



Herausforderung Antikoagulation bei nv VHF, Diabetes und Niereninsuffizienz

Dr. med. Gunther Claus

Zusammenfassung

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nv VHF) sollten je nach erreichter Punktzahl im CHA₂DS₂-VASc-Score eine Antikoagulation erhalten. Häufig bestehen jedoch neben dem nv VHF weitere Komorbiditäten, wie eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) oder ein Diabetes mellitus, die das Schlaganfalls- und Mortalitätsrisiko erhöhen. Unter diesen Umständen die geeignete zur Antikoagulation einzuleiten, stellt in der Praxis oft eine Herausforderung dar.

Bei Patienten mit nv VHF und CKD empfehlen die ESC-Leitlinien neue orale Antikoagulantien (NOAKs) zur Schlaganfallprophylaxe, da diese in Studien mit einem geringeren Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert waren als Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Bei der Auswahl eines NOAK sind unbedingt die Kriterien für eine Dosisreduktion zu beachten, zum Beispiel Alter, Gewicht und Komedikation. Die nicht bestimmungsgemäße Dosisreduktion kann bei nv VHF-Patienten das Schlaganfallrisiko erhöhen.

Lernziele

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie...

- die Definition einer chronischen Niereninsuffizienz.
- den kausalen Zusammenhang, wie weitere Komorbiditäten (CKD, Diabetes mellitus) das Risiko für unerwünschte Ereignisse erhöhen.
- die Grundzüge der aktuellen Studienlage im Bereich NOAK versus VKA.
- die Empfehlungen der ESC-Leitlinie 2020 bei nv VHF und CKD.
- wesentliche Parameter für die Dosisreduktion bei NOAK-Behandlung.

Herausforderung Antikoagulation bei nv VHF, Diabetes und Niereninsuffizienz

Dr. med. Gunther Claus



Definition von chronischer Niereninsuffizienz

Die CKD ist
definiert als:

Abnorme (> 3 Monate vorhandene) Nierenstruktur oder -funktion
mit gesundheitlichen Auswirkungen^{1,2}

Kriterien für
die CKD:

Einer der nachstehenden Punkte ist >3 Monate vorhanden:

Marker für eine Nierenschädigung (≥1 Marker)¹

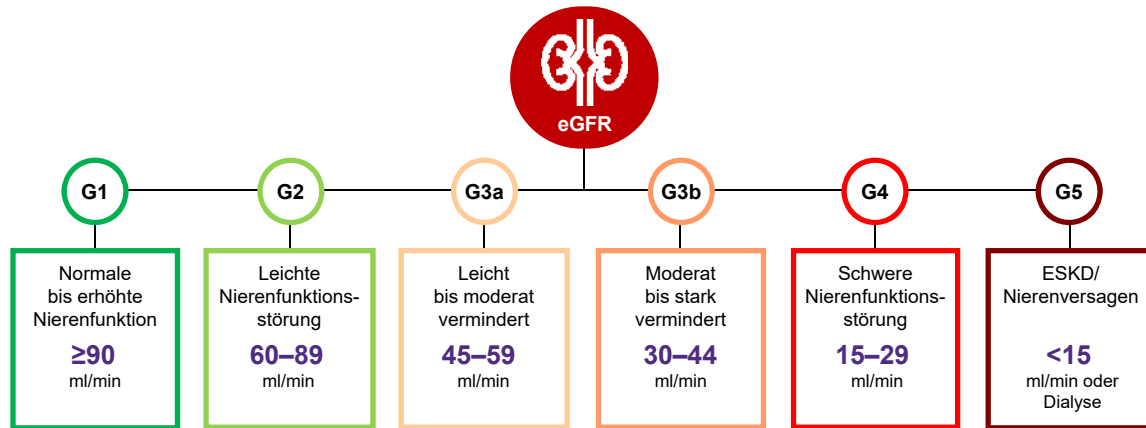
- ◆ Albuminurie (ACR ≥30 mg/g [≥3 mg/mmol])
- ◆ Anomalien im Urinsediment
- ◆ Elektrolyt- und andere Anomalien aufgrund von Erkrankungen der Tubuli
- ◆ Bei histologischen Untersuchungen erkannte Anomalien
- ◆ In der Bildgebung entdeckte strukturelle Anomalien
- ◆ Anamnestisch bekannte Nierentransplantation

Verminderte GFR^{1,2}

- ◆ GFR <60 ml/min/1,73 m²
(GFR-Kategorien Grad 3a–5)

ACR: Albumin-Kreatinin-Quotient, CKD: chronische Niereninsuffizienz, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate.
1. Levin A et al. Kidney Int Suppl 2013;3:1–150; 2. Levey AS et al. Kidney Int 2020;97:1117–1129.

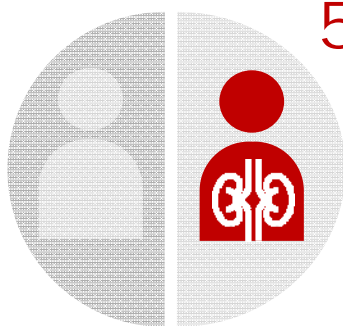
Stadien der chronischen Niereninsuffizienz



eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ESKD: Terminale Niereninsuffizienz, G: Grad.
Levin A et al. Kidney Int Suppl 2013;3:1–150. Levey AS et al. Kidney Int 2020;97:1117–1129.

3

Welche Rolle spielen die Nieren bei Patienten mit VHF?



50%

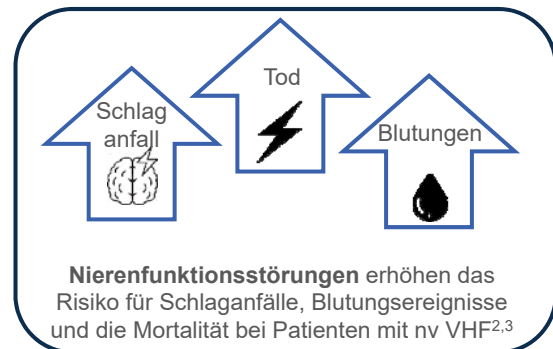
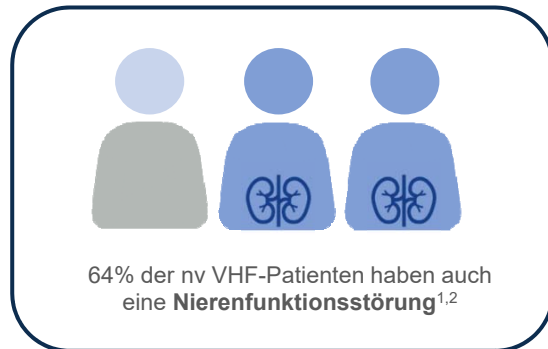
der Patienten mit VHF haben eine Einschränkung der Nierenfunktion¹

- ◆ CKD und VHF haben eine enge bidirektionale Verbindung und treten häufig zusammen auf.^{1,2}
- ◆ VHF erhöht das Risiko für eine Verschlechterung der CKD.^{1,2}
- ◆ VHF und CKD haben gemeinsame Risikofaktoren, wie z.B. höheres Alter, Fettleibigkeit, Diabetes und Hypertonie.^{1,2}
- ◆ Eine altersbedingte Abnahme der Nierenfunktion wurde in epidemiologischen Studien gezeigt.³

CKD: Chronische Niereninsuffizienz, VHF: Vorhofflimmern.

1. Potpara T et al. Nat Rev Nephrol 2018;14:337–351. 2. Ding WY et al. Cardiovas Res 2020; doi: 10.1093/cvr/cvaa258. 3. Delanaye P et al. J Am Soc Nephrol 2019;30:1785–1805.⁴

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein deutlich erhöhtes Risiko eine Nierensinsuffizienz zu entwickeln

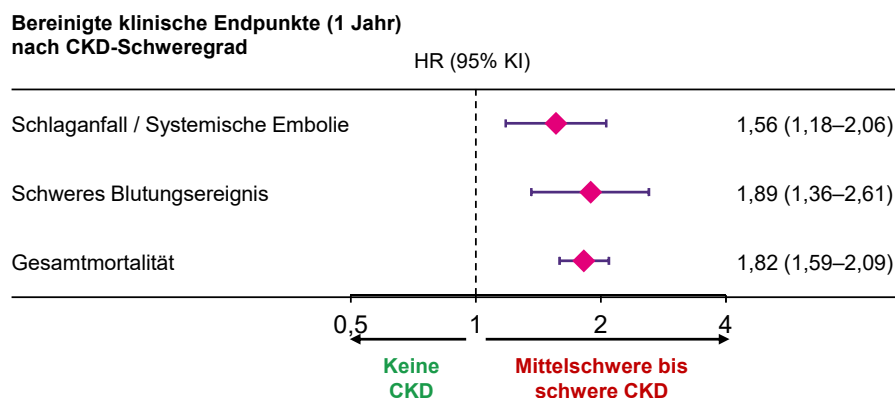


Darüber hinaus kann bei mit VKA behandelten Patienten mit nv VHF ein beschleunigtes Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung bis hin zur akuten Nierenschädigung auftreten

1. Olesen JB et al, *N Engl J Med* 2012;36:625–635; 2. Fanikos J et al, *Am J Med* 2017;130:1015–1023; 3. Boriani G et al, *Sci Rep* 2016;6:30271; 4. Brodsky SV et al, *Nephron Clin Prac* 2011;80:181–189; 5. Brodsky SV et al, *Nephron Clin Prac* 2011;115:c142–146

Klinische Endpunkte bei Patienten mit VHF und Niereninsuffizienz

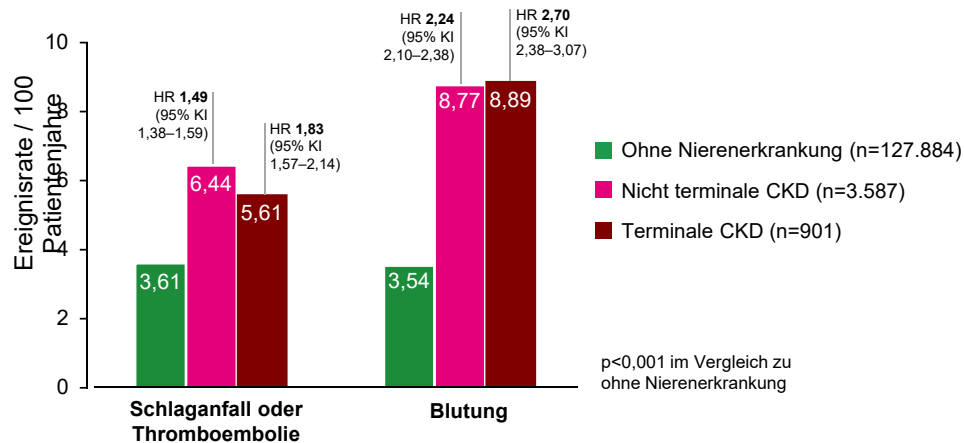
GARFIELD-AF: Prospektives Register mit Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern (N=33.024)



Der Schweregrad der CKD wurde entsprechend den Leitlinien der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative der National Kidney Foundation klassifiziert. CKD: Chronische Niereninsuffizienz, HR: Hazard Ratio, VHF: Vorhofflimmern. Goto S et al. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010510.

