

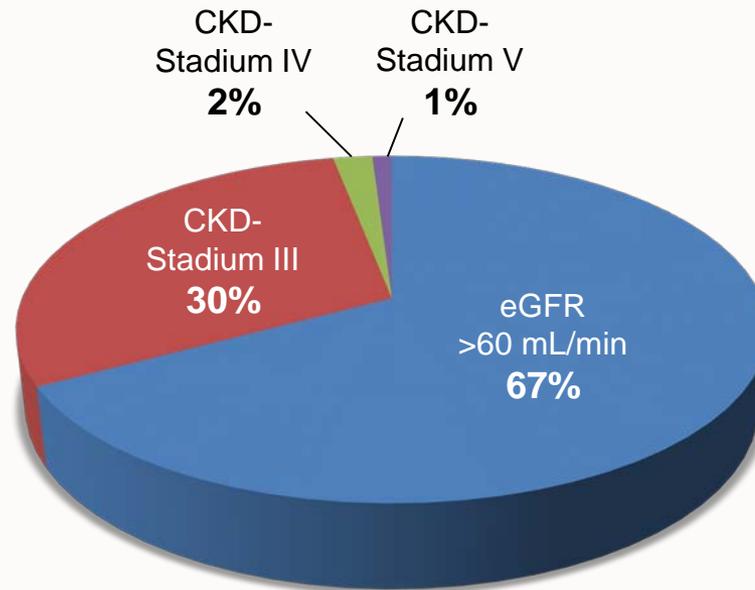
Die unterschätzte Risikokonstellation: Vorhofflimmern – Diabetes – Niereninsuffizienz

PD Dr. med. Klaus Thürmel

Dr. med. Thomas Schramm

Nierenfunktionsstörung

Häufigkeit einer chronischen Nierenerkrankung bei VHF-Patienten



Rivaroxaban ist zugelassen bis zu einer Kreatinin-Clearance von 15 mL/min *

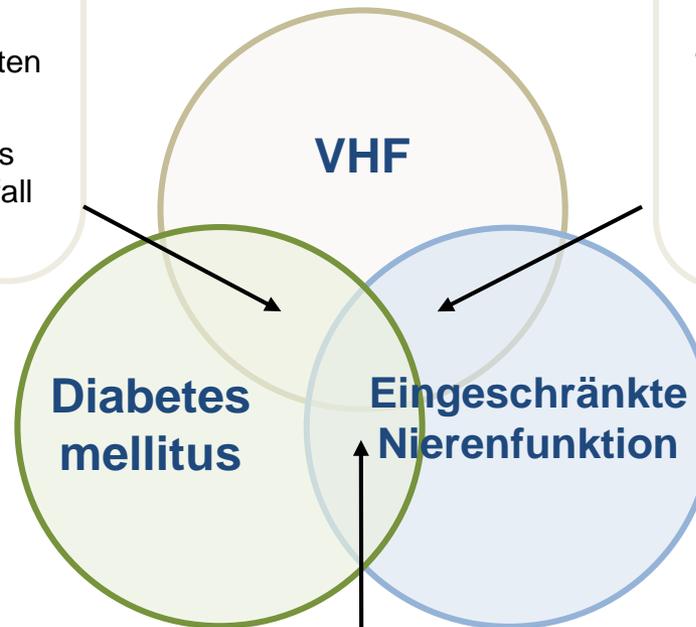
* zwischen 15-29 mL/min mit Vorsicht anzuwenden.

VHF: Vorhofflimmern, CKD: Chronische Nierenerkrankung, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Zusätzliche Komorbiditäten verstärken die Komplexizität bei der Behandlung von VHF Patienten

- Bis zu **40%** der VHF Patienten haben DM¹⁻³
- DM ist ein unabhängiger Risikofaktor für einen Schlaganfall bei VHF-Patienten (RR: 1.7)⁴
- Diabetiker haben ein höheres Risiko nach einem Schlaganfall zu versterben⁵

- **65%** der Patienten mit VHF haben eine eingeschränkte Nierenfunktion⁶
- CKD ist mit einem erhöhten Risiko verbunden VHF zu entwickeln und umgekehrt⁷, außerdem haben CKD-Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko^{8,9}

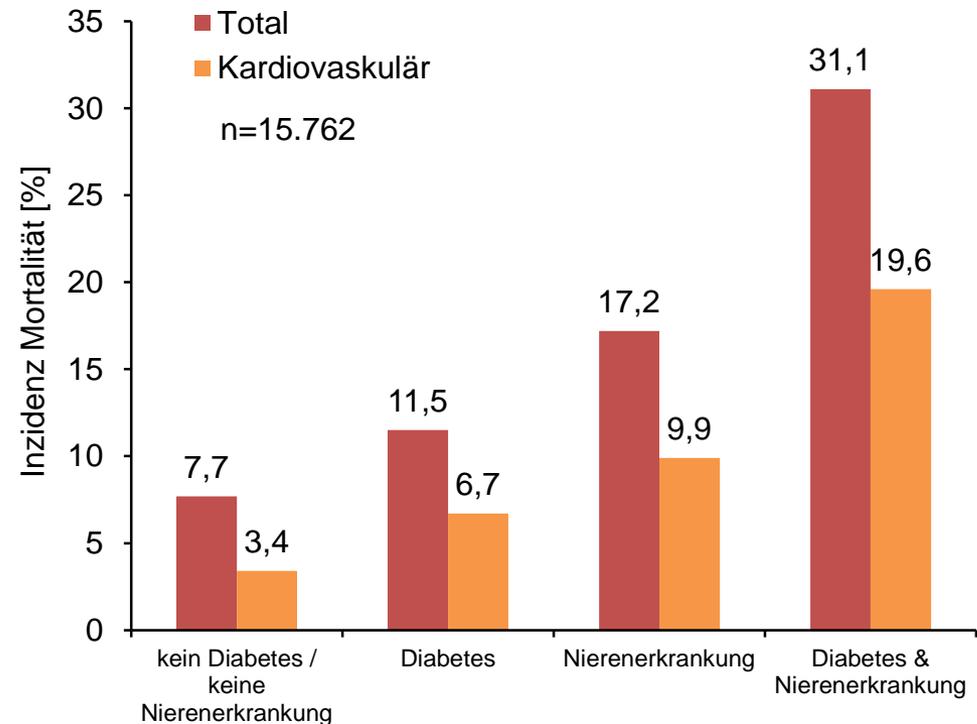


- Mikrovaskuläre Komplikationen bei DM können der Niere schaden¹⁰
- Diabetische Nierenerkrankungen treten bei **einem Drittel** der Patienten mit Typ 2 Diabetes auf¹¹

Diabetes und Nierenerkrankungen sind eng miteinander assoziiert und bedingen ein erhöhtes Risiko

- Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus sind häufige, gemeinsam vorkommende Komorbiditäten.
- Nierenerkrankungen und Diabetes erhöhen das Mortalitäts-¹ und Schlaganfallrisiko^{2,3}.
- Diabetes ist die häufigste Ursache für Nierenversagen⁴.

Typ 2-Diabetes und Nierenerkrankungen erhöhen das Mortalitätsrisiko¹



ESC-Leitlinien 2016

Empfehlungen zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF

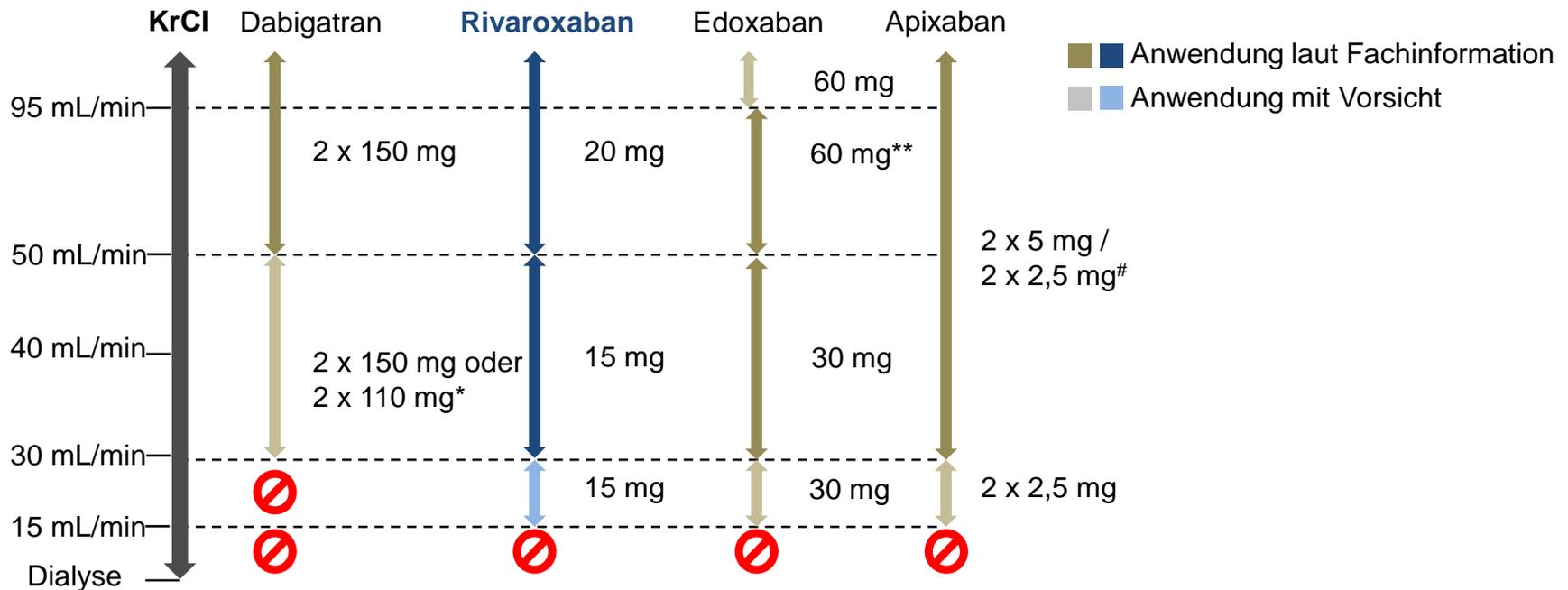
NOAK sind Mittel der ersten Wahl nach den neuen ESC-Leitlinien 2016

- Die ESC-Leitlinien geben den NOAK vor den VKA den stärksten Evidenzgrad in der Schlaganfallprophylaxe bei VHF
- Thrombozytenfunktionshemmer sollen in der Monotherapie zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF nicht mehr eingesetzt werden

Empfehlungen	Evidenz- klasse	Evidenz- grad
Bei Initiierung von OAK in Patienten mit VHF, die sich für eine Therapie mit NOAK eignen (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban), sollten NOAK gegenüber VKA in der Behandlung bevorzugt werden.	I	A
Eine Monotherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern zur Schlaganfallprophylaxe wird nicht empfohlen, unabhängig vom Schlaganfallrisiko.	III (Schaden)	A

- 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



Anwendung von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen in Abhängigkeit der Nierenfunktion; *2x110 mg bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (gemäß Fachinformation); **Weitere Kriterien für Dosisreduktion möglich (Gewicht ≤ 60 kg, Begleittherapie mit potenten P-Gp-Inhibitoren); #2x2,5 mg nur, wenn mindestens zwei von drei der folgenden Kriterien zutreffen: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l). Hellgraue Pfeile bedeuten Anwendung mit Vorsicht (Dabigatran bei moderater Niereninsuffizienz, FXa-Inhibitoren bei schwerwiegender Niereninsuffizienz. Edoxaban bei „supranormaler“ Nierenfunktion)

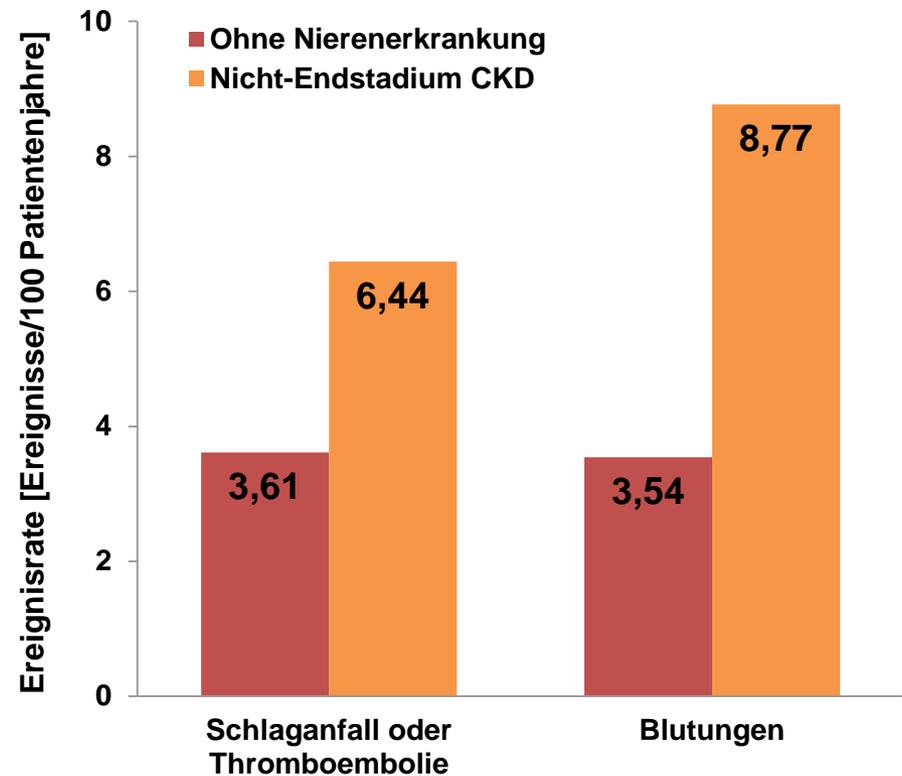
KrCl: Kreatinin-Clearance

Nierenfunktionsstörung

Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen bei VHF

- Jeder dritte Patient mit VHF hat eine CKD¹
- Patienten mit VHF und Nierenfunktionsstörung haben ein höheres Risiko für Blutungen und Schlaganfälle²
- VHF-Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind mit Warfarin häufig unterbehandelt im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion³

