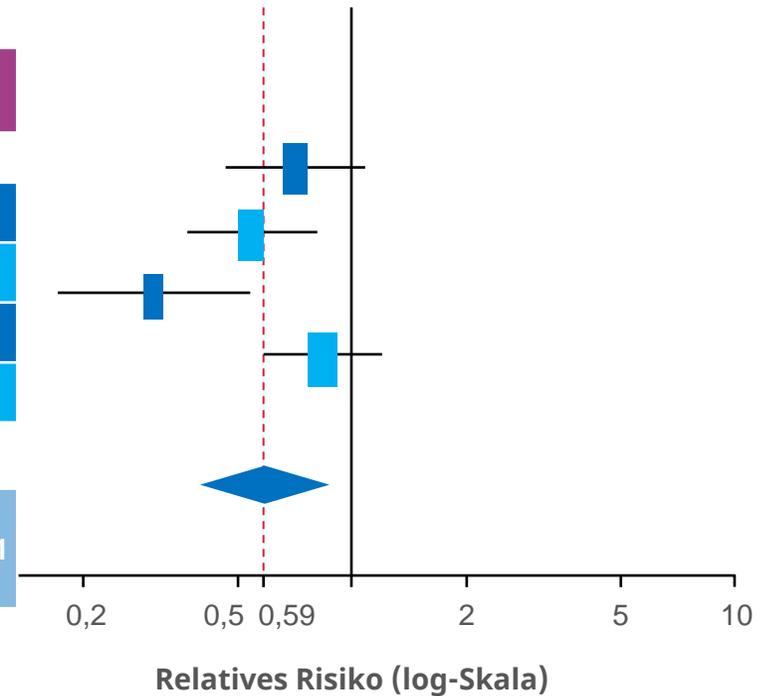
# NOAK vs. VKA – schwere Blutung

Studie	Prüfsubstanz	Schätzung (95%-KI)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
RE-COVER 2014	Dabigatran	0,7296 (0,477–1,104)	37/2553	51/2554
EINSTEIN 2013	Rivaroxaban	0,554 (0,377– 0,813)	40/4130	72/4116
AMPLIFY 2013	Apixaban	0,308 (0,173– 0,547)	15/2676	49/2689
HOKUSAI 2013	Edoxaban	0,849 (0,596–1,209)	56/4118	66/4122
<b>Gesamt (I<sup>2</sup> = 69 %, p = 0,023)</b>		<b>0,595 (0,408–0,868)</b>	<b>148/13477</b>	<b>238/13481</b>

