

Persönliche PDF-Datei für Brandenburg V, Heine G.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Antikoagulation bei abnormer Nierenfunktion oder Dialyse

Nephrologie aktuell

2024

132–138

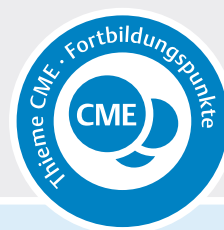
10.1055/a-2215-3704

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership
© 2024. Thieme. All rights reserved.
Die Zeitschrift *Nephrologie aktuell* ist Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 2751-9120

Antikoagulation bei abnormer Nierenfunktion oder Dialyse

Schlaganfall- und Embolieprohylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern



Vincent Brandenburg¹, Gunnar Henrik Heine²

¹ Klinik für Kardiologie und Nephrologie, Rhein-Maas Klinikum GmbH, Würselen

² Medizinische Klinik II, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main

Bibliografie

Nephrologie aktuell 2024; 28: 132–138

DOI 10.1055/a-2215-3704

ISSN 2751-9120

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und erhöhtem Risiko für Schlaganfall und systemische Embolie (SSE) sind mit CKD G1–3 (CKD: „chronic kidney disease“) klare Kandidaten für eine Therapie mit neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK). Patienten mit VHF und erhöhtem SSE-Risiko sind mit CKD 4 wahrscheinlich gute Kandidaten für eine NOAK-Therapie; Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind hier formal kontraindiziert. Keine Art der oralen Antikoagulation (OAK) ist bei Dialysepatienten in Europa explizit zugelassen. Es ist unklar, ob Dialysepatienten von irgendeiner OAK hinsichtlich ischämischem Schlaganfallrisiko und Mortalität bei akzeptablem Blutungsrisiko profitieren. Die Therapie mit einem NOAK ist auch bei Dialyse möglich. Eine Aufklärung über den Off-Label-Gebrauch sollte erfolgen. Die Studie VALKYRIE deutet an, dass eine Rivaroxaban-Therapie (10 mg/d) bei Dialysepatienten eine höhere Effektivität und Sicherheit hat als eine VKA-Therapie. Die Implantation eines LAA-Okkluders kann eine recht sichere und effektive Alternative zur OAK bei Dialysepatienten sein. Hierzu sollte eine Entscheidung durch ein Behandlungsteam gesucht werden.

Die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) haben sich als Standardtherapie für die meisten Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und erhöhtem Risiko für Schlaganfall und systemische Embolie (SSE) etabliert [1]. Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfehlen NOAK zur SSE-Prophylaxe bei VHF (Empfehlungsgrad IA) [1]. Nicht immer jedoch sind NOAK Mittel der Wahl: NOAK sind nach Studienlage einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) nicht überlegen bzw. unterlegen bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom [2, 3], höhergradiger rheumatischer Mitralklappenstenose [4] und bei mechanischem Herzklappenersatz [5]. Die höhergradige chronische Nierenerkrankung (CKD: „chronic kidney disease“), insbesondere mit Dialysebehandlung, ist eine besondere klinische Konstellation mit eigener Pharmakokinetik und -dynamik. Wie sollte die SSE-Prophylaxe bei VHF dort aussehen? Die Gruppe der Patienten mit höhergradiger CKD, also CKD im Stadium G4 (eGFR: 15–29 ml/min/1,73 m²), CKD im Stadium G5 (eGFR: <15 ml/min/1,73 m²) ohne Dialysetherapie (Gruppe: G5nD) und besonders Patienten im chronischen Dialyseprogramm (Gruppe: CKD-G5D) sind in den großen, randomisierten Zulassungsstudien zu NOAKs bei VHF entweder unterrepräsentiert (CKD G4) oder ausgeschlossen gewesen (CKD G5nD und CKD G5D). Dabei ist die Gruppe der CKD-Patienten mit VHF eine besonders vulnerable. Denn mit

sinkender Nierenfunktion nehmen die Inzidenz und Prävalenz von VHF zu und gleichzeitig steigt die Komplikationsrate unter oralen Antikoagulation (OAK) an, etwa durch häufigeres Auftreten von SSE bei VHF oder mehr Blutungen [6].

Dosierungsempfehlungen der NOAK in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Für die Zulassung von OAK bei CKD-Patienten mit VHF gibt es Vorgaben in den jeweiligen Zulassungen (► Tab. 1). Außer der Nierenfunktion können weitere Umstände eine Empfehlung zur Dosisanpassung bedingen, wie z. B. das Alter, das Körpergewicht oder eine bestimmte Komedikation.

