

CKD/HD/PD: Antikoagulation

Gunnar H. Heine

1 Hämorrhagische Diathese bei chronischer Nierenerkrankung

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) haben ein hohes Blutungsrisiko. Diese Blutungsneigung zeigt sich oft sowohl in kutanen Blutungen („blaue Flecken“; Ekchymosen und verlängerten Blutungen nach Nadelpunktionen oder postoperativ) als auch in Schleimhautblutungen (Epistaxis, gastrointestinale oder Zahnfleischblutungen). Gefährlicher – wenn gleich seltener – sind hämorrhagische Pericarditis/Hämopericardium, hämorrhagische Pleuraergüsse/Hämatothorax und intrakranielle und retroperitoneale Blutungen (Kaw & Malhotra, 2006).

Trotz dieses erhöhten Blutungsrisikos sind typische Gerinnungstests wie Prothrombinzeit oder partielle Thromboplastinzeit meist unauffällig. Weiterhin sind schwere Thrombozytopenien bei CKD-Patienten selten; allenfalls geringgradig verminderte Thrombozytenzahlen lassen sich erwarten, wenn der Thrombozytenverbrauch die Neubildung von Thrombozyten übersteigt; bei schwerer Thrombozytopenie müssen daher eigenständige Krankheitsbilder angenommen werden (Galbusera, Remuzzi & Boccardo, 2009).

Mehr als eine Verminderung der Thrombozytenzahlen erscheint jedoch eine Thrombozytendysfunktion als die zentrale Ursache der erhöhten Blutungsneigungen, für welche eine größere Zahl von pathophysiologischen Einflussfaktoren postuliert wird. Diese umfassen neben primären Veränderungen der Thrombozytenfunktion auch Veränderungen der Thrombozytenstruktur sowie externe Faktoren (Tabelle 1). Leider wurden die meisten Studien zur Thrombozytendysfunktion bei CKD-Patienten vor mehreren Jahrzehnten durchgeführt, als die Dialysetechnik weniger ausgereift als heute war und weniger komplexe Labormethoden zur Diagnostik der Thrombozytendysfunktion zur Verfügung standen. So erstaunt es nicht, dass für viele der in Tabelle 1 zusammengefassten Veränderungen kontroverse Daten vorliegen.

Eine direkte Rolle von Harnstoff als Auslöser einer Thrombozytendysfunktion kann weitgehend ausgeschlossen werden, da Harnstoffkonzentrationen und Blutungszeit nicht korrelieren (Steiner,

Tabelle 1
Mögliche Ursachen der
Thrombozytendysfunktion
(modifiziert nach
Berns & Coutre, 2018;
Kaw & Malhotra, 2006)

Potenzielle Ursachen der Thrombozytendysfunktion	
Intrinsische (primär thrombozytäre) Faktoren	Extrinsische Faktoren
Dysfunktion von Glykoprotein IIb/IIIa	Urämietoxine
Veränderte Expression von Glykoproteinen	Anämie
Veränderte Freisetzung von ADP und Serotonin aus alpha-Granula	Erhöhte NO- und cGMP-Bildung
Veränderter Arachidonsäure- und Prostaglandin-Metabolismus, verminderte Thromboxan-A ₂ -Bildung	Funktionelle Veränderungen des von-Willebrand-Faktors
Verändertes Zytoskelett	Verminderte Thrombozytenbildung
	Veränderte Interaktion zwischen Thrombozyten und Endothelzellen

Coggins & Carvalho, 1979) und Patienten mit hohem Plasmaharnstoff, aber normaler Nierenfunktion, keine Blutungsneigung aufweisen (Linthorst, Avis & Levi, 2010).

Innerhalb der verschiedenen extrinsischen Faktoren, die zur Plättchendysfunktion beitragen, wird insbesondere auch die Bedeutung der Anämie diskutiert. So befinden sich die Erythrozyten in der Blutzirkulation physiologischerseits insbesondere in der Lumenmitte, von wo sie Thrombozyten in Richtung Gefäßwand verdrängen. Dies bringt Thrombozyten in Kontakt mit verletzten Endothelzellen, an welche sie adhärieren, worauf die Bildung eines Thrombus initiiert wird.

Bei anämischen Patienten werden Thrombozyten weniger in die Nähe der Gefäßwände gedrängt, was die Adhärenz an Endothelzellen erschwert. Zudem kann eine Anämie bei CKD-Patienten die Gerinnung inhibieren, da Erythrozyten ADP freisetzen, PGI₂ inaktivieren und als Scavenger für NO fungieren; sowohl ADP, PGI₂ als auch NO sind alle zentrale Regulatoren der Thrombozytenfunktion (Galbusera et al., 2009).

2 Behandlung der urämischen Thrombozytendysfunktion

Trotz zahlreicher pathophysiologischer Untersuchungen zur Bedeutung der Urämie in der Thrombozytendysfunktion wurde bislang selten nachgewiesen, inwieweit die Einleitung einer Nierenersatztherapie das Blutungsrisiko von CKD-Patienten beeinflusst.

In den ersten Jahren der Hämodialysetherapie führte eine Interaktion des zirkulierenden Blutes mit den damals üblichen zellulosebasierten Dialysatoren gar während einer jeden Dialysebehandlung

über eine Komplementaktivierung zu einer transienten Thrombozytopenie. Mit Einsatz von biokompatibleren Dialysemembranen erscheint eine Komplement-induzierte Thrombozytopenie nicht länger als klinisch bedeutsam. Dennoch kann die Hämodialysetherapie weiterhin die Koagulation beeinflussen: Einerseits werden Urämietoxine, die potenziell zur Thrombozytendysfunktion beitragen, entfernt, andererseits ist während der Dialysebehandlung eine systemische Antikoagulation erforderlich, welche über die bloße Gerinnungshemmung hinaus den Patienten gegenüber dem Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) exponiert. Weitere theoretische Gefahren der Hämodialysetherapie sind eine Beeinflussung des thrombozytären Zytoskeletons, eine Verminderung der Anzahl von RNA-reichen Thrombozyten und eine Verminderung der retikulierten Thrombozyten (Hedges, Dehoney, Hooper et al., 2007). Weil sowohl RNA-reiche als auch retikulierte Thrombozyten leichter aktivierbar sind, kann die Akkumulation von weniger RNA-reichen und weniger retikulierten Thrombozyten die Hämostase beeinträchtigen. Auch die Bedeutung einer Anämietherapie auf die Hämostase erscheint unklar: Obgleich die Therapie der Anämie einzelne Messparameter der Thrombozytendysfunktion günstig zu beeinflussen vermag (ebd.), bleibt die klinische Bedeutung dieser Effekte auf das Blutungsrisiko leider noch weitgehend unklar.