Dänische Registerdaten² (n = 132.372)
(~28% der Patienten erhielten Warfarin)



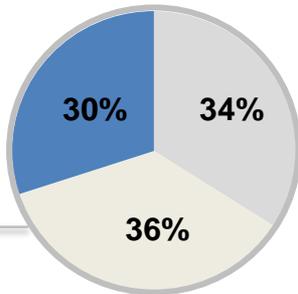
VHF: Vorhofflimmern, CKD: Chronische Nierenerkrankung

Phase-III-Studien zu NOAK

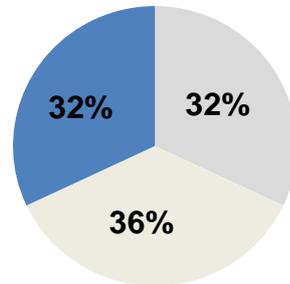
CHADS₂-Score-Verteilung der Patienten in nvVHF-Zulassungsstudien

CHADS₂-Score: 0–1 ■ 2 ■ 3–6

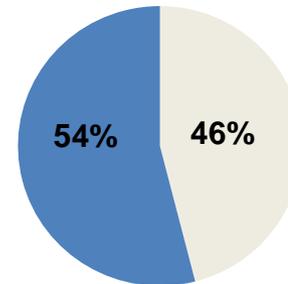
ARISTOTLE¹
(Apixaban)
Mittl. CHADS₂-Score **2,1**



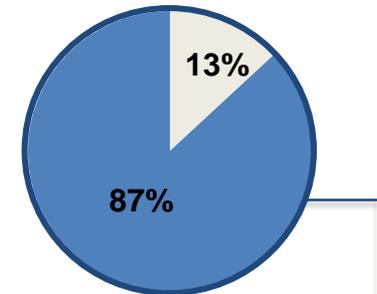
RE-LY²
(Dabigatran)
Mittl. CHADS₂-Score **2,1**



ENGAGE AF³
(Edoxaban)
Mittl. CHADS₂-Score **2,8**



ROCKET AF⁴
(Rivaroxaban)
Mittl. CHADS₂-Score **3,5**



Begleit- erkrankung	Moderate Nieren- insuffizienz	C Chronische HI	H Hypertonie	A Alter ≥ 75 Jahre	D Diabetes mellitus	S ₂ Anamnese mit TIA oder Schlaganall	Mittlerer CHADS ₂ - Score
Patienten [%] ARISTOTLE	15%*	36%	87%	31%	25%	19%	2,1
Patienten [%] ROCKET AF	21%**	63%	90%	44%	40%	55%	3,5

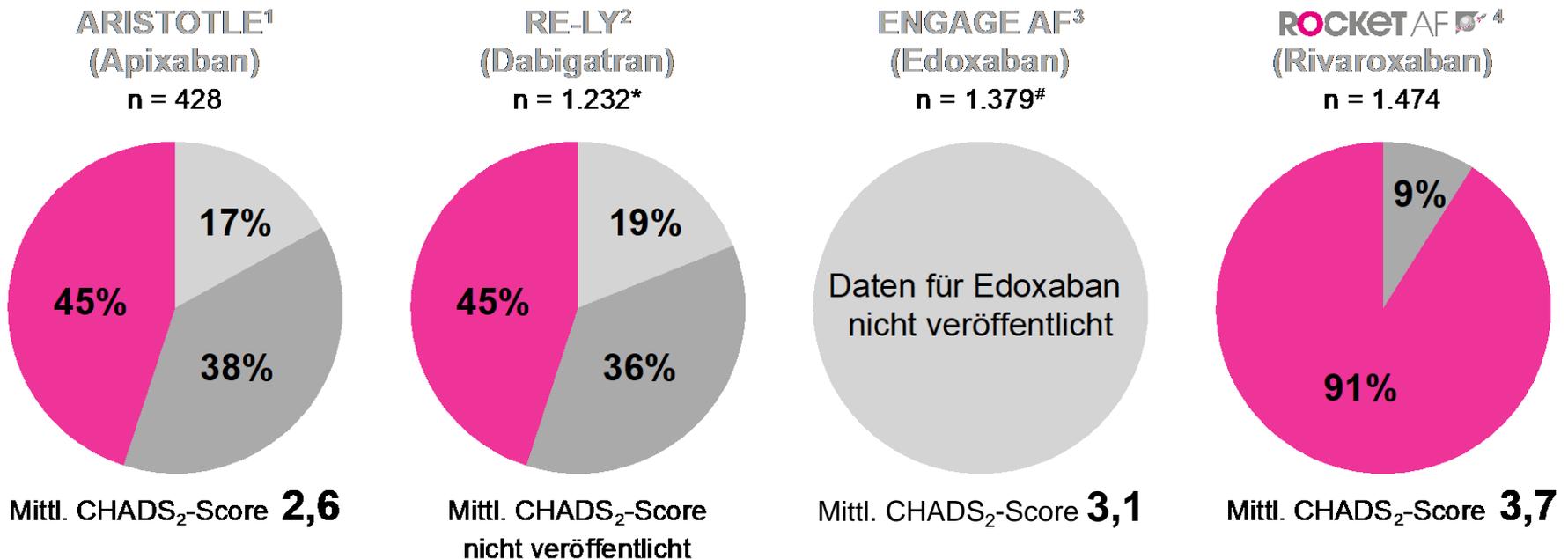
Studien sind aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen nicht direkt vergleichbar. *eGFR ≤ 50 mL/min (Cockcroft–Gault); **KrCl 30–49 mL/min
NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, nvVHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern, TIA: transitorische ischämische Attacke

Patientenpopulationen mit Niereninsuffizienz

ROCKET AF: Höherer Patientenanteil mit hohem Schlaganfallisiko

CHADS₂-Score Patientenverteilung in Patienten mit moderater NI (KrCl 30–49 mL/min)

CHAD₂-Score: 0–1 2 3–6



* Daten entsprechen dem Hochdosis-Arm der RE-LY-Studie zu Dabigatran

Daten entsprechen dem Hochdosis-Arm der ENGAGE-Studie zu Edoxaban

NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, NI: Niereninsuffizienz, KrCl: Kreatinin-Clearance

1. Hohnloser *et al.* Eur Heart J 2012;33:2821-30., 2. Hijazi *et al.* Circulation 2014;129:961–970., 3. Bohula *et al.* Circulation. 2016 Jul 5;134(1):24-36, 4. Fox *et al.* Eur Heart J 2011;32:2387-94.

Vorhofflimmern

Cochrane-Analyse

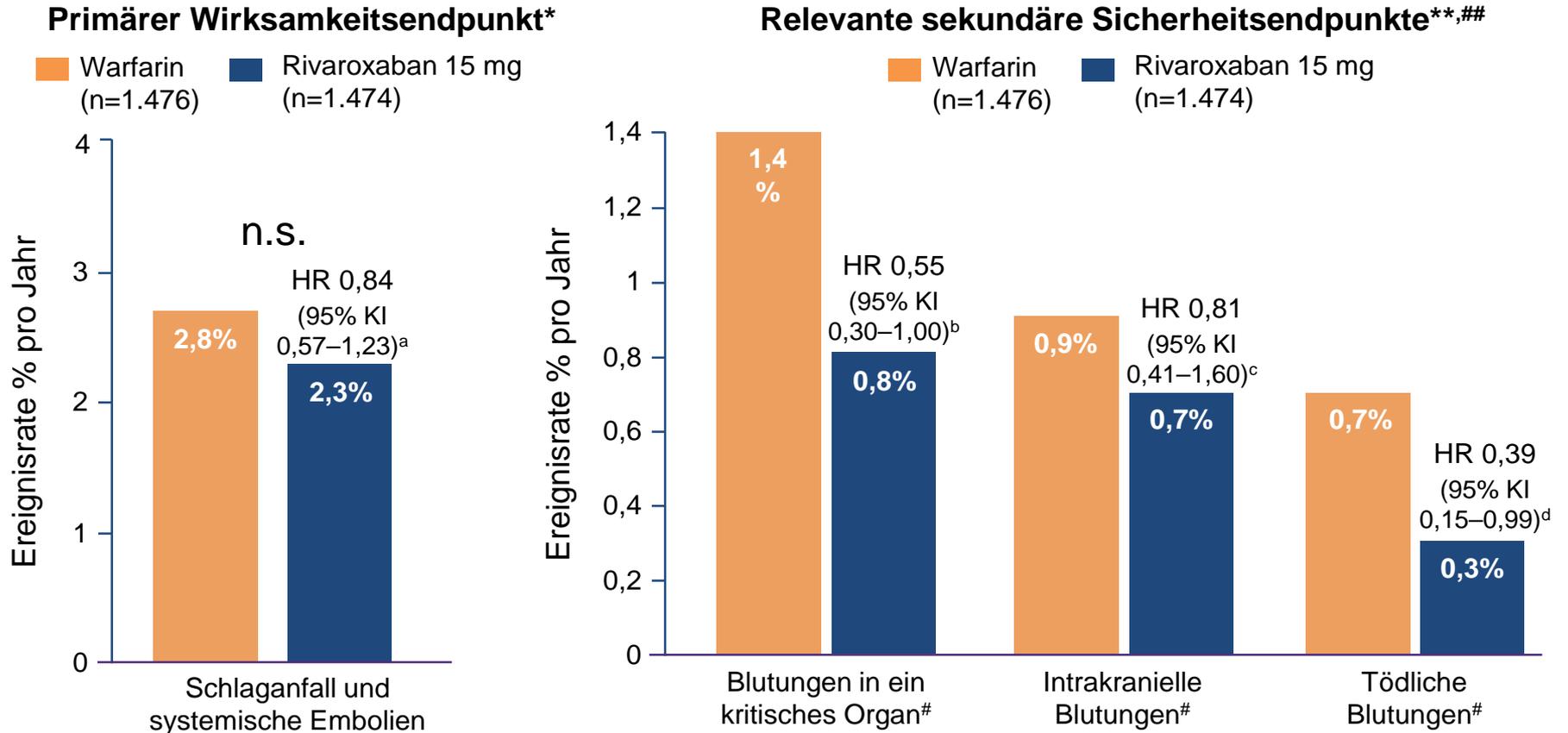
NOAK reduzieren Schlaganfälle/systemische Embolien bei nvVHF-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung*

Events	Anzahl der Studienteilnehmer (Studien)	Illustrative Risikobewertung*		Relatives Risiko	RR (95 % KI)	Evidenzgrad (GRADE)
		Geschätztes Risiko je 1.000 Warfarin	Entsprechendes Risiko je 1.000 DOAK			
Schlaganfall und systemische Embolien FU: 1,8 – 2,8 Jahre	12,545 (5)	29	23		0,81 (0,65-1,00)	Mittel
Schwerwiegende Blutungen FU: 1,8 – 2,8 Jahre	12,521 (5)	55	43		0,79 (0,59-1,04)	Niedrig
Myokardinfarkt FU: 2,8 Jahre	2,740 (1)	11	10		0,92 (0,45-1,9)	-
Leichte Blutungen FU: 2,5 – 2,8 Jahre	3,012 (2)	74	72		0,97 (0,58-1,6)	Niedrig
Gastrointestinale Blutungen FU: 1,9 – 2,8 Jahre	5,678 (2)	17	24		1,40 (0,97-2,01)	Mittel
Intrakranielle Blutungen FU: 1,8 – 2,8 Jahre	12,521 (5)	14	6		0,43 (0,27-0,69)	Mittel
Gesamtmortalität FU: 1,8 – 2,8 Jahre	9,595 (4)	78	71		0,91 (0,78-1,05)	Mittel

0,2 ← NOAK besser | 1,0 | Warfarin besser → 2,0

*definiert als KrCl oder eGFR zwischen 15 und 60 mL/min (CKD-Stadien G3 and G4). Mehrheitlich wurden Patienten mit CKD-Stadium G3 eingeschlossen.
FU (follow-up): Beobachtungszeitraum; KI: Konfidenzintervall

Rivaroxaban vs. VKA bei moderater Niereninsuffizienz



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 Sicherheitsendpunkt (schwere und nicht schwere, klin. 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: ^a0,76, ^b0,39, ^c0,51, ^d0,53; HR: hazard ratio, RRR: relative Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall, n.s.: nicht signifikant

*per protocol, as-treated Population

**Sicherheitspopulation

Erhaltung der Nierenfunktion bei Patienten mit nv VHF

62.000 Patienten bestätigen den Vorteil von Rivaroxaban vs. VKA hinsichtlich der Erhaltung der Nierenfunktion bei Patienten mit nv VHF in RWE Analysen