Ev: Event

Trt: Patienten mit Prüfsubstanz

Ctrl: Patienten mit Vergleichstherapie



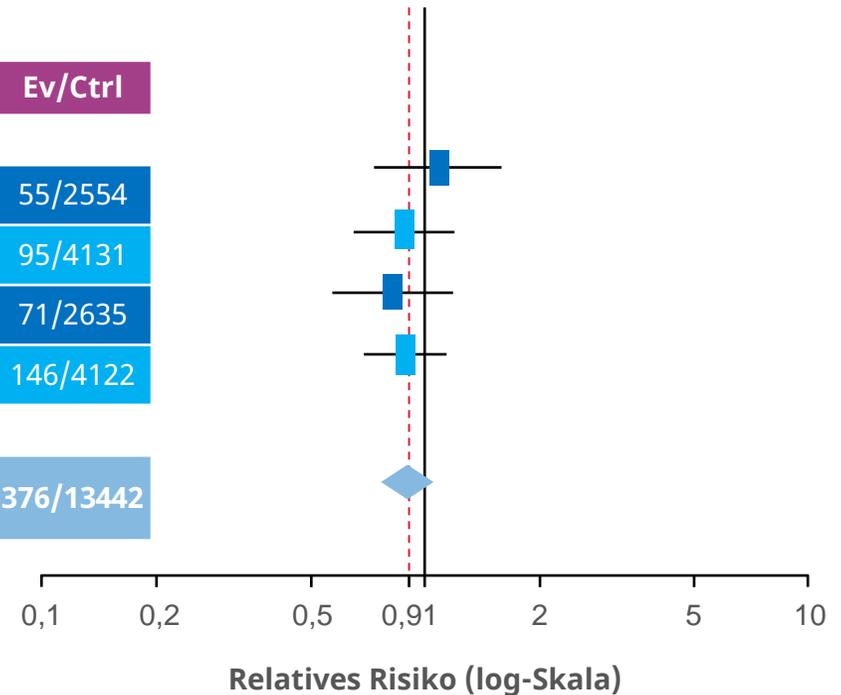
# NOAK vs. VKA – VTE-Rezidive

Studie	Prüfsubstanz	Schätzung (95%-KI)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
RE-COVER 2014	Dabigatran	1,091 (0,760–1,567)	60/2553	55/2554
EINSTEIN 2013	Rivaroxaban	0,901 (0,675–1,203)	86/4150	95/4131
AMPLIFY 2013	Apixaban	0,839 (0,597–1,180)	59/2609	71/2635
HOKUSAI 2013	Edoxaban	0,891 (0,706–1,124)	130/4118	146/4122
<b>Gesamt (I<sup>2</sup> = 0%, p = 0,749)</b>		<b>0,914 (0,789–1,058)</b>	<b>335/13430</b>	<b>376/13442</b>

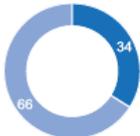
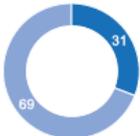
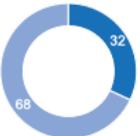
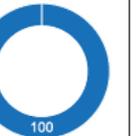
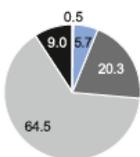
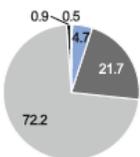
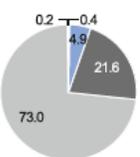
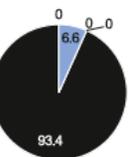
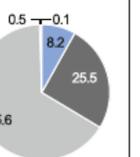
Ev: Event