3 Bedeutung für die Thrombozytenaggregationshemmung

Die urämische Thrombozytendysfunktion und das erhöhte Blutungsrisiko bewirken, dass bei Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern – insbesondere Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor – die Blutungsgefahr bei CKD-Patienten größer als in der Allgemeinbevölkerung ist. Gleichzeitig haben CKD-Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, und Thrombozytenaggregationshemmer vermögen das Risiko von Myokardinfarkten und Schlaganfällen zu verringern.

KDIGO-Leitlinien (2013) empfehlen, dass bei erwachsenen CKD-Patienten mit Risiko für atherosklerotische Ereignisse Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt werden sollten, sofern das Blutungsrisiko gegenüber dem möglichen kardiovaskulären Benefit für den individuellen Patienten nicht überproportional erscheint.

Wie jedoch diejenigen Patienten identifiziert werden können, die von einer Thrombozytenaggregationshemmung profitieren, bleibt unklar, zumal Risikoscores aus der Allgemeinbevölkerung das kardi-

ovaskuläre Risiko oder das Blutungsrisiko bei CKD-Patienten nicht hinreichend genau vorherzusagen vermögen.

Subgruppenanalysen aus randomisierten Studien zum Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) in der Primärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse erbrachten bei CKD-Patienten partiell diskrepante Ergebnisse (Mann et al., 2023; Wolfe et al., 2021). Die ATTACK-Studie wird den Einsatz von ASS bei CKD-Patienten spezifisch untersuchen (Gallagher et al., 2022). Bei Dialysepatienten sollte aufgrund deren hoher Blutungsgefahr (Palmer, 2013) der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmer in der Primärprophylaxe sehr zurückhaltend erfolgen.

Liegen prävalente atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen („atherosclerotic cardiovascular disease“, ASCVD) vor, erscheint die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern bei den meisten CKD-Patienten (inklusive Dialysepatienten) indiziert. Zeitlich sehr eng begrenzt werden sollte bei Patienten mit fortgeschrittener CKD (insbesondere Dialysepatienten) eine etwaige duale Thrombozytenaggregationshemmung (in aller Regel auf die ersten Monate nach Koronarstentung, akutem Myokardinfarkt oder ischämischem zerebrovaskulären Ereignis), da das Blutungsrisiko unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung besonders groß ist.

Rezente Subgruppenanalysen der HOST-EXAM-Studie deuten bei nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten in der ASCVD-Sekundärprophylaxe auf eine höhere Effektivität (Verhinderung neuer kardiovaskulärer Ereignisse) und Sicherheit (Blutungsereignisse) von Clopidogrel gegenüber ASS an (Kang et al., 2024). Zudem suggeriert eine kleine prospektive Kohortenstudie bei Herzinsuffizienzpatienten, dass durch Konversion von ASS auf Clopidogrel ein diskreter Rückgang des Kreatinins auftreten kann (de Silva et al., 2007).

4 Prothrombotische Diathese

Trotz ihres erhöhten Blutungsrisikos zeigen Patienten mit fortgeschrittener CKD parallel Komponenten der Hyperkoagulation. Während unspezifische Messparameter des Gerinnungssystems – Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit – unauffällig erscheinen, treten venöse thromboembolische Erkrankungen (VTE) häufiger bei Patienten mit niedriger GFR und/oder hoher Albuminurie als bei Menschen mit normaler Nierenfunktion auf. Dies lässt sich vermutlich einerseits auf eine Erhöhung etwa von Faktor VIII und von Willebrand-Faktor zurückführen, andererseits aber auch auf die höhere Prävalenz von Begleiterkrankungen wie Immobilisati-

on, Herzinsuffizienz und Übergewicht. Iatrogene Faktoren könnten zusätzlich hinzutreten, etwa Medikamente wie Erythropoietin oder Corticosteroide, Gefäßeingriffe und intraluminale Devices.

5 Antikoagulation

Unter den zahlreichen Medikamenten, die durch Eingriff in das Gerinnungssystem thrombotische Erkrankungen verhindern oder therapieren sollen, haben unfractioniertes und niedermolekulares Heparin (low molecular weight heparin, LMWH), Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK) die größte Bedeutung.

Zunächst werden unfractioniertes und LMWH während nahezu jeder intermittierenden Dialysebehandlung routinemäßig zur Prävention von Gerinnungen in der extrakorporalen Zirkulation eingesetzt. Daher werden nahezu alle Hämodialysepatienten den potenziellen Gefahren von Heparin exponiert, die eine erhöhte Blutungsneigung, aber auch seltenere Nebenwirkungen umfassen – unter denen die Entstehung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) besonders gefürchtet ist. HIT ist ein klinisches Syndrom, das durch Antikörper gegen einen Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor IV auf der Oberfläche von Thrombozyten induziert wird und dadurch eine Thrombozytenaggregation auslöst. Klinisch manifestiert sich die HIT oft mit arteriellen oder venösen Thrombosen; seltenere Komplikationen sind venöse Extremitätengangrän, hämorrhagische Nekrosen der Nebennieren, nekrotisierende Hautläsionen am Ort der Heparininjektionen und akute systemische Reaktionen innerhalb weniger Minuten nach Exposition gegen unfractioniertes Heparin oder LMWH.

Um eine Überdiagnostik zu verhindern, sollte eine HIT-Diagnostik nur bei Patienten mit ausreichend hohem klinischem Verdacht auf eine HIT erfolgen. Andernfalls würden viele Patienten (über-)diagnostiziert und insbesondere zahlreiche Hämodialysepatienten mit einer inkorrekten HIT-Diagnose gegenüber anderen (meist teureren und häufig nebenwirkungsreichen) Antikoagulantien exponiert.

Da ein spezifischer diagnostischer Pfad zur HIT-Diagnostik für Dialysepatienten bislang nicht etabliert ist, sollte wie in der nieren-gesunden Allgemeinbevölkerung der klinische Verdacht anhand des 4-T-Scores (Tabelle 2) abgeschätzt werden.