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"> • $\geq 30\%$ 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



nv VHF



Diabetes



CKD 3-4

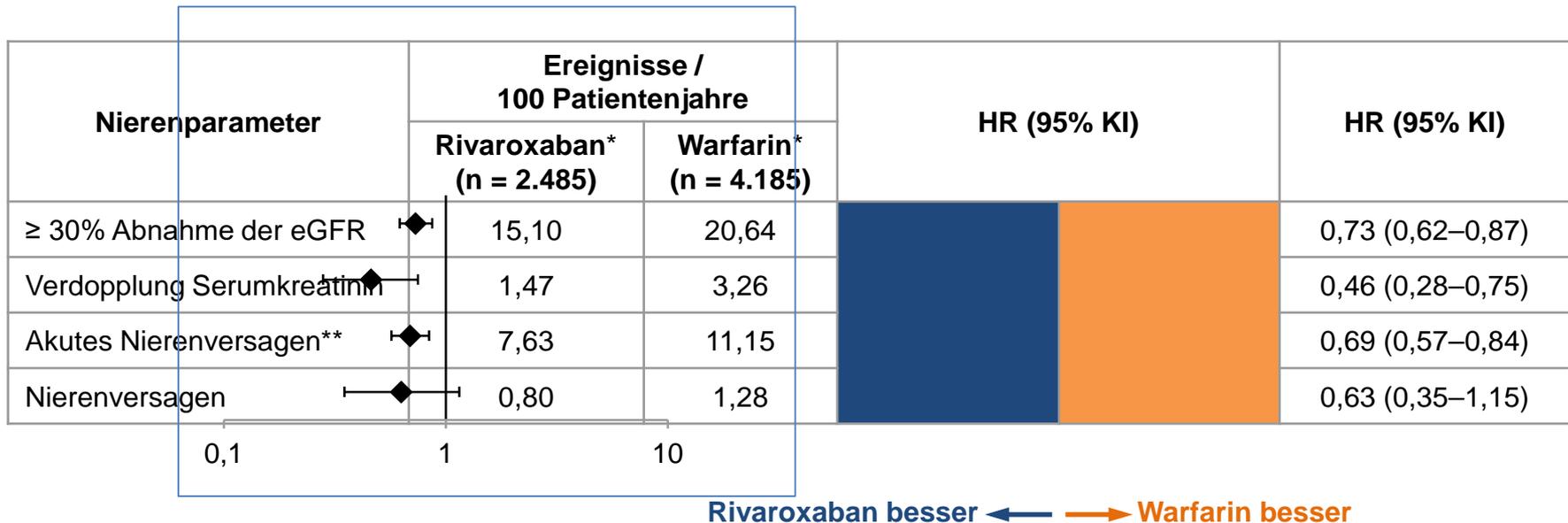
*Naïve nv VHF Patienten

Nv VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern; VKA: Vitamin-K-Antagonist; CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

1. Yao et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–32; 2. Bonnemeier H.et al. Eur Stroke J. 2019; 4(1S):150–778; 3. Coleman, C. I et al. (2019). Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. <https://doi.org/10.1177/1076029619868535>; 4. Hernandez AV et al, European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes (2019) 0, 1–7, doi:10.1093/ehjcco/gcz047; 5. Vaitsakhovich T et al. P4746 – ESC Congress 2019

Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)¹

Potentieller Nutzen von Rivaroxaban hinsichtlich Nierenfunktion



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.“

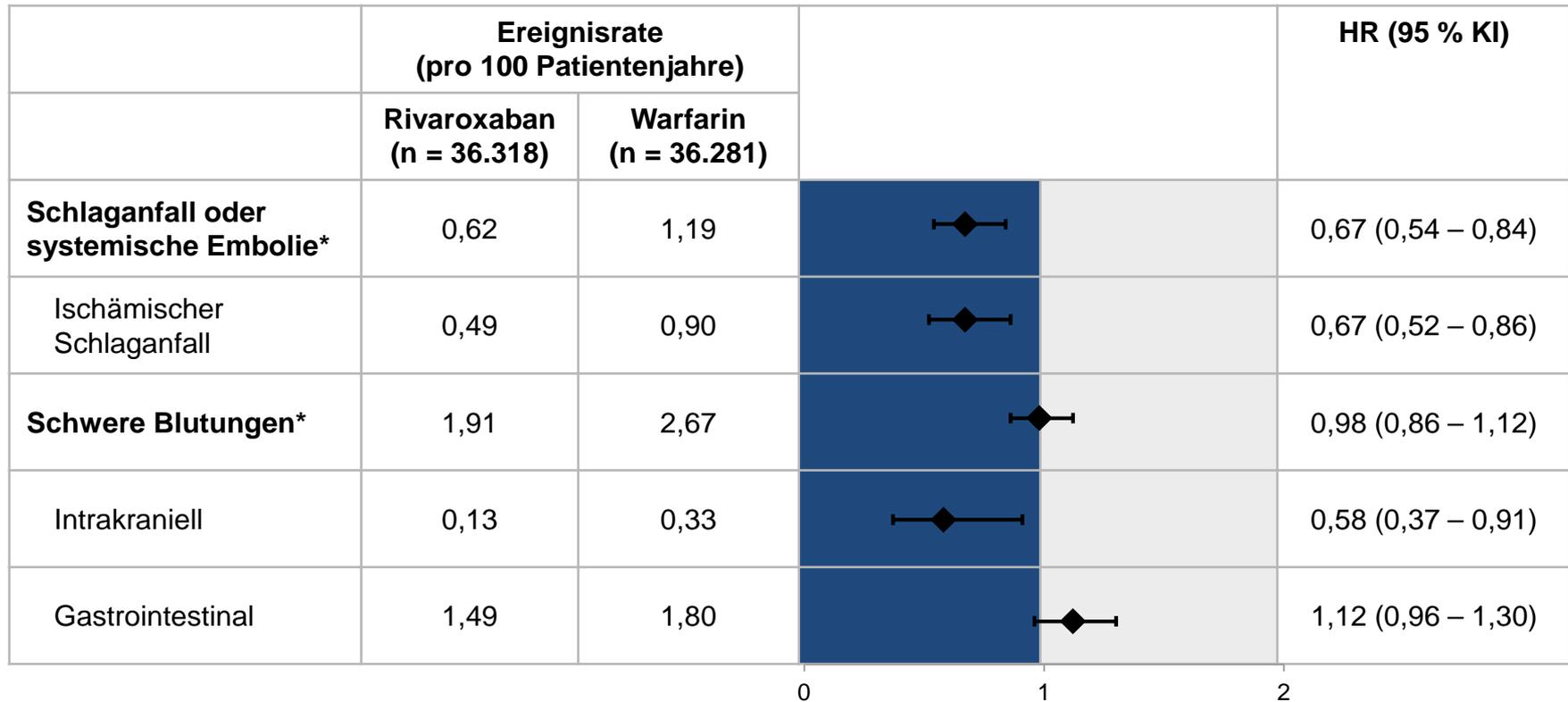
*gewichtete Ereignisrate pro 100 Patientenjahre

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

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

RIVAL: Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban in RWE

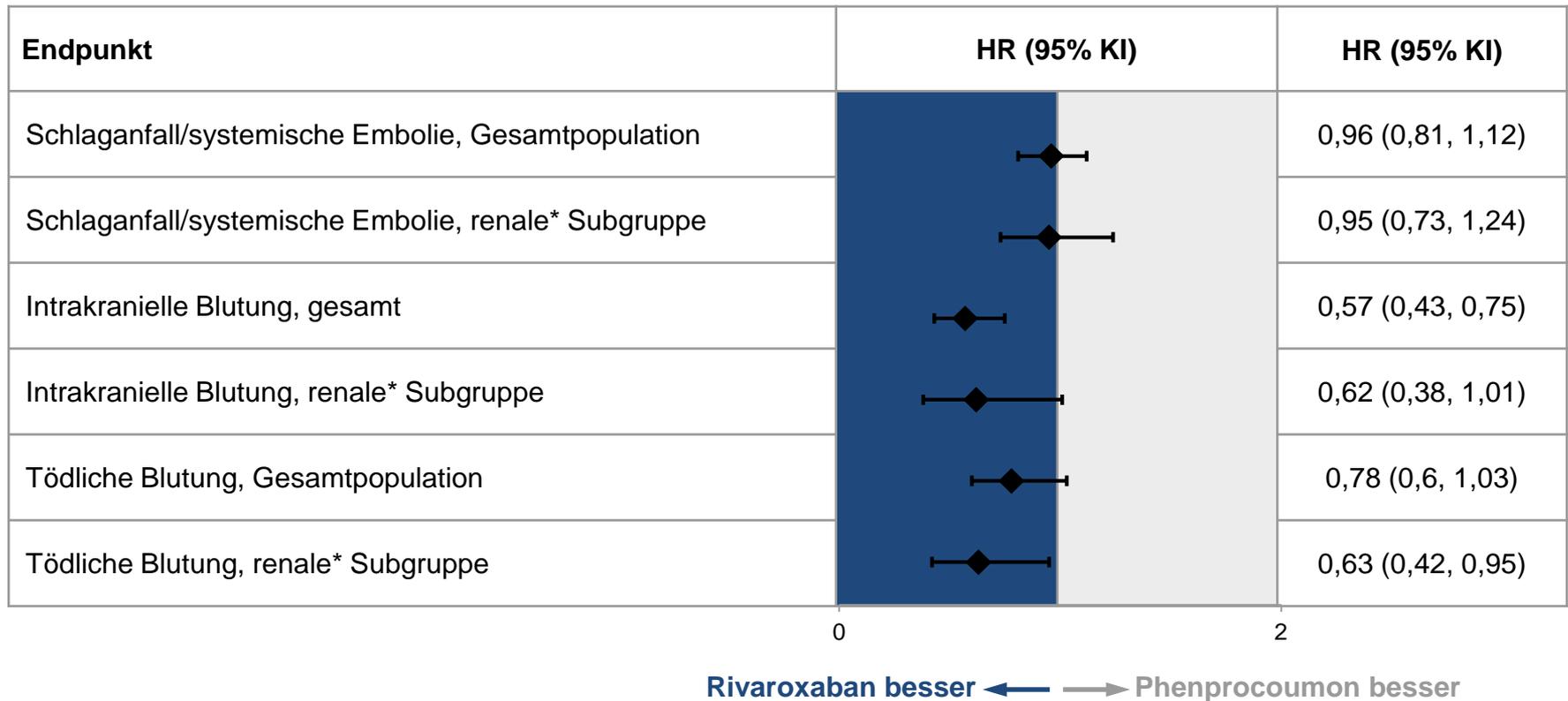
US-amerikanische, retrospektive Datenbankanalyse bei OAK-naiven nv VHF-Patienten



* Sekundäre Endpunkte
Datenbank: US Truven MarketScan
HR: Hazard Ratio

RELOADED: Unter Rivaroxaban Sicherheitsvorteil bei vergleichbarer Wirksamkeit vs. Phenprocoumon

Deutsche, retrospektive Datenbankanalyse vs. Phenprocoumon



Die Patientenzahl und in der Folge Ereignisraten für Edoxaban waren zu niedrig, um für alle Endpunkte valide Ergebnisse zu erhalten.

Multiple Cox proportionale Hazard-Regressionsanalyse

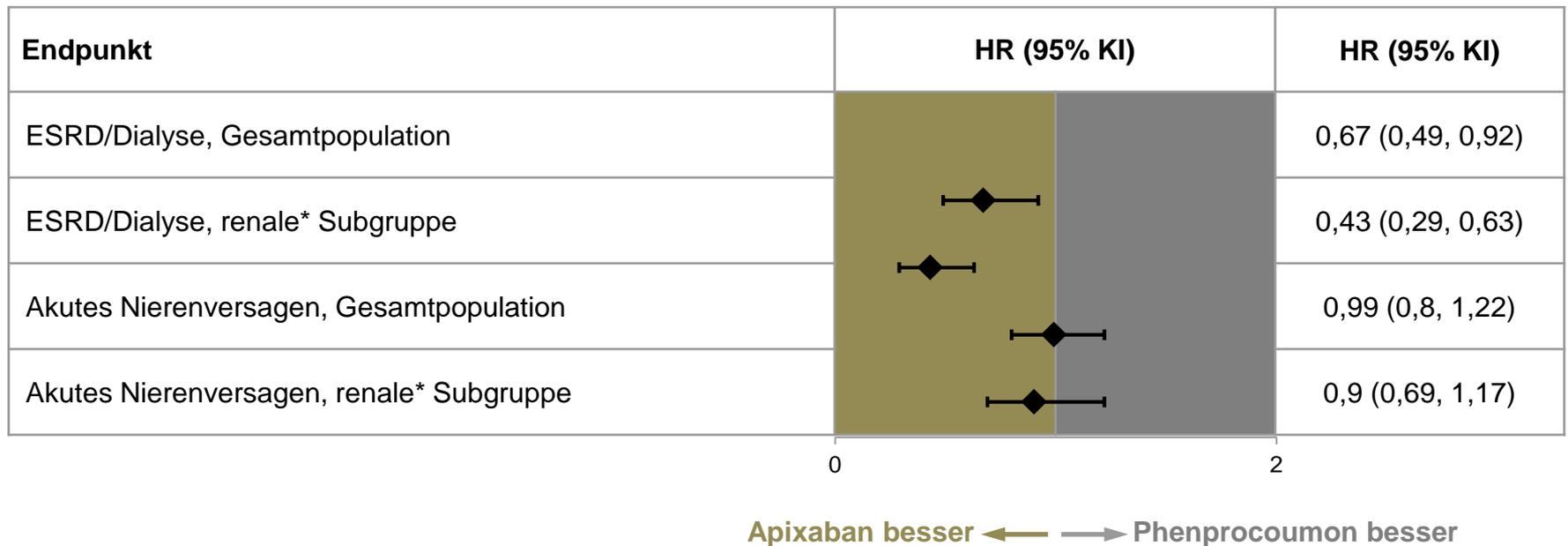
*Renale Subgruppe definiert durch folgende ICD-10 Diagnosen:

D63.1, E10.2, E11.2, E13.2, I12, I13, N02, N03, N04, N05, N07, N08, N14, N18.1-N18.4, N18.9, N19, Q61

Apixaban: Risikobewertung für ESRD/Dialyse und akutes Nierenversagen

Deutsche, retrospektive Datenbankanalyse vs. Phenprocoumon

Apixaban vs. Phenprocoumon



Die Patientenzahl und in der Folge Ereignisraten für Edoxaban waren zu niedrig, um für alle Endpunkte valide Ergebnisse zu erhalten.