Patienten mit VHF und Niereninsuffizienz haben ein höheres Risiko

Dänisches staatliches Register mit Patienten mit Vorhofflimmern (N=132.372)



„Nicht terminale CKD“ war definiert als Patienten, die keine Nierenersatztherapie benötigen.
CKD: Chronische Niereninsuffizienz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall. Olesen JB et al. N Engl J Med 2012;367:625-635.

7

nvVHF und CKD: Häufige Komorbidität

- CKD-Definition: Abnorme (>3 Monate vorhandene) Nierenstruktur- oder -funktion mit gesundheitlichen Auswirkungen
- U.a. Albuminurie (ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) und Anomalien im Urinsediment sind geeignete Marker für eine Nierenschädigung.
- Einteilung in fünf Stadien in Abhängigkeit von der eGFR
- 64% der Patienten mit nv VHF haben auch eine Nierenfunktionsstörung.
- VHF erhöht das Risiko für eine Verschlechterung der CKD.
- Das Risiko für Schlaganfälle und Blutungsereignisse sowie die Gesamtmortalität ist bei Patienten mit VHF und CKD erhöht.

2020 ESC VHF Leitlinie empfiehlt einen ganzheitlichen und interdisziplinären Ansatz mit aktiver Patientenbeteiligung

ESC-Leitlinien 2020 für die Diagnose und das Management von Vorhofflimmern

Kernelemente der **ganzheitlichen** Betrachtung des Patienten mit VHF

MA-M_RV-DE-1663-1

A Anticoagulation / **A**void stroke

B Better symptom control

C Comorbidities / **C**ardiovascular risk factor management



Das Management von Patienten mit VHF und CKD in "C" wurde betont.

Der ABC Pfad (**A**trial fibrillation **B**etter **C**are)



Antikoagulation/ Schlaganfallprävention

- ◆ Patienten mit geringem Risiko identifizieren: CHA₂DS₂-VASc-Score 0 (m) bzw. 1 (w)
- ◆ Bei CHA₂DS₂-VASc-Score ≥1 (m) bzw. ≥2 (w) Schlaganfallprävention anbieten; Blutungsrisiko beurteilen und modifizierbare Blutungsrisikofaktoren angehen
- ◆ OAC auswählen (NOAK oder VKA mit gut gemanagter TTR)



Bessere Symptomkontrolle

- ◆ Symptome, QoL und Patientenpräferenzen beurteilen
- ◆ Herzfrequenz optimieren
- ◆ Strategie zur Herzrhythmuskontrolle erwägen (KV, Antiarrhythmikum, Ablation)



Management von Komorbiditäten und KV Risikofaktoren

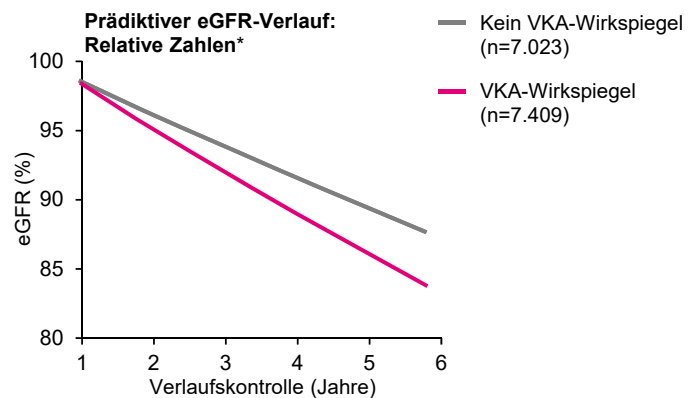
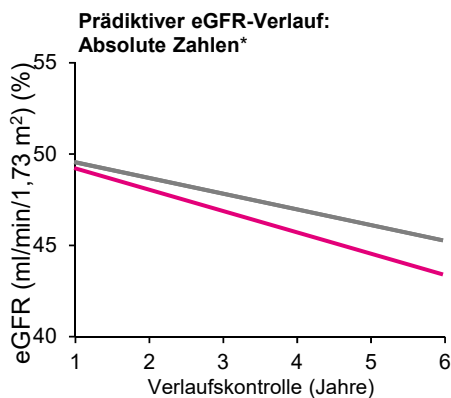
- ◆ Komorbiditäten und KV Risikofaktoren
- ◆ Lifestyle-Änderungen (Gewichtssenkung, regelmäßige Bewegung, Verringerung des Alkoholkonsums usw.)

CKD: Chronische Niereninsuffizienz, KV: kardiovaskulär, NOAK: Nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien, nv: nicht valvulär, OAC: Orale Antikoagulation, TTR: time in therapeutic range, QoL: Lebensqualität, VHF: Vorhofflimmern, VKA: Vitamin-K-Antagonist. Hindricks G et al. Eur Heart J 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

9

Auswirkungen des VKA-Wirkspiegels und der Progression der Nierenerkrankung bei Patienten mit VHF und CKD

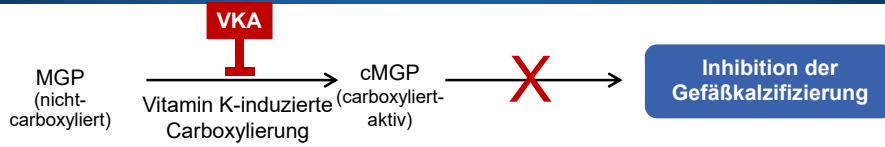
Retrospektive Analyse einer Real-World-Primärversorgungs-Datenbank: Abnahme der Nierenfunktion bei Patienten mit VHF und CKD Stadium 3/4 (N=14.432)



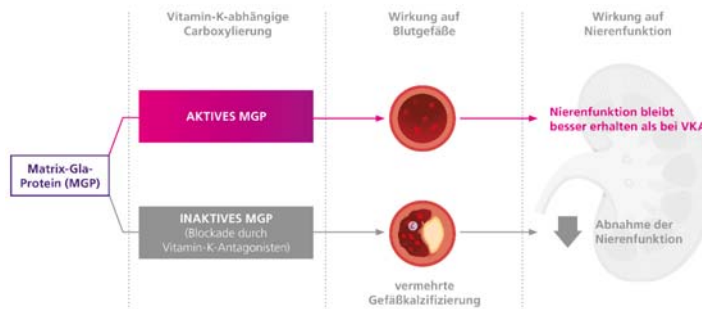
*Der Verlauf der Nierenfunktion über die Zeit ist definiert als annualisierte Veränderungsrate des eGFR-Werts. Für das Herausfiltern sämtlicher Patienten mit einer dokumentierten Diagnose von VHF und CKD Stadium 3/4 im Zeitraum von Januar 2009 und August 2015 wurden die ICD-10-Codes verwendet. CKD: Chronische Niereninsuffizienz, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ICD-10: International Classification of Diseases, Tenth Revision; VHF: Vorhofflimmern; VKA: Vitamin-K-Antagonist. Posch F et al. Res Pract Thromb Haemost 2019;3:207–216.

10

VKA begünstigt Kalzifizierung der Gefäße



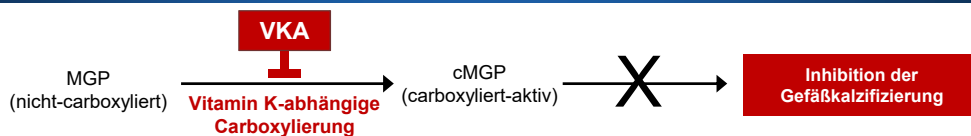
MGP: Inhibitor der vaskulären Kalzifizierung. Vitamin K: für MGP-Aktivierung erforderlich.¹



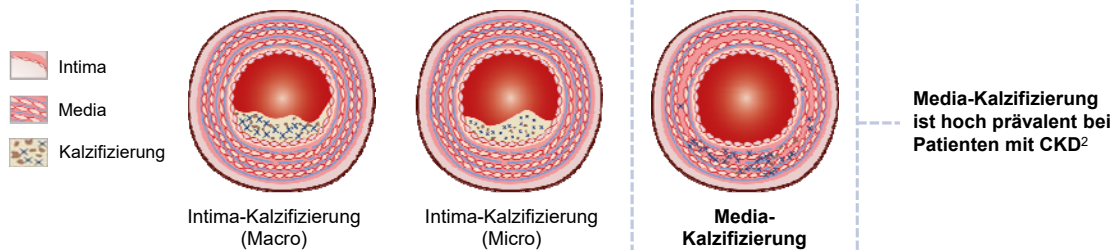
VHF: Vorhofflimmern; CKD: chronisches Nierenversagen; cMGP: carboxyliertes Matrix-Gla-Protein; MGP: Matrix-Gla-Protein; VKA: Vitamin-K-Antagonist