Nur wenn der 4-T-Score eine intermediäre oder hohe Wahrscheinlichkeit eines HIT ergibt, sollte eine weitere Diagnostik nachfolgen – zunächst mittels Nachweises von HIT-Antikörpern. Die

	Score = 2	Score = 1	Score = 0
Thrombocytopenia Compare the highest platelet count within the sequence of declining platelet counts with the lowest count to determine the percent of platelet fall. (Select only one option)	> 50% platelet fall AND nadir of ≥ 20 AND no surgery within preceding three days	> 50% platelet fall BUT surgery within preceding three days OR - any combination of platelet fall and nadir that does not fit criteria for Score 2 or Score 0 (eg 30–50% platelet fall or nadir 10–19)	< 30% platelet fall - Any platelet fall with nadir < 10
Timing (of platelet count fall or thrombosis*) Day 0 = first day of most recent heparin exposure (Select only one option)	- Platelet fall day 5–10 after start of heparin - Platelet fall within one day of start of heparin AND exposure to heparin within past 5–30 days	- Consistent with platelet fall days 5–10 but not clear (eg, missing counts) - Platelet fall within one day of start of heparin AND exposure to heparin in past 31–100 days - Platelet fall after day 10	Platelet fall $\leq$ day 4 with-out exposure to heparin in past 100 days
Thrombosis (or other clinical sequelae) (select only one option)	- Confirmed new thrombosis (venous or arterial) - Skin necrosis at injection site - Anaphylactoid reaction to IV heparin bolus - Adrenal hemorrhage	- Recurrent venous thrombosis in a patient receiving therapeutic anticoagulants - Suspected thrombosis (awaiting confirmation with imaging) - Erythematous skin lesions at heparin injection sites	Thrombosis suspected
Other cause for Thrombocytopenia** (select only one option)	No alternative explanation for platelet fall is evident	Possible other cause is evident: - Sepsis without proven microbial source - Thrombocytopenia associated with initiation of ventilator - Other	Probable other cause present: - Within 72 h of surgery - Confirmed bacteremia/fungemia - Chemotherapy or radiation within past 20 days - DIC due to non-HIT cause - Posttransfusion purpura (PTP) - Platelet count < 20 AND given a drug implicated in causing D-ITP (see list) - Non-necrotizing skin lesions at LMWH injection site (presumes DTH) - Other

* Timing of clinical sequelae, such as thrombocytopenia, thrombosis, or skin lesions.

** Two points if necrotizing heparin-induced skin lesions even if thrombocytopenia not present.

Drugs implicated in drug-induced immune thrombocytopenia (D-ITP). Relatively common: glycoprotein IIb/IIIa antagonists (abciximab, eptifibatide, tirofiban); quinine, quinidine, sulfa antibiotics, carbamazepine, vancomycin. Less common: actinomycin, amitriptyline, amoxicillin/piperacillin/nafticillin, cephalosporins (cefazolin, ceftazidime, ceftriaxone), celecoxib, ciprofloxacin, esomeprazole, fexofenadine, fentanyl, fucidic acid, furosemide, gold salts, levofloxacin, metronidazole, naproxen, oxaliplatin, phenytoin, propranolol, propoxyphene, ranitidine, rifampin, suramin, trimethoprim. Note: This is a partial list.

This table follows American College of Chest Physicians (2012).

Tabelle 2
4-T-Score

heute üblichen Antigenassays haben eine hohe Sensitivität, aber geringe Spezifität. Daher sollte – sofern verfügbar – bei den meisten Patienten einem positiven Antigenassay ein Funktionstest (Serotonin-Freisetzungs-Assay oder Heparin-induzierte Plättchenaktivierung [HIPA]) zur Bestätigung der HIT-Verdachtsdiagnose nachfolgen. Abbildung 1 fasst den diagnostischen Algorithmus zusammen.

Sobald bei einem Patienten in der klinischen Einschätzung eine hohe oder mittlere Wahrscheinlichkeit für ein HIT besteht, muss eine etwaige Heparinbehandlung pausiert und eine alternative Antikoagulation initiiert werden. Die häufigsten Therapieoptionen fasst Tabelle 3 zusammen. Vitamin-K-Antagonisten sind zu Beginn einer

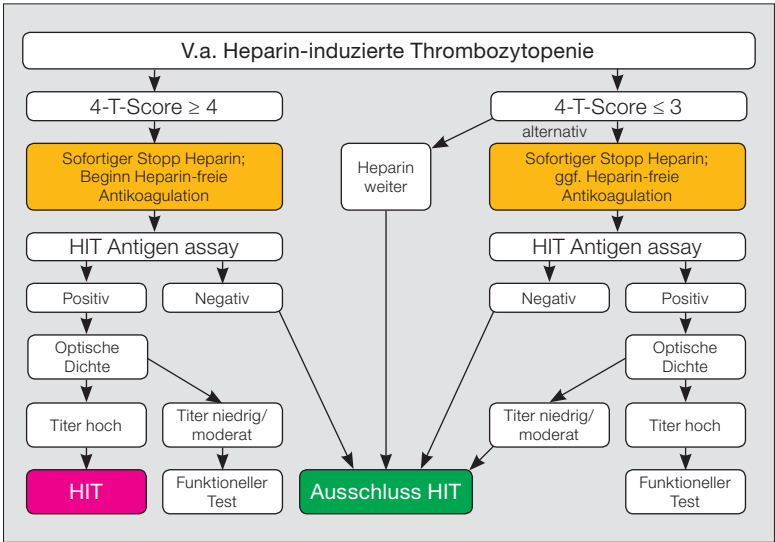


Abbildung 1
Diagnostische Abklärung
bei Verdacht auf HIT
(Linkens, 2015)

HIT keine Therapieoptionen, da VKA die Aktivität des gerinnungs-
inhibierenden Proteins C vermindert und dadurch den prothrombo-
tischen Zustand aggraviert.

Weiterhin sind Antikoagulanzen indiziert für die Prävention
von thromboembolischen Schlaganfällen bei ausgewählten Patien-
ten mit Vorhofflimmern, zur Prävention und Therapie von venösen

Tabelle 3
Eigenschaften von
Antikoagulanzen zur
Behandlung von
Patienten mit HIT

Characteristic	Argatroban	Danaparoid	Bivalirudin	Fondaparinux
Target	Thrombin	Factor Xa (predominantly)	Thrombin	Factor Xa
Elimination	Hepatobiliary	Renal	Enzymatic (80%)/Ren- al (20%)	Renal
Approved for patients with HIT ^a	Treatment/PCI	Treatment	PCI/cardiac surgery	No
Method of administration	IV	IV, SC	IV	SC
Monitoring	aPTT ACT	Anti-Xa level	aPTT ACT or ECT (high doses)	Anti-Xa level
Effect on INR	+++	0	++	0
Immunologic features	None	5% cross-reactivity with HIT Ab ^b	Potentially cross- reactive with anti- lepirudin Ab	May cause HIT ^c
Antidote available	No	No	No	No
Dialyzable	20%	Yes	25%	20%

Ab = antibodies; ACT = activated clotting time; aPTT = activated partial thromboplastin time;
ECT = ecarin clotting time; FDA = US Food and Drug Administration; INR = international normalized ratio;
PCI = percutaneous coronary intervention.
^a In some countries (check with local health regulatory authorities).
^b Clinical significance is uncertain and routine testing for cross-reactivity is not recommended.
^c Case reports only.
This table follows American College of Chest Physicians (2012).

