

## MIT Open Access Articles

*Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK)  
bei chronischer Niereninsuffizienz: Empfehlungen der  
Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“, der Deutschen  
Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung  
und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie*

The MIT Faculty has made this article openly available. **Please share**  
how this access benefits you. Your story matters.

**Citation:** Schlieper, G. et al. "Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) bei chronischer Niereninsuffizienz: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie." *Der Nephrologe* 13, 2 (February 2018): 91–98 © 2018 Springer Medizin Verlag GmbH

**As Published:** <https://doi.org/10.1007/s11560-018-0230-x>

**Publisher:** Springer Science and Business Media LLC

**Persistent URL:** <https://hdl.handle.net/1721.1/128618>

**Version:** Author's final manuscript: final author's manuscript post peer review, without publisher's formatting or copy editing

**Terms of Use:** Article is made available in accordance with the publisher's policy and may be subject to US copyright law. Please refer to the publisher's site for terms of use.



**§§§ Der NEphrologe 2/2018, CE3, Rubrik „Positionspapier“, Redaktion: D. Fliser, Homburg/Saar, J. Hoyer, Marburg, Titel und Untertitel so belassen&&&**

## **Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAKs) bei chronischer Niereninsuffizienz**

**Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie**

## **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) within chronic kidney disease**

**Recommendation from the working group “Heart–Kidney”, of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology**

G. Schlieper<sup>1,2</sup> · A. Remppis<sup>3</sup> · V. Schwenger<sup>4</sup> · T. Keller<sup>5</sup> · R. Dechend<sup>6</sup> · S. Massberg<sup>7</sup> · S. Baldus<sup>8</sup> · T. Weinreich<sup>9</sup> · G. Hetzel<sup>10</sup> · J. Floege<sup>2</sup> · J. Hoyer<sup>11</sup> · F. Mahfoud<sup>12,13</sup> · D. Fliser<sup>14</sup>

1 Zentrum für Nieren-, Hochdruck und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, Deutschland

2 Medizinische Klinik II, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Rheumatologische und Immunologische Erkrankungen, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

3 Klinik für Kardiologie, Herz- und Gefäßzentrum, Bad Bevensen, Deutschland

4 Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Transplantationszentrum, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

5 Medizinische Klinik III: Kardiologie, Angiologie, Nephrologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

6 HELIOS Klinikum Berlin-Buch und Experimental and Clinical Research Center, Charité – Campus Buch, Berlin, Deutschland

7 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

8 Klinik III für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

9 Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen, Villingen-Schwenningen, Deutschland

10 MVZ DaVita Rhein-Ruhr, Düsseldorf, Deutschland

11 Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum der Philipps-Universität, Marburg, Deutschland

12 Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA

13 Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

14 Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

**° §§§ als Fußnote§§: Grundlage dieses Beitrages ist die Publikation:** Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (2017) Internist 5: 512-521

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. G. Schlieper

Zentrum für Nieren-, Hochdruck und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, Heidering 31  
30625 Hannover  
Deutschland

**georg.schlieper@web.de**

## **Zusammenfassung**

Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAKs) werden zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern mit entsprechendem Risikoscore sowie zur Therapie venöser thromboembolischer Ereignisse (wie tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie) und deren Prophylaxe bei rezidivierenden Ereignissen eingesetzt. Die in Studien überwiegend an nierengesunden Patienten erhobenen Daten sind jedoch nicht immer auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz übertragbar. NOAKs sind bei höhergradiger Niereninsuffizienz nicht empfohlen bzw. kontraindiziert.

## **Schlüsselwörter**

Antikoagulation, chronische Niereninsuffizienz, CKD, neue orale Antikoagulanzen, direkte orale Antikoagulanzen, DOAK, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

**Abstract**

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) can prevent stroke in patients with atrial fibrillation and corresponding risk score. In addition, NOACs are used for therapy and prophylaxis of thromboembolic events such as deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism. Clinical trials have excluded patients with advanced chronic kidney disease. Data can therefore not always be generalized to patients with chronic kidney disease. NOACs are not recommended or are contraindicated in advanced stages of chronic kidney disease.