Für alle 4 NOAK (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran) wird jeweils eine Empfehlungsgrenze anhand der Kreatinin-Clearance unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel vorgeschlagen. Diese Berechnungsformel wurde in den Zulassungsstudien der NOAK zum Studieneinschluss und zur Dosisanpassung verwendet. In der Praxis erfolgt die Abschätzung der Nierenfunktion allerdings meist durch die Angabe der eGFR [7]. Empfohlen ist in Europa hierzu die Anwendung der CKD-EPI-Formel [7]. Zwischen den verschiedenen Formeln zur Berechnung der Nierenfunktion gibt es teils deutliche Abweichungen

[8], woraus sich unterschiedliche Dosisempfehlungen für NOAK ergeben können. So wurde gezeigt, dass die Anwendung der Cockcroft-Gault-Formel bei Rivaroxaban häufiger die Empfehlung zur Anpassung der Dosis auf 15 mg pro Tag ergibt als bei der Verwendung der CKD-EPI-Formel [9]: Bei 24 von 62 Patienten wurde durch die CKD-EPI-Formel die Anwendung von 20 mg pro Tag anstelle 15 mg (Cockcroft-Gault) indiziert. Bei nur 7 von 388 Patienten trat der umgekehrte Fall auf [9]. Somit besteht ein Dilemma, dass in der Praxis für die Dosisauswahl und -anpassung der NOAK-Therapie eine ansonsten ungebräuchlichere Formel zur Bestimmung der Nierenfunktion (zusätzlich) verwendet werden sollte. Nach einer unsystematischen Erhebung der Autoren scheint die Anwendung einer eGFR-Formel zur Dosisanpassung der NOAK in Deutschland durchaus üblich, was aber nicht den Vorgaben der Zulassungen entspricht.

Behandlung von VHF-Patienten mit CKD G1–G3 und erhöhtem SSE-Risiko

Hier sind die allgemeinen kardiologischen Leitlinien etwa der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gültig: NOAK stellen nach Ausschluss von Kontraindikationen mit einer Klasse-IA-Empfehlung die Mittel der Wahl dar [1].

Behandlung von VHF-Patienten mit CKD G4 und erhöhtem SSE-Risiko

Hier ist die Evidenzlage für die Auswahl einer bestimmten OAK nicht solide. 2 Argumente lassen gleichwohl auch hier als die Mittel der Wahl erscheinen. Zunächst die Zulassung: Während NOAK teilweise bis zu einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min/1,73 m² und entsprechender Dosisanpassung zugelassen sind, ist Phenprocoumon (Marcumar, Falithrom) bei „manifesten Niereninsuffizienz“ gemäß der jeweiligen Fachinformation kontraindiziert (► Tab. 1).

Neben diesem juristischen gibt es auch pharmakodynamische Gründe, bei CKD-G4 die Anwendung von NOAK zu favorisieren: Keine publizierte Arbeit weist auf einen Vorteil der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) hinsichtlich Effektivität oder Sicherheit im Bereich CKD-G4 gegenüber einem NOAK hin. So haben Hohnloser et al. in einer Nachanalyse der Studie ARISTOTLE gezeigt, dass gerade Patienten an der unteren Grenze der eingeschlossenen Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: 30 ml/min/1,73 m²) in puncto Effektivität und besonders hinsichtlich Sicherheit (Vermeiden von schweren Blutungen) von Apixaban bei VHF gegenüber VKA profitieren [10]. Auch eine rezente Metaanalyse konnte kein bedenkliches Sicherheitssignal hinsichtlich einer Unterlegenheit der NOAK gegenüber VKA bei CKD finden (19 Studien mit 124 628 Patienten) [11]. Im Gegenteil, mittels NOAK behandelte Patienten zeigten unabhängig von der Nierenfunktion ein signifikant erniedrigtes Risiko für Thromboembolien (gepoolte HR: 0,78; 95%-KI: 0,73–0,85) und ebenso ein niedrigeres Ri-

► **Tab. 1** Empfehlungen zum Einsatz von oralen Antikoagulanzen (OAK) in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance bei Vorhofflimmern (nach Daten aus [1]).

OAK	Empfehlung
Rivaroxaban	bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von 15–49 ml/min: 15 mg, 1 × tägl. 1 Tab. (Kreatinin-Clearance: < 15 ml/min: keine Zulassung)
Apixaban	Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) sollten Patienten die niedrigere Dosis von 2 × tägl. 2,5 mg Apixaban erhalten (Kreatinin-Clearance: < 15 ml/min: keine Zulassung).
Edoxaban	mäßige oder schwere Einschränkung (Kreatinin-Clearance: 15–50 ml/min): 30 mg 1 × tägl. (Kreatinin-Clearance: < 15 ml/min: keine Zulassung)
Dabigatran	Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: < 30 ml/min) sind von der Behandlung auszuschließen.
Phenprocoumon	bei manifester Niereninsuffizienz kontraindiziert*

* Anmerkung der Autoren: Ohne Festlegung einer Grenze; eine manifest abnorme Nierenfunktion ist bei einer eGFR von < 60 ml/min/1,73 m² erreicht.

siko für schwere Blutungen (gepoolte HR: 0,76; 95 %-KI: 0,64–0,89) gegenüber mit VKA behandelte Patienten.

Eine aktuelle Analyse aus den Daten der Studie COMBINE AF bestätigt die steigende Überlegenheit der NOAK verglichen mit VKA bei abnehmender Nierenfunktion bis ins Stadium CKD-G4. Sie untersuchte bei fast 72 000 Patienten, wie sich die Nierenfunktion auf die Effektivität und Sicherheit einer OAK bis zu einer Kreatinin-Clearance von 25 ml/min auswirkt [12].

