

Update: Herausforderung Antikoagulation bei nv VHF, Diabetes und Niereninsuffizienz

Dr. med. Gunther Claus, Kassel

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 Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko erhöhen. Unter diesen Umständen die geeignete Antikoagulation einzuleiten und anzupassen, stellt in der Praxis oft eine Herausforderung dar.

Bei Patienten mit nv VHF und CKD empfehlen die ESC-Leitlinien neue orale Antikoagulantien (NOAK) 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 Komorbiditäten (CKD, Diabetes mellitus) das Risiko für unerwünschte Ereignisse erhöhen,
- ✓ die Grundzüge der aktuellen Studienlage im Bereich NOAK und VKA,
- ✓ die Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinie 2020 bei nv VHF und CKD,
- ✓ wesentliche Parameter für die Dosisreduktion bei der NOAK-Behandlung.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



NEUE ESC-LEITLINIEN FÜR DIAGNOSE UND MANAGEMENT VON VORHOFFLIMMERN

Die neuen Leitlinien sind von einem ganzheitlichen und interdisziplinären Ansatz geprägt. Es wird empfohlen, die Patienten aktiv mit zu beteiligen und im Rahmen der Diagnostik und des Managements nach einem ABC-(Atrial Fibrillation Better Care)-Schema vorzugehen:

„A“ steht für Antikoagulation und Schlaganfallprävention. Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 1 bei Männern und ≥ 2 bei Frauen soll den Patienten eine Schlaganfallprävention angeboten werden. Das Blutungsrisiko ist zu beurteilen und modifizierbare Blutungsrisiken sind anzugehen, bevor die orale Antikoagulation ausgewählt wird. Grundsätzlich kommen dazu nicht Vitamin-K-abhängige Antikoagulanzen (NOAK) sowie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit gut gemanagter, d. h. $>72\%$, TTR (Time in Therapeutic Range) infrage. Ganz entscheidend ist dabei die Anleitung der Patienten zu einer regelmäßigen Einnahme des verordneten Antikoagulans in einer Dosierung, die sicher vor thromboembolischen Ereignissen schützt, ohne das Blutungsrisiko überdurchschnittlich zu erhöhen.

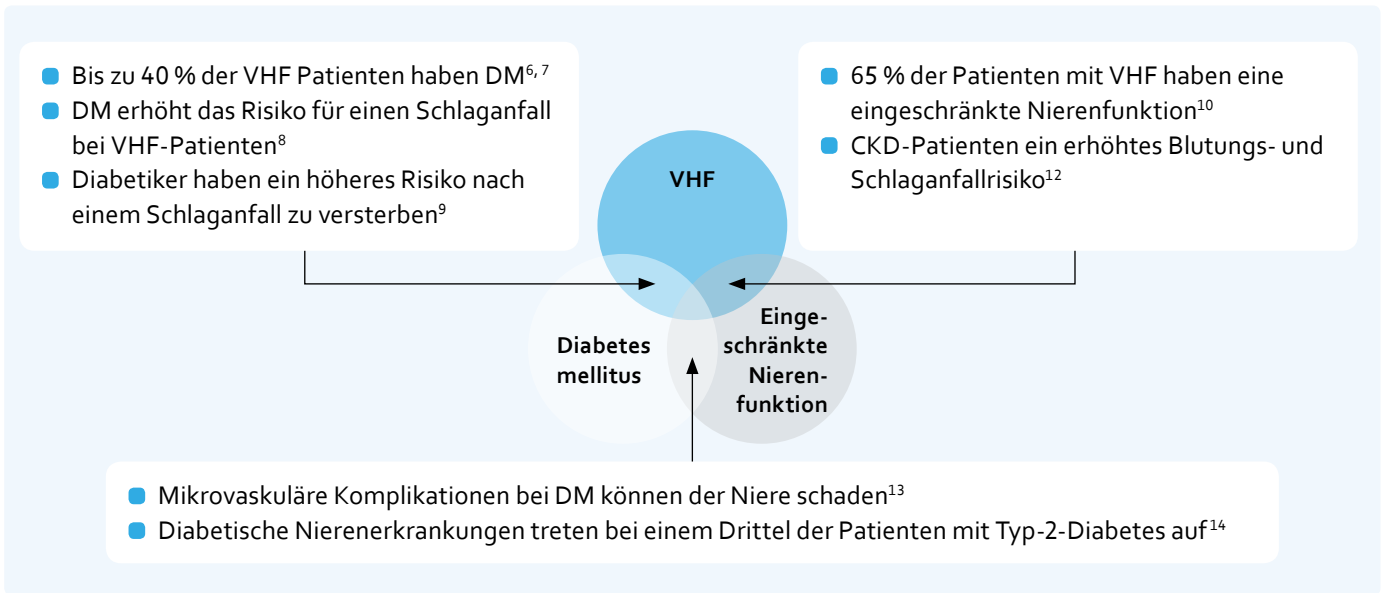
„B“ steht für bessere Symptomkontrolle zu Beginn mit einer Beurteilung der Symptome, der Lebensqualität und der Patientenpräferenzen, weiter mit einer Optimierung der Herzfrequenz und der Erwägung einer Strategie zur weiteren Kontrolle des Herzrhythmus z. B. durch Kardioversion, Antiarrhythmika oder Ablation. Es wird nicht gelingen, alle Patienten in einen Sinusrhythmus zurückzuführen. In den meisten Fällen bleibt ein permanentes Vorhofflimmern bestehen, und eine bessere Symptomkontrolle steht im Vordergrund. Dazu gehört auch die gute Einstellung der oftmals bestehenden Herzinsuffizienz mit Belastungsdyspnoe und abendlichen Knöchelödemen.

„C“ steht für das Management von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren, wie einer Hypercholesterinämie sowie für eine Anleitung zur Veränderung des Lebensstils, wie zum Beispiel Gewichtssenkung, regelmäßiger Bewegung und einer Verringerung des Alkoholkonsums. In den neuen Leitlinien wird insbesondere das sichere Management von Patienten mit Vorhofflimmern und einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) betont, dessen Evidenzgrundlagen im Mittelpunkt dieser Fortbildung stehen [1].

STELLENWERT DER KOMORBIDITÄTEN BEI PATIENTEN MIT *nv* VHF

Zusätzliche Komorbiditäten verstärken die Komplexität der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern. Bis zu 40 % der VHF-Patienten haben bei Diagnosestellung bereits einen gesicherten Diabetes mellitus und 65 % eine eingeschränkte Nierenfunktion. Alle drei Krankheitsbilder beeinflussen sich gegenseitig und potenzieren das Mortalitätsrisiko für die Patienten (● **Abb. 1**). Diabetes beschleunigt das Auftreten von Vorhofflimmern, eine chronische Niereninsuffizienz erhöht das Blutungs- und Schlaganfallrisiko. Vorhofflimmern erhöht das Risiko für eine Verschlechterung der chronischen Niereninsuffizienz [2, 3]. Ein Drittel der Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine Niereninsuffizienz. Diabetes mellitus ist damit die häufigste Ursache für Nierenversagen [4] und auch einer der häufigsten Gründe für die Erblindung durch eine diabetische Retinopathie [5–14].

Die abnehmende Nierenfunktion führt einerseits zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit einem fast verdoppelten Risiko für Schlaganfälle und periphere Embolien und andererseits verdreifacht sich die Blutungsneigung (● **Abb. 2**), was eine sehr engmaschige Überwachung der Patienten im Rahmen der Antikoagulation erfordert und die Behandlung zu einer Herausforderung macht [12]. Diese Erkenntnisse aus einer großen dänischen Registerstudie wurden durch die Daten aus dem prospektiven GARFIELD-AF-Register mit 33.024 Patienten mit einem neu diagnostizierten Vorhofflimmern bestätigt. Nicht nur das Risiko von



Schlaganfällen, Embolien und schweren Blutungsereignissen nimmt zu, sondern auch die Gesamtmortalität der VHF-Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz innerhalb eines Jahres ist nahezu doppelt so hoch wie bei VHF-Patienten ohne Niereninsuffizienz [15].

Auch ein gleichzeitig vorhandener Diabetes mellitus erhöht das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern. Sie haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Thrombosen und Thromboembolien, das auch im Sinusrhythmus in erhöhtem Maße zu Herzinfarkten oder Schlaganfällen führen kann. Grund da-

Abbildung 1

Erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (DM) und/oder Niereninsuffizienz (CKD) [6–10, 12–14]

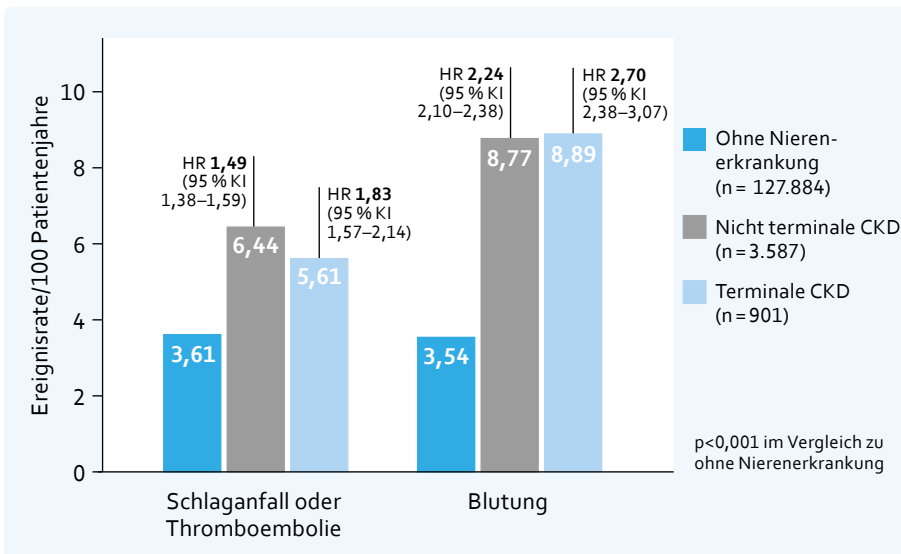


Abbildung 2

Zunahme des Risikos für Schlaganfall oder Thromboembolie und Blutung bei Patienten mit Vorhofflimmern durch die fortschreitende Einschränkung der Nierenfunktion. Daten aus dem staatlichen dänischen Register mit Patienten mit Vorhofflimmern (n = 32.372). Nicht terminale CKD war definiert als Patienten, die keine Nierenersatztherapie benötigen