Multiple Cox proportionale Hazard-Regressionsanalyse

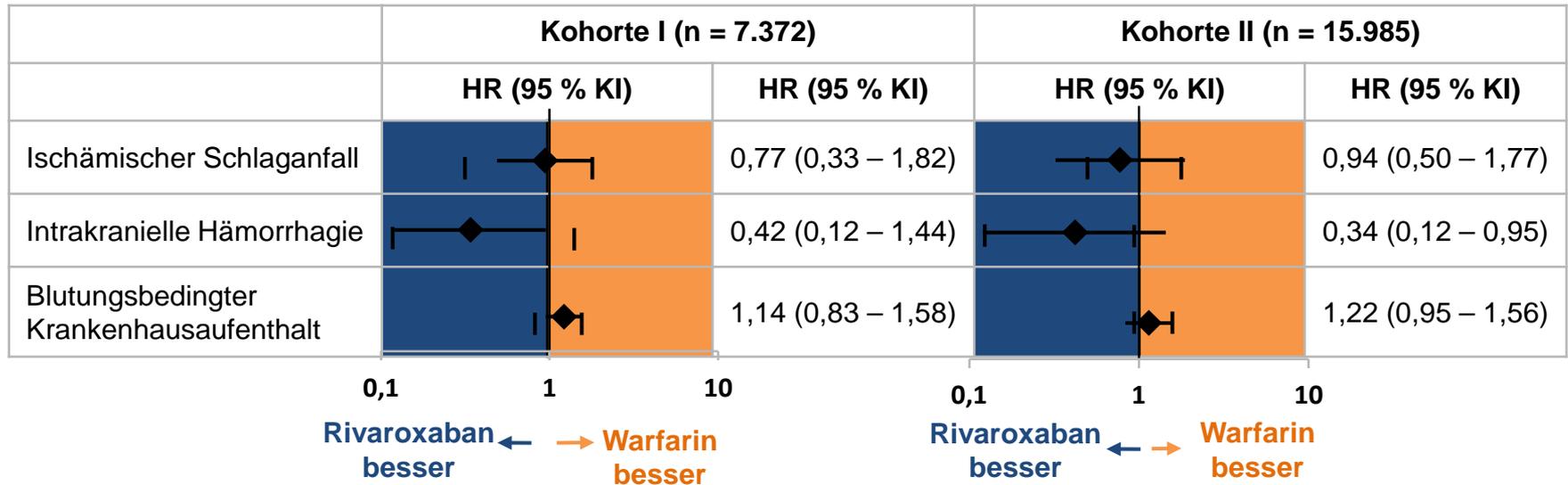
ESRD: Terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease)

*Renale Subgruppe definiert durch folgende ICD-10 Diagnosen:

D63.1, E10.2, E11.2, E13.2, I12, I13, N02, N03, N04, N05, N07, N08, N14, N18.1-N18.4, N18.9, N19, Q61

CALLIPER: nvVHF mit Nierenerkrankung unter niedrig dosiertem Rivaroxaban

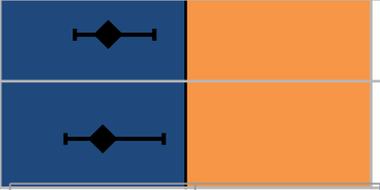
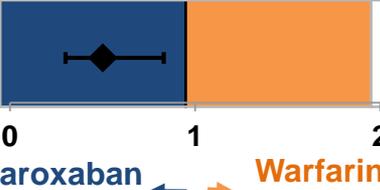
US-amerikanische, retrospektive Datenbankanalyse bei OAK-naiven nv VHF-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Rivaroxaban 15 mg oder Warfarin



Patientenzahlen: Warfarin (n = 5.906 in Kohorte I und n = 13.275 in Kohorte II) oder Rivaroxaban 15 mg (n=1.466 in Kohorte I und n=2.710 in Kohorte II)
 Nierenerkrankung definiert als CKD-Stadium 3 oder 4 (Kohorte I) bzw. einschließlich weiterer spezifischer Nierenerkrankungen (Kohorte II)
 CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)

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

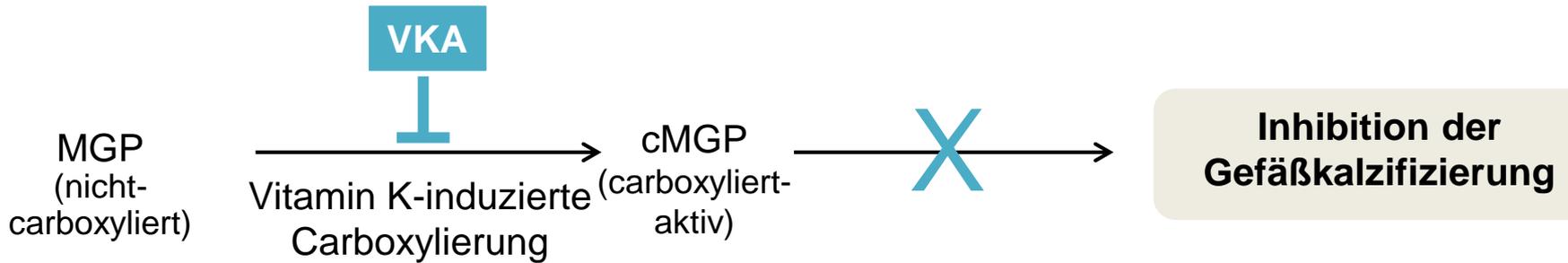
Kohort	Anzahl Patienten		Verschlechterung der Nierenfunktion	
	Warfarin	Rivaroxaban (15 mg)	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
nvVHF + CKD 3/4	5.906	1.466		0,53 (0,35–0,78)
nvVHF + CKD 3/4 + Diabetes mellitus Typ II	3.160 (54 %)	746 (51 %)		0,50 (0,30–0,83)

0 1 2
Rivaroxaban besser ← → Warfarin besser

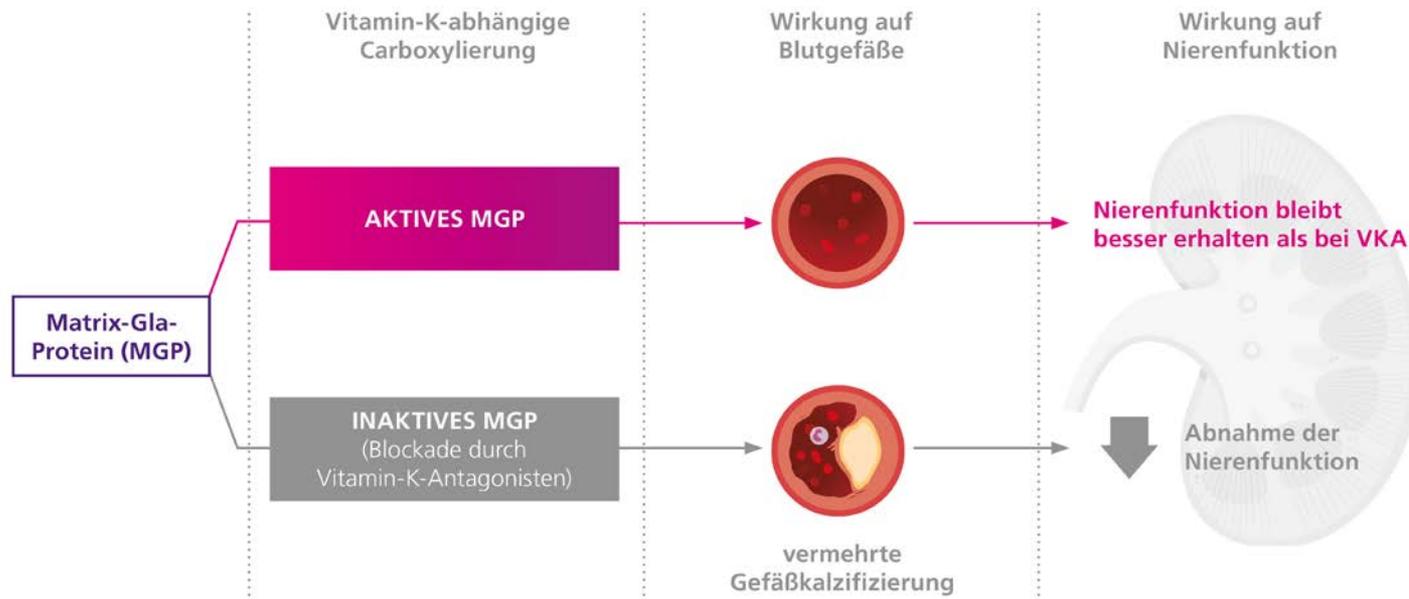
Verschlechterung der Nierenfunktion (worsening renal function) definiert als Verschlechterung der Nierenerkrankung von CKD 3/4 zu CKD 5 / Nierenversagen / Dialyse

nvVHF: nicht valvuläres Vorhofflimmern, CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)

VKA begünstigt Kalzifizierung der Gefäße

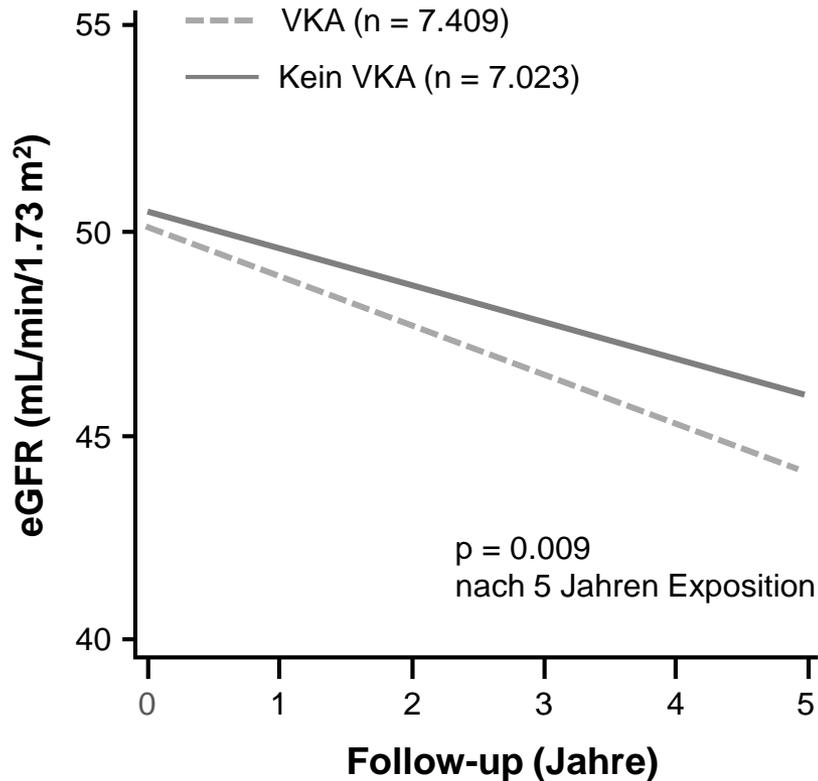


MGP: Inhibitor der vaskulären Kalzifizierung. Vitamin K: für MGP-Aktivierung erforderlich.¹

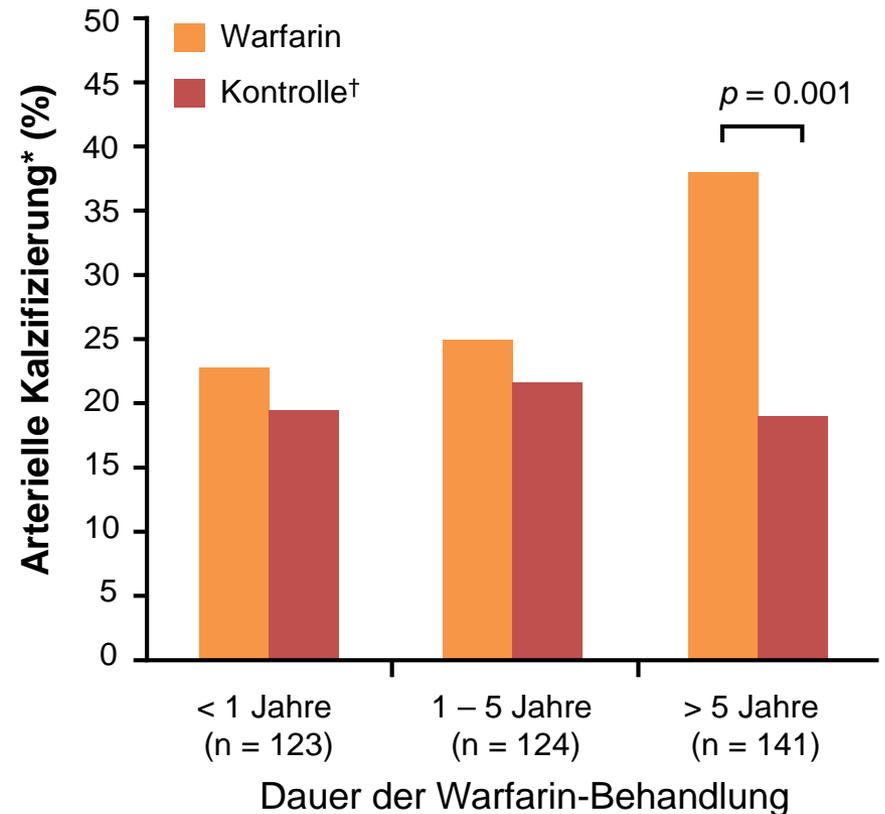


VHF: Vorhofflimmern; CKD: chronisches Nierenversagen; cMGP: carboxyliertes Matrix-Gla-Protein; MGP: Matrix-Gla-Protein; VKA: Vitamin-K-Antagonist