Patienten in speziellen Situationen der chronischen Nierenerkrankung

Bei Nierentransplantatierten und VHF sollten die gleichen Therapiestandards zur SSE-Prophylaxe Anwendung finden wie Patienten mit entsprechender CKD ohne Transplantation [1]. Mögliche Interaktionen mit dem Metabolismus der Immunsuppressiva und entsprechende Indikationen zur Spiegelbestimmung sollten beachtet werden [13, 14]. Deutlich limitiert ist die Datenlage zu Patienten mit einem nephrotischem Syndrom und VHF. Hier ist die Neigung zu Thromboembolien durch den renalen Proteinverlust im Allgemeinen auch ohne VHF bereits hoch. Da es pharmakodynamische Daten und kleinere Fallserien über die Sicherheit einer NOAK-Therapie beim nephrotischen Syndrom ohne VHF gibt [15–17], scheint auch die Anwendung von NOAK bei solchen Patienten mit VHF möglich.

Patienten mit CKD-G5nD und VHF

Es gibt hier keine Form der OAK mit einer Zulassung (► Tab. 1). Diese Patienten werden teilweise wegen Ge-

brechlichkeitssyndrom oder wegen hoher Komorbidität mit begrenzter Lebenserwartung nicht in ein chronisches Dialyseprogramm aufgenommen. In einem solchen Fall scheint das kumulative Lebenszeitrisko für eine SSE unter VHF gegenüber der stark begrenzten Lebenserwartung zurückzutreten. Anders als Hämodialysepatienten (also vergleichbar mit Peritonealdialysepatienten) erfahren CKD-G5nD-Patienten keine intermittierende Antikoagulation. Wir empfehlen, hier über die Indikation zur OAK (dann zumeist mit NOAK) nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung zu entscheiden.

Besteht eine nephroprotektive Wirkung unter NOAK-Therapie?

Aus unkontrollierten und nichtrandomisierten Registerdaten lässt sich ein Signal ablesen, dass NOAK das Voranschreiten der CKD im Sinne einer Progressionshemmung gegenüber VKA verlangsamen können [18, 19]. Auch rezente schwedische Registerdaten deuten erneut auf ein nephroprotektives Potenzial der NOAK-Therapie gegenüber VKA an [20]. So war das Risiko für die Progression der CKD (definiert als 30 %-iger Abfall der eGFR) (HR 0,87; 95 %-KI: 0,78–0,98) und für das Auftreten eines akuten Nierenversagens (HR: 0,88; 95 %-KI: 0,80–0,97) geringer, sofern VHF Patienten mit NOAK und nicht mit VKA behandelt wurden [20]. Unterstützt werden diese Daten aus der Studie RE-LY [21]. Darin fällt der (physiologische) Verlust der Nierenfunktion über die Zeit (eGFR-Abfall) unter Rivaroxaban geringer als unter VKA aus [21]. Es bleibt spekulativ, ob hier eine anti-entzündliche Wirkung der NOAK oder eine pro-kalzifikatorische Wirkung der VKA die führende kausale Ursache spielen [19]. Einer Therapie mit VKA-Antagonisten wird eine pro-kalzifikatorische Wirkung zugesprochen, da Vitamin K für die biologische Aktivität eines in der Gefäßwand aktiven, anti-kalzifikatorischen Proteins, dem Matrix-Gla-Protein (MGP), relevant ist [22]. Bei Dialysepatienten wird eine VKA-Therapie mit der (insgesamt seltenen) Entstehung einer Kalziphylaxie in Verbindung gebracht [23].

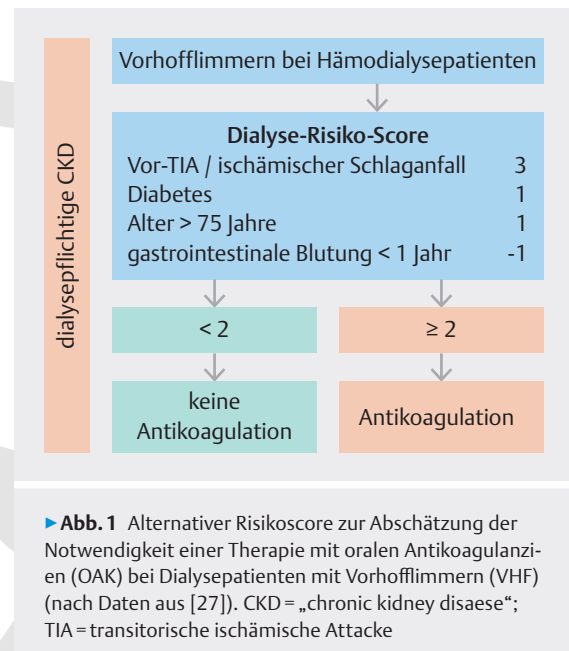
Patienten mit VHF und chronischer Dialysetherapie

Allgemeine Überlegungen

Die Frage nach Effektivität und Sicherheit von OAK bei Dialysepatienten mit VHF zur Reduktion eines erhöhten SSE-Risiko ist nicht mit sicherer Evidenzlage zu beantworten. Im Raum stehen 3 zentrale Fragen:

1. Profitieren Dialysepatienten mit VHF und erhöhtem SSE-Risiko von OAK (Nettonutzen durch relevante Verminderung von SSE bei akzeptabler Sicherheit)?
2. Wie sollte die medikamentöse Therapie erfolgen?
3. Ist der interventionelle Verschluss des linken Vorhofs eine Alternative?