11

Möglicher Mechanismus der Media- und Intima-Kalzifizierung mit VKAs



MGP is der Haupt-Inhibitor der Gefäßkalzifizierung und Vitamin K ist zur vollen Aktivierung von MGP notwendig.¹

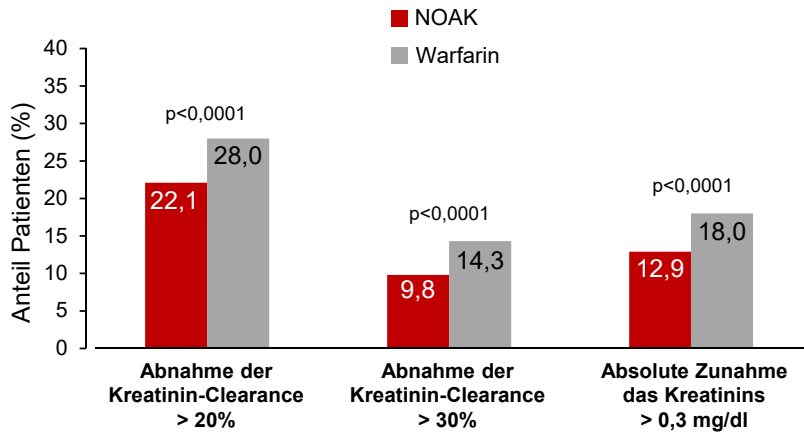


CKD: Chronische Niereninsuffizienz, cMGP: carboxyliertes MGP; MGP: Matrix-G1-Protein, VHF: Vorhofflimmern, VKA: Vitamin-K-Antagonist.
1. Van Gorp RH and Schurgers LJ. Nutrients 2015;7:9538–9557; 2. Willems BAG et al. Mol Nutr Food Res 2014;58:1620–1635.

12

Abnahme der Nierenfunktion bei Patienten, die mit einer oralen Antikoagulation behandelt werden

ORBIT-AF-II: Prospektives nationales Register in den USA (N=6.682)



Bei Patienten mit
nv Vorhofflimmern
ist langfristig
eine Abnahme
der Nierenfunktion
zu erwarten.

NOAK: Nicht-Vitamin-K abhängiges orales Antikoagulans; nv: nicht valvulär; VKA: Vitamin-K-Antagonist.
Der Studienzeitraum betrug 2 Jahre. Inohara T et al. Heart 2020;106:358–364.

13

Vorhofflimmern und eingeschränkte Nierenfunktion

CALLIPER: Niedrigeres Risiko für Verschlechterung der Nierenfunktion bei nvVHF mit CKD mit/ohne Diabetes

US-amerikanische, retrospektive Datenbankanalyse bei OAK-naiven nv VHF-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Rivaroxaban 15 mg oder Warfarin

Kohort	Anzahl Patienten		Verschlechterung der Nierenfunktion	
	Warfarin	Rivaroxaban (15 mg)	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
nvVHF + CKD 3/4	5.906	1.466		0,53 (0,35–0,78)
nvVHF + CKD 3/4 + Diabetes mellitus Typ II	3.160 (54 %)	746 (51 %)		0,50 (0,30–0,83)

0 1 2
Rivaroxaban besser ← → Warfarin besser

Verschlechterung der Nierenfunktion (worsening renal function) definiert als Verschlechterung der Nierenerkrankung von CKD 3/4 zu CKD 5 / Nierenversagen / Dialyse
nvVHF: nicht valvuläres Vorhofflimmern, CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)

Vaitsiakhovich T et al, presented at ESC 2019: Abstract P4746

Vitamin-K-Antagonisten und CKD

- Studien legen einen Zusammenhang zwischen Höhe des VKA-Wirkspiegels und Abnahme der eGFR nahe.
- VKAs inhibieren die Vitamin-K-abhängige Carboxylierung von Matrix glycoprotein alpha (MGP).
- cMGP wiederum induziert eine Inhibition der Gefäßkalzifizierung.
- Unter Warfarin (VKA) ist eine stärkere Abnahme der Kreatinin-Clearance zu beobachten als unter NOAKs.

Empfehlungen der ESC-Leitlinie 2020 bezüglich der Behandlung von Patienten mit nvVHF und CKD

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Standarddosis	5 mg bid	150 mg bid	60 mg od	20 mg od
Niedrigere Dosis		110 mg bid	30 mg od	
Reduzierte Dosis	2,5 mg bid		30 mg od / 15 mg od	15 mg od
Kriterien für die Dosisreduktion	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 der folgenden: • Alter ≥80 Jahre • Körpergewicht ≤60 kg • Serumkreatinin ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥80 Jahre • Komedikation mit Verapamil oder • erhöhtes Blutungsrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> • KrCl 30–50 ml/min • Körpergewicht ≤60 kg • Komedikation mit Verapamil, Chinidin oder Dronedaron 	<ul style="list-style-type: none"> • KrCl 15–49 ml/min*

- ◆ Die NOAK-Therapie muss entsprechend dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei verschiedenen Patientensubgruppen optimiert werden.
- ◆ Für bestimmte Patientengruppen sind immer noch Wissenslücken vorhanden:
 - Optimale NOAK-Dosis, auch bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer CKD
 - RCT-Daten für Patienten mit KrCl ≤ 25 ml/min

*bei Patienten mit KrCl <15-29 ml/min mit Vorsicht anzuwenden und bei Patienten mit KrCl <15 ml/min nicht empfohlen
bid: zweimal täglich, CKD: Chronische Niereninsuffizienz, KrCl: Kreatinin-Clearance, ESC: European Society of Cardiology, NOAK: Nicht-Vitamin-K abhängiges orales Antikoagulum, od: einmal täglich, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, VHF: Vorhofflimmern. Hindricks G et al. Eur Heart J 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

2016 ESC-Leitlinie Vorhofflimmern

Empfehlungen zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF & Nierenerkrankung

- **Alle NOAK sind bevorzugt vor VKAs** zur Schlaganfallprophylaxe in geeigneten Patienten mit VHF zur Behandlung empfohlen¹
- Patienten sollten für regelmäßige Follow-up Besuche zum Arzt gehen und die Nierenfunktion untersuchen lassen²

Häufigkeit der Besuche	Patienten
Jährlich	Alle Patienten mit VHF sollten den Hämoglobin Level sowie die Nieren- und Leberfunktion untersuchen lassen
Halbjährlich	wenn KrCl 30–60 mL/min oder Dabigatran Medikation und > 75 Jahre oder schwache körperliche Verfassung
Vierteljährlich	wenn KrCl 15–30 mL/min

- Faustregel: GFR geteilt durch 10 = Monatsintervall für Kontrollen (EHRA)

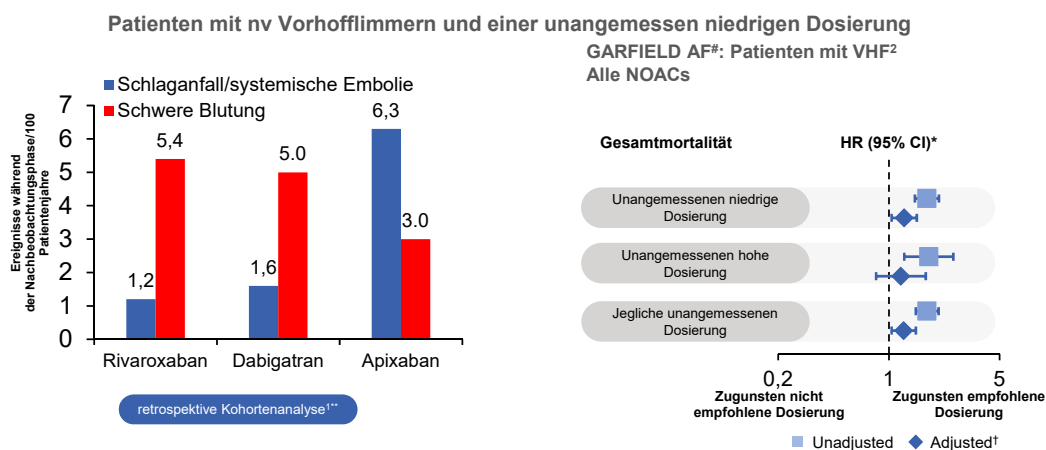
Beispiel: GFR = 30 ml/min; Kontrollintervall: alle 3 Monate

ESC: Europäische Gesellschaft für Kardiologie, VHF: Vorhofflimmern, NI: Niereninsuffizienz, NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, VKA: Vitamin-K-Antagonist, KrCl: Kreatinin-Clearance, EHRA: European Heart & Rhythm Association

1. Kirchhof P *et al.* ESC Guidelines. Eur Heart J 2016;37(38):2893-2962., 2. Heidbuchel *et al.* Europace 2013;15:625–651.