Abkürzungen:
 CKD = chronische Niereninsuffizienz
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall

für ist, dass bei Diabetes das komplexe Gerinnungssystem in Richtung eines prothrombotischen Zustandes aktiviert ist [16]. Aufgrund der sich bei einem länger bestehenden Diabetes entwickelnden Polyneuropathie, die auch am Herzen stattfinden kann, bemerken die Patienten häufig nicht, dass sie ein Vorhofflimmern haben. 4-Jahres-Daten des REACH-Registers mit 25.525 VHF-Patienten ohne und 19.699 VHF-Patienten mit Diabetes zeigen einen Inzidenzanstieg der Gesamtmortalität von 9,9 % auf 14,3 % durch die Komorbidität Diabetes mellitus. Diabetes und Nierenerkrankungen sind häufig vergesellschaftet. Bei VHF-Patienten, die an einer Niereninsuffizienz und an einem Diabetes mellitus erkrankt sind, potenziert sich das Risiko. Während die Inzidenz der Gesamtmortalität ohne Diabetes und Niereninsuffizienz bei 7,7 % liegt, steigt sie bei den Patienten mit beiden Begleiterkran-

kungen um den Faktor 4 auf 31,1 % an. Bei der kardiovaskulären Mortalität ist ein Anstieg um das Sechsfache von 3,4 % auf 19,6 % zu verzeichnen, weil der Diabetes atherosklerotische Veränderungen in allen Gefäßen fördert [17]. Etwa sieben von zehn Todesfällen bei Patienten mit einem nicht valvulären Vorhofflimmern sind kardiovaskulär bedingt [18].

DEFINITION DER NIERENINSUFFIZIENZ

Wie ist die chronische Niereninsuffizienz definiert, und was sind die wesentlichen Marker? Wenn bei Patienten der Verdacht auf eine progrediente chronische Niereninsuffizienz besteht, sollten sie kurzfristig innerhalb von drei Monaten wieder einbestellt werden, um zu überprüfen, ob eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erhalten bleibt. Eine chronische Niereninsuffizienz liegt vor, wenn eine abnorme Nierenstruktur oder Nierenfunktion mit gesundheitlichen Auswirkungen über

Abbildung 3

Definition und Kriterien der chronischen Niereninsuffizienz (modifiziert nach [19, 20])

Abkürzungen:
 ACR = Albumin-Kreatinin-Quotient
 CKD = chronische Niereninsuffizienz
 GFR = glomeruläre Filtrationsrate

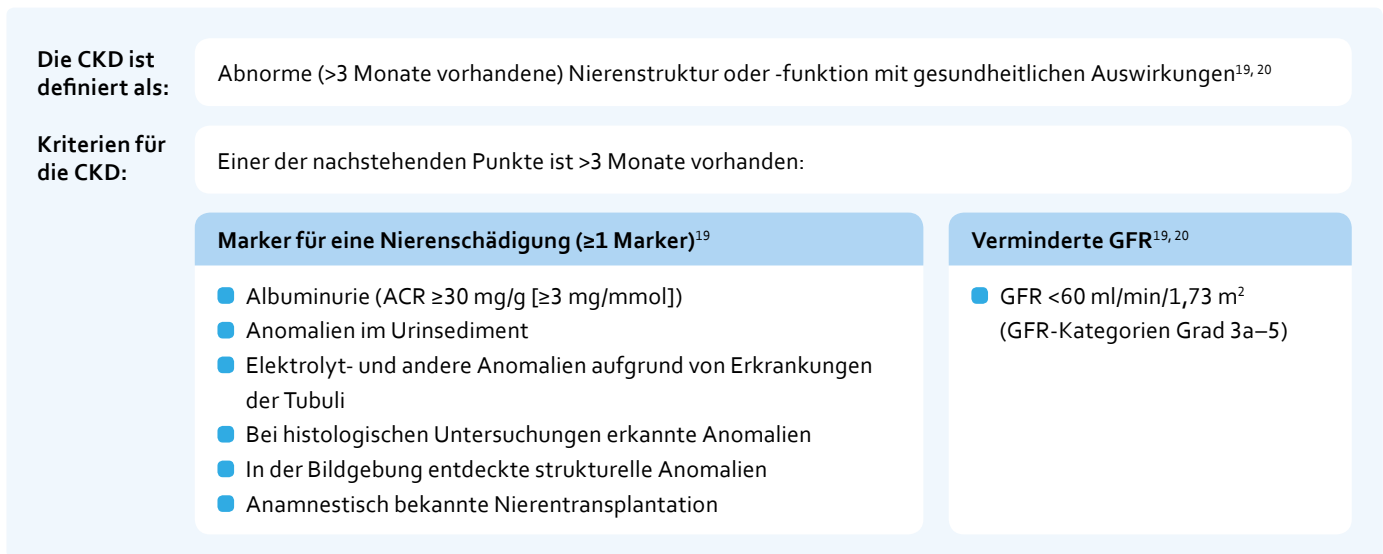
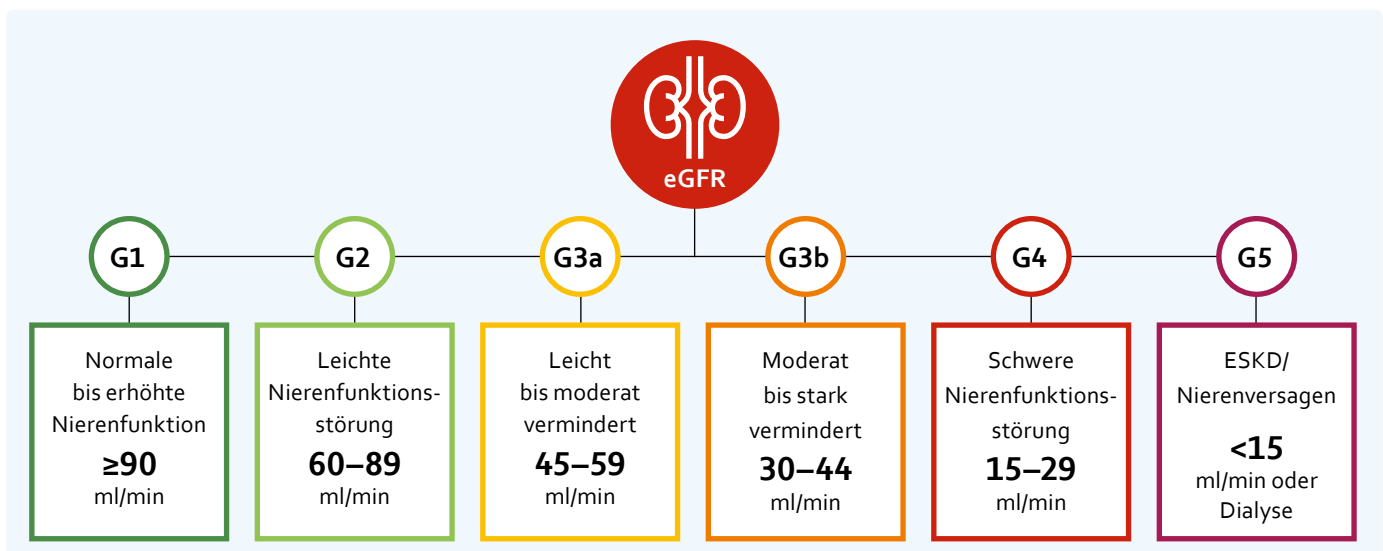


Abbildung 4

Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (modifiziert nach [19, 20])

Abkürzungen:
 ESKD = terminale Niereninsuffizienz
 G = Grad
 eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate

einen Zeitraum von mindestens drei Monaten besteht (● **Abb. 3**). Der wichtigste Marker für eine Nierenschädigung ist der Albumin-Kreatinin-Quotient (ACR), der in der Einheit mg/g oder mg/mmol Kreatinin angegeben wird. Die Albuminkonzentration wird dabei nicht auf das Urinvolumen, sondern auf die Kreatininkonzentration im Urin bezogen. Bei einem ACR von ≥30 mg/g beginnt die Mikroalbuminurie, die für die Prognosestellung auch hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität von großer Bedeutung ist. Wenn VHF-Patienten eine Niereninsuffizienz entwickeln,



sollten sie nephrologisch mitbetreut werden [19, 20]. Die Schwere der chronischen Niereninsuffizienz wird in fünf Grade eingeteilt (● **Abb. 4**), beginnend mit dem Grad G1 mit einer normalen bis erhöhten Nierenfunktion und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 90 ml/min/1,73 m² und endend mit dem Grad G5 eines terminalen Nierenversagens mit einer eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder Dialysepflicht [19, 20].

WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT DER ANTIKOAGULATION BEI nv VHF UND KOMORBIDITÄTEN

In den Phase-III-Zulassungsstudien aller vier nicht Vitamin-K-abhängigen Antikoagulanzen (NOAK) wurden Patienten mit eingeschlossen und prospektiv untersucht, die zum Studienbeginn (Baseline) eine eingeschränkte Nierenfunktion hatten. Bei der ROCKET-AF-Studie mit Rivaroxaban und bei der ENGAGE-AF-Studie mit Edoxaban hatten etwa 20 % der Patienten im NOAK-Arm eine moderate Niereninsuffizienz und wurden mit einer reduzierten Dosierung (15 mg Rivaroxaban einmal täglich und 30 mg Edoxaban einmal täglich) behandelt. Der niedrigste Anteil von Patienten mit einer Niereninsuffizienz und reduzierter Dosierung findet sich in der ARISTOTLE-Studie mit Apixaban mit 1,6 % (2,5 mg zweimal täglich) gefolgt von 9,9 % (110 mg zweimal täglich) in der RE-LY-Studie mit Dabigatran (● **Abb. 5**) [21, 7, 22, 23, 5, 24–27]. In einer Post-hoc-Analyse der ARISTOTLE-Studie

Abbildung 5

Vergleichende Darstellung der Daten zur Dosisanpassung bei moderater Niereninsuffizienz aus den Phase-III-Studien zu nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) zur Schlaganfallprophylaxe (modifiziert nach [21, 7, 22, 23, 5, 24, 25, 26])

Abkürzungen:
 NOAC = nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen
 eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
 KrCl und CrCl = Kreatinin-Clearance
 INR = International normalized Ratio
 PROBE = prospektive, randomisierte, verblindete, Open-Label-Studie zur Bewertung des Endpunktes

	ROCKET AF Rivaroxaban ²¹	ARISTOTLE Apixaban ^{7, 22, 23}	ENGAGE AF Edoxaban ^{5, 24}	RE-LY Dabigatran ^{25, 26}
Randomisiert (n)	14.264	18.201	21.105	18.113
Dosis (mg)	20	5	60, 30	150, 110
Häufigkeit	1x tägl.	2x tägl.	1x tägl.	2x tägl.
Dosisanpassung (mg)	20 → 15	5 → 2,5	60 → 30 30 → 15	Nein
Patienten mit moderater Niereninsuffizienz	21 %*	15 %**	19 % [†]	20 % [§]
Patienten unter reduzierter Dosierung	15 mg 1x tägl. 1.474	2,5 mg 2x tägl. 428	30 mg 2x tägl. 1.784	110 mg 2x tägl. 6.015
Patienten mit moderater Niereninsuffizienz und unter reduzierter Dosierung (% des NOAC-Arms)	1.474 (20,7 %)	149# (1,6 %#)	1.379## (19,6 %##)	1.196 (9,9 %)
Ziel-INR	2,0–3,0	2,0–3,0	2,0–3,0	2,0–3,0
Design	doppelblind	doppelblind	doppelblind	PROBE*
*KrCl 30 bis 49 ml/min/1,73 m ²		#Niereninsuffizienz definiert als Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl		
**eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m ² (Cockcroft-Gault)		##Die Daten gelten für den dosisangepassten Therapiearm der höher dosierten Gruppe (60/30)		
†CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m ²		§eGFR < 50 ml/min/1,73 m ²		

reduzierte Apixaban im Vergleich zu Warfarin das Risiko für Schlaganfälle, Tod und schwere Blutungen unabhängig von der Nierenfunktion. Bei Patienten mit einer GFR um etwa 30 ml/min/1,73 m² konnte die größte Reduktion der Rate an schweren Blutungen zugunsten von Apixaban dokumentiert werden [22]. Aufgrund des hohen Anteils an Komorbiditäten war der mittlere CHADS₂-Score in der ROCKET-AF-Studie bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz mit 3,7 am höchsten, gefolgt von 3,1 für Edoxaban und 2,6 für Apixaban. Für Dabigatran wurden keine mittleren CHADS₂-Scores veröffentlicht [25, 26]. Wenn man nun noch berücksichtigt, dass ein hoher CHADS₂-Score nicht nur ein hohes Schlaganfallrisiko, sondern

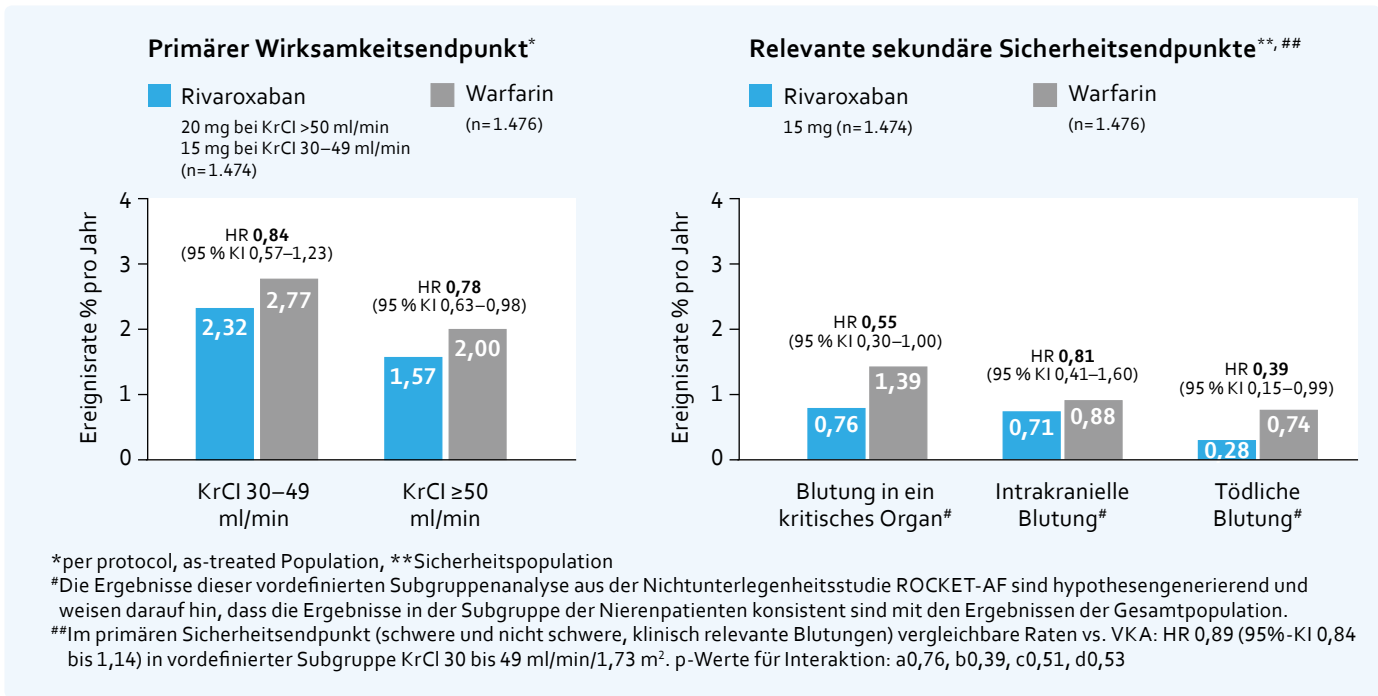


Abbildung 6
Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban vs. VKA bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (modifiziert nach [21])

Abkürzungen:
 KrCl = Kreatinin-Clearance
 VKA = Vitamin-K-Antagonist
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall

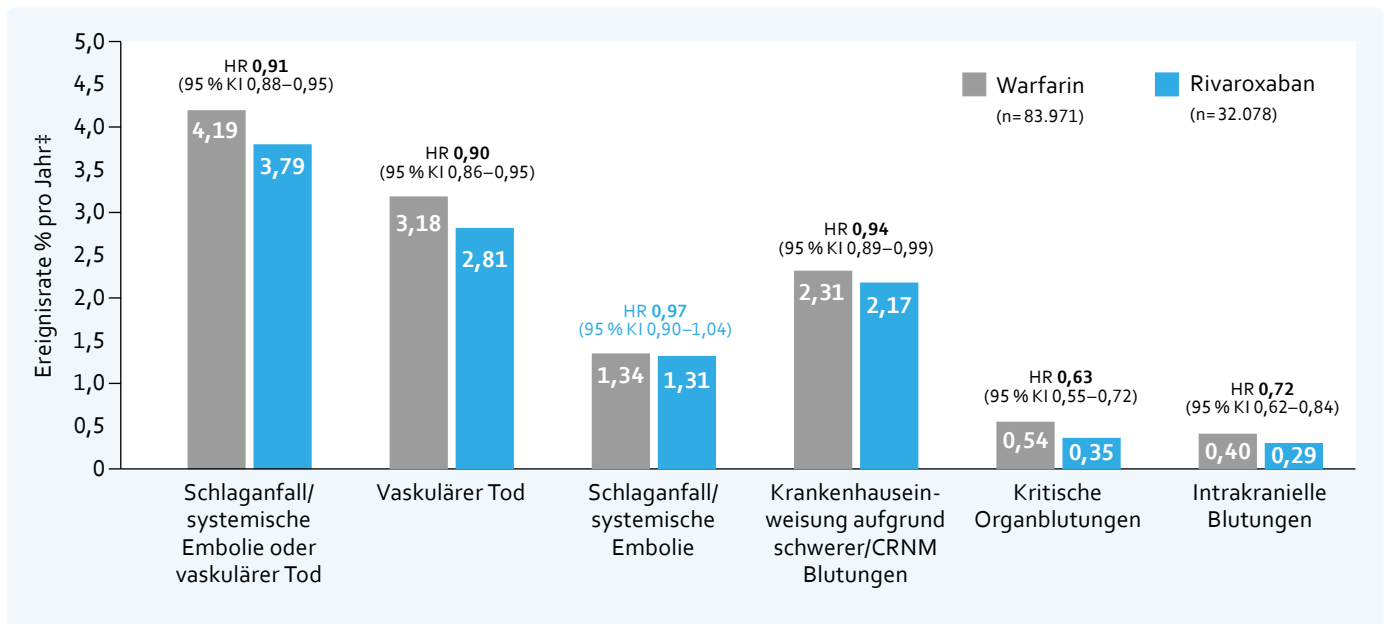
auch ein hohes Blutungsrisiko bedeutet, dann waren in der ROCKET-AF-Studie die komplexesten Patienten vertreten. Die ROCKET-AF-Studie hat gezeigt, dass eine Antikoagulation mit Rivaroxaban der mit Warfarin nicht unterlegen ist. Für Rivaroxaban spricht die tendenziell bessere Wirksamkeit bei einer gleichzeitig tendenziell niedrigeren Inzidenz von intrakraniellen Blutungen [6]. Zusätzliche Analysen geben Auskunft über die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban bei nv VHF-Patienten mit gleichzeitiger moderater Niereninsuffizienz oder einem gleichzeitigen Diabetes mellitus.