Hämodialysepatienten erhalten in der Regel 3-mal wöchentlich eine intermittierende zusätzliche Heparinisierung wäh-



rend der Dialyse – ein Umstand, der das Auftreten von Thromboembolien und Blutungen unter OAK sicher beeinflusst. Retrospektive Studien zum Thema Peritonealdialysepatienten mit VHF sind wegen der sehr geringen Patientenzahl oder der fehlenden Trennung zwischen Hämodialyse und Peritonealdialyse nicht sinnvoll auswertbar [24].

Metaanalysen kommen zu keinem konklusiven Ergebnis, ob bei Dialysepatienten mit VHF eine OAK überhaupt einen Nettonutzen zeigt [25, 26]. Generell sollten solche Daten aus Registern mit Vorsicht interpretiert werden, denn sie unterliegen einerseits einem „indication bias“ und haben andererseits vor allem Patienten mit VKA eingeschlossen. Über die Güte der Adhärenz oder die Qualität der Antikoagulation (Einstellung der Gerinnung unter VKA, Zeit im therapeutischen Bereich der INR) können solche unkontrollierten Daten keine sichere Aussage treffen. Aus der Zusammenschau der (Meta-)Analysen lassen sich 2 vorsichtige Schlussfolgerungen ziehen [25, 26]: Die bisherige Datenlage macht es unwahrscheinlich, dass eine OAK bei Dialysepatienten mit einem so eindeutigen Benefit assoziiert sein dürfte, der vergleichbares Ausmaß und klare Vorhersagbarkeit aufweist wie bei Patienten ohne oder mit leicht- bis mittelgradiger CKD (CKD-G1 bis CKD-G3) [25]. Zweitens scheinen NOAK gegenüber VKA bezüglich des Blutungsrisikos auch in diesem Kollektiv einen Vorteil zu zeigen [26].

Wie könnten Dialysepatienten, die von einer OAK profitieren, identifiziert und ausgewählt werden? Der aktuell für die Einschätzung des SSE-Risikos unter VHF standardmäßig anzuwendende CHA₂DS₂-VASc Score ist bei Dialysepatienten weniger aussagekräftig und hat eine geringe Vorhersagekraft für Ereignisse [27].

Als Alternative wurde ein vereinfachter Score vorgeschlagen, der neben dem SSE-Risiko gleichzeitig das Blutungs-

► **Tab. 2** Patientendaten, Endpunkte und Ergebnisse nach Studiendaten aus VALKYRIE [29], RENAL-AF [30] und AXADIA – AFNET 8 [31].

Studie	Design, Patienten-zahl	Patienten	Alter	Intervention	Dauer	primärer Endpunkt	weitere Endpunkte (Auswahl)	Mortalität
VALKYRIE	Open-Label, n = 132	inzidente oder prävalente HD-Patienten CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score ≥ 2	80 Jahre (median)	VKA (INR: 2–3; TTR: 48 % in Monat 1–6) vs. Rivaroxaban 10 mg vs. Rivaroxaban 10 mg plus Menaquinone-7 (Riva + Vit K2)	1,88 Jahre (median)	kardiovaskuläres Ereignis inkl. Apoplex 63,8/100 PJ (VKA) 26,2/100 PJ (Rivaroxaban) 21,4/100 PJ (Riva + Vit K2)	lebensbedrohliche/schwere Blutung VKA: n = 17 (30 %) Rivaroxaban: n = 8 (11 %) Riva + Vit K2: n = 9 (12 %)	33,7/100 PJ (VKA) 28,3/100 PJ (Rivaroxaban) 30,2/100 PJ (Riva + Vit K2)
AXADIA – AFNET 8	Open-Label, n = 97	prävalente HD-Patienten CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score: ≥ 2 (Median 4,5)	74,7 ± 7,9 Jahre (MW ± SD)	VKA (INR: 2–3; TTR: 44 %) vs. Apixaban 2,5 mg 1–0–1	429 Tage (Apixaban) 506 Tage (VKA) (median)	Tod jeder Genese, schwere Blutung, CRNMB (ISTH Definition) 36,1/100 PJ (Apixaban) 36,6/100 PJ (VKA)	thromboembolische Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, ischämischer Apoplex, Tod jeder Genese, venöse Thromboembolie Apixaban: 16,4/100 PJ VKA: 22,0/100 PJ	14,8/100 PJ (Apixaban) 17,6/100 PJ (VKA)
RENAL-AF	Open-Label, n = 154	prävalente HD-Patienten CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score ≥ 2	68 Jahre (61–75 Jahre) (median (IQR))	VKA (INR 2 – 3; TTR 51 %) vs. Apixaban 5 mg 1–0–1 *	330 Tage (Apixaban) 340 Tage (VKA) (median)	schwere Blutung oder CRNMB 31,5 Ein-Jahres-Inzidenz (Apixaban) 25,5 Ein-Jahres-Inzidenz (VKA) (inkl. intrakranieller Blutung: Ein Patient in beiden Gruppen)	ischämischer Apoplex/systemische Embolisierung Apixaban: n = 1 (1 %) VKA: n = 2 (3 %)	Apixaban: n = 21 (26 %) VKA: n = 13 (18 %)