**Keywords**

anticoagulation, chronic kidney disease, CKD, novel oral anticoagulants, direct oral anticoagulants, DOAK, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban

## **Anwendungsgebiete von NOAKs**

Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAKs oder auch neue orale oder direkte orale Antikoagulanzen genannt, DOAK) werden zunehmend als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten (wie Phenprocoumon oder Warfarin) eingesetzt. Die wesentlichen Indikationen von NOAKs stellen die Schlaganfallprophylaxe von nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem entsprechenden Risikoscore (s.u.) und die Therapie sowie Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien wie zum Beispiel einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie dar. Zudem können NOAKs zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen eingesetzt werden. Des Weiteren wurde Rivaroxaban zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern von der europäischen (EMA), jedoch nicht von der US amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) zugelassen. Bei Schwangerschaft oder künstlichen Herzklappen sind NOAKs nicht einzusetzen. So war die Anwendung von Dabigatran bei Patienten mit mechanischen Herzklappen im Vergleich zu Warfarin mit einem erhöhten Risiko für Blutungen und thromboembolische Komplikationen assoziiert [1].

Kürzlich hat die FDA ein weiteres NOAK, Betrixaban, zur Prophylaxe von Thromboembolien bei Patienten, die wegen akuter Krankheiten hospitalisiert sind, mit dem Warnhinweis zugelassen, dass die Therapie bei höhergradiger Niereninsuffizienz mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergeht. Auch bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA ist die Zulassung beantragt.

## Venöse thromboembolische Ereignisse

Nach stattgehabten venösen thromboembolischen Ereignissen, wie zum Beispiel Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose, besteht die Indikation zur Antikoagulation zur Prognoseverbesserung sowie Rezidivprophylaxe für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten [2, 3]. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD) weisen ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse auf [4-8]. Neben Heparin/Cumarin sind auch NOAKs zur Antikoagulation zugelassen. Die Dosierungsempfehlungen in der initialen und Erhaltungstherapie mit NOAKs (initial höhere Dosierung bzw. begleitende zusätzliche Antikoagulation) sind den jeweiligen Fachinformationen bzw. der Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ [[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002I\\_S2k\\_VTE\\_2016-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002I_S2k_VTE_2016-01.pdf)] zu entnehmen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Bei einer deutlich eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) sollten NOAKs allerdings nicht mehr verwendet werden (siehe unten).

## Vorhofflimmern

Vorhofflimmern kann in *valvuläres* (d.h. mit gleichzeitig bestehender mechanischer Herzklappe oder rheumatischer Klappenerkrankung wie z.B. Mitralklappenstenose) und *nicht-valvuläres* Vorhofflimmern unterteilt werden [9]. Im Vordergrund dieses Artikels steht die Antikoagulation des nicht-valvulären Vorhofflimmerns.

Das Risiko für die Prävalenz von Vorhofflimmern steigt mit zunehmend eingeschränkter Niereninsuffizienz überproportional und somit erhöht sich auch das Risiko für die mit Vorhofflimmern assoziierten Komorbiditäten. Patienten mit Vorhofflimmern und

fortgeschrittener Niereninsuffizienz wurden bisher aufgrund komplexer Risikoeinschätzung von klinischen Studien ausgeschlossen [9]. Aus Daten der DOPPS Studie ist bekannt, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Hämodialysepatienten bei uns 16% beträgt und mit zunehmendem Alter, kardiovaskulären Komorbiditäten und längerer Dialysedauer noch höher ausfällt [10]. Eine Untersuchung mit 40 Hämodialysepatienten hat die Monitorfunktion eines implantierten Kardioverter/Defibrillator (ICD) zur Registrierung von Vorhofflimmerepisoden genutzt. Vorhofflimmerepisoden wurden vor allem an Dialysetagen während der Dialysebehandlung und in den ersten 4 Stunden nach der Dialysebehandlung aufgezeichnet, d.h. in einem Zeitraum, in dem diese Patienten in der Regel mit Heparin weitgehend vollantikoaguliert sind [11].