Bei den Patienten in der ROCKET-AF-Studie, die eine moderate Niereninsuffizienz hatten (KrCl 30 bis 49 ml/min/1,73 m²), war die Inzidenz an thromboembolischen Ereignissen im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (KrCl >50 ml/min/1,73 m²) erwartungsgemäß höher, aber in beiden Gruppen ergab sich ein Vorteil beim primären Wirksamkeitsendpunkt für Rivaroxaban in der niedrigen Dosierung von 15 mg einmal täglich im Vergleich zu Warfarin (● **Abb. 6**). Die eingeschränkte Nierenfunktion hat also keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rivaroxaban [21]. 40 % der Patienten in der ROCKET-AF-Studie hatten gleichzeitig einen Diabetes mellitus [6]. Auch bei dieser Komorbidität ergaben sich die gleichen Unterschiede bei Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Warfarin, wie bei nicht diabetischen VHF-Patienten. Bei der Vermeidung des vaskulären Todes war Rivaroxaban sogar signifikant besser als Warfarin [9].

Nach der Zulassung der NOAK liegen mittlerweile Real-World-Daten aus Registerstudien vor, in die auch Tausende von VHF-Patienten mit Komorbiditäten eingeschlossen wurden. Im Vergleich zu den VKA-Antagonisten ergaben sich bislang keine neuen Signale im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit der NOAK. Mit der RIVA-DM-Studie, einer US-amerikanischen retrospektiven Datenbankanalyse (● **Abb. 7**), konnten die Ergebnisse aus ROCKET-AF bei Patienten mit nv VHF und Diabetes mellitus eindrucksvoll bestätigt werden [27].

DOSIERUNG DER NOAK BEI NIERENINSUFFIZIENZ

Bis zu zwei Drittel aller Patienten mit einem Vorhofflimmern haben eine eingeschränkte Nierenfunktion [10]. Hier ist es wichtig, die Dosierung eines NOAK entsprechend der Nierenfunktion anzupassen und die weitere Entwicklung der Niereninsuffizienz zu überwachen. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung sind aber



nicht für alle NOAK identisch. Die neuen ESC-Leitlinien haben deshalb die Angaben zur Dosierung für Patienten mit nv VHF und einer chronischen Niereninsuffizienz einschließlich der Kriterien für die Dosisreduktion übersichtlich zusammengefasst (● **Abb. 8**). Beim Rivaroxaban gilt die einfache Dosisreduktion auf 15 mg einmal täglich ab einer Kreatinin-Clearance (KrCl) unter 50 ml/min/1,73 m². Bei einer KrCl zwischen 15 und 29 ml/min/1,73 m² soll Rivaroxaban wegen der begrenzten klinischen Daten nur mit Vorsicht angewendet werden. Ab einer KrCl <15 ml/min/1,73 m² wird die Gabe von Rivaroxaban nicht mehr empfohlen. Für eine dosisreduzierte Antikoagulation mit Apixaban auf 2,5 mg zweimal täglich ist nicht die KrCl maßgeblich, sondern eine Kombination aus mindestens zwei der Kriterien Alter ≥80 Jahre, Körpergewicht ≤60 kg und Serumkreatinin ≥1,5 mg/dl. Bei Dabigatran und Edoxaban verhält es sich mit den Kriterien zur Dosisreduktion ähnlich, wobei bei diesen beiden NOAK auch noch bestimmte Komedikationen berücksichtigt werden müssen [1].

Zum Thema Dosierung und Nierenfunktionseinschränkung finden sich in den Fachinformationen der NOAK folgende Hinweise. Der Rivaroxaban-Plasmaspiegel steigt bei einer sich bis auf 15 ml/min/1,73 m² verschlechternden Nierenfunktion maximal um den Faktor 1,6 an, die Anstiege der pharmakodynamischen Effekte sind aber deutlicher ausgeprägt. Die Apixaban-Plasmaspiegel sind bei einer schweren Niereninsuffizienz (KrCl 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) 44 % höher. Die Dabigatran-Exposition (AUC) ist bei Patienten mit einer mittelgradigen Niereninsuffizienz im Vergleich zu Nierengesunden etwa um das 2,7-Fache erhöht. Bei wenigen Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (KrCl 10 bis 30 ml/min/1,73 m²) war die Exposition etwa sechsmal höher. In der Fachinformation für Edoxaban finden sich besondere Hinweise zur Bestimmung der Nierenfunktion vor Therapiebeginn. Die Plasma-AUC erhöht sich bei schwerer Niereninsuffizienz (KrCl <30 ml/min/1,73 m²) um bis zu 72 % [28–31].

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der NOAK in angepasster Dosierung bei multimorbiden Patienten mit nv VHF und eingeschränkter Nierenfunktion wurden in großen Registerstudien untersucht. Die Daten aus dem Praxisalltag können zwar nicht mit denen aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) gleichgesetzt werden, zeigen aber interessante Tendenzen auf. Eine retrospektive Datenbankanalyse der Mayo-Klinik in den USA bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und eingeschränkter Nierenfunktion – jedoch ohne eine renale Indikation zur Dosisreduktion – belegt, dass die Wirksamkeit von Rivaroxaban trotz Dosisreduktion erhalten bleibt, ohne dass die Zahl der schweren Blutun-

Abbildung 7

Wirksamkeit und Sicherheit unter einer Therapie mit Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit nv VHF plus Typ-2-Diabetes – RIVA-DM-Studie. US-amerikanische retrospektive Datenbankanalyse (OPTUM-DE-Datenbank) (modifiziert nach [27])

- Abkürzungen:
 nv = nicht valvulär
 VHF = Vorhofflimmern
 T2DM = Typ-2-Diabetes mellitus
 CRNM = clinically relevant non-major
 VKA = Vitamin-K-Antagonist
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall
 ‡Signifikante Werte in schwarzer Schrift

	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
Kriterium für die Dosisreduktion	≥2 der folgenden: – Alter ≥80 Jahre – Körpergewicht ≤60 kg – Serumkreatinin ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l)	– Alter ≥80 Jahre – Komedikation mit Verapamil oder erhöhtes Blutungsrisiko	– KrCl 30–50 ml/min – Körpergewicht ≤60 kg – Komedikation mit Verapamil, Chinidin oder Dronedaron	– KrCl 15–49 ml/min*
<ul style="list-style-type: none"> Die NOAK-Therapie muss entsprechend dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei verschiedenen Patientensubgruppen optimiert werden. Für bestimmte Patientengruppen sind immer noch Wissenslücken vorhanden: <ul style="list-style-type: none"> – 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 bis 29 ml/min/1,73 m ² mit Vorsicht anzuwenden und bei Patienten mit KrCl <15 ml/min/1,73 m ² nicht empfohlen				

Abbildung 8

Empfehlungen der ESC-Leitlinie 2020 zur Behandlung von Patienten mit nv VHF und CKD (modifiziert nach [1])