Trt: Patienten mit Prüfsubstanz

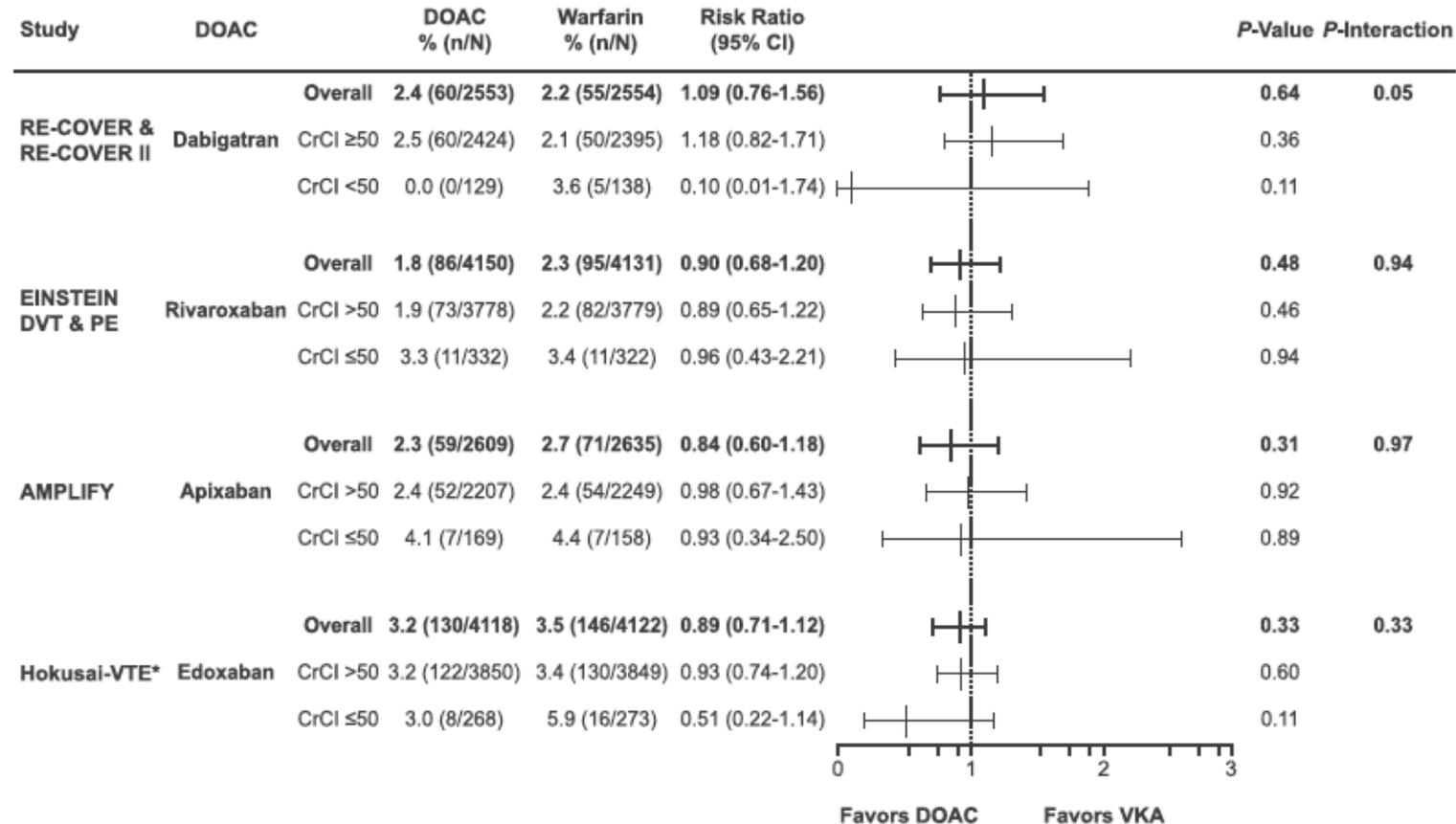
Ctrl: Patienten mit Vergleichstherapie



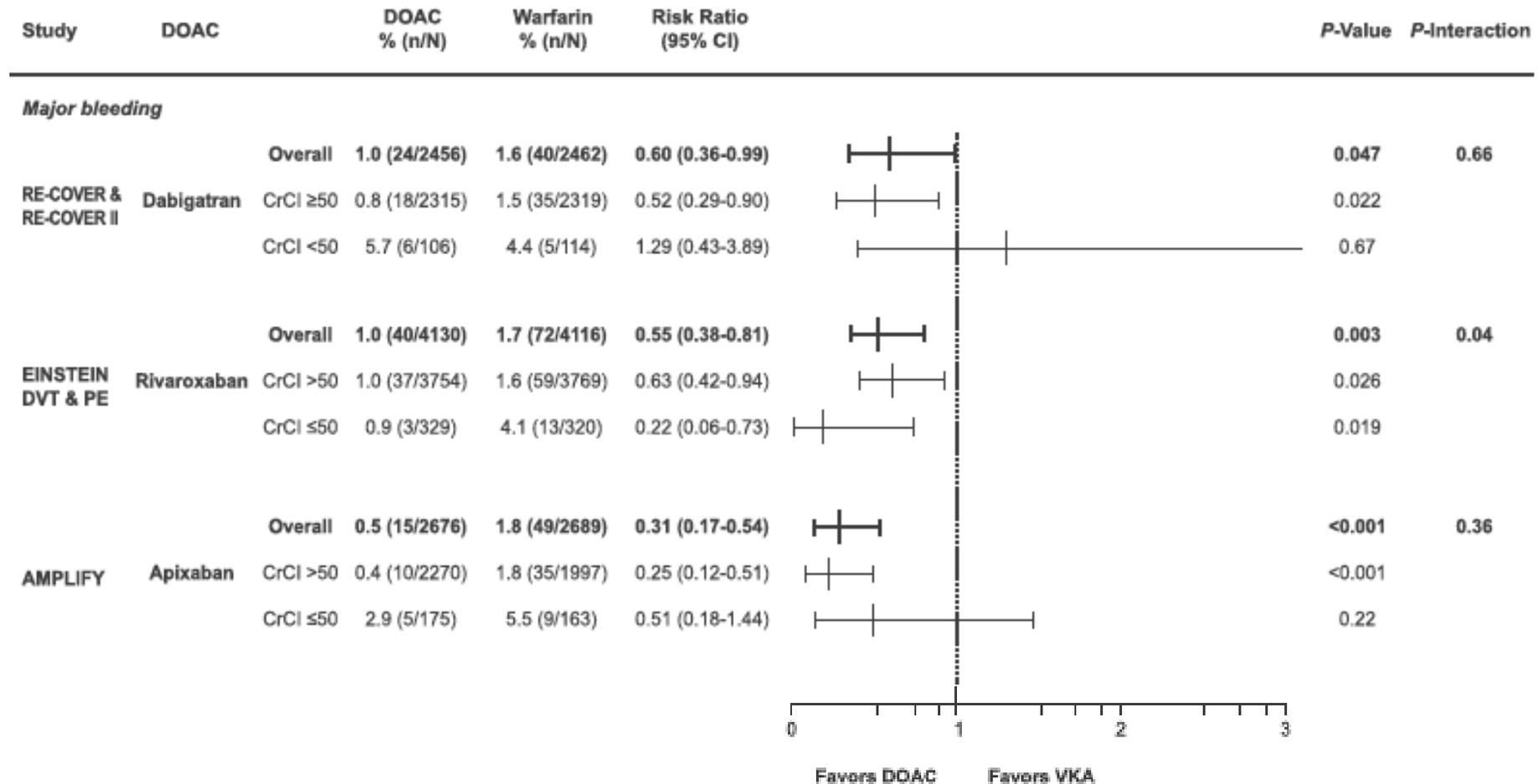
# Patienten mit Niereninsuffizienz in den Zulassungsstudien