Estimated risk for long-term recurrence ^a	Risk factor category for index PE ^b	Examples ^b
Low ($< 3\%$ per year)	Major transient or reversible factors associated with > 10 -fold increased risk for the index VTE event (compared to patients without the risk factor)	• Surgery with general anaesthesia for > 30 min • Confined to bed in hospital (only "bathroom privileges") for ≥ 3 days due to an acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness • Trauma with fractures
Intermediate ($3\text{--}8\%$ per year)	Transient or reversible factors associated with ≤ 10 -fold increased risk for first (index) VTE	• Minor surgery (general anaesthesia for < 30 min) • Admission to hospital for < 3 days with an acute illness • Oestrogen therapy/contraception • Pregnancy or puerperium • Confined to bed out of hospital for ≥ 3 days with an acute illness • Leg injury (without fracture) associated with reduced mobility for ≥ 3 days • Long-haul flight
	Non-malignant persistent risk factors	• Inflammatory bowel disease • Active autoimmune disease
	No identifiable risk factor	
High ($> 8\%$ per year)		• Active cancer • One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor • Antiphospholipid antibody syndrome

^a If anticoagulation is discontinued after the first three months.

^b The categorization of risk factors for the index VTE event is in line with that proposed by the International Society on Thrombosis and Haemostasis. The present guidelines avoid terms such as 'provoked', 'unprovoked', or 'idiopathic' VTE.

Abbildung 2
ESC-Leitlinien
Lungenembolie 2019
(ESC, 2020)

Thromboembolien (insbesondere tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien) und in der Prävention von Klappenthrombosen bei Patienten nach mechanischem Klappenersatz. Letzte Patienten benötigen zeitlich unlimitiert VKA, da DOAK nach mechanischem Klappenersatz gegenüber VKA unterlegen sind. Patienten nach tiefer Venenthrombose in den proximalen Extremitäten- oder Beckenvenen benötigen mindestens drei Monate eine Antikoagulation; Empfehlungen zu einer verlängerten Antikoagulation über diese drei Monate hinaus orientieren sich hauptsächlich an Empfehlungen aus der Allgemeinbevölkerung, da CKD-spezifische Daten nicht in ausreichender Qualität und Menge vorliegen. Somit reicht bei VTE aufgrund eines (oder mehrerer) starken transienten oder reversiblen Risikofaktors(en) („Major transient or reversible factors“; Abbildung 2) eine dreimonatige Antikoagulation aus, sofern dieser Risikofaktor ausgeschaltet wird. Eine zeitlich unbegrenzte Antikoagulation sollte bei Patienten mit spontaner VTE oder bei VTE mit einem schwachen transienten oder reversiblen Risikofaktor (definiert als ≤ 10 -fach erhöhtes Risiko für eine erste VTE; Abbildung 2) erwogen werden.

Hierbei gelten inzwischen DOAK gegenüber VKA aufgrund ihres Nutzen-Risikos-Benefits eindeutig als überlegen. Wenn eine zeitlich unbegrenzte Antikoagulation mit Apixaban oder Rivaroxaban angestrebt wird, kann nach sechs bis zwölf Monaten Therapie eine Halbierung der DOAK-Dosierung erwogen werden (Weitz et al., 2017; Agnelli et al., 2013).

Bei Patienten mit aktiver Malignomerkrankung und VTE oder bei Patienten mit wiederholten VTE ohne starken transienten oder reversiblen Risikofaktor („Major transient or reversible factors“; Abbildung 2) suggerieren Daten aus der Allgemeinbevölkerung einen Benefit einer zeitlich unbegrenzten Antikoagulation mit LMWH oder DOAK. Bei all diesen Indikationen zu einer zeitlich unbegrenzten Antikoagulation muss das erhöhte Blutungsrisiko von CKD-Patienten stets (mit)berücksichtigt werden. Pharmakokinetische Unterschiede der verschiedenen DOACs fasst Tabelle 4 zusammen.

Domäne der VKA bleibt das *thrombotic antiphospholipid syndrome*, nachdem sich in der (nicht primär auf nephrologische Patienten fokussierten) TRAPS-Studie (Pengo et al., 2018) und ASTRO-ALPS-Studie (Woller et al., 2022) hier DOAK als nachteilig erwiesen hat.

Bei Patienten mit fortgeschrittener CKD und Vorhofflimmern wird der Einsatz einer Antikoagulation kontrovers diskutiert. In der Allgemeinbevölkerung besteht zwar Konsensus, dass die meisten Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren für zereb-

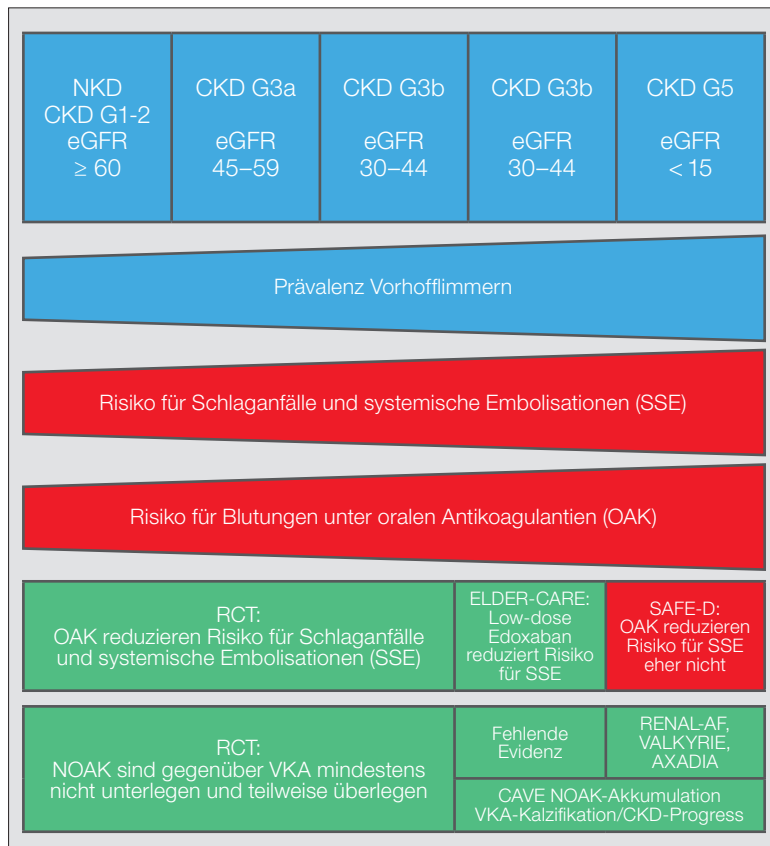
Tabelle 4
Aufnahme und
Stoffwechsel
der verschiedenen
NOACs

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioavailability	3–7%	50%	62%	66% without food. Almost 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/ renal, percent of absorbed dose ^a	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination, moderate contribution)	Minimal (< 4% of elimination)	Yes (elimination, moderate contribution)
Absorption with food	No effect	No effect	6–22% more; minimal effect on exposure	+ 39% more
Intake with food recommended?	No	No	No	Mandatory
Absorption with H2B/PPI	– 12–30% (not clinically relevant)	No effect	No effect	No effect
Asian ethnicity	+ 25%	No effect	No effect	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5–10%	No problem	No problem	No problem
Elimination half-life	12–17 h	12 h	10–14 h	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)

H2B = H2-blocker; PPI = proton pump inhibitor; GI = Gastrointestinal.