### **Risikoeinschätzung bei Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern erhöht das Risiko für thromboembolische Ereignisse, Herzinsuffizienz, Hospitalisation und Mortalität. Die Risikoabschätzung für thromboembolische Ereignisse erfolgt mit einem Risikoscore, dem sogenannten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score (Tabelle 1) [9, 12]. Dieser Score soll bei der Identifizierung von Patienten helfen, die von einer Antikoagulationstherapie profitieren bzw. bei denen keine Antikoagulation erforderlich ist. Ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 2 (Männer) bzw. 3 (Frauen) profitieren Patienten von einer oralen Antikoagulation. Bei einem Score von 1 (Männer) bzw. 2 (Frauen) sollte die orale Antikoagulation nach Abschätzung des Blutungsrisikos und anderer patientenindividueller Faktoren erwogen werden [13].

CKD Patienten weisen gehäuft eine Thrombozytopathie sowie Koagulopathie auf [14, 15]. Als klinisches Korrelat kommt es bei Patienten mit CKD daher gehäuft sowohl zu Blutungen als auch zu thromboembolischen Ereignissen. So sind bei CKD Patienten mit Vorhofflimmern



thromboembolische Komplikationen im Vergleich zu Nierengesunden häufiger zu verzeichnen [16, 17]. Mit zunehmend eingeschränkter Nierenfunktion steigt ebenfalls der Risikoscore [17]. Es muss jedoch betont werden, dass der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score bei CKD Patienten bislang nicht validiert ist und daher die Relevanz dieses Risikoscores für CKD Patienten nicht geklärt ist.

Nach den aktuellen ESC Leitlinien soll erwogen werden, das Blutungsrisiko abzuschätzen, um modifizierbare Risikofaktoren für größere Blutungen zu identifizieren [13]. In Tabelle 2 sind modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren nach verschiedenen Blutungsscores [18-22] aufgeführt. Sogenannte reversible Risikofaktoren für Blutungen sollen korrigiert werden [13]. Das Schlaganfallrisiko ist jedoch häufig höher als das Blutungsrisiko - selbst bei verschiedenen Komorbiditäten. Daher sollte eine Antikoagulanzen-therapie den Patienten mit hohem Blutungsrisiko grundsätzlich nicht vorenthalten werden [13], da selbst solche Patienten von einer oralen Antikoagulation profitieren können [23]. Die Blutungsscores sind analog zu dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score auch nicht bei Patienten mit fortgeschrittener CKD validiert.

### **Cumarine zur Schlaganfallprophylaxe**

In der Primärprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern konnte in verschiedenen klinischen Studien ein eindeutiger Nutzen einer Antikoagulationstherapie gezeigt werden. Cumarine konnten das Risiko für thromboembolische Ereignisse um 64% verbessern [24]. Für Patienten mit CKD liegen keine prospektiven Daten zum Nutzen vor. Cumarine (wie z.B. Phenprocoumon oder Warfarin) wirken durch Hemmung des Vitamin K-Zyklus mit konsekutiver verminderter Aktivierung von Vitamin K-abhängigen Proteinen. Dazu zählen

neben den in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, Protein C und S auch andere nicht-hepatische Proteine wie zum Beispiel Matrix Gla Protein in der Gefäßwand oder Osteocalcin im Knochen. CKD Patienten weisen einen subklinischen Vitamin K-Mangel auf [25]. Cumarine führen zur Inaktivierung des gefäßständigen Kalzifikationsinhibitors Matrix Gla Protein und Cumarine sind mit kardiovaskulären Kalzifikationen vergesellschaftet [26, 27]. Kardiovaskuläre Kalzifikationen treten bei Dialysepatienten gehäuft auf und sind mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert [28].