Nierenfunktion bei VHF-Patienten mit CKD¹



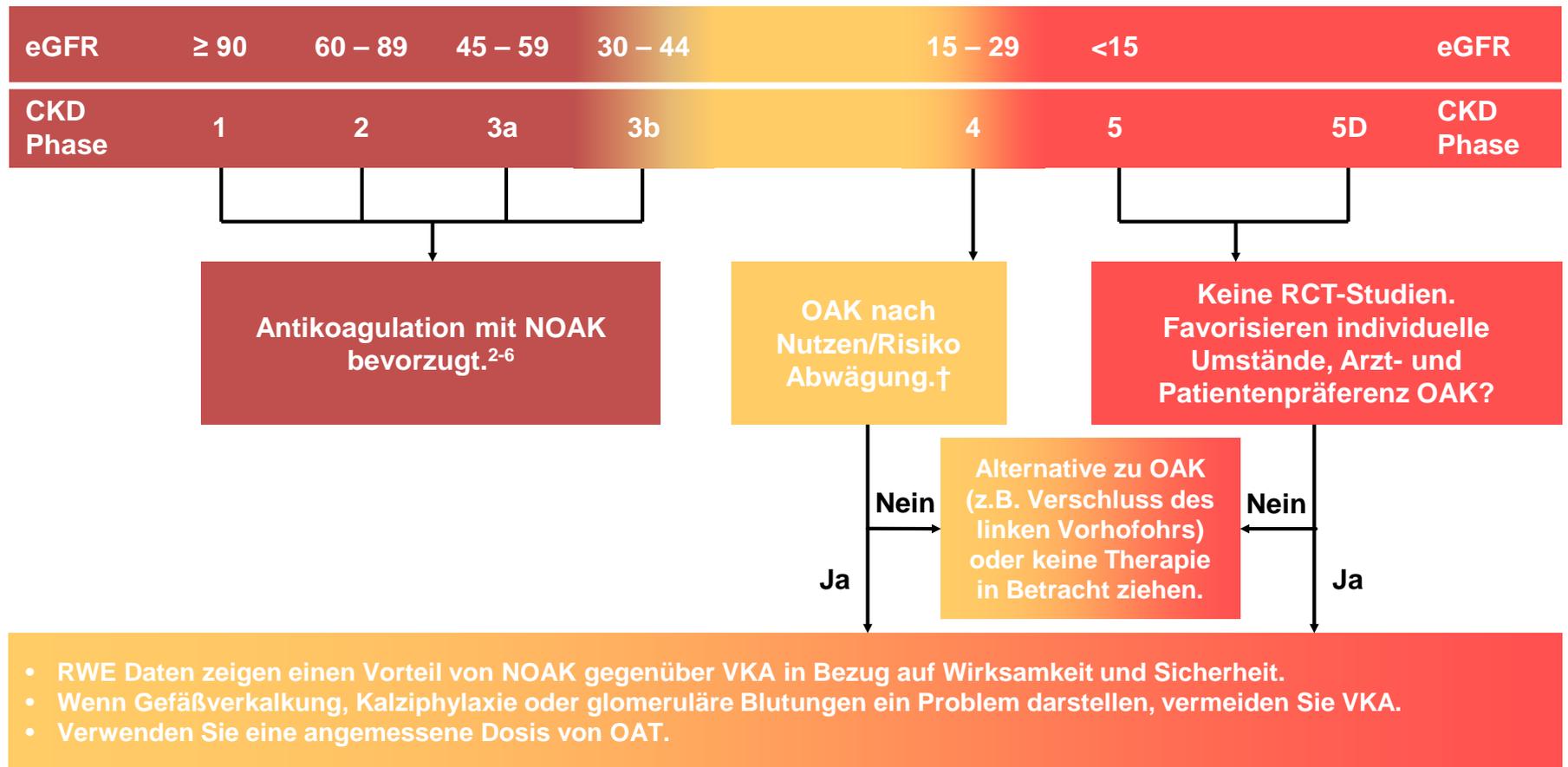
Arterielle Kalzifizierung unter Warfarin²



*Röntgenanalyse der Arterien der unteren Extremitäten distal des Oberschenkels. †Kontrolle: Patienten ohne Warfarin in Anamnese. VHF: Vorhofflimmern; CKD: chronisches Nierenversagen; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ; VKA: Vitamin-K-Antagonist

Thromboembolieprophylaxe abhängig von der Nierenfunktion

Empfohlene Vorgehensweise zur Schlaganfall-Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit einer begleitenden chronischen Nierenerkrankung und nv VHF¹

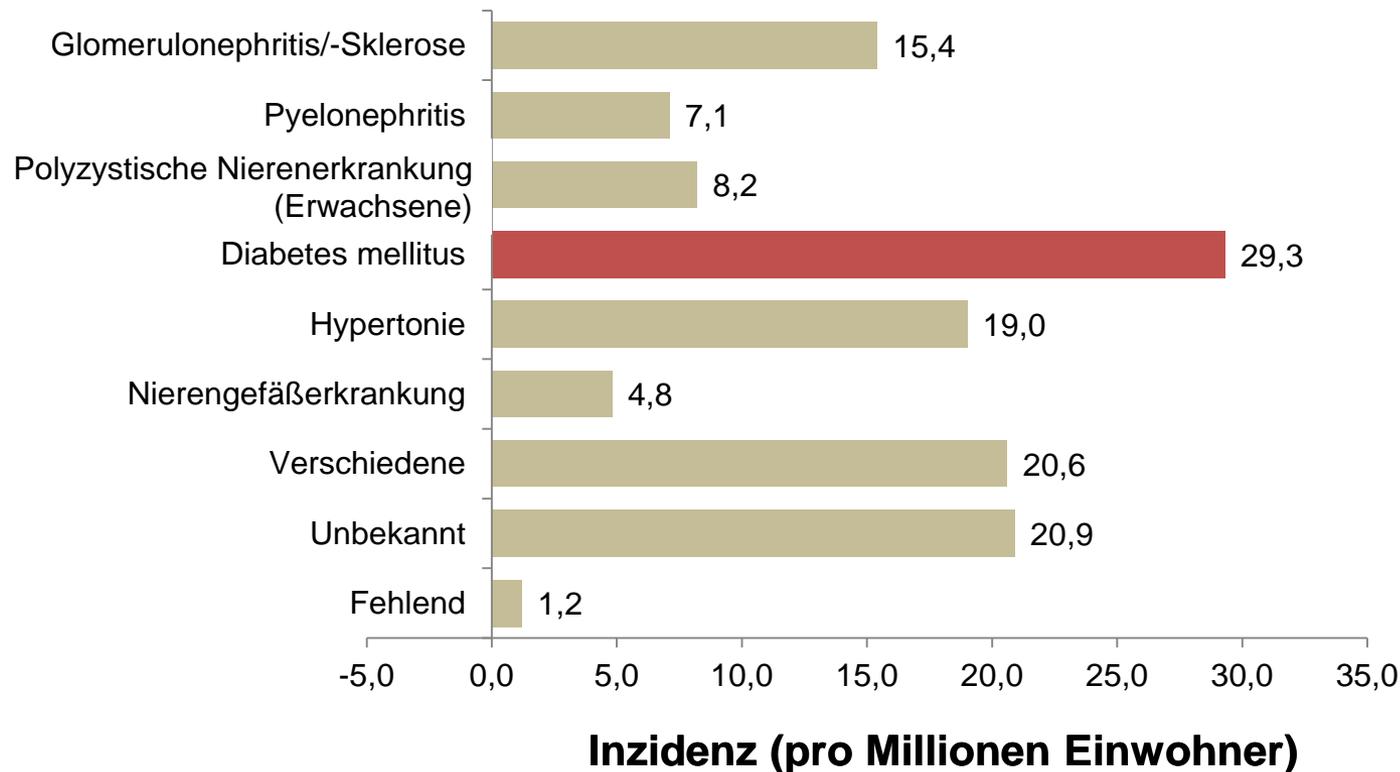


Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 – 29 ml/min ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen.

eGFR (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; 5D: Patienten, die eine chronische Dialyse erhalten; OAT: orale Antikoagulanzen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VKA: Vitamin-K-Antagonist; VHF: Vorhofflimmern, † Bestehende Bewertungssysteme werden in diesem Setting nicht validiert.

Diabetes ist Hauptursache für Nierenversagen

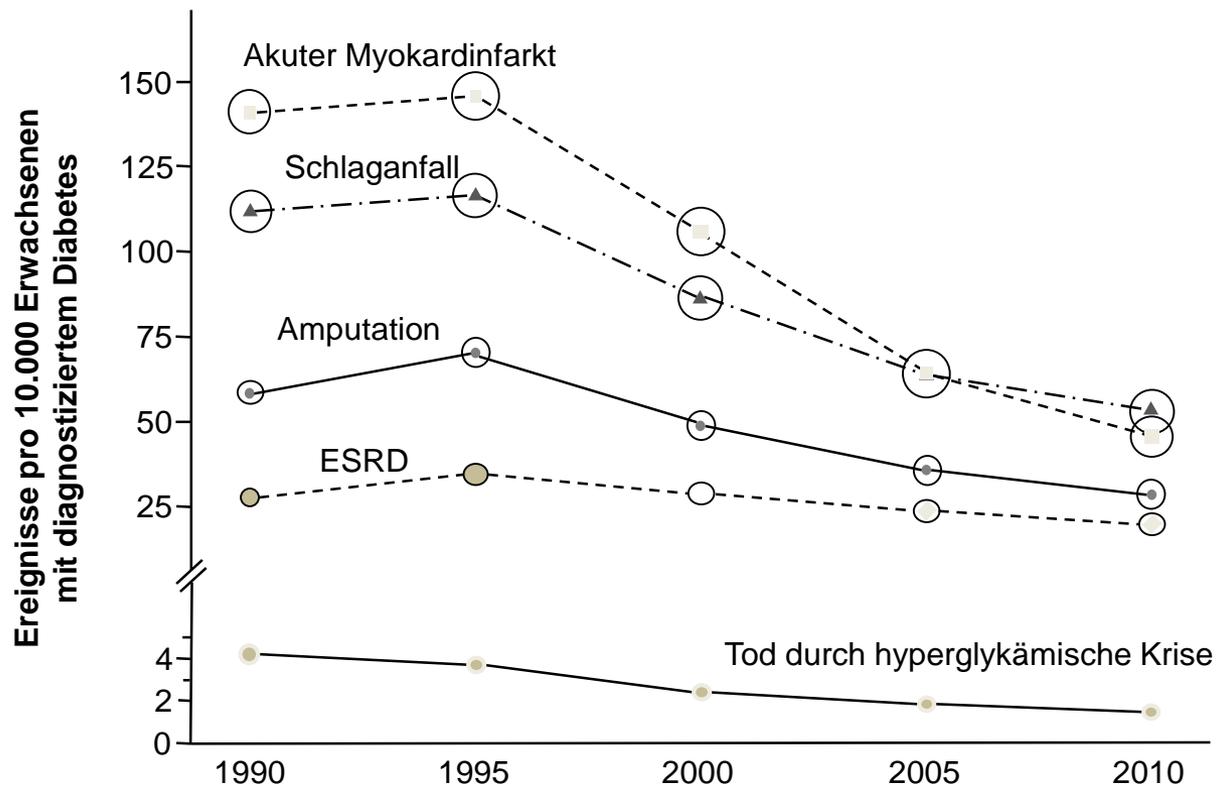
Inzidenz nach Ursache des Nierenversagens (Patienten mit Initiation einer Nierenersatztherapie, 2013)



Im Vergleich zu anderen Diabetes-Komplikationen keine positive Entwicklung bei terminaler Nierenerkrankung

Entwicklung von Diabetes-Komplikationen (alters-standardisiert) bei US-amerikanischen Erwachsenen mit Diabetes