^a For clarity, data are presented as single values, which are the mid-point of ranges as determined in different studies. This table follows the updated European Heart Rhythm Association (2015).

Abbildung 3
Vorhofflimmern bei
nierengesunden (NKD;
no kidney disease) und
chronisch nierenkranken
(CKD, chronic kidney
disease) Menschen:
Prävalenz, Risiko für
Schlaganfälle und syste-
mische Embolisierungen,
Risiko für Blutungen unter
oraler Antikoagulation und
Therapieevidenz
(modifiziert nach
Heine et al., 2018)



OAK = orale Antikoagulantien; VKA = Vitamin-K-Antagonist;
NOAK = nicht-Vitamin-K-abhängige Oral-Antikoagulantien

rale Schlaganfälle oder systemische Embolisierungen (definiert als $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} \geq 1$ bei Männern und ≥ 2 bei Frauen) einer oralen Antikoagulation bedürfen. Auch für Patienten mit CKD-G3a/G3b liegt ausreichend Evidenz für den Benefit und die Sicherheit der oralen Antikoagulation bei einer solchen Indikation vor (Hart et al., 2011), nicht aber für Patienten mit einer Kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, da größere randomisierte Studien zumeist Patienten mit fortgeschrittener CKD ausgeschlossen haben (Abbildung 3). Allein Edoxaban wurde in einer niedrigen Dosierung (15 mg) gegenüber Placebo in der ELDER-CARE-Studie bei selektierten Patienten (mindestens 80 Jahre alt und Kontraindikation gegenüber standard-dosierter Antikoagulation) untersucht, von denen die Mehrheit eine Kreatininclearance 15–50 ml/min aufwies. Sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Subgruppe der Patienten mit Kreatinin 15–30 ml/min konnten durch niedrigdosiertes Edoxaban zwei von drei Schlaganfällen/systemischen Embolisatio-

nen verhindert werden. Zwar verdoppelte sich (nicht unerwartet) die Anzahl von Blutungen, allerdings überwiegt numerisch die Anzahl verhinderter ischämischer Ereignisse gegenüber der Anzahl medikamentös-induzierter Blutungsereignisse (Okumura et al., 2020).

Bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern lassen mehrere, teilweise partiell inhaltlich widersprüchliche retrospektive Kohortenstudien insbesondere bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern unklar erscheinen, ob eine orale Antikoagulation ischämische Schlaganfälle und systemische Embolisationen verhindert (Tan et al., 2016); diese retrospektiven Kohortenstudien fokussierten bis vor wenigen Jahren nahezu ausschließlich auf VKA, welche bei fortgeschrittener CKD mit einem massiv erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind. 2020 wurde eine retrospektive Analyse der *US Renal Data System Data* publiziert, welche auch für Apixaban keinen eindeutigen Beweis für eine Reduktion von Schlaganfällen, TIA und systemischen Thromboembolisationen gegenüber einem Verzicht auf Antikoagulation bei Dialysepatienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern fanden (Mavrakanas et al., 2020). Leider war auch bei Apixaban die Gefahr fataler und intrakranieller Blutungen massiv erhöht (4,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre vs. 1,6 Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei Verzicht auf Antikoagulation), wobei allerdings viele Patienten keine Dosisreduktion von Apixaban erhielten (Mavrakanas et al., 2020). Die Aussagekraft dieser Studie ist durch das retrospektive Design sicherlich eingeschränkt. Momentan laufen mehrere relativ kleine randomisierte Studien, die bei Patienten mit Vorhofflimmern orale Antikoagulation einerseits, einen Verzicht auf Antikoagulation andererseits vergleichen (Tabelle 5). Zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung ist von diesen Studien lediglich SAFE-D publiziert (Harel et al., 2024), die als Pilotstudie das Konzept eines Verzichtes auf Antikoagulation zumindest als möglich erscheinen lässt.

Wenn eine Indikation zur oralen Antikoagulation besteht, so sind sowohl in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung als auch bei Patienten mit CKD-G3a/G3b NOAK im Vergleich zu VKA mindestens so effektiv in der Prävention von thrombembolischen

Tabelle 5
Laufende Studien
zum Antikoagulation
bei Dialysepatienten
mit Vorhofflimmern
(nach de Vries
& Heine, 2021)

Study	Design	Number and selection of patients	Intervention	Duration	Primary Outcome
AVKIDAL NCT02886962	Open label	855 prevalent HD AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	VKA (INR 2–3) vs. no OAC	2 years	Severe bleeding and thrombosis
DANWARD NCT03862859	Open label	718 prevalent dialysis AF (incident only) with CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	VKA (INR 2–3) vs. no OAC	≤ 4 years	TIA, ischaemic or unspecific stroke. Major bleeding (ISTH definition).

HD: hemodialysis; AF: atrial fibrillation; VKA: vitamin K antagonist; INR: international normalized ratio; OAC: oral anticoagulation; TIA: transient ischemic attack; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis;

^a = 12.5 mg bid in patients meeting the criteria for reduced dose

Tabelle 6
Studien zum
Vergleich von DOAK
und VKA bei
Dialysepatienten mit
Vorhofflimmern