Prospektive Studien zum Einsatz von Cumarinen liegen bei CKD Patienten mit Vorhofflimmern nicht vor. Zwei Metaanalysen haben die bisherigen Untersuchungen in Form von Beobachtungsstudien, Registerarbeiten bzw. Sekundäranalysen zum Einsatz von Cumarinen bei CKD Patienten mit Vorhofflimmern zusammengefasst [16, 29]. Durch Cumarin konnte eine 30-61%ige Risikoreduktion von thromboembolischen Ereignissen bei CKD Patienten erzielt werden mit Reduktion der Mortalität um 35% jedoch ohne signifikante Erhöhung des Blutungsrisikos. Aus zwei Studien gibt es Hinweise, dass nicht-dialysepflichtige CKD Patienten selbst bei sehr niedriger GFR ( $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) mit Vorhofflimmern von einer Antikoagulation mit Warfarin profitieren können [30, 31].

Auch bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern fehlen prospektive randomisierte Studien zur Cumarintherapie, die bislang publizierten Studien sind kontrovers. Mehrere Untersuchungen deuten auf nachteilige Effekte einer Cumarintherapie bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern hin [3, 46-48] wobei allerdings auch positive Effekte beschrieben worden sind [32, 33]. Inzwischen sind mehrere Metaanalysen publiziert worden, die eine Cumarintherapie bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern untersucht haben [29, 34-38]. In keiner dieser Metaanalysen konnte ein signifikanter Nutzen von Warfarin zur Schlaganfallprophylaxe gezeigt werden und abgesehen von einer Metaanalyse [36] fanden

jedoch alle anderen Metaanalysen ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko [29, 34, 35, 37, 38].

Für den Endpunkt Mortalität war das Ergebnis neutral.

Aufgrund der Datenlage mit fehlendem Nachweis von günstigen Effekten hinsichtlich der Schlaganfallprophylaxe einer Cumarintherapie bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern, bei gleichzeitig bestehenden erhöhten Blutungsrisiko, hat die Arbeitsgemeinschaft Herz-Niere der kardiologischen und nephrologischen Fachgesellschaften (DGK und DGfN) keine Empfehlung zur Cumarintherapie bei Hämodialysepatienten mit Vorhofflimmern zur Primärprophylaxe gegeben, sondern für einen zurückhaltenden Einsatz plädiert [39](Tabelle 3).

### **NOAKs zur Schlaganfallprophylaxe**

NOAKs sind seit 2011 zur Therapie des nicht-valvulären Vorhofflimmerns zugelassen. In den Studien sind NOAKs bei Nierengesunden und in den CKD-Stadien 1-3 zur Prophylaxe von Thromboembolien bei Vorhofflimmern mit Warfarin verglichen worden [40-42]. NOAKs hatten im Vergleich zu Warfarin einen vergleichbaren Schutz vor Thromboembolien, ein verringertes Risiko für intrazerebrale Blutungen und ein möglicherweise erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen. Die US-amerikanischen Leitlinien sehen Warfarin und NOAKs weiterhin als gleichberechtigt [43], während hingegen die europäischen Fachgesellschaften die Datenlage so werten, dass geeignete Patienten bevorzugt mit NOAKs behandelt werden sollten [13].

Alle NOAKs werden teilweise oder überwiegend (27-80%) renal eliminiert (Tabelle 4), so dass eine Dosisreduktion zur Therapie von Vorhofflimmern bei eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen wird [44]. In Sekundäranalysen konnte für NOAKs auch bei niereninsuffizienten

Patienten bis zum CKD-Stadium III günstige Effekte gezeigt werden [45-47]. In einer Metaanalyse wurden die Daten zu über 9000 CKD Patienten ( $\text{GFR} < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ohne Dialyse) mit Vorhofflimmern von NOAKs versus Warfarin zusammengefasst. Für die Endpunkte Schlaganfall oder systemische Embolie konnte ein signifikanter Vorteil von NOAKs mit 20%-iger Risikoreduktion gezeigt werden [16]. Eine weitere Metaanalyse hat ebenfalls günstige Effekte von NOAKs bei moderater und milder CKD ( $\text{GFR} < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$  bzw.  $\text{GFR} 50\text{-}80 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) sowohl für die Endpunkte Thromboembolie und Blutung beschrieben [48]. Auch eine kürzlich publizierte Cochrane Analyse beschreibt günstige Effekte von NOAKs versus Warfarin für Patienten mit Vorhofflimmern im CKD Stadium 3 [49].