Vorhofflimmern

- ◆ Sicherheit bedeutet, mit der korrekten Dosierung vor Schlaganfall zu schützen



** Eine systematische Überprüfung der Anwendung von NOAK im Versorgungsalltag, in diesem Review wurden 75 Studien untersucht. Die angezeigten Angaben stammen aus zwei Studien, die konkrete qualitative Daten über NOAK-Anpassungen enthielten und von denen eine ausschließlich Apixaban-Daten betraf. # 34.926 Patienten wurden in Garfield AF, einem prospektiven Register, untersucht

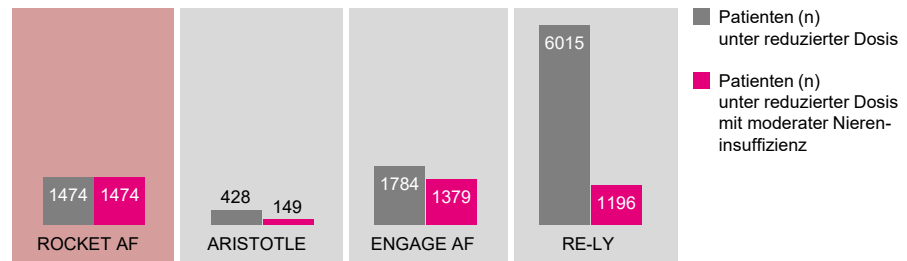
*Referenz: empfohlene Dosierung. †Adjustiert auf Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, VHF Typ, Diabetes, Hochdruck, Blutungsanamnese, vorausgegangenen Schlaganfall/TIA/SE, Herzinsuffizienz, vaskuläre Erkrankungen, Rauchen und starkem Alkoholkonsum

1. Santos J *et al.* Br J Clin Pharmacol 2020;86:533–547; 2. Camm AJ *et al.* J Am Coll Cardiol 2020;76:1425–1436.

Die reduzierte Dosierung von Rivaroxaban wurde in der Phase III Studie ROCKET AF bei Patienten mit CKD untersucht

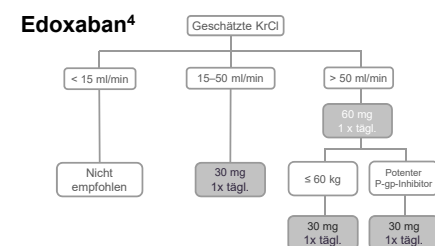
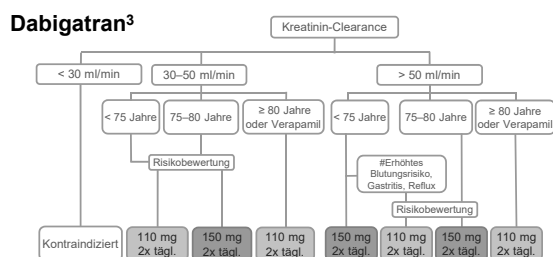
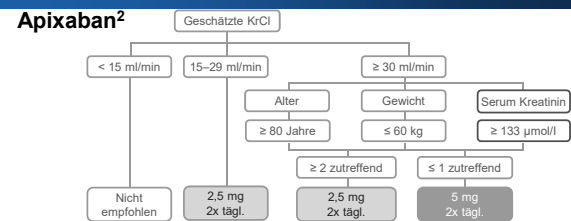
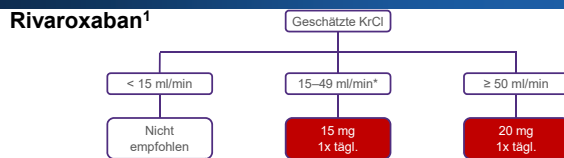
NOAK: Reduzierte Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

	ROCKET AF ¹ n=14.264	ARISTOTLE ²⁻⁴ n=18.201	ENGAGE AF ^{5,6} n=21.105	RE-LY ^{7,8} n=18.113
Untersuchung einer spezifischen renalen Dosis	✓	✗	✗	✗
Anteil Patienten mit moderater Niereninsuffizienz	21%*	15%#	19%‡	20%§



*KrCl 30–49 mL/min; # eGFR ≤ 50 mL/min (Cockcroft–Gault); ‡ KrCl ≤ 50 mL/min; § eGFR < 50 mL/min; || NI definiert als Serum Kreatinin Spiegel ≥ 1,5 mg/dl; genannte Daten der dosis-adjustierten Gruppe 'Hohe-Dosierung' (60/30). CKD: Chronische Nierenerkrankung. 1. Fox et al. Eur Heart J. 2011;32:2387–94. 2. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981–992. 3. Hohnloser et al. Eur Heart J. 2012;33:2821–30. 4. FDA. Apixaban Clinical Review Addendum, Dezember 2012. 5. Giugliano et al. N Engl J Med. 2013;369:2093–104. 6. Bohula et al. Circulation 2016;134:24–36. 7. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139–1151. 8. Hijazi et al. Circulation 2014;129:961–970.

Dosisanpassung von NOAK bei nvVHF-Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor für Schlaganfall / systemische Embolien



*zwischen 15–29 mL/min mit Vorsicht anzuwenden; #sonstiges erhöhtes Blutungsrisiko, Gastritis, Ösophagitis, gastroösophagealer Reflux. NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulantien, nvVHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern, KrCl: Kreatinin-Clearance, P-gp: P-Glycoprotein. 1. Aktuelle Fachinformationen Xarelto® 15mg, 20mg Filmtabletten, 2. Aktuelle Fachinformation Eliquis® 2,5mg, 5mg Filmtabletten, 3. Aktuelle Fachinformation Pradaxa® 110/150mg Hartkapseln, 4. Aktuelle Fachinformation Lixiana® 30mg, 60 mg

RWE

Erhaltung der Nierenfunktion bei Patienten mit nv VHF

RWE Analysen mit über 100.000 Patienten zeigen den möglichen Vorteil von Rivaroxaban vs. VKA hinsichtlich der Erhaltung der Nierenfunktion bei Patienten mit nv VHF

Studie	Untersuchte Patienten mit nv VHF*	+/- Risikofaktor	Anzahl der Patienten	Klinisch relevante renale Endpunkte
Yao et al. ¹ USA			2.485 Rivaroxaban 4.185 VKA	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 % Abfall der eGFR, Verdopplung des Serum Kreatinin, Akutes Nierenversagen, Nierenversagen
RELOADED ² Deutschland			22.339 Rivaroxaban 23.552 VKA	<ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung zu CKD5 oder Notwendigkeit einer Hämodialyse Akutes Nierenversagen
RIVAL ³ USA			36.318 Rivaroxaban 36.281 VKA	<ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung zu CKD5 oder Notwendigkeit einer Hämodialyse Akutes Nierenversagen
Datenbank analyse ⁴ USA	+		10.017 Rivaroxaban 11.665 VKA	<ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung zu CKD5 oder Notwendigkeit einer Hämodialyse Akutes Nierenversagen
CALLIPER ⁵ USA	+		1.466 Rivaroxaban 5.906 VKA	<ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung zu CKD5 oder Notwendigkeit einer Hämodialyse
RIVA-DM ⁶ USA	+		24.912 Rivaroxaban 58.270 VKA	<ul style="list-style-type: none"> eGFR <15 ml/min, Dialyse, Nierentransplantation Dialyse oder Nierentransplantation >40% Abnahme des eGFR gegenüber Baseline
ANTENNA ⁷ UK			5.338 Rivaroxaban 6.314 VKA	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 % Abfall der eGFR, Verdopplung des Serum Kreatinin, Nierenversagen

Vorhofflimmern

- ◆ Potentieller Nutzen von Rivaroxaban hinsichtlich Nierenfunktion
- ◆ Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)¹

Nierenparameter	Ereignisse / 100 Patient*enjahre		HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
	Rivaroxaban* (n = 2.485)	Warfarin* (n = 4.185)		
≥ 30 % Abnahme der eGFR	15,10	20,64		0,73 (0,62–0,87)
Verdopplung Serumkreatinin	1,47	3,26		0,46 (0,28–0,75)
Akutes Nierenversagen**	7,63	11,15		0,69 (0,57–0,84)
Nierenversagen	0,80	1,28		0,63 (0,35–1,15)

0,1 1 10
 Rivaroxaban besser ← — — — → Warfarin besser

Aufnahme dieser Erkenntnisse in AHA/ACC/HRS-Leitlinie (Update 2019)²:

„Im zeitlichen Verlauf, scheinen NOAK (insbesondere Rivaroxaban und Dabigatran) bei VHF-Patienten mit einem niedrigeren Risiko für unerwünschte Nieren-Ereignisse assoziiert zu sein als Warfarin.“

*gewichtete Ereignisrate pro 100 Patient*enjahre

**definiert als Hospitalisierung oder Besuch einer Notfallambulanz mit entsprechender Diagnosesstellung.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

1. Yao et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–2632. 2. January CT et al. Heart Rhythm. 2019 Jan 28. pii: S1547-5271(19)30037-2. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024. [Epub ahead of print];

Vorhofflimmern

- ◆ Nierenfunktion unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin
- ◆ Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)¹

Nierenparameter	Ereignisse / 100 Patientenjahre		HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
	Apixaban* (n = 1.883)	Warfarin* (n = 4.185)		
≥ 30 % Abnahme der eGFR	18,31	20,64		0,88 (0,70-1,10)
Verdopplung Serumkreatinin	2,54	3,26		0,80 (0,41-1,56)
Akutes Nierenversagen**	9,38	11,15		0,84 (0,66-1,07)
Nierenversagen	1,33	1,28		1,02 (0,45-2,31)

0,1 1 10
Apixaban besser ← → Warfarin besser

*gewichtete Ereignisrate pro 100 Patientenjahre

**definiert als Hospitalisierung oder Besuch einer Notfallambulanz mit entsprechender Diagnosestellung.

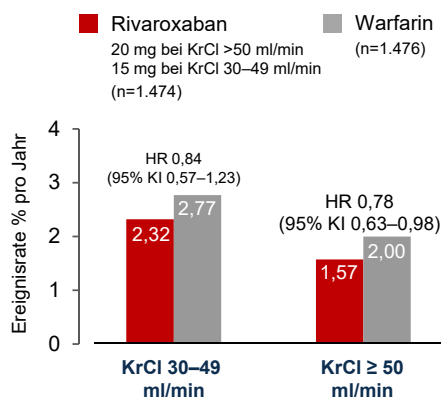
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

Yao et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–2632.