Studie	Design	Patienten	Alter (Jahre)	Intervention	Dauer	Primärer Endpunkt ¹	Weitere Endpunkte (Auswahl)	Mortalität
VALKYRIE	Open label N = 132	Inzidente oder prävalente HD-Patienten CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2 (Median 5)	80 (Median)	VKA (INR 2–3; TTR 48% in Mo 1–6) vs. Rivaroxaban 10 mg vs. Rivaroxaban 10 mg plus Menadiolone-7 („Riva + Vit K2“)	Median 1,88 Jahre	Kardiovaskuläres Ereignis inkl. Apoplex: 63,8/100 PJ (VKA) 26,2/100 PJ (Riva) 21,4/100 PJ (Riva + Vit K2)	Lebensbedrohliche/ schwere Blutung VKA: 17 Pat. (30 Ereign.) Riva: 8 Pat. (11 Ereign.) Riva + Vit K2: 9 Pat. (12 Ereign.)	33,7/100 PJ (VKA) 28,3/100 PJ (Riva) 30,2/100 PJ (Riva + Vit K2)
AXADIA	Open label N = 97	Prevalente HD-Patienten ² CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2 (Median 4,5)	74,7 ± 7,9	VKA (INR 2–3; TTR 50,7%) vs. Apixaban 2,5 mg bid	Median 429 Tage (Apixaban), 506 Tage (VKA)	Tod jeder Genese, schwere Blutung, CRNMB (ISTH-Definition) 36,1/100 PJ (Apixaban) 36,6/100 PJ (VKA)	Thromboembolische Ereignisse (AMI, ischämischer Apoplex, Tod jeder Genese, VTE) Apixaban: 16,4/100 PJ VKA: 22,0 PJ	Apixaban: 14,8/100 PJ VKA: 17,6/100 PJ
RENAL-AF	Open label N = 154	Prevalente HD-Patienten ³ CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2	Median (IQR) 68 (61–75)	VKA (INR 2–3; TTR 44%) vs. Apixaban 5 mg bid ¹	Median 330 Tage (Apixaban), 340 Tage (VKA)	Schwere Blutung oder CRNMB (ISTH-Definition) 31,5 Ein-Jahres-Inzidenz (Apixaban) 25,5 Ein-Jahres-Inzidenz (VKA) (inklusive intrakranieller Blutung: 1 Patient in beiden Gruppen)	Ischämischer Apoplex/syste- mische Embolisation Apixaban: 1 (1%) VKA: 2 (3%)	Apixaban: 21 (26%) VKA: 13 (18%)
SAFE-D	Open label N = 151	Prevalente HD-Patienten CHADS ₂ -65 Criteria Medianer CHA ₂ DS ₂ -VASC 4	Median (IQR) 72 [66, 79]	VKA (INR 2–3; TTR 58%) vs. Apixaban 5 mg bid ¹ vs. keine OAK	26 Wochen (von 83% der Patienten erreicht)	Zwei „Thresholds for feasibility“ Patientenrekrutierung innerhalb 24 Monate ≥ 80% der Patienten bei Ende FU im Studienarm	Stroke Apixaban: 1 Warfarin: 0 Keine OAK: 1 Blutungsereignis Apixaban: 8 Warfarin: 12 Keine OAK: 76 Major bleeding Apixaban: 2 Warfarin: 4 Keine OAK: 2 Tod: Apixaban: 2 Warfarin: 9 Keine OAK: 4	Apixaban: 2 Warfarin: 9 Keine OAK: 4

HD: Hämodialyse; AF: Vorhofflimmern (Atrial Fibrillation); VKA: Vitamin-K-Antagonist; INR: international normalized ratio; OAC: oral anticoagulation;
TIA: transient ischemic attack; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis

¹ 2,5 mg bid bei Patienten mit Zielgewicht ≤ 60 kg und/oder Alter ≥ 80 Jahre.

² Initiale Planung: 222 Patienten.

³ Initiale Planung: 760 Patienten

⁴ In initialer Publikation: Primärer Endpunkt: „Change of coronary artery calcification, thoracic aorta calcification, and PWV over 18 months.“

Ereignissen und bezüglich der Blutungsgefahr mindestens so sicher. Insbesondere treten intrazerebrale Blutungen unter NOAK seltener auf als unter VKA. Es gibt zudem Hinweise, dass VKA die vaskuläre Kalzifikation (van Gorp et al., 2015) und möglicherweise auch die CKD-Progredienz (Böhm et al., 2015) beschleunigen – letzteres insbesondere bei Überdosierungen. Randomisierte Studien für CKD-Patienten mit einer Kreatininclearance < 25 ml/min, jedoch ohne Dialysepflichtigkeit, zum Vergleich von VKA und NOAK fehlen ebenso wie für Peritonealdialysepatienten.

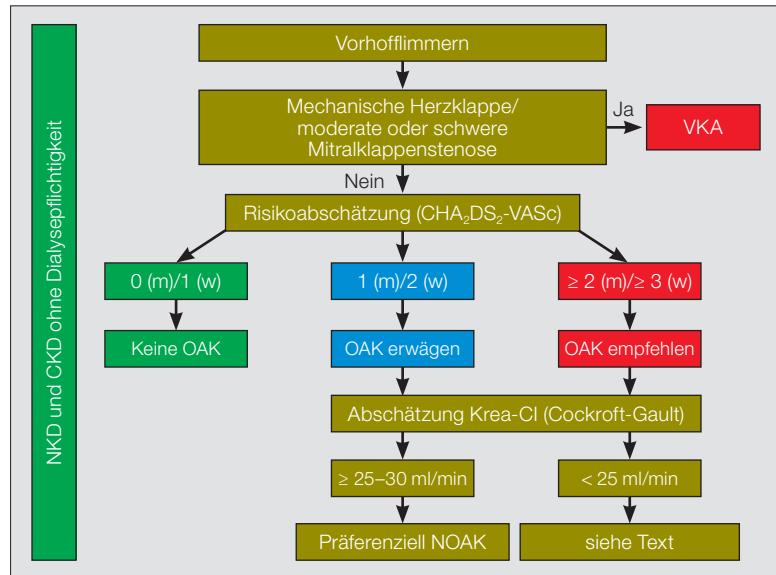
Bei Hämodialysepatienten sind inzwischen vier Studien publiziert: In der Renal-AF-Studie war bei US-amerikanischen Hämodialysepatienten Apixaban genauso sicher und effektiv wie Warfarin. Da bei der Mehrzahl der Patienten initial 2× 5 mg Apixaban appliziert wurde, ist die Übertragung auf die in Europa übliche Dosis von 2× 2,5 mg Apixaban schwierig. Ähnliches gilt für SAFE-D, welche als dreiarmlige Studie eher aufgrund des zusätzlichen Behandlungsarmes interessant erscheint, in dem auf eine Antikoagulation verzichtet wurde. Die belgische VALKYRIE-Studie, die bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern 10 mg Rivaroxaban mit VKA verglich, ergab eine höhere Sicherheit von 10 mg Rivaroxaban gegenüber VKA. In der deutschen AXADIA-Studie zeigte sich bezüglich Effektivität und Sicherheit kein eindeutiger Unterschied zwischen 2× 2,5 mg Apixaban und VKA (Tabelle 6).

Gemeinsame Limitationen dieser Studien sind die geringe Teilnehmerzahl, die kurze Studiendauer und die suboptimale Antikoagulation mit VKA (mit niedriger *Time in Therapeutic Range*); beachtenswert ist die sehr hohe Blutungsrate unter Antikoagulation; insbesondere überstieg die Anzahl der klinisch relevanten Blutungen deutlich die Anzahl ischämischer Apoplexe. Allerdings hat offenbar eine nicht geringe Anzahl der Teilnehmer neben dem oralen Antikoagulanzen noch einen Thrombozytenaggregationshemmer erhalten, ohne dass hier bisher detaillierte Subanalysen vorliegen.

Momentan kann als Kompromiss vorgeschlagen werden, dass Patienten mit Vorhofflimmern und zumindest moderatem Risiko für Thromboembolien (definiert als CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 bei Frauen und ≥ 1 bei Männern) NOAK erhalten, wenn sie eine CKD G1 bis G3b ausweisen, allerdings kein exorbitant hohes Blutungsrisiko besteht (Abbildung 4).