NOAKs sollten bei stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht mehr verschrieben werden. Dabigatran ist bereits bei einer  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  kontraindiziert. Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sind bei einer  $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  in Europa nicht empfohlen. Aufgrund der spärlichen Datenlage bei einer  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  wird empfohlen, eine Therapie mit NOAKs kritisch zu prüfen und den Einsatz von Cumarinen bei Patienten im CKD-Stadium IV zu bevorzugen [39](Tabelle 3). Tabelle 5 enthält Dosierungsempfehlungen.

Trotz Kontraindikation oder Warnhinweisen wurden in einer US Studie mit über 30.000 Dialysepatienten mit Vorhofflimmern bis zu 6% der Patienten Dabigatran oder Rivaroxaban verschrieben. Vor allem die höheren Dosierungen gingen mit einem 2-3-fach erhöhten Blutungsrisiko im Vergleich zu Warfarin einher [50]. In einer Folgeuntersuchung wurde bereits über 11% der US-amerikanischen Dialysepatienten mit Vorhofflimmern ein NOAK verabreicht. Zum größten Teil wurde Apixaban verordnet [51], was auf eine FDA-Dosis-Empfehlung (keine formelle Zulassung) im Januar 2014 zurückzuführen ist.

Pharmakokinetische Daten bei Hämodialysepatienten sind für alle drei zugelassenen Faktor-Xa-Antagonisten publiziert, allerdings an jeweils nur maximal 12 Patienten [52-55]. Bei diesen Untersuchungen wurde die AUC (*Area Under the Curve*) bei Einmalgaben der Substanzen vor bzw. nach einer Hämodialysesitzung berechnet. Im Vergleich mit Nierengesunden zeigte sich ein Anstieg der AUC für Rivaroxaban um 56%, für Apixaban um 36% bei fehlenden Daten für Edoxaban. Für die Substanz Rivaroxaban konnte bei einer reduzierten Dosis von 10 mg/die keine relevante Kumulation innerhalb einer Woche gezeigt werden. Kürzlich wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Apixaban bei sieben Hämodialysepatienten über acht Tage publiziert [56]. Die reduzierte Dosis von 2x 2,5 mg führte dabei zu einer pharmakologischen Exposition, die einer „normalen“ Dosierung (2x 5mg) bei nierengesunden Patienten vergleichbar ist, während hingegen die höhere Dosierung (2x 5 mg) bei Dialysepatienten supratherapeutische Serumspiegel erreichte. Für Edoxaban existieren keinerlei publizierte Daten zum Kumulationsrisiko bei wiederholter Applikation im CKD-Stadium V.

Zusammengefasst kann derzeit aufgrund des nicht einzuschätzenden Kumulationsrisikos sowie der fehlenden Evidenzlage noch nicht der Einsatz von NOAKs bei Dialysepatienten empfohlen werden. Vor allem höhere Dosierungen wiesen ein 2-3-fach erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich zu Warfarin auf [50]. In zwei randomisierten Studien (RENAL-AF und AXADIA) wird Apixaban versus Vitamin K-Hemmung bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern untersucht; mit Ergebnissen ist frühestens 2019 zu rechnen. Zudem sind zukünftig US-amerikanische Registerdaten zu erwarten, die die Therapiesicherheit von NOAKs bei Dialysepatienten untersuchen. Zudem gilt es, den Nutzen von alternativen Konzepten wie ein Vorhofohrverschluss für CKD Patienten mit Vorhofflimmern zu zeigen.