CRNMB = clinically relevant non-major bleeding; HD = Hämodialyse; INR = „international normalized ratio“; IQR = Interquartilen-Ränge; ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis; MW ± SD = Mittelwert ± Standardabweichung; OAK = orale Antikoagulation; PJ = Patientenjahre; Riva = Rivaroxaban; TIA = transiente ischämische Attacke; TTR = „time-to-treatment range“; Vit = Vitamin; VKA = Vitamin-K-Antagonist

risiko würdigt [27] (► **Abb. 1**). Bei diesem Dialyserisikoscore werden Punkte addiert für ein zerebrales ischämisches Ereignis (+3), Diabetes mellitus (+1), Alter > 75 Jahre (+1). Bei stattgehabter gastrointestinaler Blutung im Vorjahr erfolgt ein Punktabzug (–1). Bei einem Dialyserisikoscore ≥ 2 Punkte könnte die OAK indiziert werden, bei einem Score < 2 sollte auf sie verzichtet werden [27]. Dieser Score zeigt, dass nur in der Sekundärprophylaxe oder bei > 75 jährigen Diabetikern ohne gastrointestinale Blutung im Vorjahr eine OAK empfohlen wird. Eine Validierung dieses Scores in großen Dialysekohorten steht noch aus.

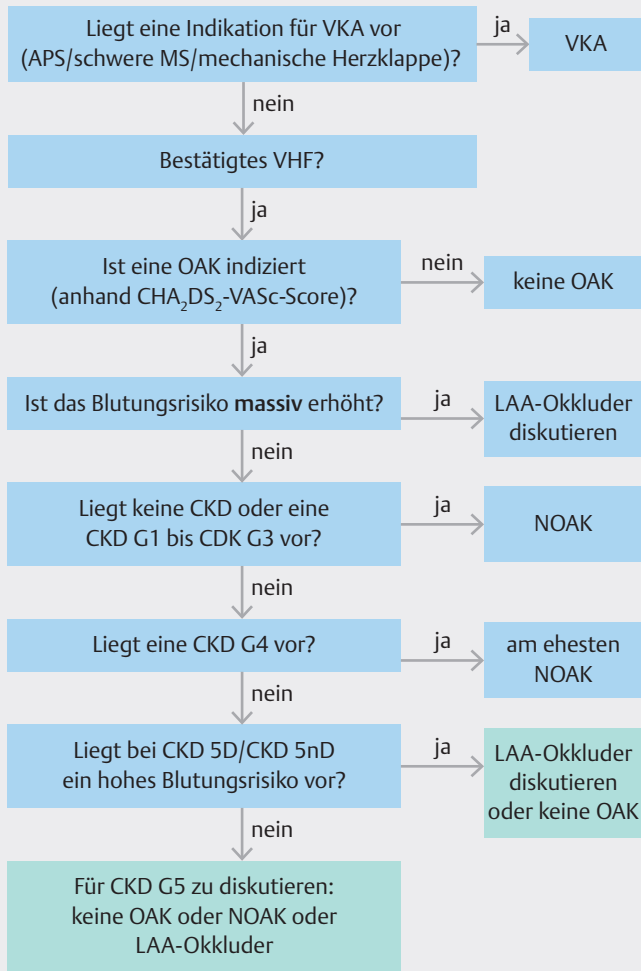
Was gibt es Neues?

Die 3 kleineren randomisierten, prospektiven Studien zum Thema VHF bei chronischen Hämodialyse-Patienten sind VALKYRIE [28, 29], RENAL-AF [30] und AXADIA – AFNET 8 [31]. Untersucht wurde in ihnen, ob eine Therapie mit einem NOAK (Rivaroxaban in [29], Apixaban in [30] und AXADIA – AFNET 8 [31]) bezüglich Sicherheit (Blutungsrisi-

ko) und Effektivität (Schlaganfallprophylaxe) von einer Therapie mit einem VKA unterscheidet. ► **Tab. 2** gibt Auskunft über die wichtigsten Daten der Patienten bei Einschluss.

Die Studien RENAL-AF und AXADIA – AFNET 8 benennen offen die Schwierigkeiten bei der Rekrutierung und sind deutlich kleiner als geplant ausgefallen, dagegen erfüllt die Studie VALKYRIE das ursprüngliche Rekrutierungsziel.