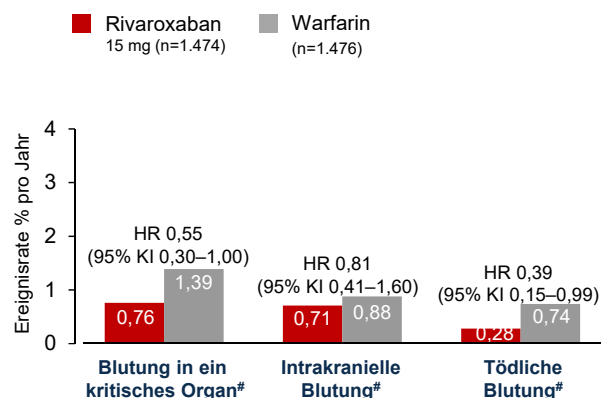
23

Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban vs. VKA bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz

Primärer Wirksamkeitseffekt*



Relevante sekundäre Sicherheitseffekte**,**



*per protocol, as-treated Population, **Sicherheitspopulation. [#]Die Ergebnisse dieser vordefinierten Subgruppenanalyse aus der Nicht-Unterlegenheitsstudie Rocket AF sind hypothesengenerierend und weisen darauf hin, dass die Ergebnisse in der Subgruppe der Nierenpatienten mit Dosisanpassung konsistent sind mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

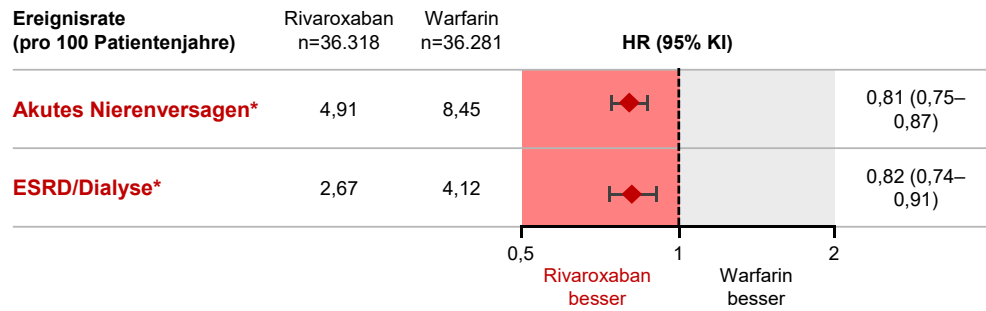
[#]Im primären Sicherheitseffekt (schwere und nicht schwere, klinisch relevante Blutungen) vergleichbare Raten vs. VKA: HR 0,98 (95% KI 0,84–1,14) in vordefinierter Subgruppe KrCl 30–49 ml/min. p-Werte für Interaktion: a:0,76, b:0,39, c:0,51, d:0,53; HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall, KrCl: Kreatinin-Clearance, VKA: Vitamin-K-Antagonist

Fox et al. Eur Heart J. 2011;32:2387–94.

24

RIVAL: Im Vergleich zu Warfarin war Rivaroxaban mit einem geringeren Risiko für AKI oder das Fortschreiten der CKD zu Stadium 5 verbunden

Analyse von US Truven MarketScan der Daten über die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens bei Patienten mit nvVHF, die neu mit der Einnahme von Rivaroxaban oder Warfarin begonnen hatten (Patienten mit CKD im Stadium 5 oder Hämodialyse ausgeschlossen)



*Primäre Endpunkte

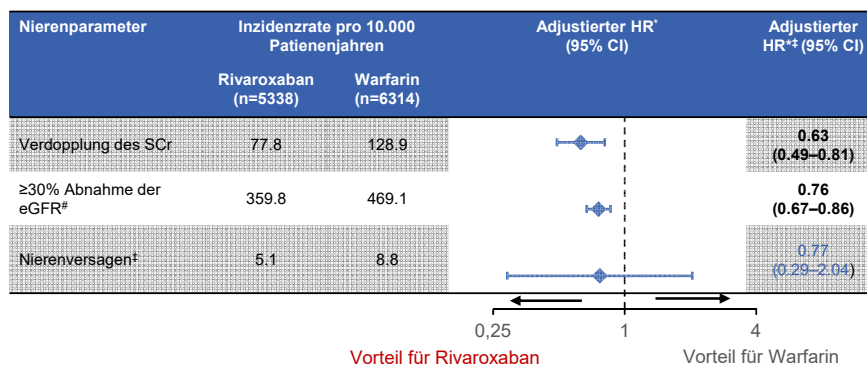
Datenbank: US Truven MarketScan. AKI: Akute Nierenschädigung, ESRD: terminale Niereninsuffizienz (CKD Stadium 5), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall. Coleman CI et al. (2019). Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. <https://doi.org/10.1177/1076029619868535>

25

ANTENNA-Studie

- ◆ Nierenfunktion unter Rivaroxaban im Vergleich zu VKA
- ◆ Retrospektive Datenbankanalyse (IMRD-UK-Datenbank) von OAK-naiven nv VHF-Patienten¹

ANTENNA evaluierte die Entwicklung wichtiger Nierenparameter bei nvVHF-Patienten mit einer eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² und ohne terminale Niereninsuffizienz in der Vergangenheit.



*Adjustiert nach Alter, Geschlecht, Ausgangswert eGFR, Anzahl vorhergehender Messungen vor Studieneinschluss, Townsend Index, Polymedikation, Rauchen, Body Mass Index, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Besuche beim Hausarzt, Überweisungen und Hospitalisierungen) im Jahr vor Studieneinschluss, Ischämische Herzkrankheit, Krebs, Diabetes, Herzinsuffizienz, früheres akutes Nierenversagen, Gebrechlichkeit und CHA₂DS₂-VAsc score. [#]Bestätigt durch zweite Messung. [†]Kodierter Eintrag für Nierenversagen, CKD Stadium 5, Dialyse, oder eGFR < 15 ml/min/1.73 m² (Bestätigt durch zweite Messung). [†]Signifikante Werte in schwarzer Schrift.

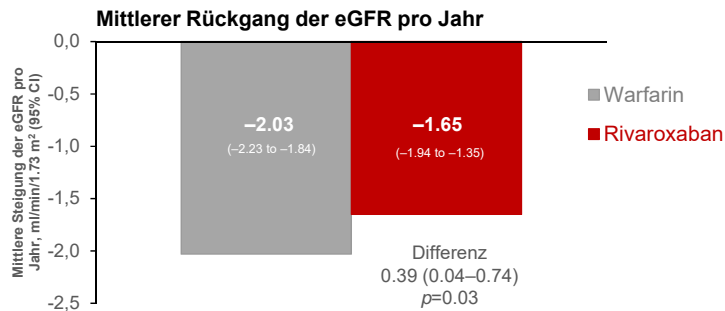
nvVHF: nichtvalvuläres Vorhofflimmern, HR: hazard ratio, SCr: Serumkreatinin, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CKD: chronische Niereninsuffizienz

¹ Yanina Lenz et al. ESC. Virtual, 27–31 August 2021. Poster. CPC choice.

26

ANTENNA-Studie

- ◆ Langsamere Abnahme der Nierenfunktion unter Rivaroxaban im Vergleich zu VKA
- ◆ Retrospektive Datenbankanalyse (IMRD-UK-Datenbank) OAK-naiven nv VHF-Patienten¹



Geschätzt unter Verwendung von linearen gemischten Regressionsmodellen, wobei die Behandlungsgruppe, der Zeitpunkt der eGFR-Messung und die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit als feste Faktoren und jedes Individuum als Zufallsfaktor (d. h. Random-Intercept-Modell) berücksichtigt wurden. Die folgenden Variablen wurden als zusätzliche feste Faktoren in das Modell aufgenommen: Alter, Geschlecht, eGFR-Ausgangswert (kategoriale Variable), Townsend-Index, Polymedikation, Rauchen, Body-Mass-Index, Inanspruchnahme des Gesundheitswesens im Jahr vor Studienbeginn (PCP-Besuche, Überweisungen und Krankenhausaufenthalte), Komorbidität (ischämische Herzkrankheit, Krebs, Diabetes, Herzinsuffizienz und früheres akutes Nierenversagen), Gebrechlichkeit und CHA2DS2-VASc-Score.

Anzahl der Patienten: Rivaroxaban: n=2054, Warfarin: n=2646

nvVHF: nichtvalvuläres Vorhofflimmern, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CI: Konfidenzintervall,

27

¹ Yanina Lenz et al. ESC. Virtual, 27–31 August 2021. Poster.

Leitlinien-Empfehlungen zur Wahl der oralen Antikoagulation



In zeitlichen Verlauf, scheinen NOAKs (insbesondere Dabigatran und Rivaroxaban) bei Patienten mit VHF mit einem niedrigeren Risiko für unerwünschte Nierenendpunkte assoziiert zu sein als Warfarin.“

2019 Update to the ACC/AHA/HRS Guidelines on Management of AF¹



Die Persistenz der NOAK-Therapie ist im allgemeinen höher als bei VKAs. Dies liegt an dem besseren pharmakokinetischen Profil der NOAKs und der vorteilhaften Wirksamkeit und Sicherheit, insbesondere bei vulnerablen Patienten, wie bei Älteren, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit vorangegangenen Schlaganfall, usw..“

2020 ESC Guidelines on Management of AF²

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; HRS: Heart Rhythm Society; NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen; VKA: Vitamin K Antagonist, VHF/AF: Vorhofflimmern.
1. January CT et al. Circulation 2019;74:104–132. 2. Hindricks G et al. Eur Heart J 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.

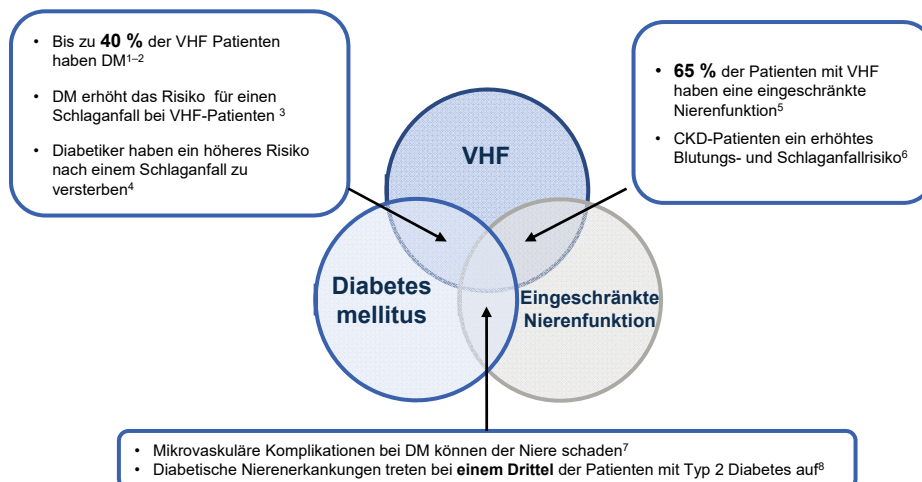
28

NOAK versus VKA

- Alle NOAK sind bevorzugt vor VKAs zur Schlaganfallprophylaxe in geeigneten Patienten mit VHF zur Behandlung empfohlen
- Je nach NOAK existieren unterschiedliche Parameter zur Dosisreduktion
- Potentieller Nutzen von Rivaroxaban: Assoziation mit weniger unerwünschten Nierenereignissen als unter Warfarin.
- ANTENNA-Studie: Langsamere Abnahme der Nierenfunktion unter Rivaroxaban im Vergleich zu VKA
- Rivaroxaban ist auch in einer reduzierten täglichen Dosis von 15mg effektiv und sicher.