	AMPLIFY [28] (N = 5395)	RE-COVER [29] (N = 2539)	RE-COVER II [30] (N = 2568)	Hokusai-VTE [31] (N = 8240)	EINSTEIN PE [32] (N = 4832)
<b>Initial regimen for acute-phase treatment</b>	Apixaban 10 mg twice daily for 1 week	LMWH for ≥5 days	LMWH for ≥5 days	LMWH or UFH for ≥5 days	Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks
<b>Regimen for long-term treatment</b>	Apixaban 5 mg twice daily	Dabigatran 150 mg twice daily	Dabigatran 150 mg twice daily	Edoxaban 60 mg or 30 mg* daily	Rivaroxaban 20 mg daily
<b>Design</b>	Double-blind	Double-blind, double-dummy	Double-blind, double-dummy	Double-blind, double-dummy	Open-label
<b>Type of index event (%)</b> ■ PE (with or without DVT) ■ DVT					
<b>PE (with or without DVT, %)</b>	34.0	31.0	31.8	40.0	100.0
<b>CrCl (mL/min)</b> ■ ≤30 mL/min ■ >30 to ≤50 mL/min ■ >50 to ≤80 mL/min ■ >80 mL/min ■ Missing or NR					
<b>≤30 mL/min</b>	29 (0.5)	13 (0.5)	9 (0.4)	NI	6 (0.1)
<b>&gt;30 to ≤50 mL/min</b>	309 (5.7)	120 (4.7)	125 (4.9)	541 (6.6)	398 (8.2)
<b>&gt;50 to ≤80 mL/min</b>	1093 (20.3)	551 (21.7)	555 (21.6)	NR	1230 (25.5)
<b>&gt;80 mL/min</b>	3478 (64.5)	1833 (72.2)	1875 (73.0)	NR	3172 (65.6)
<b>Missing or NR</b>	486 (9.0)	22 (0.9)	4 (0.2)	–	26 (0.5)