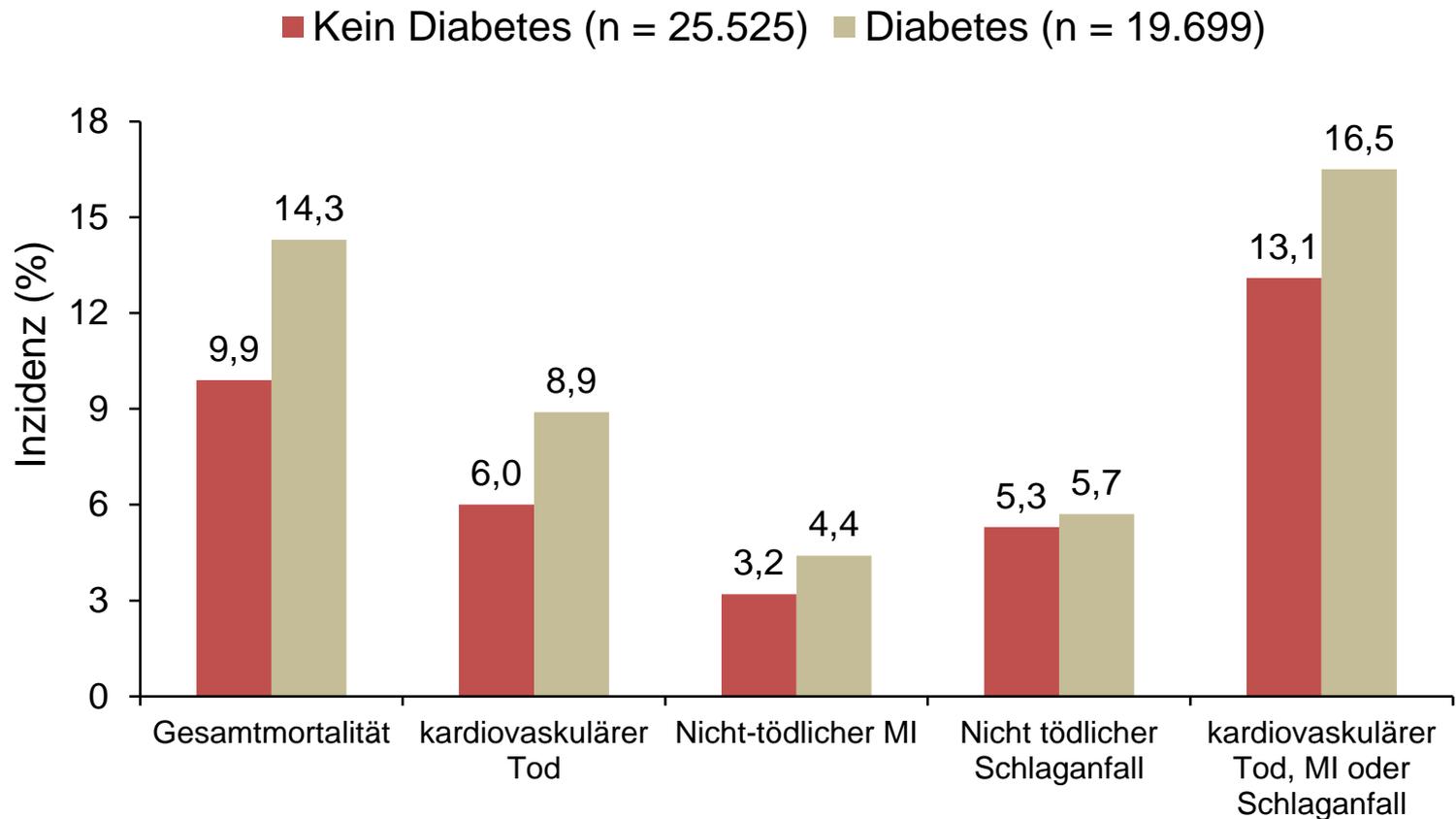
Population mit Diabetes



ESRD: terminale Niereninsuffizienz

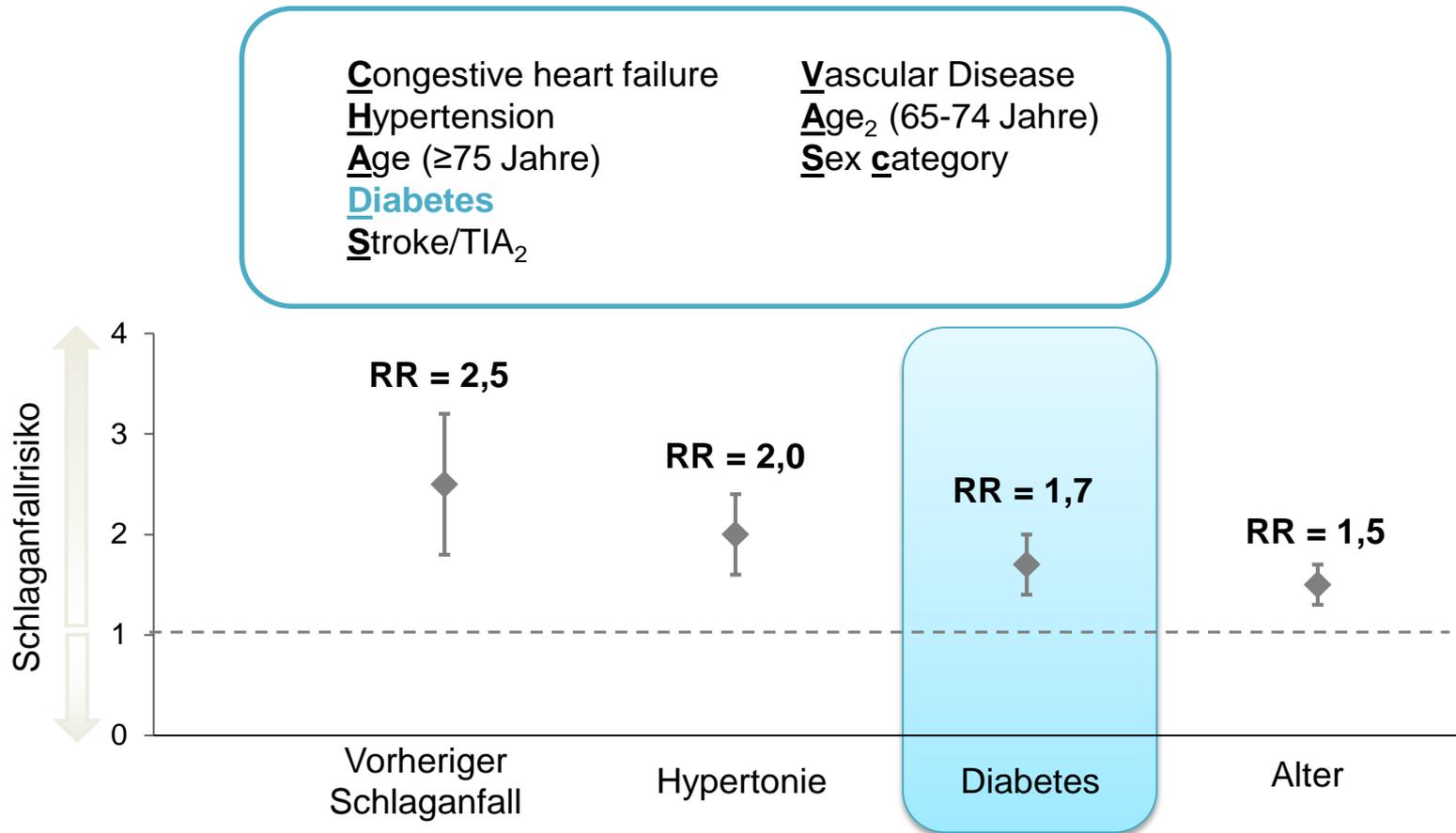
Diabetes steigert deutlich das kardiovaskuläre Risiko

REACH-Register: 4-Jahres-Daten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit und ohne Diabetes



MI: Myokardinfarkt

Diabetes steigert signifikant das Schlaganfallrisiko von VHF-Patienten



VHF: Vorhofflimmern, DM: Diabetes mellitus, TIA: transitorische ischämische Attacke, RR: relatives Risiko

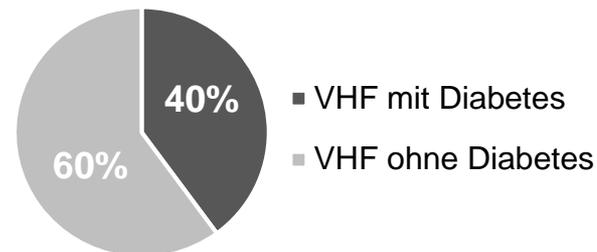
Therapie von Patienten mit Diabetes und NV-VHF

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 Pulsabtastung 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.	IIa	C

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)
Vaskulärer Tod*	2,83 (152)	3,65 (192)		0,80 (0,64–0,99)
Schwere Blutungen#	3,79 (165)	3,90 (169)		1,00 (0,81–1,24)
Intrakranielle Blutungen#	0,50 (22)	0,82 (36)		0,62 (0,36–1,05)

0,1 1 10
Rivaroxaban besser Warfarin besser

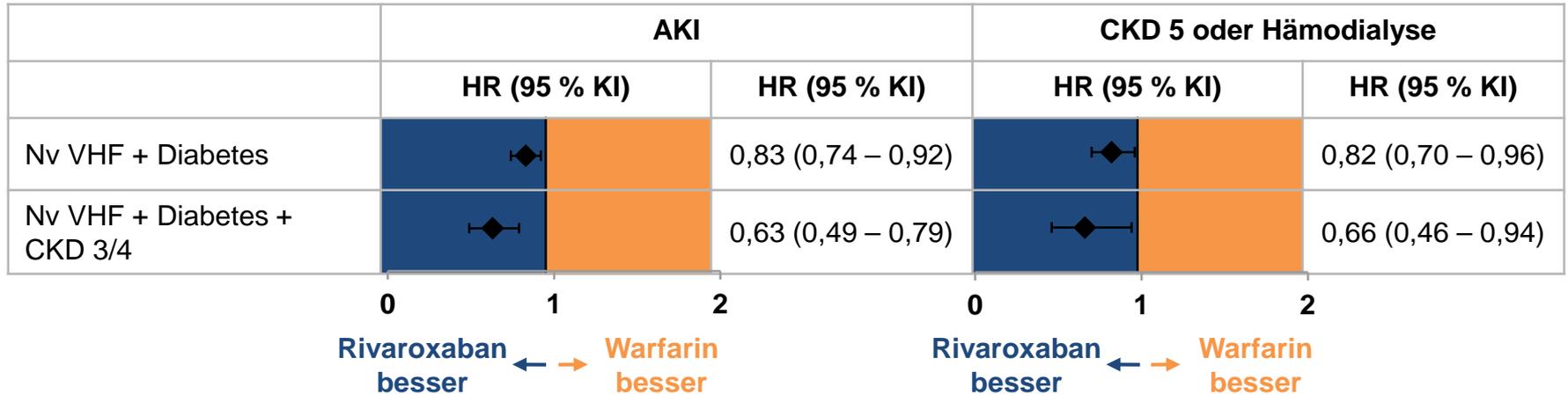
*Sekundärer Wirksamkeitsempunkt. In der Gesamtanalyse von ROCKET-AF im Vergleich zu Warfarin keine signifikanten Unterschiede. #Sekundäre Sicherheitsempunkte. Keine signifikanten Unterschiede im primären Sicherheitsempunkt schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen (HR 0,98 (95% KI 0,88-1,10)).

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

Nv VHF mit Diabetes: Erhalt der Nierenfunktion unter Rivaroxaban vs. Warfarin

US-amerikanische, retrospektive Datenbankanalyse bei OAK-naiven nv VHF-Patienten mit Diabetes

Rivaroxaban vs. Warfarin

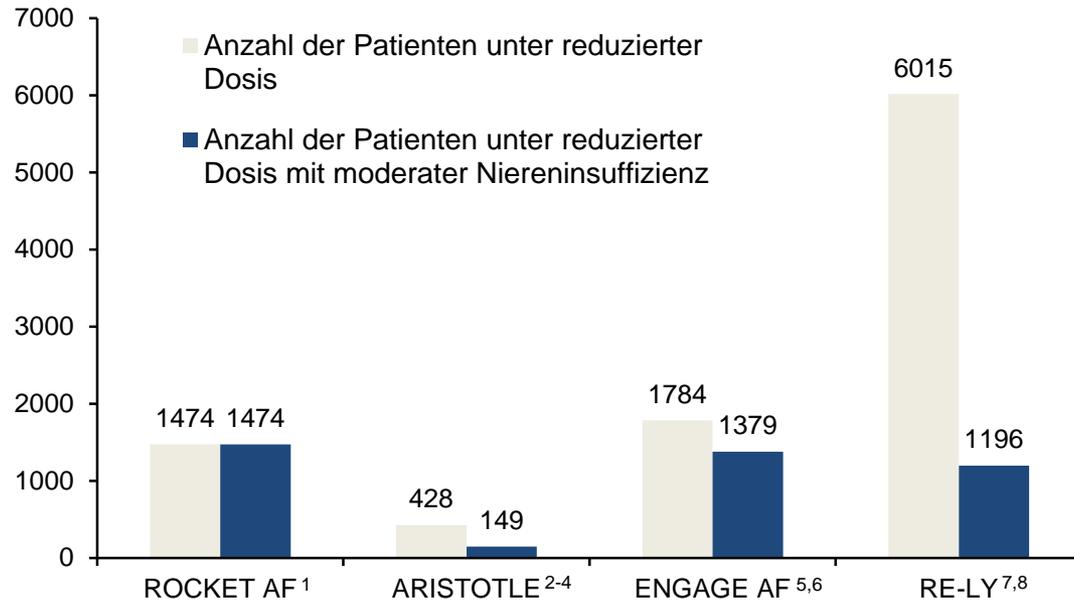


Patientenzahlen: Rivaroxaban (n = 10.017; davon 22,6 % mit reduzierter Dosis), Warfarin (n = 11.665), Patienten mit CKD 3-4 (n = 2037)
 AKI: akutes Nierenversagen (acute kidney injury); ESRD: terminale Niereninsuffizienz (CKD Stadium 5)

ROCKET AF

NOAC: Reduzierte Dosierung in CKD

	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)
Untersuchte spezifische renale Dosis	✓	✗	✗	✗
Anteil der 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,

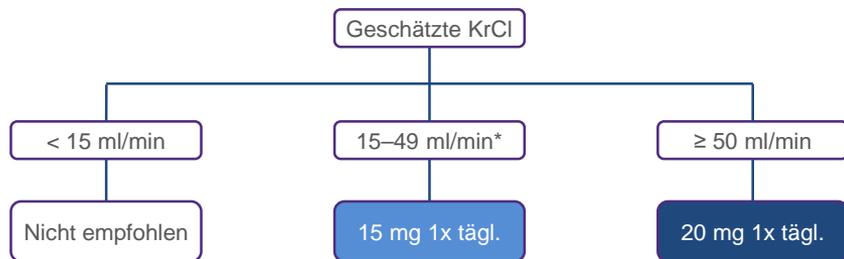
1. Fox *et al.* Eur Heart J. 2011;32:2387-94., 2. Granger *et al.* N Engl J Med 2011;365:981-992., 3. Hohnloser *et al.* Eur Heart J. 2012;33:2821-30., 4. FDA. Apixaban Clinical Review Addendum, Dezember 2012., 5. Giugliano *et al.* N Engl J Med. 2013;369:2093-104., 6. Bohula *et al.* Circulation 2016;134:24-36., 7. Connolly *et al.* N Engl J Med 2009;361:1139–1151., 8. Hijazi *et al.* Circulation 2014;129:961–970.