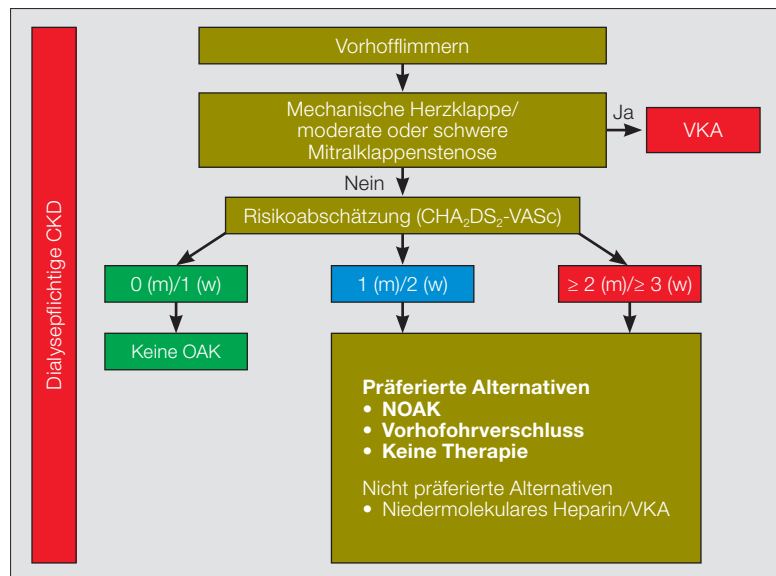
Bei CKD G4 und G5 fehlt momentan ausreichende Evidenz, um im Falle von Vorhofflimmern den Einsatz von NOAK (bei hohem Blutungsrisiko ggf. nur 15 mg Edoxaban, entsprechend ELDER CARE) oder aber einen Verzicht auf eine Antikoagulation zu präferieren (Abbildung 5).

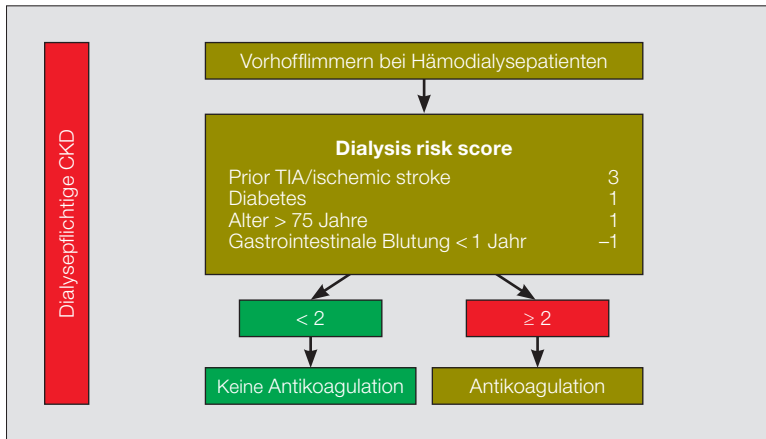
Abbildung 4
Indikationen zur Antikoagulation bei nierengesunden und chronisch nierenkranken, nicht dialysepflichtigen Patienten mit Vorhofflimmern (Heine et al., 2018)



Wenn bei Dialysepatienten die Entscheidung zur Antikoagulation getroffen wird, erscheint Apixaban gegenüber VKA mindestens gleichwertig bezüglich Sicherheit und gleichwertig bezüglich der Effektivität. Die in VALKYRIE eingesetzte, in Deutschland jedoch sehr unübliche Gabe von 10 mg Rivaroxaban erscheint gegenüber VKA sogar überlegen bezüglich der Sicherheit.

Abbildung 5
Indikation zur Antikoagulation bei chronisch nierenkranken, dialysepflichtigen Patienten mit Vorhofflimmern (Heine et al., 2018)



**Abbildung 6**

Möglicher (nicht durch RCT bestätigter) Algorithmus zur Selektion derjenigen Patienten mit Dialysepflichtigkeit und Vorhofflimmern, die von einer oralen Antikoagulation profitieren könnten (de Vriese & Heine, 2021)

Die Studienleiterin der VALKYRIE-Studie hat auf Basis von Kohortenstudien einen möglichen Algorithmus zur Auswahl von Dialysepatienten, die von einer Antikoagulation profitieren, vorgeschlagen (Abbildung 6). Dieser Vorschlag beinhaltet diejenigen Komponenten des CHA₂DS₂-VASc-Scores, die epidemiologisch auch bei fortgeschrittener CKD das Schlaganfallrisiko prädictieren (Diabetes Mellitus, vorherige transitorisch-ischämische Attacken [TIA] oder Schlaganfälle, Alter > 75 Jahre), und integriert gastrointestinale Blutungen in den letzten zwölf Monaten als Faktor, der den Benefit der Antikoagulation reduziert.

Sowohl LMWH als auch NOAK benötigen bei Patienten mit schwerer CKD eine Dosisreduktion, da sie renal eliminiert werden. Im Jahr 2023 ist zumindest ein NOAK (Apixaban) für Dialysepatienten in den USA zugelassen, nicht jedoch in Europa. Im Vergleich zu anderen NOAK akkumuliert Apixaban am geringsten, erfordert aber trotzdem (wie alle NOAK) eine Dosisanpassung bei fortgeschrittener CKD (Tabelle 5). Zu beachten ist, dass pharmakokinetische Studien (und nachfolgend Empfehlungen zur Dosisreduktion von NOAK) die mittels Cockcroft-Gault-Gleichung abgeschätzte Kreatininclearance verwendeten. Im klinischen Alltag benutzen wir hingegen zumeist die mittels MDRD- oder CKD-EPI-Formeln geschätzte GFR („estimated [e]GFR“). Kreatininclearance und eGFR differieren teilweise beträchtlich; wird statt der Kreatininclearance zur Dosisanpassung von NOAK die eGFR benutzt, so drohen deutliche Dosierungsfehler – insbesondere bei Nicht-Beachtung von Körpergewicht oder Körperoberfläche („body surface area“, BSA), da die MDRD- und CKD-EPI-Formeln – anders als die Cockcroft-Gault-Formel – die auf eine BSA von 1,73 m² standardisierte

eGFR berechnen. Diese standardisierte eGFR muss für Dosisanpassungen von Medikamenten mit der tatsächlichen BSA multipliziert werden.

Alternativen zu konventionellen pharmakologischen Antikoagulantien könnten entweder die Implantation eines LAAO (left atrial appendage occlusion, Vorhofohrverschlussystem) oder Faktor-XI-Inhibitoren darstellen.

Zur Implantation eines LAAO bei schwerer CKD liegen bislang zwar alleinig Kohortendaten vor, die allerdings im Vergleich zur Standardtherapie vielversprechende Effektivitäts- und Sicherheitsdaten suggerieren (Fink et al., 2023; Urbanek et al., 2025). Die LAA-KIDNEY-Studie rekrutiert aktuell Dialysepatienten, die randomisiert einen LAAO oder Standardtherapie erhalten werden.