### **Fazit für die Praxis**

NOAKs stellen eine Alternative zu Vitamin K Antagonisten zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern sowie Therapie und Prophylaxe von venösen thromboembolischen Ereignissen dar, sollten aber bei  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  nicht eingesetzt werden.

## Interessenkonflikt:

D. Fliser weist auf folgende Beziehung hin: Honorar von Daiichi-Sankyo. G. Schlieper, V. Schwenger, A. Remppis, T. Keller, R. Dechend, S. Massberg, S. Baldus, T. Weinreich, G. Hetzel, J. Floege und F. Mahfoud geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Interessenkonflikt Prof. Hoyer fehlt noch.

## Referenzen

1. Eikelboom, J.W., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves*. N Engl J Med, 2013. **369**(13): p. 1206-14.
2. Konstantinides, S.V., et al., *2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2014. **35**(43): p. 3033-69, 3069a-3069k.
3. Kearon, C. and E.A. Akl, *Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Blood, 2014. **123**(12): p. 1794-801.
4. Daneschvar, H.L., et al., *Deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease*. Thromb Haemost, 2008. **99**(6): p. 1035-9.
5. Christiansen, C.F., et al., *Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study*. J Thromb Haemost, 2014. **12**(9): p. 1449-54.
6. Bauer, A., V. Limperger, and U. Nowak-Gottl, *End-stage renal disease and thrombophilia*. Hamostaseologie, 2015. **35**(2).
7. Wattanakit, K., et al., *Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(1): p. 135-40.
8. Tveit, D.P., et al., *Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(5): p. 1011-7.
9. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. Eur Heart J, 2012. **33**(21): p. 2719-47.
10. Wizemann, V., et al., *Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy*. Kidney Int., 2010. **77**(12): p. 1098-1106.
11. Buiten, M.S., et al., *The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients*. Heart, 2014. **100**(9): p. 685-90.
12. Lip, G.Y., et al., *Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation*. Chest, 2010. **137**(2): p. 263-72.
13. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)*. Eur Heart J, 2016.
14. Schlieper, G., et al., *The vulnerable patient with chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(3): p. 382-90.
15. Schuett, K., et al., *Clot Structure: A Potent Mortality Risk Factor in Patients on Hemodialysis*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(5): p. 1622-1630.

16. Providencia, R., et al., *Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2014. **114**(4): p. 646-53.
17. Reinecke, H., et al., *Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease*. Kidney Int, 2015. **87**(1): p. 200-9.
18. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey*. Chest, 2010. **138**(5): p. 1093-100.
19. Gage, B.F., et al., *Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)*. Am Heart J, 2006. **151**(3): p. 713-9.
20. Fang, M.C., et al., *A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(4): p. 395-401.
21. O'Brien, E.C., et al., *The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation*. Eur Heart J, 2015. **36**(46): p. 3258-64.
22. Hijazi, Z., et al., *The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study*. Lancet, 2016. **387**(10035): p. 2302-11.
23. Olesen, J.B., et al., *Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study*. Thromb Haemost, 2011. **106**(4): p. 739-49.
24. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. Ann Intern Med, 2007. **146**(12): p. 857-67.
25. Schlieper, G., et al., *Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD*. J.Am.Soc.Nephrol., 2011. **22**(2): p. 387-395.
26. Kruger, T., et al., *Warfarin induces cardiovascular damage in mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. **33**(11): p. 2618-24.
27. Schurgers, L.J., et al., *Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease?* Blood, 2004. **104**(10): p. 3231-3232.
28. Schlieper, G., et al., *Vascular calcification in chronic kidney disease: an update*. Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(1): p. 31-9.
29. Dahal, K., et al., *Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies*. Chest, 2016. **149**(4): p. 951-9.
30. Carrero, J.J., et al., *Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation*. Jama, 2014. **311**(9): p. 919-28.
31. Hart, R.G., et al., *Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(11): p. 2599-604.
32. Olesen, J.B., et al., *Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(7): p. 625-35.
33. Bonde, A.N., et al., *Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(23): p. 2471-82.
34. Nochaiwong, S., et al., *Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis*. Open Heart, 2016. **3**(1): p. e000441.
35. Lee, M., et al., *Warfarin Use and Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis: A Meta-Analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(6): p. e2741.
36. Harel, Z., et al., *Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis*. Can J Cardiol, 2017. **33**(6): p. 737-746.