Abkürzungen:

nv = nicht valvulär

VHF = Vorhofflimmern

CKD = chronische Niereninsuffizienz

KrCl = Kreatinin-Clearance

ESC = European Society of Cardiology

NOAK = nicht Vitamin-K-abhängiges Antikoagulans

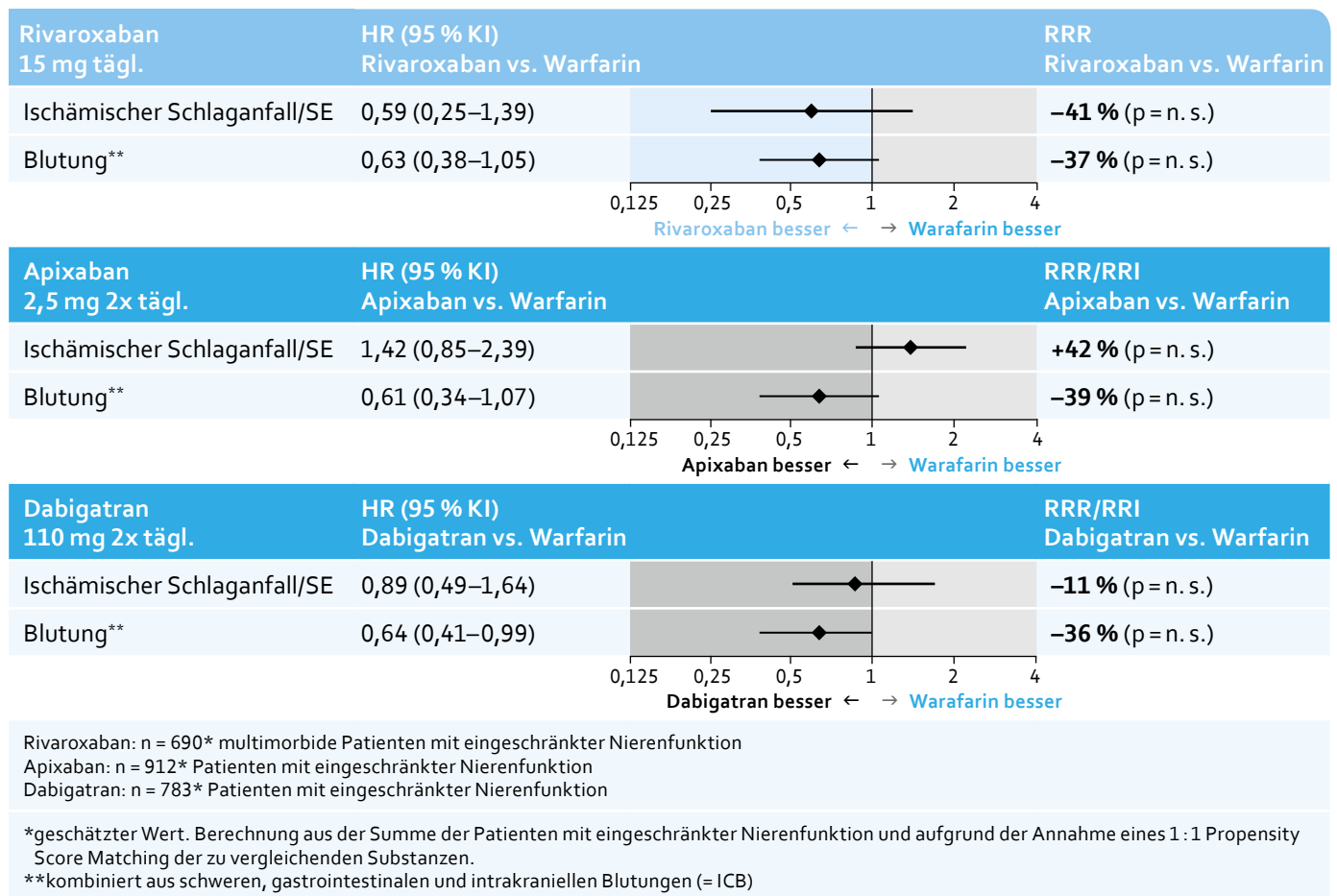
od = einmal täglich

RCT = randomisierte kontrollierte Studie

gen zunimmt. Die von der gleichen Arbeitsgruppe an der Mayo-Klinik bei einer vergleichbaren Patientenklientel durchgeführte Datenbankanalyse mit verschiedenen Apixaban-Dosierungen zeigt ein anderes Bild: Mit der Standarddosis von 5 mg zweimal täglich konnten signifikant mehr Schlaganfälle verhindert werden als mit der reduzierten Dosis von 2,5 mg zweimal täglich. Bei schweren Blutungen konnte kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen dokumentiert werden. Bei der Dosisreduktion von Apixaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und eingeschränkter Nierenfunktion sollte darauf geachtet werden, die Patienten nicht durch eine unzureichende Antikoagulation einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse auszusetzen [32]. Diese Ergebnisse werden durch die Real-World-Daten einer dänischen Datenbankanalyse bestätigt (● Abb. 9). Hier ist ein Trend hinsichtlich der Verhinderung von thromboembolischen Ereignissen, aber auch von Blutungsereignissen zugunsten des Rivaroxaban in reduzierter Dosis zu erkennen, der auch für das Dabigatran gilt. Beim Apixaban sind die Trends nicht so eindeutig. Bei der Verhinderung der ischämischen Ereignisse spricht der Trend für Warfarin, während bei den Blutungsereignissen erwartungsgemäß Apixaban besser abschneidet [33].

EINNAHME VON NOAK IN NICHT EMPFOHLENER DOSIERUNG

Patienten mit Vorhofflimmern müssen ihr Antikoagulans nicht nur regelmäßig einnehmen, sondern auch die empfohlenen Dosierungen beachten. Was passiert, wenn Dosierungen vergessen werden oder nicht adäquat zu hoch dosiert werden, wurde in einer retrospektiven Kohortenanalyse und mit Daten aus dem GARFIELD-AF-Register untersucht (● Abb. 10). Eine Unterdosierung von Rivaroxaban bei einmal täglicher Einnahme führt nur zu 1,2 zusätzlichen thromboembolischen Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Vergleichbare Ergebnisse gibt es für Dabigatran. Bei Apixaban, das wie Dabigatran zweimal am Tag einzunehmen ist, werden bei Unterdosierung 6,3 zusätzliche Ereignisse erwartet. Bei einer Überdosierung kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Blutungsgefahr bei Rivaroxaban und bei Dabigatran. Bei Apixaban ist die Zunahme etwas geringer. Über- und Unterdosierungen bei NOAK sind also zu vermeiden [32, 35].



ENTWICKLUNG DER NIERENFUNKTION UNTER ANTIKOAGULATION

Ein Vorhofflimmern erhöht das Risiko für die Verschlechterung einer chronischen Niereninsuffizienz [2, 3]. Mindestens jeder zweite Patient mit Vorhofflimmern hat eine solche eingeschränkte Nierenfunktion [10]. Die Entwicklung der Nierenfunktion von Patienten mit Vorhofflimmern unter einer Behandlung mit oralen Antikoagulanzen war deshalb häufig Gegenstand von klinischen Studien. In der RE-LY-Studie mit Dabigatran versus Warfarin waren bei 16.490 nv VHF-Patienten die Kreatininwerte zu Studienbeginn (Baseline) und bei mindestens einem Folgetermin dokumentiert. Auf der Grundlage dieser Datenbasis wurden Veränderungen der GFR über einen Zeitraum von bis zu 30 Monaten analysiert. In allen drei Auswertungsgruppen mit vergleichbar großen Patientenzahlen, Dabigatran 110 mg zweimal täglich, Dabigatran 150 mg zweimal täglich und Warfarin, nahm die GFR im Behandlungszeitraum ab. Nach 30 Monaten war der mittlere GFR-Verlust unter Warfarin mit -3,68 ml/min/1,73 m² signifikant größer als mit -2,57 ml/min/1,73 m² unter 110 mg Dabigatran und mit -2,46 ml/min/1,73 m² unter 150 mg Dabigatran zweimal täglich. Die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate war größer, wenn die Patienten gleichzeitig an einem Diabetes mellitus erkrankt waren. Bei Patienten mit einer Vorbehandlung durch Vitamin-K-Antagonisten wurde ebenfalls ein größerer GFR-Abfall dokumentiert. Die Autoren stellten fest, dass der GFR-Verlust in dieser Studie möglicherweise sogar noch unterschätzt wurde, weil die Beobachtungszeit relativ kurz war [36].

Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von Daten einer Real-World-Primärversorgungsdatenbank von 14.432 Patienten mit Vorhofflimmern und einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 3 bis 4 zeigen, dass die Nierenfunktion unter einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit nachweisbarem Wirkspiegel in einem Beobachtungszeitraum von sechs Jahren stetig abnimmt. Wenn

Abbildung 9

Retrospektive dänische Datenbankanalyse zum klinischen Nutzen von NOAK bei multimorbiden Patienten mit Niereninsuffizienz nach jeweils einem Jahr Follow-up. Die Kohorten waren jeweils gewichtet (modifiziert nach [33])

Abkürzungen:

- SE = systemische Embolie
- RRR = relative Risikoreduktion
- RI = relativer Risikozuwachs
- n. s. = nicht statistisch signifikant
- ICB = intrakranielle Blutung
- HR = Hazard Ratio
- KI = Konfidenzintervall