# Wirksamkeitsdaten VTE und Niereninsuffizienz mit VTE



# Schwere Blutungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz und VTE



# Apixaban und Rivaroxaban – Dosierung in der Behandlung der VTE

Apixaban <sup>1</sup>	Rivaroxaban <sup>2</sup>
<p><b>Standarddosierung:</b></p> <p>2 x 10 mg/Tag für 1 Woche 2 x 5 mg/Tag anschließend</p> <p><b>Bei schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15–29 ml/min):</b> Einsatz nur mit entsprechender Vorsicht</p> <p><b>Bei Patienten mit CrCl &lt;15 ml/min:</b> nicht empfohlen</p> <p><i>Im Unterschied zur Behandlung von nichtvalvulärem Vorhofflimmern ist für die Behandlung von VTE <u>keine Dosisanpassung</u> nötig!</i></p>	<p><b>Standarddosierung:</b></p> <p>2 x 15 mg/Tag für 3 Wochen 1 x 20 mg/Tag anschließend</p> <p><b>Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (CrCl 15–49 ml/min):</b> Dosisreduktion von 1 x 20 mg/Tag auf 1 x 15 mg/Tag erwägen, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko höher ist als das Risiko für rezidiv. VTE (basierend auf einer PK-Modellierung)</p> <p><b>Bei Patienten mit CrCl &lt;15 ml/min:</b> nicht empfohlen</p>

# Edoxaban und Dabigatran

## Dosierung in der Behandlung der VTE

Edoxaban <sup>1</sup>	Dabigatran <sup>2</sup>
<p>Nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage</p> <p>Standarddosierung: 1 x 60 mg/Tag</p> <p><b>1 x 30 mg/Tag bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–50 ml/min)</li> <li>• Körpergewicht ≤ 60 kg</li> <li>• Komedikation p-gp-Inhibitor:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciclosporin</li> <li>- Dronedaron</li> <li>- Erythromycin</li> <li>- Ketoconazol</li> </ul> </li> </ul>	<p>Nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage</p> <p>Standarddosierung: 2 x 150 mg/Tag</p> <p><b>2 x 110 mg/Tag empfohlen bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ≥ 80 Jahren</li> <li>• Komedikation Verapamil</li> </ul> <p><b>2 x 110 mg/Tag oder 2 x 150 mg/Tag in Abwägung von Thromboembolie- u. Blutungsrisiko bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 75–80 Jahre</li> <li>• CrCl 30–49 ml/min</li> <li>• Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux</li> <li>• sonstigem erhöhtem Blutungsrisiko</li> </ul> <p><b>Für die Behandlung der VTE basierend auf pharmakokinetischen und -dynamischen Daten</b></p>

Bei Patienten mit CrCl < 15 ml/min nicht empfohlen

Bei Patienten mit bei CrCl < 30 ml/min kontraindiziert

# Dosierungen Apixaban bei älteren Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz mit LE/TVT

	Primärtherapie	Sekundärprophylaxe Frühe Erhaltung	Langzeiterhaltung
<b>Apixaban</b>	2 x 10 mg (7 d)	2 x 5 mg (6 Monate)	2 x 2,5 mg (vs. Placebo)
GFR 38 ml/min	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung
Alter 80 Jahre	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung

# Dosierungen Rivaroxaban bei älteren Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz mit LE/TVT

	Primärtherapie	Sekundärprophylaxe Frühe Erhaltung	Langzeiterhaltung
<b>Rivaroxaban</b>			
	2 x 15 mg (21 d)	1 x 20 mg (3,6,12 Monate)	1 x 10 mg/1 x 20 mg
GFR 38 ml/ min	Keine Dosisanpassung	Eine Dosisreduktion auf 1 x 15 mg tgl. sollte in Erwägung gezogen werden, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LE (basierend auf einer PK-Modellierung).	Bei empfohlener Dosis von 1 x 10 mg ist keine Dosisanpassung erforderlich.  Bei hoch eingeschätztem Rezidivrisiko 1 x 20 mg erwägen. Für eine eventuelle Dosisanpassung auf 1 x 15 mg gilt der Passus wie zur frühen Erhaltung.
Alter 80J	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung

# Klinischer Fall 2

## Patient in der ZNA

### Patientendaten:

- 80 J.
- männlich
- 85 kg
- 178 cm

### Vorerkrankungen und Vormedikation

- Art. Hypertonie
- Chronische Niereninsuffizienz
- Hypercholesterinämie
  - Ramipril 5mg 1-0-0
  - HCT 25 mg 1-0-0
  - Amlodipin 5 mg 1-0-1
  - Simvastasin 20 mg 1-0-0

### Laborparameter: (pathologisch)

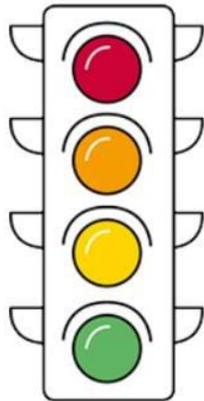
Hb:	11,1 mg/dl
Serumkreatinin:	1,7 mg/dl
eGFR (CKD -EPI):	38 ml/min
LDH :	310 U/l