37. Van Der Meersch, H., D. De Bacquer, and A.S. De Vriese, *Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis*. Am Heart J, 2017. **184**: p. 37-46.
38. Tan, J., et al., *Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis*. BMC Nephrol, 2016. **17**(1): p. 157.
39. Schlieper, G., et al., [Anticoagulation in patients with chronic kidney disease : Recommendations from the working group "Heart-Kidney" of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology]. Internist (Berl), 2017. **58**(5): p. 512-521.
40. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
41. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.
42. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 981-92.
43. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(21): p. e1-76.
44. Hart, R.G., et al., *Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2012. **8**(10): p. 569-78.
45. Fox, K.A., et al., *Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment*. Eur Heart J, 2011. **32**(19): p. 2387-94.
46. Hohnloser, S.H., et al., *Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial*. Eur Heart J, 2012. **33**(22): p. 2821-30.
47. Hijazi, Z., et al., *Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis*. Circulation, 2014. **129**(9): p. 961-70.
48. Del-Carpio Munoz, F., et al., *Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation*. Am J Cardiol, 2016. **117**(1): p. 69-75.
49. Kimachi, M., et al., *Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **11**: p. Cd011373.
50. Chan, K.E., et al., *Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis*. Circulation, 2015. **131**(11): p. 972-9.
51. Chan, K.E., et al., *Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(24): p. 2888-99.
52. De Vriese, A.S., et al., *Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 2015. **66**(1): p. 91-8.
53. Dias, C., et al., *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis*. Am J Nephrol, 2016. **43**(4): p. 229-36.
54. Parasrampur, D.A., et al., *Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis*. Thromb Haemost, 2015. **113**(4): p. 719-27.
55. Wang, X., et al., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis*. J Clin Pharmacol, 2016. **56**(5): p. 628-36.
56. Mavranakas, T.A., et al., *Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(7): p. 2241-2248.



**Tabelle 1.**

Kriterien des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score zur Risikoabschätzung für Schlaganfall bei Vorhofflimmern nach [12].

Abkürzung (englisch)	Kriterien	Punkte
C	Herzinsuffizienz ( <i>congestive heart failure</i> )	1
H	Hypertension	1
A <sub>2</sub>	Alter ≥75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Schlaganfall / TIA / Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Erkrankungen (z.B. pAVK oder Herzinfarkt)	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht ( <i>sex category</i> )	1

**Tabelle 2.** Modifizierbare und nicht modifizierbare Faktoren für das Blutungsrisiko bei antikoagulierten Patienten nach [13].

<b>Modifizierbare Faktoren für das Blutungsrisiko</b>
Hypertension (insbesondere systolischer RR > 160 mmHg)
Labiler INR oder weniger als 60% im therapeutischen Bereich bei Cumarintherapie
Medikation mit Prädisposition für Blutungen wie z.B. Plättchenaggregationshemmer oder nicht-steroidale Antirheumatika
Alkoholabusus (≥8 Gläser/Woche)
<b>Potentiell modifizierbare Faktoren für das Blutungsrisiko</b>
Anämie
Eingeschränkte Nierenfunktion
Eingeschränkte Leberfunktion
Reduzierte Plättchenzahl oder –funktion
<b>Nicht-modifizierbare Faktoren für das Blutungsrisiko</b>
Alter (>65 / ≥75 Jahre)
Größeres Blutungsereignis
Vorheriger Schlaganfall
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz oder Nierentransplantation
Leberzirrhose
Maligne Erkrankung
Genetische Faktoren
<b>Biomarker-basierte Faktoren für das Blutungsrisiko</b>
Hoch-sensitives Troponin
Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15
Kreatininclearance

Oben aufgeführte Faktoren sind folgenden Blutungsscores entnommen: HAS-BLED[18], HEMORR<sub>2</sub>HAGES[19], ATRIA[20], ORBIT[21], ABC Blutungsscore[22].