Die Studie VALKYRIE hatte 3 Arme: VKA vs. Rivaroxaban vs. Rivaroxaban plus Vitamin K. Die Hinzunahme von Vitamin K hat das Studienergebnis nicht maßgeblich beeinflusst. Während die beiden verschiedenen Dosierungen für Apixaban sich aus Zulassungen der US-amerikanischen Behörde Food and Drug Administration (Studie RENAL-AF) bzw. aus einer Extrapolation der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur empfohlenen Dosis bei fortgeschrittener CKD mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min (Studie AXADIA) ableiten lassen, ist die Dosis Rivaroxaban in



► **Abb. 2** Flussdiagramm zur Planung einer Thromboembolieprophylaxe bei VHF unter besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktion. APS = Antiphospholipidsyndrom; CKD = „chronic kidney disease“; LAA = Vorhofohr; MS = Mitralkappenstenose; NOAK = neue orale Antikoagulantien; OAK = orale Antikoagulantien; VHF = Vorhofflimmern; VKA = Vitamin-K-Antagonisten

VALKYRIE mit 10 mg pro Tag auf dem Boden pharmakokinetischer und -dynamischer Daten für Dialysepatienten aus einer Vorstudie festgelegt worden [32]. ► **Tab. 2** zeigt die untersuchten primären Endpunkte. Formal zeigten die Studien AXADIA – AFNET 8 und RENAL-AF keine eindeutigen Unterschiede zwischen Apixaban und VKA bezüglich Sicherheit (primärer Endpunkt) und Effektivität (sekundärer Endpunkt) auf, was allerdings (auch) auf die Unterschreitungen der geplanten Studiengrößen zurückgeführt werden kann. Dieser Aspekt wird von beiden Autorentteams jeweils auch so in der Diskussion der Ergebnisse aufgegriffen. Dagegen liefert die Studie VALKYRIE ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Rivaroxaban (► **Tab. 2**) [29]. Tod jeder Ursache, kardialer Tod und Schlaganfälle traten in vergleichbarer Häufigkeit auf, aber kritische Beinischämien traten in den Rivaroxaban-Gruppen signifikant seltener als in der VKA-Gruppe auf. Das Blutungsrisiko war

signifikant geringer in den gepoolten Rivaroxaban-Gruppen als in der VKA-Gruppe (HR: 0,44; 95%-KI: 0,23–0,85). Somit ist VALKYRIE die erste prospektive Studie bei Hämodialysepatienten, die ein Ergebnis liefert, was die tägliche Arbeit beeinflussen kann.

In Abstrakt-Form wurden kürzlich die Ergebnisse einer weiteren randomisierten OAK-Studie bei Dialysepatienten vorgestellt (Studie SAFE-D) [33]. SAFE-D war als Machbarkeitsstudie konzipiert. Hierbei wurden Dialysepatienten mit VHF 1:1:1 auf dosisadjustiertes Warfarin (Ziel-INR: 2–3), Apixaban oder keine OAK randomisiert. Die Nachsorgezeit betrug 26 Wochen. Auch SAFE-D zeigte eine Diskrepanz zwischen Screeningzahl und inkludierten Patienten (892 vs. 151). Ein Schlaganfall trat bei einem Patienten unter Apixaban und einem Patienten ohne OAK auf. 27 Patienten hatten mindestens ein Blutungsereignis (12 Warfarin, 8 Apixaban, 7 ohne OAK). 15 Todesfälle traten auf, darunter 9 unter Warfarin, 2 unter Apixaban und 4 ohne OAK.

Zusammenfassend ist der gemeinsame Nenner der Studien, dass eine NOAK-Therapie (Apixaban oder Rivaroxaban) zur SSE-Prophylaxe bei Hämodialysepatienten mit VHF mindestens so effektiv und sicher wie der Einsatz eines VKA ist. In allen Studien fällt ein sehr hohes absolutes Blutungsrisiko der Dialysepatienten unter OAK auf, das numerisch das Risiko für SSE teilweise deutlich überschreitet. Dieser Umstand unterstreicht, dass aktuell der Verzicht auf eine spezifische medikamentöse SSE-Prophylaxe bei Dialysepatienten mit VHF ohne sehr hohes SSE-Risiko sinnvoll erscheint. Ein solcher Ansatz wird von nichtrandomisierten Kohortenstudien mit Dialysepatienten gestützt, bei denen OAK (zumeist VKA) tatsächlich keine konsistente Protektion gegenüber ischämischen Apoplexen erbrachten, aber erwartungsgemäß mit hohen Blutungsraten assoziiert waren [25, 34]. Randomisierte Studien zum Vergleich OAK vs. keine OAK sind auf dem Weg (Studie AVKIDAL: NCT02886962; Studie DANWARD: NCT03862859). Bis die Ergebnisse vorliegen, empfehlen wir ein „shared decision-making“: Sollte sich für eine OAK (neu) entschieden werden, so schlagen die Autoren am ehesten den Beginn einer NOAK-Therapie vor. Oder es sollte die Frage diskutiert werden:

Ist der Vorhofohrverschluss eine Alternative?