### Diagnose:

- 3-Etagen-Venenthrombose links
- Antikoagulation
  - sofortiger Beginn
  - Apixaban 2 x 10 mg tgl. für 7 Tage, dann 2 x 5 mg tgl.
  - Rivaroxaban 2 x 15 mg tgl. für 21 Tage, dann 1 x 20 mg tgl. (1 x 15 mg tgl. in Erwägung ziehen)

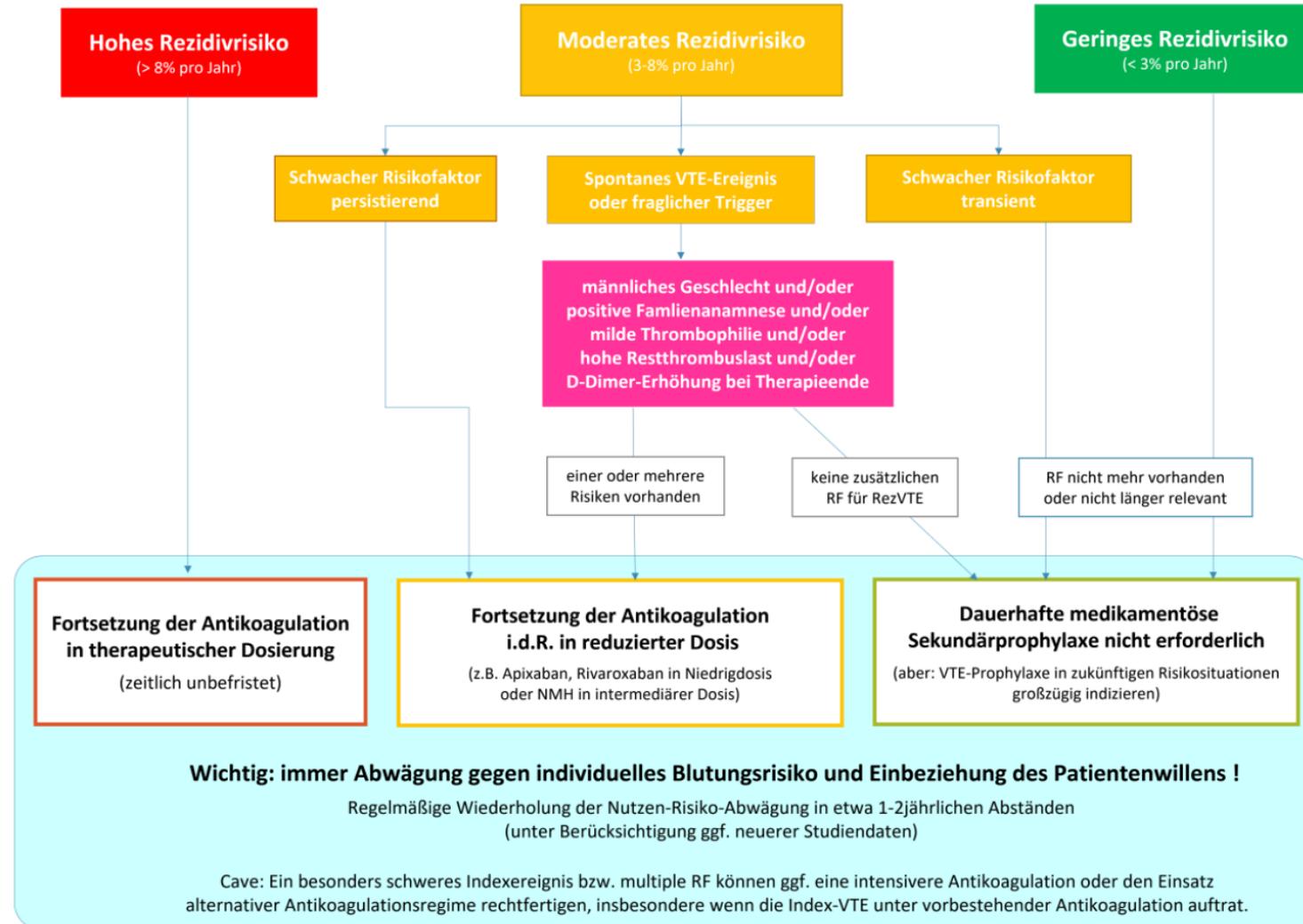
Wie lange antikoagulieren?