**Tabelle 3.**

Empfehlungen zur Antikoagulation von CKD Patienten mit Vorhofflimmern nach [39].

Patienten	Cumarin	NOAK
<b>CKD III</b>	Benefit	Benefit  Möglicherweise günstiger als Cumarin  <i>Dosisanpassung &amp; regelmäßige GFR-Kontrollen</i>
<b>CKD IV</b>	Wahrscheinlich günstig	Zurückhaltender Einsatz <i>(keine publizierten Daten zu Sicherheit und Effektivität)</i>
<b>HD</b>	Zurückhaltender Einsatz bei ungünstigen Effekten  Möglicherweise sinnvoll zur Sekundärprävention	off-label <i>(nicht empfohlen bei fehlenden Daten und Kumulationsgefahr)</i>
<b>PD</b>	Möglicherweise sinnvoll	off-label <i>(nicht empfohlen bei fehlenden Daten und Kumulationsgefahr)</i>
<b>NTX</b>	Günstige Effekte bislang nicht gezeigt	Fehlende Daten  <i>Dosisanpassung regelmäßige GFR-Kontrollen CAVE bei GFR&lt;30 ml/min</i>

NOAK = Nicht Vitamin K-anhängige Antikoagulanzen

CDK III (chronische Niereninsuffizienz im Stadium III mit glomerulärer Filtrationsrate GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

CKD IV (chronische Niereninsuffizienz im Stadium IV mit GFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

HD (Hämodialyse)

PD (Peritonealdialyse)

NTX (Nierentransplantation)

**Tabelle 4.**

Wesentliche Charakteristika von Warfarin und NOAKs nach [51]

	Warfarin	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
<b>Renale Clearance (%)</b>	<1%	80%	27%	36%	50%
<b>Entfernung nach 4h Dialyse (%)</b>	<1%	50-60%	7%	<1%	9%
<b>Verteilungsvolumen (l)</b>	8	50-10	21	50	107
<b>Antagonisierung</b>	Vitamin K FFP PPSB	Idarucizumab	PPSB	PPSB	PPSB

NOAK = Nicht Vitamin K-abhängige Antikoagulanzen

FFP = Fresh Frozen Plasma

PPSB = Prothrombinkomplex

**Tabelle 5:**

Dosierungsempfehlung für Antikoagulanzen bei CKD Patienten mit Vorhofflimmern<sup>+</sup>  
abhängig von der GFR

CKD	GFR	Warfarin	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
3	50-59	Ziel INR 2-3	2x 110 mg <sup>#</sup> 2x 150 mg	2x 5 mg	20 mg	60 mg
	30-49	Ziel INR 2-3	2x 110 mg <sup>#</sup> 2x 150 mg	2x 5 mg	15 mg	30 mg
4	15-29	Ziel INR 2-3	laut Fachinfo kontraindiziert	2x 2,5 mg <sup>*</sup>	15 mg <sup>*</sup>	30 mg <sup>*</sup>
5	<15	Ziel INR 2-3	laut Fachinfo kontraindiziert	laut Fachinfo nicht empfohlen	laut Fachinfo nicht empfohlen	laut Fachinfo nicht empfohlen

CKD = Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)

GFR = glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

<sup>+</sup>Die Dosierungsempfehlungen von NOAKs zu Beginn der Therapie von venösen Thromboembolien sind abweichend zu den hier aufgeführten Dosierungsempfehlungen bei Vorhofflimmern und den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

<sup>\*</sup>bei einer GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ist eine Gabe von oralen Antikoagulanzen aufgrund fehlender Datenlage nicht empfohlen

<sup>#</sup>niedrigere Dosis bei Patienten mit Blutungsrisiko und >80 Jahre empfohlen (siehe Fachinformation)