Erste Registerdaten deuten an, dass die Implantation eines Vorhofohrverschlusses (LAA-Okkluder) auch bei Dialysepatienten technisch gut und bzgl. Schlaganfallreduktion effektiv und sicher umsetzbar ist [35, 36]. Bei Dialysepatienten rekrutiert aktuell eine prospektive Studie mit deutschen Studienleitern (LAA KIDNEY: NCT05204212). Bemerkenswert ist, dass sich die Studiengruppe entschieden hat, als Kontrollgruppe zum Vorhofohrverschluss „best medical treatment“ zu definieren. Somit ist hier die Gabe von

NOAK, VKA oder keine Gabe von OAK möglich, was leider die Homogenität im Vergleichsarm reduziert.

Praktisches Vorgehen

Welche praktischen Schlussfolgerungen ergeben sich für die Praxis beim Thema Antikoagulation bei CKD-Patienten und Dialysepatienten mit VHF nun? Eine mögliche Vorgehensweise für den klinischen Alltag illustriert der Entscheidungspfad in ► **Abb. 2**.

Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose/Lungenarterienembolie

Für die Therapie der venösen Thromboembolien, also der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) und Lungenarterienembolie (LAE), ist die Evidenz zur Antikoagulation bei CKD G4 und CKD G5 noch eingeschränkter als bei Vorhofflimmern. In den großen Zulassungsstudien sind nur Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung (bis Kreatinin-Clearance: 25–30 ml/min) eingeschlossen worden [36]. Formal sollen nur Apixaban (2x 10 mg in den ersten 7 Tagen) und Rivaroxaban (2x 15 mg in den ersten 21 Tagen) direkt bei Diagnose einer venösen Thromboembolie initiiert werden, während Edoxaban und Dabigatran erst nach initialer Heparinisierung über mehrere Tage eingesetzt werden sollen. Metaanalysen der Zulassungsstudien weisen bei leichter und moderater CKD auf einen Benefit von NOAK gegenüber VKA sowohl hinsichtlich Effektivität als auch hinsichtlich Sicherheit [37]. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit mehr als 12 000 US-amerikanischen Dialysepatienten und venöser Thromboembolie-Behandlung zeigten sich Ergebnisse über 6 Monate Nachsorgezeit, die einen Vorteil von Apixaban gegenüber VKA suggerieren [38]: Eine Apixabanbehandlung hatte ein niedrigeres Risiko für das Auftreten von Rezidiv-Ereignissen (HR: 0,58; 95 %-KI: 0,43 – 0,77) bei geringerem Risiko für relevante Blutungen (HR: 0,78; 95 %-KI: 0,62–0,98).

Interessanterweise erfolgte in den Zulassungsstudien für die Behandlung von venösen Thromboembolien für Apixaban und für Rivaroxaban bei fortgeschrittener CKD – anders als beim Vorhofflimmern – keine explizite Dosisreduktion des NOAK, weshalb auch keine Dosisreduktionen bei CKD in der Indikation TVT oder LAE vorgesehen sind. Hier wird in den Fachinformationen jeweils davon gesprochen, die Dosis wie bei der Behandlung von Nierengesunden „mit entsprechender Vorsicht“ bei der Therapie von CKD-Patienten einzusetzen. Gerade die hochdosierte Initialphase bei der Behandlung mit Apixaban und Rivaroxaban erscheint somit verglichen zu den Vorgaben bei VHF kontraintuitiv. Da Edoxaban eine Dosisreduktion wie bei Patienten mit Vorhofflimmern vorsieht, erscheint den Autoren bei CKD G4, CKD G5nD und CKD G5D der Einsatz von Edoxaban in dieser Indikation sinnvoll. Geplante Vergleichsstudien zwischen einzelnen NOAK in dieser Kohorte in der Indikation venöse Thromboembolie sind den Autoren nicht bekannt.

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: nein; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: ja, von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.); bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

Erklärung zu nichtfinanziellen Interessen

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Dr. med. Vincent Brandenburg

Klinik für Kardiologie und Nephrologie
Rhein-Maas Klinikum GmbH
Mauerfeldchen 25
52146 Würselen
Deutschland
Vincent.Brandenburg@rheinmaasklinikum.de

Literatur

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. Eur Heart J 2021; 42: 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- [2] Gullapalli K, Prasad RM, Al-Abcha A et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus 2022; 14: e29449. DOI: 10.7759/cureus.29449
- [3] Khairani CD, Bejjani A, Piazza G et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. J Am Coll Cardiol 2023; 81: 16–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.10.008
- [4] Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M et al. INVICTUS Investigators. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2022; 387: 978–988. DOI: 10.1056/NEJMoa2209051
- [5] Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013; 369: 1206–1214. DOI: 10.1056/NEJMoa1300615
- [6] Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 287–294. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0287
- [7] Gansevoort RT, Anders HJ, Cozzolino M et al. What should European nephrology do with the new CKD-EPI equation? Nephrol Dial Transplant 2023; 38: 1–6. DOI: 10.1093/ndt/gfac254
- [8] Shafi T, Zhu X, Lirette ST et al. Quantifying Individual-Level Inaccuracy in Glomerular Filtration Rate Estimation:

- A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med* 2022; 175: 1073–1082. DOI: 10.7326/M22-0610
- [9] Pérez Cabeza AI, Chinchurreta Capote PA et al. Discrepancies between the use of MDRD-4 IDMS and CKD-EPI equations, instead of the Cockcroft- Gault equation, in the determination of the dosage of direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Med Clin (Barc)* 2018; 150: 85–91. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.003
- [10] Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L 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: 2821–2830. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274
- [11] Rhee TM, Lee SR, Choi EK et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 885548. DOI: 10.3389/fcvm.2022.885548
- [12] Harrington J, Carnicelli AP, Hua K et al. Oral Anticoagulants vs Warfarin Across the Spectrum of Kidney Function: Patient-Level Network Meta-Analyses From COMBINE AF. *Circulation* 2023; 147:1748–1757. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062752
- [13] Pfrepper C, Herber A, Weimann A et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants under long-term immunosuppressive therapy after liver, kidney and pancreas transplantation. *Transpl Int* 2021; 34: 423–435. DOI: 10.1111/tri.13804.
- [14] Steffel J, Collins R, Antz M 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; 23:1612–1676. DOI: 10.1093/europace/eurab065
- [15] Derebail VK, Zhu J, Crawford ML et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban in Nephrotic Syndrome: Findings From a Phase 1a Trial. *Am J Kidney Dis* 2023; 81:373–376. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.09.011
- [16] Keldal S, Hvas AM, Grove EL et al. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with nephrotic syndrome: a report of 21 cases. *BMC Nephrol* 2022; 23: 305. DOI: 10.1186/s12882-022-02929-x
- [17] Van Meerhaeghe T, Cez A, Dahan K et al. Apixaban Prophylactic Anticoagulation in Patients with Nephrotic Syndrome. *TH Open* 2022; 6: e299–e303. DOI: 10.1055/a-1920-6224.
- [18] Vaitiakhovich T, Coleman CI, Kleinjung F et al. Worsening of kidney function in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: evidence from the real-world CALLIPER study. *Curr Med Res Opin* 2022; 38:937–945. DOI: 10.1080/03007995.2022.2061705
- [19] Zeymer U, Bonnemeier H, Wanner C. Sicherheit und Effektivität der oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern und Niereninsuffizienz im Praxisalltag. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 617–624. DOI: 10.1055/a-1792-7094
- [20] Trevisan M, Hjemdahl P, Clase CM et al. Cardiorenal Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulants. *Am J Kidney Dis* 2023; 81: 307–317.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.07.017
- [21] Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
- [22] Brandenburg VM, Schurgers LJ, Kaesler N et al. Prevention of vasculopathy by vitamin K supplementation: can we turn fiction into fact? *Atherosclerosis* 2015; 240: 10–16. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.040
- [23] Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1704–1714. DOI: 10.1056/NEJMr1505292
- [24] Amani A, Fellers CM, Eyebe A et al. Safety and Efficacy of Apixaban Use in Peritoneal Dialysis: A Review of the Literature. *J Pharm Technol* 2021; 37: 147–151. DOI: 10.1177/8755122520988728
- [25] Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e202175. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2175
- [26] Su X, Yan B, Wang L et al. Oral Anticoagulant Agents in Patients With Atrial Fibrillation and CKD: A Systematic Review and Pairwise Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2021; 78: 678–689.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.02.328
- [27] De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37: 2072–2079. DOI: 10.1093/ndt/gfab060
- [28] De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 1474–1483. DOI: 10.1681/ASN.2020111566
- [29] De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 186–196. DOI: 10.1681/ASN.2019060579
- [30] Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR et al. Apixaban for Patients with Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2022; 146: 1735–1745. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990
- [31] Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban to the Vitamin K-antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 study. *Circulation* 2023; 147: 296–309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779
- [32] De Vriese AS, Caluwé R, Baillieu E et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *J Am J Kidney Dis* 2015; 66: 91–98. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.022
- [33] Harel Z. Strategies for the Management of Atrial Fibrillation in PatiEnts Receiving Dialysis (SAFE-D). *Kidney Week der American Society of Nephrology (ASN)* 2023; Abstract TH-PO1140. Im Internet: www.asn-online.org/education/kidneyweek/2023/program-abstract.aspx?controlId=3979056; Stand 17.01.2023
- [34] Kuno T, Takagi H, Ando T et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 273–285. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.059
- [35] Genovesi S, Porcu L, Slaviero G et al. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol* 2021; 34: 63–73. DOI: 10.1007/s40620-020-00774-5
- [36] Osmancik P, Herman D, Neuzil P et al. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 3122–3135. DOI: 10.1007/s40620-020-00774-5
- [37] Ha JT, Neuen BL, Cheng LP et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171: 181–189. DOI: 10.7326/M19-0087
- [38] Wetmore JB, Herzog CA, Yan H et al. Apixaban versus Warfarin for Treatment of Venous Thromboembolism in patients Receiving Long-Term Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17: 693–702. DOI: 10.2215/CJN.14021021