Vorhofflimmern

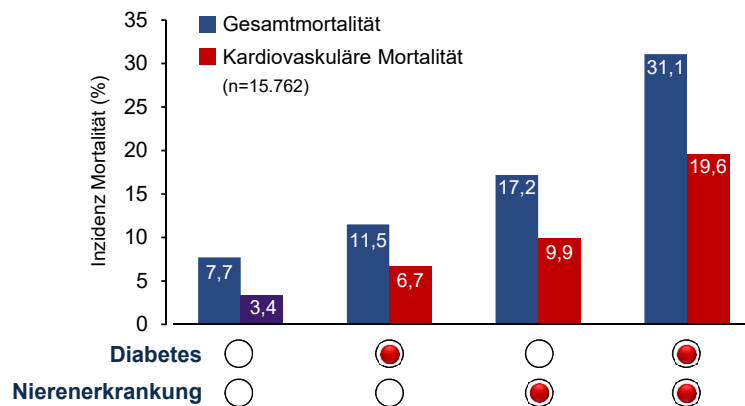
- ◆ Zusätzliche Komorbiditäten verstärken die Komplexität bei der Behandlung von VHF Patienten



Vorhofflimmern: Diabetes und Nierenerkrankungen sind eng assoziiert und bedingen ein erhöhtes Risiko

- ◆ Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus sind häufige, gemeinsam vorkommende Komorbiditäten.
- ◆ Nierenerkrankungen und Diabetes erhöhen das Mortalitätsrisiko¹ und das Schlaganfallrisiko.^{2,3}
- ◆ Diabetes ist die häufigste Ursache für Nierenversagen.⁴

Typ 2-Diabetes und Nierenerkrankungen erhöhen das Mortalitätsrisiko¹



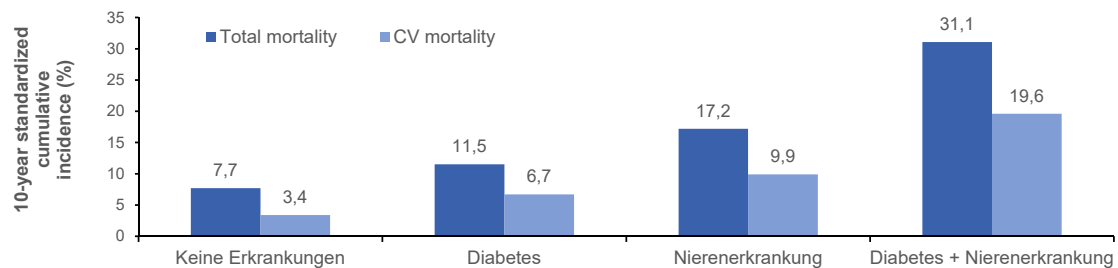
1. Afkarian M et al. J Am Soc Nephrol. 2013;24(2):302-8. 2. Olesen et al. N Engl J Med 2012;367:625-635.
3. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Neurology 2007;69:546-54. 4. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013.

31

Diabetes, kardiovaskuläres Risiko und Nierenfunktion sind eng miteinander verbunden

- ◆ Diabetes ist eine der Hauptursachen für Niereninsuffizienz, die für sich das Schlaganfall- und Blutungsrisiko bei Patienten mit VHF erhöht¹⁻³
- ◆ Patienten mit Typ 2 Diabetes und Nierenerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko zu Versterben insbesondere für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität⁴

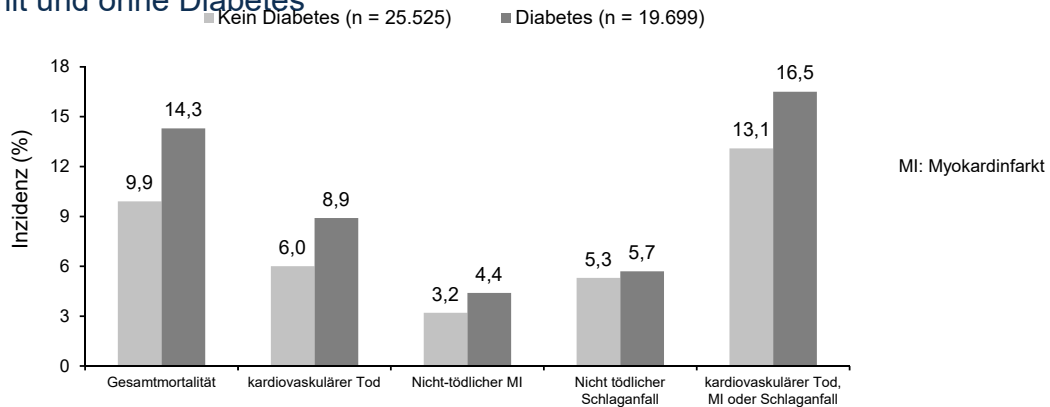
Analyse von 15.762 Teilnehmern (Alter ≥20 Jahre) aus der "Third National Health and Nutrition Examination" Survey



1. Jha V et al, Lancet 2013;382:20-26; 2. Tonelli M et al, Am Soc Nephrol 2006;17:2034-2047; 3. Olesen JB et al, N Engl J Med 2012;36:625-635;
4. Afkarian M et al, J Am Soc Nephrol 2013;24:302-308

Vorhofflimmern

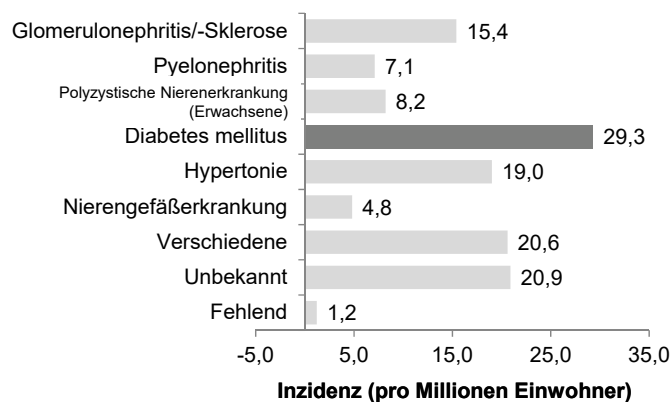
- ◆ Diabetes steigert deutlich das kardiovaskuläre Risiko
- ◆ REACH-Register: 4-Jahres-Daten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit und ohne Diabetes



33

Inzidenz nach Ursache des Nierenversagens

- ◆ Diabetes ist Hauptursache für Nierenversagen
(Patienten mit Initiierung einer Nierenersatztherapie, 2013)



34

Der Schutz von Patienten mit nv VHF und Diabetes oder mittelschwerer bis schwerer chronischer Nierenerkrankung erfordert die Berücksichtigung des MACE-Risikos¹

	n (%)	Risiko für MACE HR (95% KI)*
Diabetes	37,114 (47.7)	1.11 (1.05–1.18)
Diabetische Nephropathy	2167 (2.8)	1.08 (0.94–1.23)
CKD ≥ Stadium 3	NR	1.23 (1.15–1.31)
Mehrfäß-Erkrankung	6874 (8.8)	1.87 (1.53–2.28)
Hypertonie [#]	76,610 (98.5)	1.18 (0.95–1.46)
Hypercholesterinämie [#]	62,413 (80.3)	0.94 (0.83–1.06)

Ca. 7 von 10 Todesfällen bei Patienten mit nv VHF, die eine Antikoagulation erhalten, sind kardiovaskulär bedingt²

*Cox regression model von MACE bezogen auf 4-year follow-up. [#]Unter Behandlung.

CKD: Chronische Niereninsuffizienz, nv: nicht valvulär, VHF: Vorhofflimmern, VKA: Vitamin-K-Antagonist. HR: Hazard Ratio. KI: Konfidenzintervall, MACE: Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt

1. Miao B et al. *Clin Cardiol* 2020;43:524–531. 2. Pokorney SD et al. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002197.