Faktor-XI-Inhibitoren werden mit dem Ziel entwickelt, durch selektive Inhibition im intrinsischen Arm der Blutgerinnung eine effektive Antikoagulation bei gegenüber VKA und NOAK geringerer Blutungsgefahr zu entwickeln. Anders als bei der Entwicklung von NOAKs werden Faktor-XI-Inhibitoren bereits sehr früh im Studienprogramm auch bei Patienten mit fortgeschrittener CKD untersucht (Weitz et al., 2024; Winkelmayr et al., 2024). Die großen Hoffnungen gegenüber Faktor-XI-Inhibitoren wurden kürzlich außerhalb der Nephrologie allerdings durch die OCEANIC-AF-Studie deutlichst getrübt, in denen der Faktor-XI-Inhibitor Asundexian bei Patienten mit Vorhofflimmern gegenüber Apixaban in der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien unterlegen war (Piccini et al., 2025).

Literatur

- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. (2013). Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *NEJM*, 368(8), 699–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>
- American College of Chest Physicians. (2012). Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2 Suppl), e495S–e530S.
- Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. (2015). Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol*, 65(23), 2481–2493. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.577
- de Silva R., Nikitin N.P., Witte K.K.A. et al. (2007). Effects of applying a standardised management algorithm for moderate to severe renal dysfunction in patients with chronic stable heart failure. *European*

- Journal of Heart Failure*, 9(4), 415–423. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.10.003>
- de Vriese A.S., Caluwé R., Pyfferoen L. et al. (2020). 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*, 31, 186–196.
- de Vriese A.S., Caluwé R., Van Der Meersch H. et al. (2021). Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 32, 1474–1483.
- de Vriese A.S. & Heine G. (2021). Anticoagulation management in hemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant*, 37(11), 2072–2079. doi:10.1093/ndt/gfab060
- Dinits-Pensy M., Forrest G.N., Cross A.S. & Hise M.K. (2005). The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis*, 46, 997–1011.
- Fink T., Paitazoglou C., Bergmann M.W. et al. (2023). Left atrial appendage closure in end-stage renal disease and hemodialysis: Data from a German multicenter registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 101(3), 610–619. <https://doi.org/10.1002/ccd.30559>
- Galbusera M., Remuzzi G. & Boccardo P. (2009). Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial*, 22, 279–286.
- Gallagher H., Dumbleton J., Maishman T. et al. (2022). Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease (ATTACK): study protocol for a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end-point, parallel group trial of low-dose aspirin vs. standard care for the primary prevention of cardiovascular disease in people with chronic kidney disease. *Trials*, 23(1), 331. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06132-z>
- Harel Z., Smyth B., Badve S.V. et al. (2024). Anticoagulation for patients with atrial fibrillation receiving dialysis. *J Am Soc Nephrol* [Online ahead of print]. <https://doi.org/10.1681/ASN.00000000000000495>
- Hart R.G., Pearce L.A., Asinger R.W. & Herzog C.A. (2011). Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 2599–2604.
- Hedges S.J., Dehoney S.B., Hooper J.S. et al. (2007). Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol*, 3, 138–153.
- Kang J., Park S., Park K.W. et al. (2024). Clopidogrel versus aspirin as chronic maintenance antiplatelet monotherapy in patients after percutaneous coronary intervention with chronic kidney disease: A post hoc analysis of the HOST-EXAM trial. *J Am Heart Assoc*, 13(18), e035269. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.035269>

- Kaw D. & Malhotra D. (2006). Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial*, 19, 317–322.
- KDIGO. (2013). Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int, Suppl* 3, 1.
- Linthorst G.E., Avis H.J. & Levi M. (2010). Uremic thrombocytopenia is not about urea. *J Am Soc Nephrol*, 21, 753–755.
- Ma T.K., Chow K.M., Kwan B.C. et al. (2016). Manifestation of tranexamic acid toxicity in chronic kidney disease and kidney transplant patients: a report of four cases and review of literature. *Nephrology (Carlton)*, 22(4), 316–321.
- Mann J. F. E., Joseph P., Gao P. et al. (2023). Effects of aspirin on cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*, 103(2), 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.09.023>
- Mavrakanas T.A., Garlo K. & Charytan D.M. (2020). Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 15 (8), 1146–1154.
- Okumura K., Akao M., Yoshida T. et al. (2020). Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 383(18), 1735–1745. doi:10.1056/NEJMoa2012883
- Palmer S.C., Di Micco L., Razavian M. et al. (2013). Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 61, 112–122.
- Pengo V., Denas G., Zoppellaro, G. et al. (2018). Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*, 132(13), 1365–1371. doi:10.1182/blood-2018-04-848333
- Piccini J.P., Patel M.R., Steffel J. et al. (2025). Asundexian versus Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 392(1), 23–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407105>
- Steiner R.W., Coggins C. & Carvalho A.C. (1979). Bleeding time in uremia: a useful test to assess clinical bleeding. *Am J Hematol*, 7, 107–117.
- Tan J., Liu S., Segal J.B. et al. (2016). 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*, 17, 157.
- Urbanek L., Heine G.H., Reddavid C. et al. (2025). Left Atrial Appendage Occlusion in Patients With Atrial Fibrillation and Hemodialysis. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 11(1), 71–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.09.038>
- van Gorp R.H. & Schurgers L.J. (2015). New insights into the pros and cons of the clinical use of vitamin K antagonists (VKAs) versus direct oral anticoagulants (DOACs). *Nutrients*, 7, 9538–9557.
- Weitz J.I., Lensing A.W.A., Prins M.H. et al.; EINSTEIN CHOICE Investigators. (2017). Rivaroxaban or Aspirin for extended treatment of

- venous thromboembolism. *NEJM*, 376, 1211–1222. doi:10.1056/NEJMoa1700518
- Weitz J.I., Tankó L.B., Floege J. et al. (2024). Anticoagulation with osimab in patients with kidney failure undergoing hemodialysis: a randomized phase 2 trial. *Nature Medicine*, 30(2), 435–442. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02794-7>
- Winkelmayer W.C., Lensing A.W.A., Thadhani R.I. et al. (2024). A phase II randomized controlled trial evaluated antithrombotic treatment with fesomersen in patients with kidney failure on hemodialysis. *Kidney International*, 106(1), 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.02.024>
- Wolfe R., Wetmore J.B., Woods R.L. et al. (2021). Subgroup analysis of the ASPIrin in Reducing Events in the elderly randomized clinical trial suggests aspirin did not improve outcomes in older adults with chronic kidney disease. *Kidney International*, 99(2), 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.011>
- Woller S.C., Stevens S.M., Kaplan D. et al. (2022). Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Advances*, 6(6), 1661–1670. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2021005808