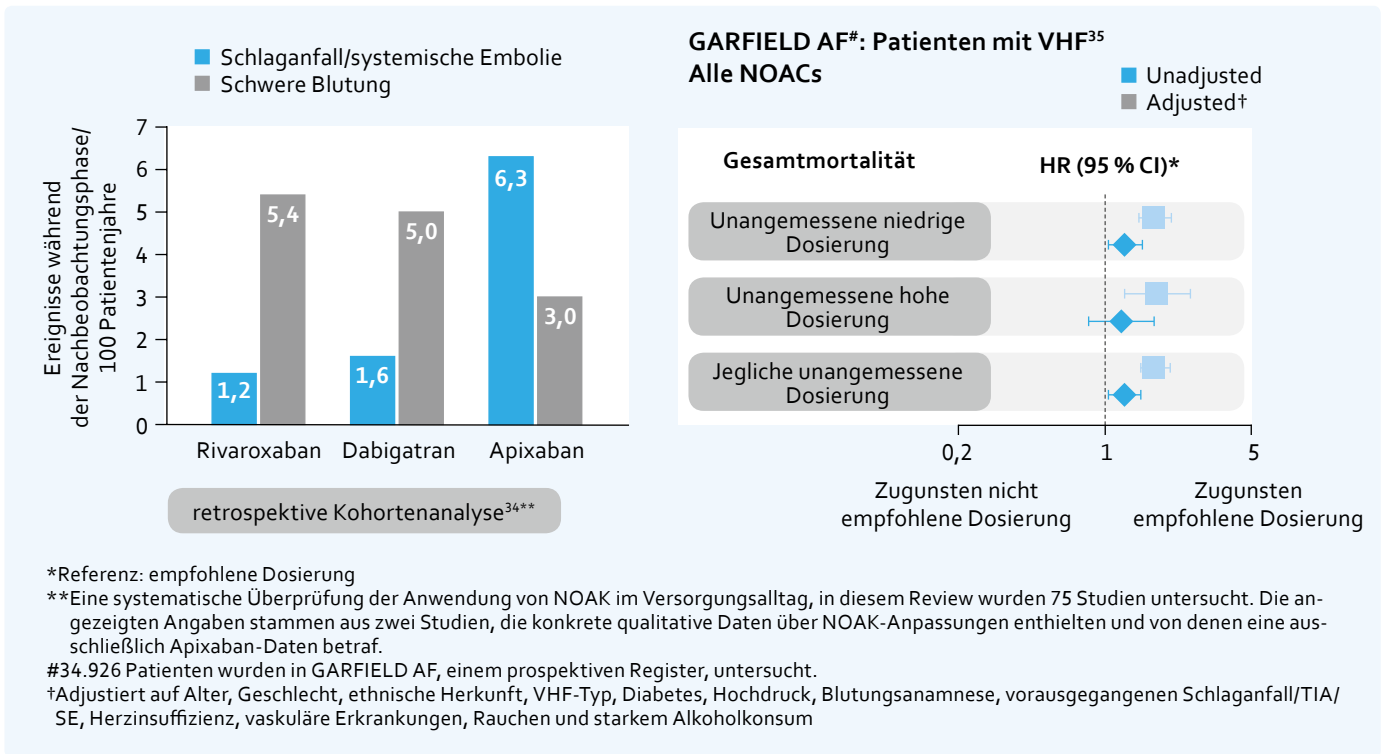


Abbildung 10

Darstellung des Schlaganfall- oder systemischen Embolierisikos und des Risikos von schweren Blutungen bei Patienten mit nv VHF unter einer unangemessen niedrigen Dosierung des NOAK (modifiziert nach [34, 35])

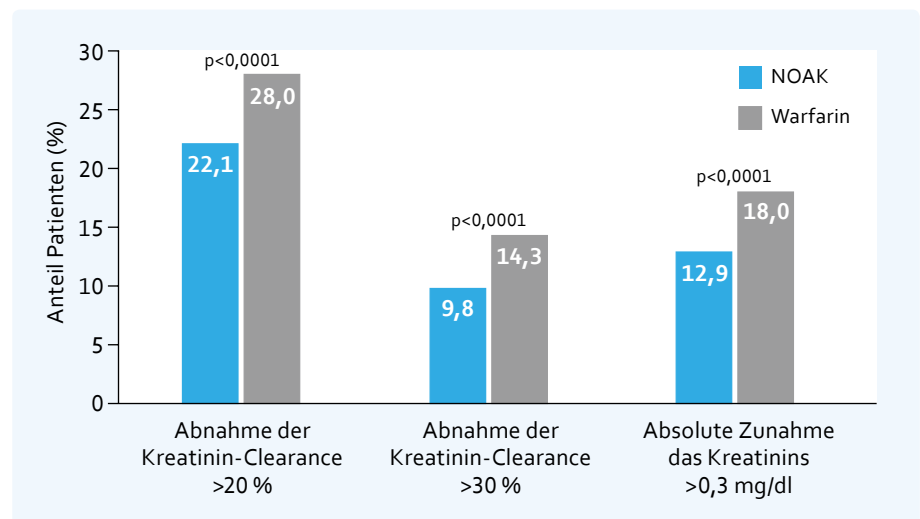
Abkürzungen:
 Nv = nicht valvulär
 VHF = Vorhofflimmern
 NOAK = nicht Vitamin-K-abhängiges Antikoagulans
 HR = Hazard Ratio
 CI = Konfidenzintervall
 TIA = transitorische ischämische Attacke
 SE = systemische Embolie

Abbildung 11

Darstellung der Abnahme der Nierenfunktion bei Patienten, die mit einer oralen Antikoagulation behandelt werden. Daten aus ORBIT-AF-II, einem prospektiven nationalen Register in den USA (n = 6.662) (modifiziert nach [38])

Abkürzungen:
 Nv = nicht valvulär
 VHF = Vorhofflimmern
 NOAK = nicht Vitamin-K-abhängiges Antikoagulans

kein VKA-Wirkspiegel nachweisbar ist, nimmt die Nierenfunktion etwas langsamer ab [37]. Wie verhält es sich mit der Nierenfunktion von nv VHF-Patienten unter einer Antikoagulation, die zu Therapiebeginn keine Niereninsuffizienz hatten? Auch dieser Fragestellung wurde in verschiedenen Studien nachgegangen. Daten aus dem prospektiven nationalen ORBIT-AF-II-Register der USA zeigen, dass die Nierenfunktion sich unter einer Antikoagulation mit Warfarin statistisch signifikant schneller verschlechtert als unter einem NOAK (● Abb. 11). Bei Patienten mit nv VHF ist langfristig eine Abnahme der Nierenfunktion zu erwarten, die aber durch die Antikoagulation mit einem VKA beschleunigt wird [38]. Eine retrospektive Datenbankanalyse der Mayo-Klinik an 9.769 Patienten mit nv VHF mit den vier Kohorten GFR-Abfall $\geq 30\%$, Verdopplung des Serumkreatinins, akute Nierenschädigung und Nierenversagen bestätigt diese Ergebnisse. Untersucht wurden die NOAK Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban sowie der VKA Warfarin. Die gepoolte Analyse aller drei NOAK ergab ein niedrigeres Risiko für GFR-Abfall $\geq 30\%$, Verdopplung des Serumkreatinins und akute Nierenschädigung im Vergleich zu Warfarin. Bei der Risikoanalyse jedes einzelnen NOAK im Vergleich zu Warfarin war Dabigatran mit einem niedrigeren Risiko für GFR-Abfall und akute Nieren-



schädigung assoziiert, Rivaroxaban mit einem niedrigeren Risiko für GFR-Abfall, Serumkreatinin-Verdopplung und akute Nierenschädigung, und Apixaban war assoziiert mit einem nicht signifikanten, numerisch geringeren Risiko für GFR-Abfall, Serumkreatinin-Verdopplung und akute Nierenschädigung [32].

Hierzulande wird statt Warfarin meist Phenprocoumon verwendet. Mit der RELOADED-Studie, einer retrospektiven Datenbankanalyse, konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines terminalen Nierenversagens mit Dialysepflicht unter einer Antikoagulation mit Rivaroxaban signifikant geringer ist als unter einer Antikoagulation mit Phenprocoumon. Dies gilt sowohl für die analysierte Gesamtpopulation als auch für eine über ICD-10-Diagnosen definierte renale Subgruppe. Beim Vergleich zwischen mit Apixaban und mit Phenprocoumon antikoagulierten Patienten konnte hingegen kein signifikanter Unterschied beim Risiko eines terminalen Nierenversagens dokumentiert werden [40].

Eine Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien und Real-World-Studien hat gezeigt, dass das Risiko der Entwicklung einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit nv VHF, die mit Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban antikoaguliert werden, signifikant niedriger ist als unter einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. Für Edoxaban konnte kein signifikanter Unterschied zu VKA dokumentiert werden [42].

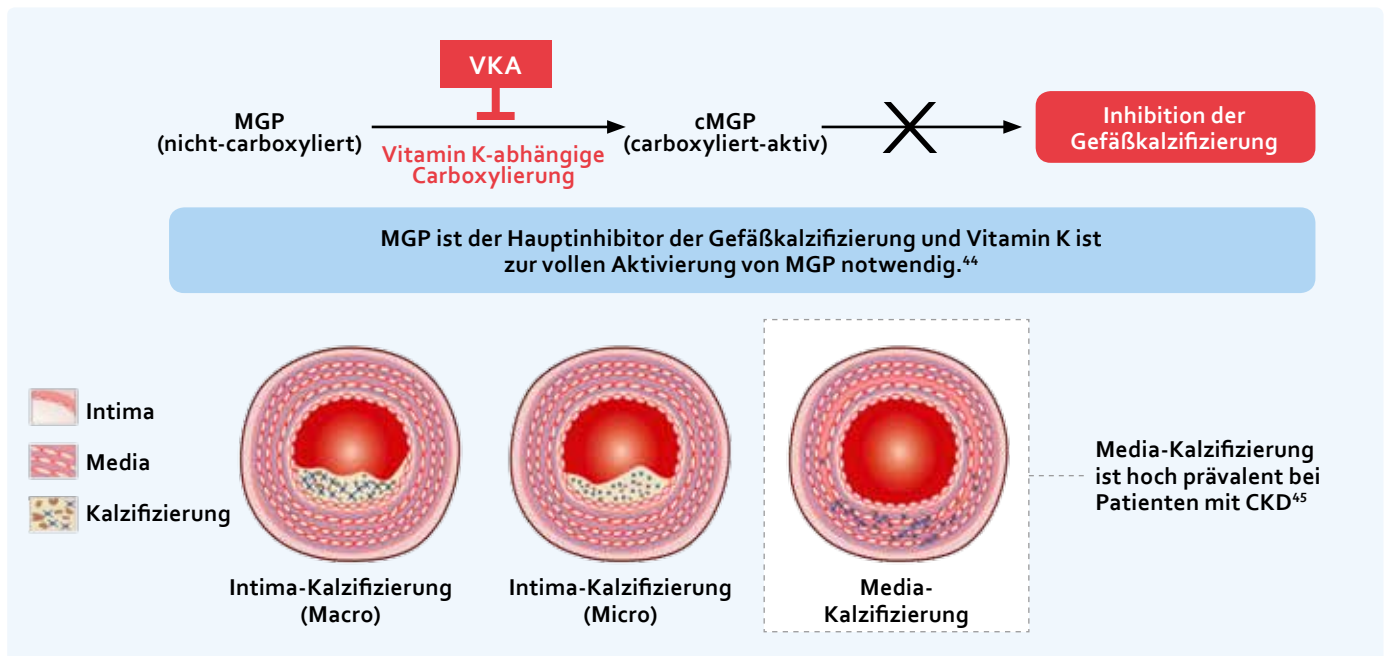
HYPOTHESE ZUR URSACHE DER NIERENFUNKTIONSVERSCHLECHTERUNG UNTER VITAMIN-K-ANTAGONISTEN