Vorhofflimmern

◆ Therapie von Patienten mit Diabetes und NV-VHF

- 2019 ESC-Leitlinie Diabetes

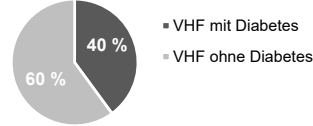
Management von Arrhythmien bei Patienten mit Diabetes		
Empfehlungen	Evidenz-klasse	Evidenz-grad
Orale Antikoagulation mit einem NOAK, welches bevorzugt wird gegenüber VKA, ist empfohlen bei Patienten mit DM älter als 65 Jahre mit VHF und einem CHA ₂ DS ₂ -VASc Score ≥ 2, sofern die Gabe eines NOAK nicht kontraindiziert ist.	I	A
VKA oder NOAK (z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, oder Apixaban) sind empfohlen. Es ist empfohlen NOAK zu bevorzugen (z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, oder Edoxaban)	I	A
Das Screening von VHF durch Pulsabastung sollte bei Patienten älter als 65 Jahre mit DM in Erwägung gezogen werden und bei Verdacht auf VHF durch ein EKG bestätigt werden, da VHF bei Patienten mit DM die Morbidität und Mortalität erhöht.	Ila	C

ESC: Europäische Gesellschaft für Kardiologie, VHF: Vorhofflimmern, NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, VKA: Vitamin-K-Antagonist, NV-VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern, OAK: Orale Antikoagulation

Vorhofflimmern

- ROCKET AF: Konsistente Sicherheit und Wirksamkeit vs. Warfarin bei nvVHF-Patienten mit Diabetes

Mittlerer CHADS₂-Score zur Baseline von 3,7 bei Patienten mit DM und 3,3 bei Patienten ohne DM



Endpunkte	Rivaroxaban Ereignisse/100 PJ (Gesamtereignisse) n = 2.878	Warfarin Ereignisse/100 PJ (Gesamtereignisse) n = 2.817	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
Schlaganfall / SE	1,74 (95)	2,14 (114)	0,82 (0,63–1,08)	0,82 (0,63–1,08)
Vaskulärer Tod*	2,83 (152)	3,65 (192)	0,80 (0,64–0,99)	0,80 (0,64–0,99)
Schwere Blutungen#	3,79 (165)	3,90 (169)	1,00 (0,81–1,24)	1,00 (0,81–1,24)
Intrakranielle Blutungen#	0,50 (22)	0,82 (36)	0,62 (0,36–1,05)	0,62 (0,36–1,05)

*Sekundärer Wirksamkeitseindpunkt. In der Gesamtanalyse von ROCKET-AF im Vergleich zu Warfarin keine signifikanten Unterschiede. #Sekundäre Sicherheitseindpunkte. Keine signifikanten Unterschiede im primären Sicherheitseindpunkt schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen (HR 0,98 (95 % KI 0,88–1,10)).

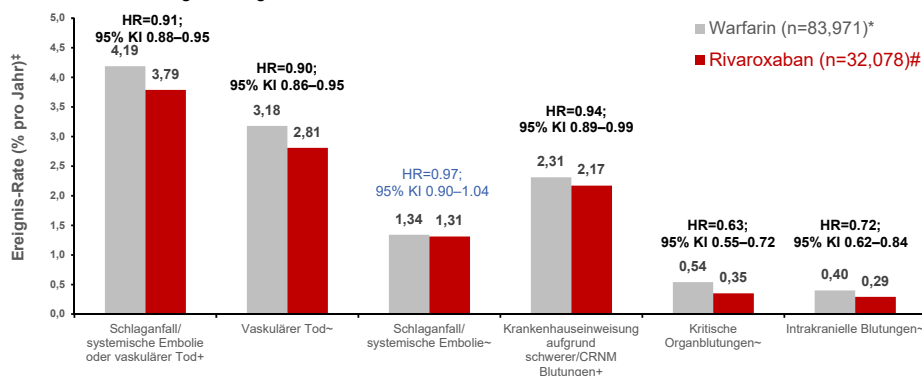
VHF: Vorhofflimmern, PJ: Patientenjahre, HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall; SE: systemische Embolie

37

RIVA-DM-Studie

- Wirksamkeit und Sicherheit bei nvVHF plus Diabetes unter Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin
- US-amerikanische Retrospektive Datenbankanalyse (OPTUM-DE-Datenbank)¹

Daten aus dem Praxisalltag bestätigen Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit T2DM



*Signifikante Werte in schwarzer Schrift. KI: Konfidenzintervall, nv: nicht valvulär, VHF: Vorhofflimmern, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall, T2DM: Typ-2- Diabetes Mellitus. CRNM: clinically relevant non-major. + Primärer Endpunkt. ~ Sekundärer Endpunkt
Anzahl der Patienten: Rivaroxaban n=32.078, Warfarin n= 83.971

1. Coleman CI et al. Cardiovasc Diabetol 2021;20:52.

38

Vorhofflimmern

- ◆ nv VHF plus Diabetes:
- ◆ Potentieller Nutzen von Rivaroxaban hinsichtlich Nierenfunktion
- ◆ Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)¹

Nierenparameter	Ereignisse / 100 Patientenjahre		HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
	Rivaroxaban*	Warfarin*		
≥ 30 % Abnahme der eGFR	17,25	25,46		0,68 (0,53–0,86)
Verdopplung Serumkreatinin	2,11	4,26		0,50 (0,26–0,97)
Akutes Nierenversagen**	11,07	14,70		0,75 (0,58–0,97)
Nierenversagen	1,30	1,95		0,67 (0,32–1,41)

0,1 1 10
Rivaroxaban besser ← —→ Warfarin besser

*gewichtete Ereignisrate pro 100 Patientenjahre
**definiert als Hospitalisierung oder Besuch einer Notfallambulanz mit entsprechender Diagnosedstellung,
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

1. Yao et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–2632.

39

Vorhofflimmern

- ◆ nv VHF plus Diabetes:
- ◆ Nierenfunktion unter Apixaban im Vergleich zu VKA
- ◆ Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)¹

Nierenparameter	Ereignisse / 100 Patientenjahre		HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
	Apixaban*	Warfarin*		
≥ 30 % Abnahme der eGFR	24,58	25,46		0,96 (0,72–1,27)
Verdopplung Serumkreatinin	3,00	4,26		0,72 (0,30–1,70)
Akutes Nierenversagen**	13,68	14,70		0,91 (0,67–1,23)
Nierenversagen	1,93	1,95		0,97 (0,37–2,55)

0,1 1 10
Apixaban besser ← —→ Warfarin besser

*gewichtete Ereignisrate pro 100 Patientenjahre
**definiert als Hospitalisierung oder Besuch einer Notfallambulanz mit entsprechender Diagnosedstellung,
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

1. Yao et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–2632.

40

RIVA-DM-Studie

- ◆ Nierenfunktion bei nvVHF plus Diabetes unter Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin
- ◆ Niedrigeres Risiko für Verschlechterung der Nierenfunktion
- ◆ US-amerikanische Retrospektive Datenbankanalyse (OPTUM-DE-Datenbank)¹

	Ereignisrate (pro 1000 PJ)		HR (95% CI)	HR (95% KI)*
	Rivaroxaban (n=24,912)	Warfarin (n=58,270)		
Kombinations-Endpunkt[#]				
Niere, Extremitäten, Augen, Tod	237.4	257.1	◆	0.93 (0.91–0.95)
Einzelne Endpunkte[§]				
eGFR <15 ml/min, Dialyse, Nierentransplantation	34.4	35.9	◆	0.96 (0.91–1.01)
Dialyse oder Nierentransplantation	7.5	9.4	◆	0.81 (0.72–0.90)
>40% Abnahme des eGFR gegenüber Baseline	162.3	170.4	◆	0.96 (0.93–0.98)

Rivaroxaban schützt im Vergleich zu Warfarin besser vor Nieren- und Extremitätenkomplikationen und Tod*

*Signifikante Werte in weißer Schrift. KI: Konfidenzintervall. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. HR: Hazard Ratio. MALE: schwerwiegende unerwünschte Extremitätenereignisse, nv VHF: nichtvalvuläres Vorhofflimmern. PJ: Patient*enjahre. # Primärer Endpunkt. § Sekundärer Endpunkt



1. Costa OS *et al.* Current Medical Research and Opinion, 2021, DOI: 10.1080/03007995.2021.1947217

CALLIPER: Niedrigeres Risiko für Verschlechterung der Nierenfunktion bei nvVHF mit CKD mit/ohne Diabetes

- ◆ US-amerikanische, retrospektive Datenbankanalyse bei OAK-naiven nv VHF-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Rivaroxaban 15 mg oder Warfarin

Kohort	Anzahl Patienten		Verschlechterung der Nierenfunktion	
	Warfarin	Rivaroxaban (15 mg)	HR (95% KI)	HR (95% KI)
nvVHF + CKD 3/4	5.906	1.466	◆	0,53 (0,35–0,78)
nvVHF + CKD 3/4 + Diabetes mellitus Typ II	3.160 (54 %)	746 (51 %)	◆	0,50 (0,30–0,83)

Rivaroxaban besser ← → Warfarin besser

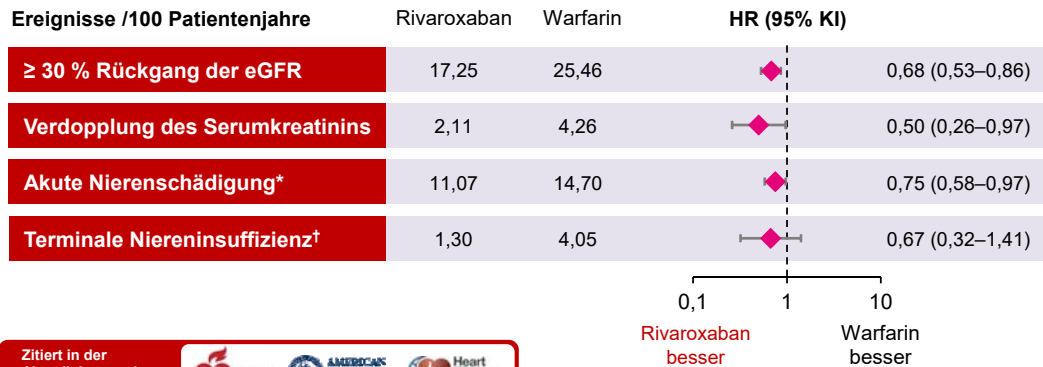
Verschlechterung der Nierenfunktion (worsening renal function) definiert als Verschlechterung der Nierenerkrankung von CKD 3/4 zu CKD 5 / Nierenversagen / Dialyse
 nvVHF: nicht valvuläres Vorhofflimmern, CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)

Vaitsiakhovich T *et al.*, presented at ESC 2019: Abstract P4746

42

Unter Rivaroxaban besteht möglicherweise ein geringeres Risiko für eine Abnahme der Nierenfunktion als unter Warfarin

Retrospektive Kohortenanalyse: Patienten mit nvVHF und Diabetes¹



Zitiert in der Aktualisierung der Richtlinie 2019²



Daten aus der Subgruppenanalyse von Diabetespatienten. Bei den Daten handelt es sich um Ereignisraten/100 pro Jahr.
*Definiert als Hospitalisierung oder Besuch der Notaufnahme mit dem Diagnosecode AKI an erster oder zweiter Position,
†Definiert als eGFR < 15 ml/min/1,73 m² mit Nierentransplantation oder Langzeitdialyse. AKI: Akute Nierenschädigung,
eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, nvVHF: nicht valvuläres Vorhofflimmern.
1. Yao X et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–2632, 2. Januar CT et al. Circulation 2019, doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011.