# Stratifizierung des Risikos für Rezidiv VTE



Risikofaktor bzw. Trigger bei Index-VTE	Rezidivrisiko nach Absetzen der Antikoagulation	Therapeutische Konsequenz
<b>Persistierende starke Risikofaktoren:</b> z.B. aktive TU-Erkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, schwere hereditäre Thrombophilie, Rezidiv-VTE (ohne starken/reversiblen RF)	<b>hoch</b> (> 8%/Jahr)	<b>unbefristete Antikoagulation in Therapiedosis</b>
<b>Persistierende, schwache Risikofaktoren:</b> z.B. milde Thrombophilie, chronisch entzündliche Darmerkrankung, aktive Autoimmunerkrankung, Paresen der unteren Extremitäten	<b>moderat</b> (3-8%/Jahr)	<b>individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach 3-6 Monaten;</b>  <b>bei Entscheidung zur Fortführung der Antikoagulation Dosisreduktion erwägen (z.B. Apixaban, Rivaroxaban in „Niedrigdosis“)</b>
<b>Spontanes VTE-Ereignis ohne Risikofaktor/Trigger</b>		
<b>Transiente, schwache Risikofaktoren:</b> z.B. kleiner operativer Eingriff, Beinverletzung ohne Fraktur, Langstreckenreise > 6-8 h, Östrogentherapie, Schwangerschaft, Wochenbett	<b>gering</b> (< 3%/Jahr)	<b>zeitlich befristete Antikoagulation</b>
<b>Transiente, starke Risikofaktoren:</b> z.B. OP mit Vollnarkose > 30 min, Trauma mit Fraktur, KH-Aufenthalt mit Immobilisierung ≥ 3 Tage		

# Therapeutische Implikationen in Abhängigkeit des VTE-Rezidivrisikos



- OAK schützen vor Schlaganfällen und SE.
- Patienten mit Niereninsuffizienz profitieren trotz erhöhtem Blutungsrisiko von der Antikoagulation.
- Die Dosierungsbesonderheiten bei Patienten mit Niereninsuffizienz müssen beachtet werden.
- Antikoagulation mit NOAKs ist bei diesen Patienten wirksam und sicher.
- Patienten mit Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für VTE und Rezidiv-VTE.
- Antikoagulation mit NOAKs ist auch bei VTE Patienten wirksam und sicher.
- Die Dosisanpassungskriterien bei Alter und Niereninsuffizienz sind in dieser Indikationsgruppe teils different zu den Empfehlungen bei Patienten mit VHF.
- Antikoagulierte Patienten mit Niereninsuffizienz müssen abhängig vom Schweregrad der Niereninsuffizienz engmaschig kontrolliert werden.



**LeitMed**  
**Campus**

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY.

Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125(19):2298–307,

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079>

Hindricks G. et al.; ESC Scientific Document Group.

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation.

*Eur Heart J* 2021;2(5):373–498, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.

*Lancet* 2014;383(9921):955–62, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

Turpie AGG et al. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment.

*Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11(9):243–56, <https://doi.org/10.1177/1753944717714921>

# Literaturverzeichnis (2)

Olesen JB et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. N Eng J Med 2012;367(7):625–35, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594>

Heine GH et al. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. Dtsch Arztebl Int 2018;115(17):287–94, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0287>

Eikelboom JW et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012;21(6):429–35, <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007>

Lamberts M et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. Circulation 2014;129(15):1577–85, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834>

Collet JP et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42(14):1289–67, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

Steffel J et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace 2021;23(10):1612–76, <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>

Hirschl M, Kundi M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons. Vasa 2014;43(5):353–64, <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000373>

Rivera-Lebron B, Bauersachs R. Direct oral anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism in patients with renal impairment. Thromb Res 2021;204,101–7, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.06.011>

S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>