Die klinische Erfahrung von Kardiologen und Nephrologen zeigt, dass es unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zu einer schnellen Kalzifizierung der arteriellen Gefäße kommt, wie zum Beispiel an den Koronargefäßen oder auch an der Nierenarterie [43]. Als Ursache wird der Entzug von Vitamin K als notwendiger Faktor für die Aktivierung von Matrix Glycoprotein-alpha (MGP) diskutiert (● **Abb. 12**). Aktiviertes oder carboxyliertes Matrix Glycoprotein-alpha (cMGP)

Abbildung 12

Darstellung der Hypothese zum Mechanismus der Media- und Intima-Kalzifizierung mit Vitamin-K-Antagonisten (modifiziert nach [44, 45])

Abkürzungen:
 MGP = Matrix-G1-Protein
 cMGP = carboxyliertes Matrix-G1-Protein
 VHF = Vorhofflimmern
 CKD = chronische Niereninsuffizienz
 VKA = Vitamin-K-Antagonist



hemmt die vaskuläre Kalzifizierung und trägt damit zum Beispiel zur Erhaltung der Nierenfunktion bei. Unter der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten kommt es also zu einem Mangel dieses Kalzifizierungsverhinderungsfaktors cMGP und damit zu einer beschleunigten Kalzifizierung. Dieser Effekt fehlt bei den NOAK, da sie den Stoffwechselweg der Carboxylierung zum carboxylierten Matrix Glycoprotein-alpha nicht unterbrechen [36, 44, 45].

ENTWICKLUNG DER NIERENFUNKTION BEI PATIENTEN, DIE ERSTMALS EINE ANTIKOAGULATION ERHALTEN

Die Frage, ob sich eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion bei Patienten mit einer nv VHF, die erstmals eine Antikoagulation erhalten, unter VKA schneller verschlechtert als unter einem NOAK, beantworten weitere aktuelle Datenbankanalysen. In der CALLIPER-Studie wurden dabei zwei Kohorten verglichen. In einer Kohorte wurde der Verlauf der Nierenfunktion bei Patienten mit nv VHF und einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 3 bis 4 dokumentiert, in Kohorte 2 hatten diese Patienten zusätzlich noch einen Typ-2-Diabetes mellitus (● **Abb. 13**). Unter einer niedrigen Dosierung von 15 mg Rivaroxaban einmal täglich verschlechtert sich die Nierenfunktion signifikant langsamer als unter Warfarin. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Patienten an einem Typ-2-Diabetes mellitus erkrankt sind oder nicht [46].

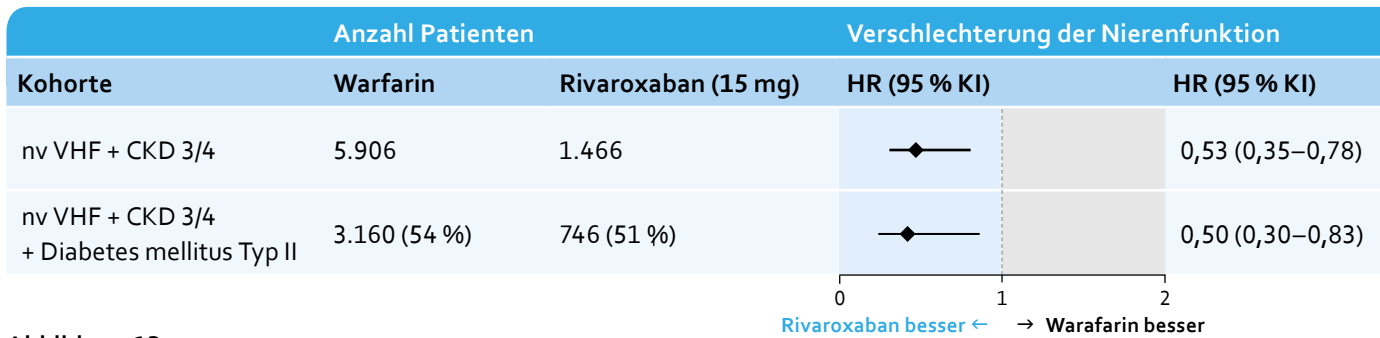


Abbildung 13

Darstellung des Risikos für eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter einer Therapie mit Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit nv VHF und eingeschränkter Nierenfunktion mit und ohne Diabetes mellitus (CALLIPER). US-amerikanische retrospektive Datenbankanalyse bei OAK-naiven Patienten (modifiziert nach [46])

Abkürzungen:
 Nv = nicht valvulär
 VHF = Vorhofflimmern
 CKD = chronische Niereninsuffizienz
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse der aktuellen ANTENNA-Studie, einer retrospektiven britischen Datenbankanalyse von OAK-naiven Patienten mit nv VHF, weisen in die gleiche Richtung: Parameter waren eine Verdopplung des Serumkreatinins, eine Abnahme der eGFR $\geq 30\%$ sowie das Auftreten eines terminalen Nierenversagens unter Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin (● **Abb. 14**). Die Unterschiede waren bei der Verdopplung des Serumkreatinins und bei der eGFR-Abnahme $\geq 30\%$ signifikant zugunsten von Rivaroxaban. Beim Auftreten eines terminalen Nierenversagens war der Unterschied nicht signifikant. Der Verlust an glomerulärer Filtrationsrate pro Zeiteinheit ist unter dem NOAK Rivaroxaban geringer als unter dem VKA Warfarin [47].

LEITLINIENEMPFEHLUNGEN ZUR ANTIKOAGULATION BEI nv VHF, NIERENINSUFFIZIENZ UND DIABETES MELLITUS

Die dargestellten Ergebnisse aus klinischen Studien und Registerstudien mit großen Patientenzahlen zur besseren Wirksamkeit und Sicherheit von NOAK gegenüber den VKA haben mittlerweile in den relevanten Therapieleitlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns Eingang gefunden. Dabei wird bis auf eine Ausnahme [48] nicht zwischen den verfügbaren NOAK differenziert.

In den 2020 ESC-Leitlinien für die Diagnose und das Management des Vorhofflimmerns setzt sich die bevorzugte Empfehlung der NOAK aufgrund der zunehmenden Evidenz mehr und mehr durch. Die Persistenz der NOAK-Therapie sei im Allgemeinen höher als bei VKA, was mit dem besseren pharmakokinetischen Profil und der vorteilhaften Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere bei vulnerablen Patientengruppen, wie bei Älteren, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit einem vorangegangenen Schlaganfall, begründet wird [1].

Bei antikoagulierten VHF-Patienten mit einer Niereninsuffizienz sollte diese regelmäßig überprüft werden. Bezüglich der Kontrolltermine gibt es dazu eine ganz praktische Faustregel, die von der European Heart Rhythm Association (EHRA) formuliert wurde: Die glomeruläre Filtrationsrate des Patienten wird durch

Bei diesen Studien ist anzumerken, dass oft keine Kreatininwerte während des Beobachtungszeitraumes dokumentiert werden, und dass bei den Patienten, die mit VKA behandelt werden, häufig keine oder zu wenig (International normalized ratio)-Kontrollen erfolgen und somit verwertbare Angaben zur TTR (Time in Therapeutic Range) nicht vorhanden sind, was spezifischere Analyseoptionen ausschließt. Dennoch erlauben die großen Patientenzahlen eine Aussage zur Wirksamkeit und Anwendungssicherheit.

Im Rahmen einer Analyse der Daten von insgesamt 76.940 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die entweder mit Apixaban oder mit Warfarin antikoaguliert wurden, wurden auch 7.760 Patienten mit Nierenerkrankungen in der Warfarin-Kohorte und 7.628 Patienten mit Nierenerkrankungen in der Apixaban-Kohorte eingeschlossen, was einem Anteil von fast 20 % entspricht. Der Anteil von Patienten mit einem Diabetes mellitus wird mit 32,8 % in der Warfarin-Kohorte und mit 32,5 % in der Apixaban-Kohorte angegeben. Es gibt keine Angaben dazu, wie hoch der Anteil der Patienten war, die sowohl eine Nierenerkrankung als auch einen Diabetes mellitus hatten. Es ist aber davon auszugehen, dass das bei einem Großteil der Patienten der Fall war. 31.926 Patienten in der Apixaban-Kohorte (83 %) wurden mit der Standarddosis von 5 mg Apixaban zweimal täglich behandelt, 6.538 Patienten erhielten die reduzierte Dosis von 2,5 mg Apixaban zweimal täglich. Angaben zur Aufteilung der Dosierung bei den Patienten mit Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus wurden nicht gemacht. Die mittlere Nachbeobachtungszeit war relativ kurz und lag zwischen 180 und 200 Tagen. Die Hazard Ratio war für Schlaganfall und systemische Embolien sowie für schwere Blutungen bei der Standarddosis und bei der reduzierten Dosis etwa gleich groß und im Vergleich zu Warfarin signifikant zugunsten von Apixaban verschoben. In dieser Datenbankanalyse wurden also keine Unterschiede bezüglich der antithromboembolischen Wirksamkeit zwischen Apixaban in der Standarddosis und der reduzierten Dosis dokumentiert [51].