43

Vorhofflimmern und eingeschränkte Nierenfunktion

- ◆ CALLIPER: Niedrigeres Risiko für Verschlechterung der Nierenfunktion bei nvVHF mit CKD mit/ohne Diabetes
- ◆ US-amerikanische, retrospektive Datenbankanalyse bei OAK-naiven nv VHF-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Rivaroxaban 15 mg oder Warfarin

Kohort	Anzahl Patienten		Verschlechterung der Nierenfunktion	
	Warfarin	Rivaroxaban (15 mg)	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
nvVHF + CKD 3/4	5.906	1.466		0,53 (0,35–0,78)
nvVHF + CKD 3/4 + Diabetes mellitus Typ II	3.160 (54 %)	746 (51 %)		0,50 (0,30–0,83)

0 1 2
Rivaroxaban besser Warfarin besser

Verschlechterung der Nierenfunktion (worsening renal function) definiert als Verschlechterung der Nierenerkrankung von CKD 3/4 zu CKD 5 / Nierenversagen / Dialyse
nvVHF: nicht valvuläres Vorhofflimmern, CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)

Vaitsiakhovich T et al, presented at ESC 2019: Abstract P4746

44

VHF und Diabetes

- Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus sind häufig gemeinsam vorhandene Komorbiditäten
- Diabetes ist die häufigste Ursache für Nierenversagen.
- Diabetes steigert deutlich das kardiovaskuläre Risiko.
- IA Empfehlung: Orale Antikoagulation mit einem NOAK, welches bevorzugt wird gegenüber VKA, ist empfohlen bei Patienten mit DM älter als 65 Jahre mit VHF und einem CHA2DS2-VASc Score ≥ 2 .
- Auch bei Patienten mit Diabetes: Unter Rivaroxaban besteht möglicherweise ein geringeres Risiko für eine Abnahme der Nierenfunktion als unter Warfarin.

Zusammenfassung

Nierenfunktionsstörungen und/oder **Diabetes mellitus**: häufige VHF-Komorbiditäten
→ erhöhtes Schlaganfall-, Mortalitäts- und im Falle von Niereninsuffizienz Blutungsrisiko. Zusätzlich bedingen diese Komorbiditäten ein höheres Risiko für eine sich verschlechternde Nierenfunktion.

Konsistente Ergebnisse für Rivaroxaban in den Zulassungsstudien sowie in den RWE Daten für nvVHF-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Diabetes mellitus.

Die Anwendung von Rivaroxaban kann die Nierenfunktion im Vergleich zu VKA bei nvVHF-Patienten besser erhalten.

Der nicht bestimmungsgemäße Gebrauch von reduzierten NOAK-Dosierung bei nvVHF-Patienten kann das Schlaganfallrisiko erhöhen.
→ Einfache Dosierung von Rivaroxaban bei nvVHF-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung.*

* zwischen 15-29 mL/min mit Vorsicht anzuwenden Bei nvVHF-Patienten mit PCI und Stent und einer $KrCl > 50$ mL/min 15 mg 1x tägl. (bei einer $KrCl$ von 30 – 49 mL/min: 1x tägl. 10 mg) in Kombination mit einem P2Y12-Inhibitor.

Lernerfolgskontrolle

Frage 1

Welcher Aussage zur chronischen Niereninsuffizienz (CKD) ist falsch?

- Die CKD ist definiert als abnorme (> 3 Monate vorhandene) Nierenstruktur oder -funktion mit gesundheitlichen Auswirkungen.
- Die CKD wird in Abhängigkeit von der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) in die Stadien G1 bis G5 eingeteilt.
- Eine schwere Nierenfunktionsstörung (G4) liegt vor bei einer eGFR von 15-299 ml/min.
- Anomalien im Urinsediment sind kein geeigneter Marker für eine Nierenschädigung.
- Als Marker für eine Nierenschädigung gilt eine Albuminurie (ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]).

Frage 2

Welche Aussage zu Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern ist falsch?

- VHF senkt das Risiko für eine Verschlechterung der CKD.
- Nierenfunktionsstörungen erhöhen das Risiko für Schlaganfälle, Blutungsereignisse und die Mortalität bei Patienten mit nv VHF
- Bei Patienten, die zur Behandlung des nv VHF einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erhalten, kann ein beschleunigtes Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung bis hin zur akuten Nierenschädigung auftreten.
- CKD und VHF haben eine enge bidirektionale Verbindung und treten häufig zusammen auf
- VHF und CKD haben gemeinsame Risikofaktoren, wie z.B. höheres Alter, Fettleibigkeit, Diabetes und Hypertonie.

Frage 3

Welche Aussage(n) zu den ESC VHF-Leitlinien aus dem Jahr 2020 treffen zu?

- Die Leitlinien sprechen sich für einen ganzheitlichen und interdisziplinären Ansatz mit aktiver Patientenbeteiligung aus.
- Das Behandlungsmanagement soll dem ABC Pfad (Atrial fibrillation Better Care) folgen.
- Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 (m) bzw. ≥ 2 (w) soll eine Schlaganfallprävention angeboten werden.
- Das Management von Patienten mit VHF und CKD wird betont.
- Alle Aussagen sind richtig.

Frage 4:

Welche Aussage ist richtig?

- Für die raschere Kalzifizierung z. B. von Nierenarterien unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten gibt es keine Belege.
- Vitamin K spielt im Rahmen der Kalzifizierung von arteriellen Gefäßen keine Rolle.
- Vitamin K ist ein notwendiger Faktor für die Aktivierung (Carboxylierung) von Matrix Glycoprotein-alpha (MGP), das die vaskuläre Kalzifizierung hemmt.
- Unter einer Antikoagulation mit Warfarin verschlechtert sich die Nierenfunktion langsamer als unter NOAK.
- Die orale Antikoagulation mit Warfarin oder NOAK hat keinen Einfluss auf die Progression einer Nierenerkrankung.

Frage 5

Welche Aussage zu chronischen Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus ist falsch?

- a) Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus sind häufig gemeinsam vorhandene Komorbiditäten.
- b) Chronische Nierenerkrankungen senken das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Diabetes mellitus.
- c) Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache für das terminale Nierenversagen.
- d) Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus erhöhen das Mortalitäts- und Schlaganfallrisiko.
- e) Antikoagulierte Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen haben ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Frage 6:

Welche Aussage zur Dosisanpassung von NOAK bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist falsch?

- Rivaroxaban verhindert Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern und moderater Niereninsuffizienz auch in der reduzierten Dosis von einmal täglich 15 mg genauso effektiv wie Warfarin.
- Wenn bei einem NOAK die Dosierung wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion angepasst ist, ist darauf zu achten, dass die Patienten nicht durch eine unzureichende Antikoagulation gefährdet werden.
- Eine Anpassung der NOAK-Dosierung ist unabhängig von der verwendeten Substanz grundsätzlich erst ab einer berechneten Kreatinin-Clearance von <30 ml/min notwendig.
- Bei einem GFR-Wert zwischen 30 und 50 ml/min beträgt die Dosierung von Edoxaban 1x täglich 30 mg
- Die Dosierungshinweise für NOAK bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nicht einheitlich. Einzelheiten sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

Frage 7:

Welche Aussage ist falsch?

- VHF-Patienten sollten regelmäßig die Nierenfunktion untersuchen lassen.
- Chronische Nierenerkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert.
- Etwa zwei Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern haben eine Nierenfunktionsstörung.
- Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz erhöhen bei Patienten mit Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko; die Gesamtmortalität wird aber nicht beeinflusst.
- Mindestens ein Drittel der Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus entwickelt im Krankheitsverlauf eine Niereninsuffizienz.

Frage 8:

Welche Maßnahme gehört NICHT zu den empfohlenen Therapieoptionen bei Vorhofflimmern?

- Frequenzregulierung mit einem Betablocker
- Stabilisierung der linksventrikulären Pumpfunktion mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-Rezeptorblocker
- Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern
- Antikoagulation bevorzugt mit NOAK
- Pulmonalvenenisolation (Ablation)

Frage 9

Welche Aussage zur Dosisanpassung von NOAK bei niereninsuffizienten Patienten trifft zu?

- Dabigatran erfolgt eine Dosisanpassung unabhängig vom Lebensalter.
- Bei Edoxaban müssen als zusätzlicher Faktor eventuelle Komedikationen nicht berücksichtigt werden.
- Bei Apixaban ist bei der Festlegung der Dosierung neben der Nierenfunktion und dem Alter zusätzlich das Körpergewicht zu beachten.
- Liegt eine Niereninsuffizienz mit Werten unter 30 ml/min vor, so ist Dabigatran kontraindiziert.
- Bei Rivaroxaban muss die Dosis erst ab einem GFR-Wert unter 30 ml/min reduziert werden.

Frage 10

Welche Parameter sind für eine Dosisanpassung bei Rivaroxaban maßgeblich? Welche Aussage ist richtig?

- Nur das Ausmaß der Nierenfunktionsstörung ist entscheidend.
- Neben der Nierenfunktion ist auch das Lebensalter zu berücksichtigen.
- Das Gewicht des Patienten geht mit in die Entscheidung zur Dosisreduktion ein.
- Auch das individuelle thromboembolische Risiko sowie das Blutungsrisiko sind zu beachten.
- Die Kombination vom Ausmaß der Niereninsuffizienz, des Lebensalters, des Gewichts und des individuellen thromboembolischen Risikos sowie des Blutungsrisikos ist maßgeblich.