Vorhofflimmern

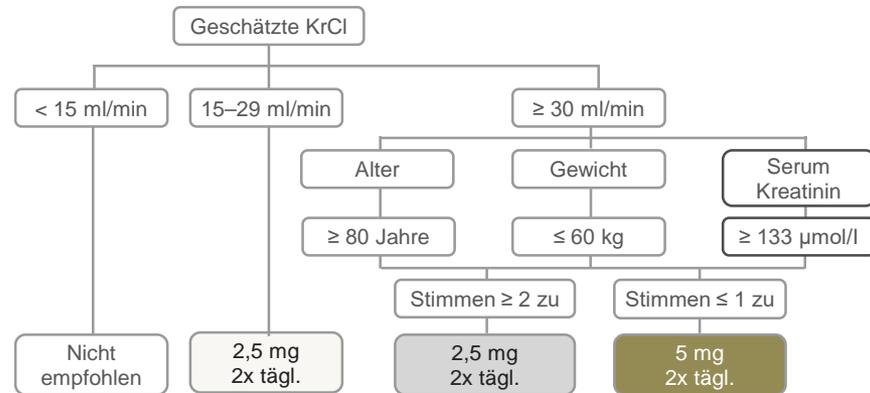
Dosisanpassung von NOAK bei nvVHF

Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor für Schlaganfall/systemische Embolien

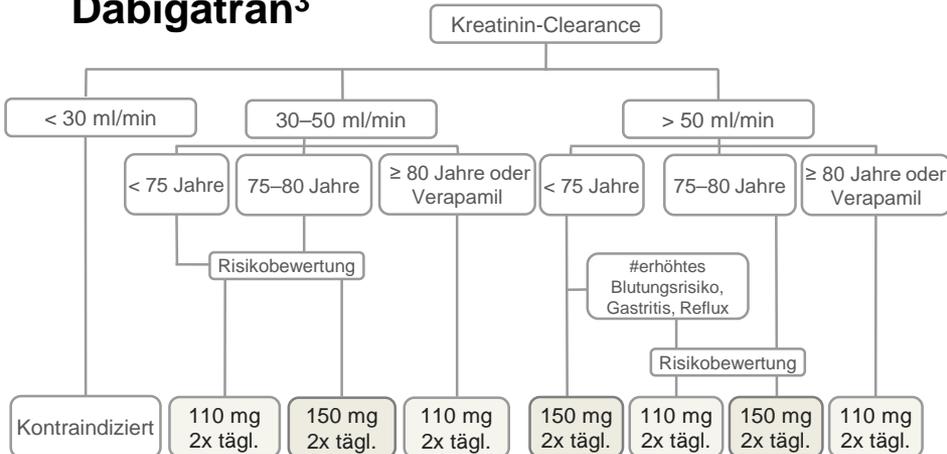
Rivaroxaban¹



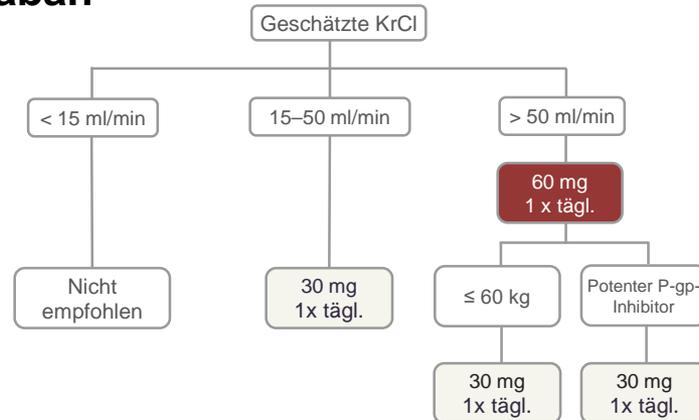
Apixaban²



Dabigatran³



Edoxaban⁴



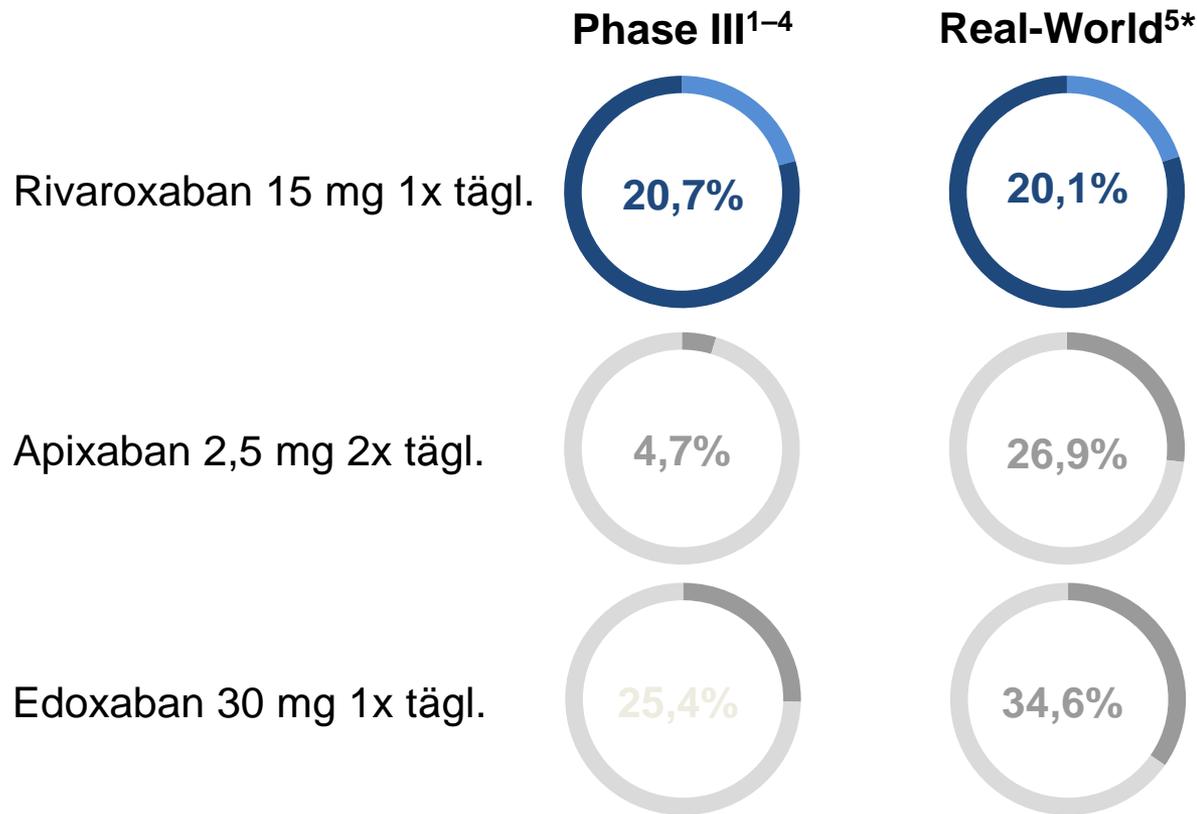
* zwischen 15-29 mL/min mit Vorsicht anzuwenden; #sonstiges erhöhtes Blutungsrisiko, Gastritis, Ösophagitis, gastroösophagealer Reflux

NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, NV-HF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern, KrCl: Kreatinin-Clearance, tägl.: täglich, P-gp: P-Glycoprotein

1. Aktuelle Fachinformationen Xarelto® 2,5mg, 10mg, 15mg, 20mg Filmtabletten, 2. Aktuelle Fachinformation Eliquis® 5mg Filmtabletten, 3. Aktuelle Fachinformation Pradaxa® 110/150mg Hartkapseln, 4. Aktuelle Fachinformation Lixiana® 60 mg

Reduzierte NOAK-Dosierungen in der Versorgungsrealität

Einsatz der reduzierten Rivaroxaban-Dosierung in Versorgungsrealität konsistent mit den Erfahrungen aus klinischen Phase-III-Studien.



*Mittelwerte: Daten aus den USA, Deutschland, Canada und Großbritannien.

NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen

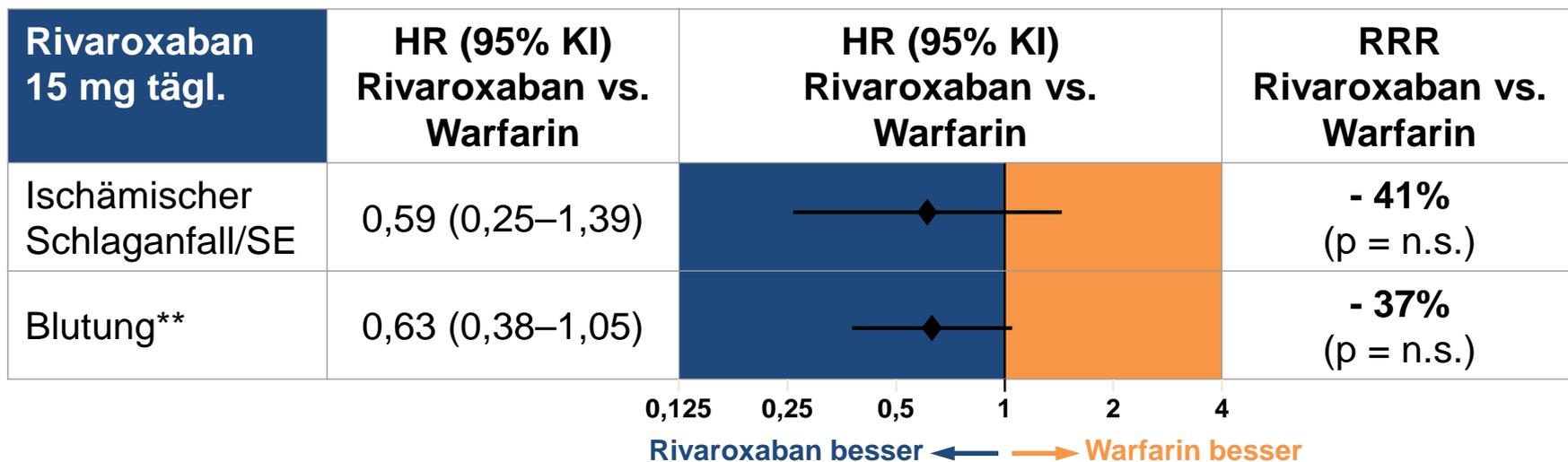
1. Fox KAA *et al.* Eur Heart J 2011;32:2387–2394; 2. Granger GB *et al.* N Engl J Med 2011;365:981–992; 3. Connolly SJ *et al.* N Engl J Med 2009;361:1139–1151; 4. Giugliano RP *et al.* N Engl J Med 2013;369:2093–104; 5. IQVIA MIDAS. Q4 2017;

Retrospektive Datenbankanalyse

Klinischer Nutzen von NOAK bei multimorbiden VHF Patienten mit NI

Multimorbide Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (n = 690*):

Rivaroxaban 15 mg tägl. zeigt nach einem Follow-up von einem Jahr einen Trend zu weniger ischämischen Schlaganfällen/SE. #



#In der Studie wurde eine Tendenz zu einer höheren Rate an Gesamtmortalität (sekundärer Endpunkt) bei den FXa-Inhibitoren detektiert. In der Phase III Studie Rocket AF war die Gesamtmortalitätsrate von Rivaroxaban gegenüber Warfarin tendenziell niedriger (HR 0,85, 95% KI 0,70, 1,02, p=0.073).

*geschätzter Wert. Berechnung aus der Summe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und aufgrund der Annahme eines 1:1 Propensity matching der zu vergleichenden Substanzen.

**kombiniert aus schweren, gastrointestinalen und intrakranielle Blutungen (=ICB)

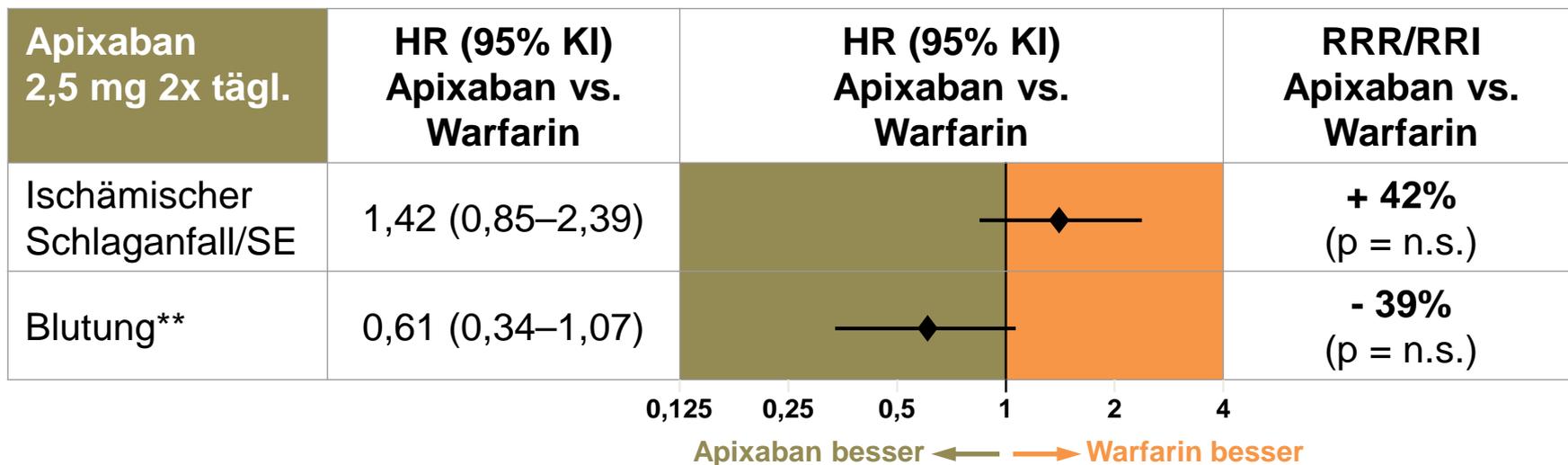
SE: systemische Embolie, HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall, RRR: relative Risikoreduktion, RRI: relativer Risikozuwachs, n.s.: nicht statistisch signifikant, ICB: intrakranielle Blutung, NI: Niereninsuffizienz

Gewichtete Kohorten

Retrospektive Datenbankanalyse

Klinischer Nutzen von NOAK bei multimorbiden VHF Patienten mit NI

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (n = 912*) nach einem Jahr Follow-up



#In der Studie wurde eine Tendenz zu einer höheren Rate an Gesamtmortalität (sekundärer Endpunkt) bei den FXa-Inhibitoren detektiert. In der Phase III Studie Rocket AF war die Gesamtmortalitätsrate von Rivaroxaban gegenüber Warfarin tendenziell niedriger (HR 0,85, 95% KI 0,70, 1,02, p=0.073).

*geschätzter Wert. Berechnung aus der Summe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und aufgrund der Annahme eines 1:1 Propensity matching der zu vergleichenden Substanzen.