Die Wirksamkeit und Anwendungssicherheit von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin bei erstbehandelten koreanischen Patienten mit nv VHF wurden in einer Datenbankanalyse auf der Basis von Krankenversicherungsdaten untersucht. Mittels 1:3 Propensity Score Matching wurden die Daten einer Kohorte von 4.061 Edoxaban-Patienten mit den Daten einer Kohorte von 12.183 Warfarin-Patienten verglichen. 20 % der Patienten in beiden Kohorten hatten einen Diabetes mellitus. In der Edoxaban-Kohorte wurden Ergebnisse für die 60-mg-Standarddosis und die reduzierte 30-mg-Dosis dokumentiert. Die mit 30 mg einmal täglich behandelten Patienten waren älter, der Anteil von Frauen war höher, sie hatten einen höheren CHA₂DS₂-VASC-Score und mehr Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz oder COPD. Unabhängig von der Dosierung war das Risiko für Schlaganfall und Tod jedweder Ursache in der mit Edoxaban behandelten Kohorte signifikant niedriger als unter Warfarin. Das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von gastrointestinalen Blutungen oder anderen schweren Blutungen war in der 60-mg-Edoxaban-Kohorte signifikant geringer als unter Warfarin. In der 30-mg-Kohorte wurde ein tendenziell geringeres Blutungsrisiko im Vergleich zu Warfarin dokumentiert. Als möglicher Grund für dieses Ergebnis wird angegeben, dass die Patienten in der 30-mg-Edoxaban-Kohorte schwerer erkrankt waren [52].

FAZIT

- Nierenfunktionsstörungen und/oder Diabetes mellitus sind häufige Komorbiditäten bei Patienten mit nv VHF, die das Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko erhöhen.
- Vorhofflimmern und/oder Diabetes mellitus erhöhen das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion.
- Die Leitlinien empfehlen bei Patienten über 65 Jahren und mit Diabetes mellitus und nv VHF und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 die orale Antikoagulation mit einem NOAK bevorzugt gegenüber VKA.
- Bei Patienten mit nv VHF und eingeschränkter Nierenfunktion oder Diabetes mellitus ist das Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung unter einer Behandlung mit NOAK in adäquaten Dosierungen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten deutlich geringer.
- Der nicht bestimmungsgemäße Gebrauch reduzierter NOAK-Dosierungen bei nv VHF-Patienten kann das Schlaganfallrisiko erhöhen.

LITERATUR

1. Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Potpara T et al. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:337–351
3. Ding WY et al. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovasc Res* 2021;117(4):1046–1059
4. ERA-EDTA-Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013
5. Gugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;365:2093–2104
6. Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891
7. Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992
8. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group, Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 2007;69:546–554
9. Bansilal S et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and non-valvular atrial fibrillation: The rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015;170(4):675–682
10. Boriani G et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Sci Rep* 2016;6:30271
11. Boriani G et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making – a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1169–1196
12. Oelsen JB et al. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635
13. Beckman JA et al. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570–2581
14. Pecoits-Filho P et al. Interactions between kidney disease and diabetes: dangerous liaisons. *Diabet Metab Syndr* 2016;8:50

15. Goto S et al. Management and 1-Year Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results From the Prospective GARFIELD-AF Registry. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010510
16. Cosentino F et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;41(2):255–323
17. Afkarian M et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):302–308
18. Pokorney SD et al. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002197
19. Levin A et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150
20. Levey AS et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int* 2020; 97:1117–1129
21. Fox KAA et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394
22. Hohnloser SH et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830
23. Apixaban FDA medical review, 2012, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155orig1s000medr.pdf, letzter Zugriff Dezember 2021
24. Bohula EA et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016 Jul5;134(1):24–36
25. Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151
26. Hijazi Z et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation – A RE-LY Trial Analysis. *Circulation* 2014;129:961–970
27. Coleman CI et al. Thromboembolism, bleeding and vascular death in nonvalvular atrial fibrillation patients with type 2 diabetes receiving rivaroxaban or warfarin. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:52
28. Aktuelle Fachinformationen Xarelto® 15 mg, 20 mg Filmtabletten
29. Aktuelle Fachinformation Eliquis® 2,5 mg, 5 mg Filmtabletten
30. Aktuelle Fachinformation Pradaxa® 110/150 mg Hartkapseln
31. Aktuelle Fachinformation Lixiana® 30 mg, 60 mg
32. Yao X et al. Non-Vitamin K Antagonists Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(23):2779–2790
33. Nielsen PB et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510
34. Santos J et al. Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:533–547
35. Camm AJ et al. Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1425–1436
36. Böhm M et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(23):2481–2493
37. Posch F et al. Exposure to vitamin k antagonists and kidney function decline in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3:207–216

38. Inohara T et al. Decline in renal function and oral anticoagulation dose reduction among patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:358–364
39. Yao X et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(21):2621–2623
40. Bonnemeier H, Effectiveness and safety in patients with atrial fibrillation and renal impairment treated with Factor Xa non-vitamin-K oral anticoagulants vs. phenprocoumon. DGK-Jahrestagung (Hotline „Late Breaking Clinical Trials I“, 26.04.2019), oral presentation V1126
41. Bonnemeier H et al. Comparative Safety And Effectiveness of Non-Vitamin-K oral Anticoagulants vs Phenprocoumon in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Diabetes – Results from the RELOADED Study. ESOC 2019, Mailand, 23.05.2019, AS25-066
42. Chi Z et al. Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies. *Thromb Res* 2019;174:16–23
43. Chatrou MLL et al. Vascular calcification: The price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev* 2012;26(4):155–166
44. Van Gorp RH et al. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients* 2015;7: 9538–9557
45. Willems BAG et al. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1620–1635
46. Hernandez AV et al. Rivaroxaban vs. warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6(4):301–307
47. Lenz Y et al. Renal decline in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: a population-based cohort study in the United Kingdom (ANTENNA). ESC, Virtual, 27.–31.08.2021, Poster, CPC choice
48. January CT et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104–132
49. Heine GH et al. Oral anticoagulation in chronic kidney disease and atrial fibrillation – the use of non-vitamin K-dependent anticoagulants and vitamin K antagonists. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:287–294
50. Steffel J et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23:1612–1676
51. Li XS et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in ‘real-world’ clinical practice. *Thromb Haemost* 2017;117:1072–1082
52. Lee SR et al. Edoxaban in Asian patients with atrial fibrillation: effectiveness and safety. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:838–853

Autor

Dr. med. Gunther Claus
Marienkrankenhaus Kassel
Marburgerstraße 85
34127 Kassel

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: CanStockPhoto/hywards

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur chronischen Niereninsuffizienz (CKD) ist falsch?

- Die CKD ist definiert als abnorme (>3 Monate andauernde) 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 bis 29 ml/min/1,73 m².
- 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]).

? 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.

? Welche Aussage zu den ESC VHF-Leitlinien aus dem Jahr 2020 trifft 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 nv VHF und CKD wird betont.
- Alle Aussagen sind richtig.

? 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 Antikoagulation langsamer als unter NOAK.
- Die orale Antikoagulation mit Warfarin oder NOAK hat keinen Einfluss auf die Progression einer Nierenerkrankung.

? Welche Aussage zu chronischen Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus ist falsch?

- Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus sind häufig gemeinsam vorhandene Komorbiditäten.
- Chronische Nierenerkrankungen senken das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Diabetes mellitus.
- Diabetes mellitus ist das häufigste Risiko für das terminale Nierenversagen.
- Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus erhöhen das Mortalitäts- und Schlaganfallrisiko.
- Antikoagulierte Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen haben ein erhöhtes Blutungsrisiko.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Dosierung von NOAK bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist richtig?

- Alle Faktor-Xa-Inhibitoren sind bis zu einer KrCl von 50 ml/min zugelassen.
- Alle Faktor-Xa-Inhibitoren sind bis zu einer KrCl von 30 ml/min zugelassen.
- Alle Faktor-Xa-Inhibitoren sind bis zu einer KrCl von 15 ml/min zugelassen.
- Der direkte Thrombininhibitor Dabigatran ist bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht zugelassen.
- Der direkte Thrombininhibitor Dabigatran ist bis zu einer KrCl von 15 ml/min zugelassen.

? 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 entwickelt im Krankheitsverlauf eine Niereninsuffizienz.

? 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)

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

- Bei 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 50 ml/min/1,73 m² vor, so ist Dabigatran kontraindiziert.
- Bei Rivaroxaban muss die Dosis erst ab einer KrCl von unter 30 ml/min/1,73 m² reduziert werden.

? 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 der Patienten geht mit in die Entscheidung zur Dosisreduktion ein.
- Auch das individuelle thromboembolische Risiko und das Blutungsrisiko sind zu beachten.
- Die Kombination vom Ausmaß der Niereninsuffizienz, des Lebensalters, des Gewichtes und des individuellen thromboembolischen Risikos sowie des Blutungsrisikos sind maßgeblich.