**kombiniert aus schweren, gastrointestinalen und intrakranielle Blutungen (=ICB)

HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall, RRR: relative Risikoreduktion, RRI: relativer Risikozuwachs,

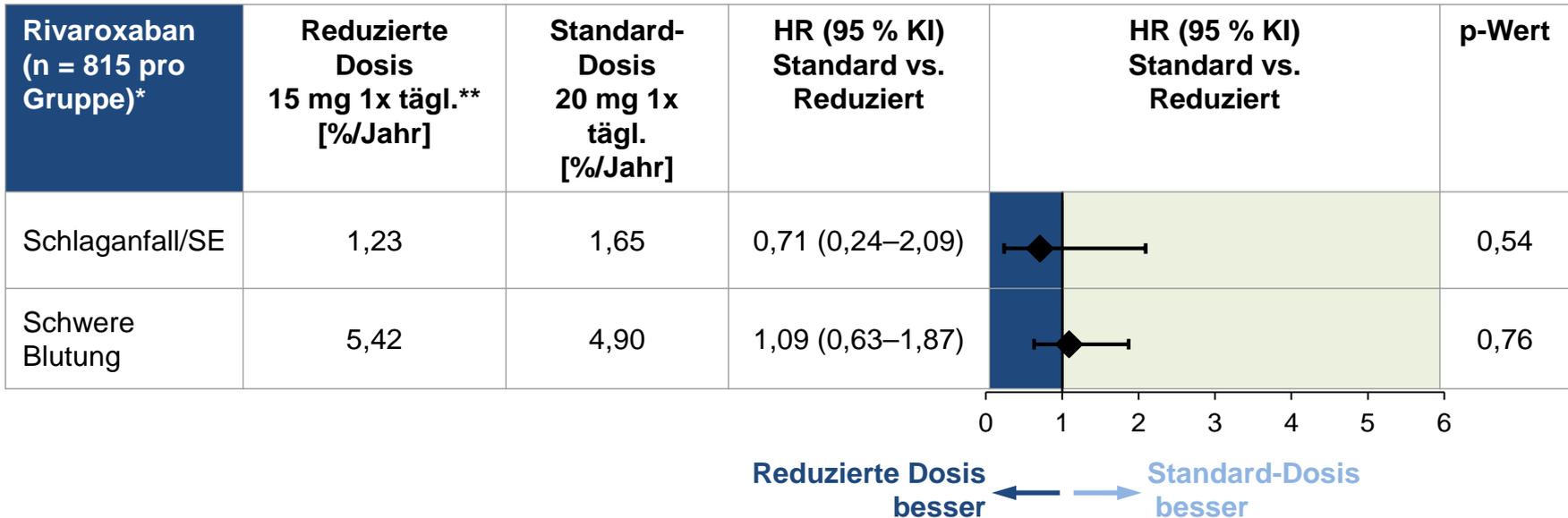
SE: systemische Embolie, n.s.: nicht statistisch signifikant, ICB: intrakranielle Blutung, NI: Niereninsuffizienz

Gewichtete Kohorten

Dosisreduktion von NOAK

Rivaroxaban bei nvVHF-Patienten ohne renale Indikation für Dosisreduktion

Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)



Patienten unter NOAK (1. Okt 2010–30. Sep 2015) ohne renale Indikation für eine Dosisanpassung

* Tendenz-Score stimmt überein, basierend auf 50 soziodemographischen Charakteristika, Komorbiditäten und Baseline Medikationen

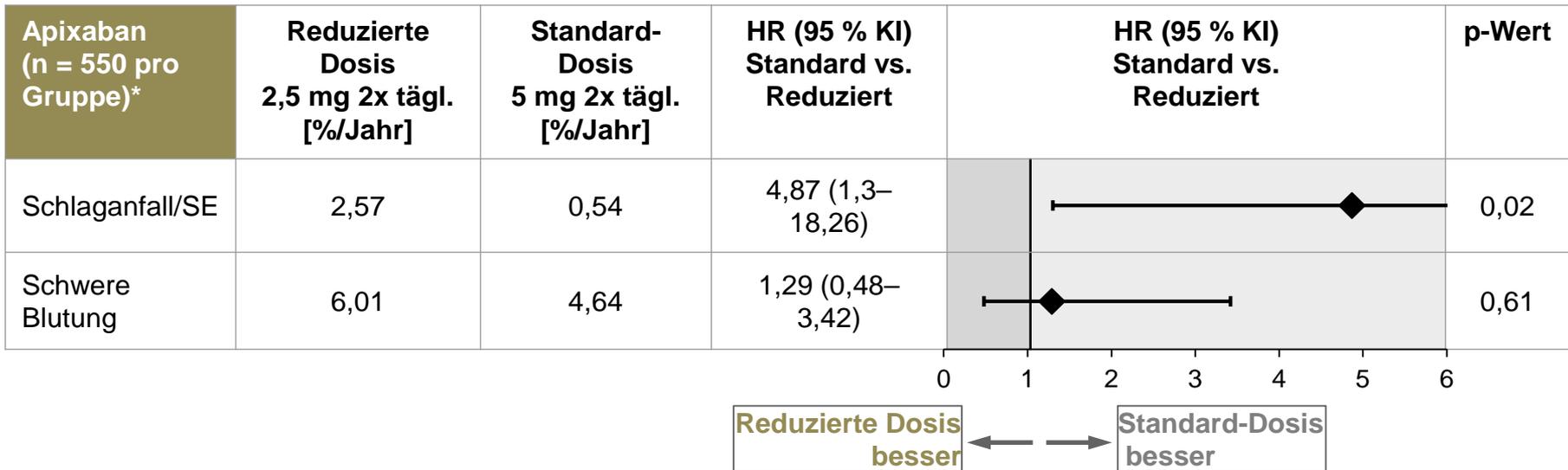
** Rivaroxaban 15 mg 1x tägl. ist zugelassen für Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und eingeschränkter Nierenfunktion (KrCl 30-49 mL/min, bei KrCl 15-29 mit Vorsicht anzuwenden).

NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, tägl.: täglich, SE: systemische Embolie, HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

Dosisreduktion von NOAK

Apixaban bei nvVHF-Patienten ohne renale Indikation für Dosisreduktion

Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)



Patienten unter NOAK (1. Okt 2010–30. Sep 2015) ohne renale Indikation für eine Dosisanpassung

* Tendenz-Score stimmt überein, basierend auf 50 soziodemographischen Charakteristika, Komorbiditäten und Baseline Medikationen

NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, tägl.: täglich, SE: systemische Embolie, HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

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:

Die unterschätzte Risikokonstellation: Vorhofflimmern – Diabetes - Niereninsuffizienz

Frage 1

Welche Aussage zur Assoziation von Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen ist richtig?

- Nierenerkrankungen und Diabetes haben auf das Schlaganfallrisiko keinen Einfluss.
- Typ-2-Diabetes und Nierenerkrankungen erhöhen nur das kardiovaskuläre Risiko, aber nicht die Gesamtmortalität
- Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache für ein Nierenversagen.
- Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus kommen nur selten gemeinsam vor.
- Diabetische Nierenerkrankungen treten bei zwei Drittel der Patienten mit einem Typ-2-Diabetes auf.

Frage 2:

Welche Aussage zum Schlaganfallrisiko von Patienten mit Vorhofflimmern ist FALSCH?

- Diabetes mellitus steigert das Schlaganfallrisiko von VHF-Patienten signifikant.
- Das Lebensalter ist bei VHF-Patienten der wichtigste Risikofaktor für einen Schlaganfall.
- Eine Hypertonie ist auch ohne Vorhofflimmern mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert.
- Ein vorheriger Schlaganfall in der Anamnese hat bei Patienten mit Vorhofflimmern eine höhere Gewichtung als Risikofaktor für einen weiteren Schlaganfall als ein gleichzeitig bestehender Diabetes.
- Das relative Risiko für einen Patienten mit Vorhofflimmern, einen Schlaganfall zu erleiden, ist bei einem gleichzeitig vorhandenen Diabetes um den Faktor 1,7 erhöht.

Frage 3

Welche Aussage zur RELOADED-Studie ist FALSCH?

- In der RELOADED-Studie wurde mit einer retrospektiven Datenbankanalyse (Deutsche Krankenkassen) der Verlauf der Nierenfunktion unter der Behandlung mit NOAKs und Vitamin-K-Antagonisten untersucht.
- Zu den renalen Endpunkten in der RELOADED-Studie gehörten ESRD/Dialyse und das akute Nierenversagen (AKI).
- Es wurden Daten zu Rivaroxaban, Dabigatran und Phenprocoumon erhoben.
- In der Diabetes-Subgruppe war das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD/Dialyse) in der Rivaroxaban-Gruppe signifikant geringer, als in der Phenprocoumon-Gruppe.
- Das Risiko für eine intrakranielle Blutung war in der Rivaroxaban-Gruppe signifikant geringer, als bei den mit Phenprocoumon behandelten Patienten.

Frage 4

Wie hoch war der Anteil der Patienten mit einer moderaten Niereninsuffizienz in den Zulassungsstudien der NOAKs?

- < 5%
- Zwischen 5% und 10%
- Zwischen 11% und 14%
- Zwischen 15% und 21%
- > 25%

Frage 5

Welche Aussage zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und der Nierenfunktion ist richtig?

- Für eine verstärkte Kalzifizierung der Gefäße unter VKA gibt es bislang keinerlei Hinweise.
- MGP als Inhibitor der vaskulären Kalzifizierung wird durch eine Vitamin-DE-abhängige Decarboxylierung aktiviert.
- Sobald die Nierenfunktion deutlich nachlässt, sind Unterschiede in der Effektivität zwischen VKA und NOAKs nicht mehr nachweisbar.
- VKA erhalten die Nierenfunktion bei Patienten mit nvVHF und Diabetes besser als Rivaroxaban.
- Bei VHF-Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung kommt es unter VKA zu einer schnelleren Abnahme der eGFR als ohne VKA.

Frage 6

Welche Aussage zur Antikoagulation von nvVHF-Patienten mit Diabetes ist FALSCH?

- Die ESC-Leitlinie Diabetes 2019 empfiehlt im Rahmen des Managements von Arrhythmien, NOAKs zur oralen Antikoagulation gegenüber den VKA den Vorzug zu geben.
- Die Leitlinien präferieren Thrombozytenfunktionshemmer in der Monotherapie als Mittel der ersten Wahl zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF.
- VHF-Patienten mit Diabetes mellitus, einem Alter >65 Jahre und einem CHA2DS2-VASc Score ≥ 2 sollen laut ESC-Leitlinie Diabetes 2019 bevorzugt mit einem NOAK antikoaguliert werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.
- Die Empfehlung zur Bevorzugung von NOAKs gegenüber VKA bei Patienten mit nvVHF und Diabetes hat die höchste Evidenzklasse und den höchsten Evidenzgrad.
- Zur oralen Antikoagulation bei Patienten mit VHF und Diabetes können alle vier derzeit in Deutschland zugelassenen NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban) eingesetzt werden.

Frage 7

Welche Aussage zu den Phase-III-Studien der NOAK /DOAK ist FALSCH?

- Patienten mit Niereninsuffizienz wurden in allen NOAK-Zulassungsstudien von vornherein ausgeschlossen
- Der mittlere CHADS2-Score in der Aristotle Studie (Apixaban) betrug 2,1
- Der mittlere CHADS2-Score in der RE-LY Studie (Dabigatran) betrug 2,1
- Der mittlere CHADS2-Score in der ENGAGE AF Studie (Edoxaban) betrug 2,8
- Der mittlere CHADS2-Score in der ROCKET AF Studie (Rivaroxaban) betrug 3,5

Lernerfolgskontrolle:

Die unterschätzte Risikokonstellation: Vorhofflimmern – Diabetes - Niereninsuffizienz

Frage 8:

Welche Aussage zum klinischen Nutzen von NOAKs bei multimorbiden Patienten mit Niereninsuffizienz ist FALSCH?

- Im Rahmen von zwei retrospektiven Datenbankanalysen wurde der Nutzen von Apixaban 2,5mg 2xtäglich und Rivaroxaban 15 mg täglich bei der Verhinderung eines Schlaganfalls untersucht.
- Der nicht bestimmungsgemäße Gebrauch von reduzierten NOAK-Dosierungen kann bei Patienten mit nvVHF das Schlaganfallrisiko erhöhen
- Der Einsatz von reduzierten Dosierungen ist bei Rivaroxaban in der Versorgungsrealität konsistent mit den Erfahrungen aus Phase-III-Studien.
- Rivaroxaban 15 mg täglich und Apixaban 2,5 mg 2xtäglich zeigen nach einem Jahr den gleichen Trend bei der Beeinflussung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall.
- Real-World-Daten zeigen, dass die reduzierte Apixaban-Dosis von 2,5mg 2xtäglich in der Versorgungsrealität häufiger eingesetzt wird, als im Rahmen von Phase-III-Studien.

Frage 9

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

- Bei Dabigatran erfolgt eine Dosisanpassung unabhängig vom Lebensalter.
- Bei Edoxaban muss die Dosis erst ab einer GFR von < 15 ml/min halbiert werden.
- Bei Apixaban ist bei der Festlegung der Dosierung neben der Nierenfunktion und dem Alter zusätzlich das Körpergewicht zu beachten.
- Bei Dabigatran ist nur das Ausmaß der Nierenfunktionsstörung entscheidend.
- Bei Rivaroxaban muss die Dosis erst ab einem GFR-Wert unter 30 ml/min reduziert werden.

Frage 10

Welche Aussage ist FALSCH?

- Eine nicht indizierte reduzierte NOAK/DOAK-Dosierung bei nvVHF-Patienten kann das Schlaganfallrisiko erhöhen.
- Die Anwendung von Rivaroxaban kann die Nierenfunktion im Vergleich zu Warfarin bei nvVHF-Patienten besser erhalten.
- Diabetes steigert signifikant das Schlaganfallrisiko von VHF-Patienten.
- Der Anteil der Patienten, die in Versorgungsrealität eine reduzierte NOAK/DOAK-Dosierung erhalten, weicht von den Erfahrungen aus klinischen Phase-III-Studien zum Teil deutlich ab.
- Antikoagulantien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Nierenfunktion nicht.