

# Der multimorbide nicht valvuläre Vorhofflimmer-Patient: Niere und Diabetes im Fokus

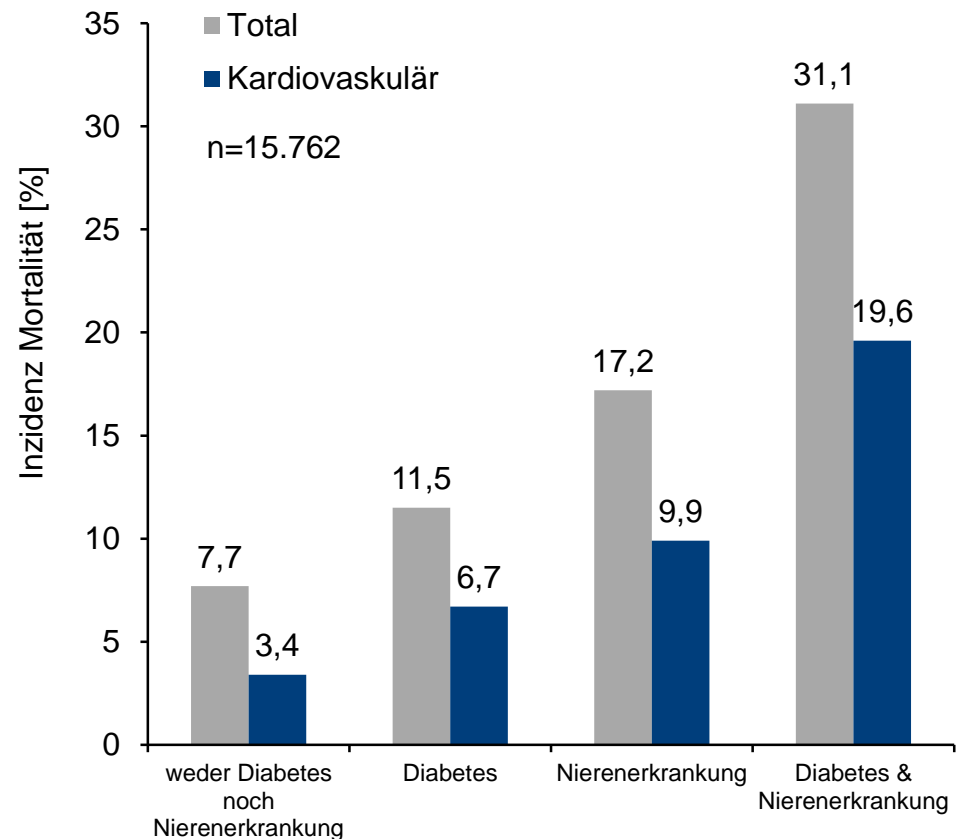
**Prof. Dr. med. Hendrik Bonnemeier**  
Stellv. Direktor, Leitender Oberarzt  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

**PD Dr. med. Klaus Thürmel**  
Chefarzt der Nephrologie  
Klinik Augustinum München

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

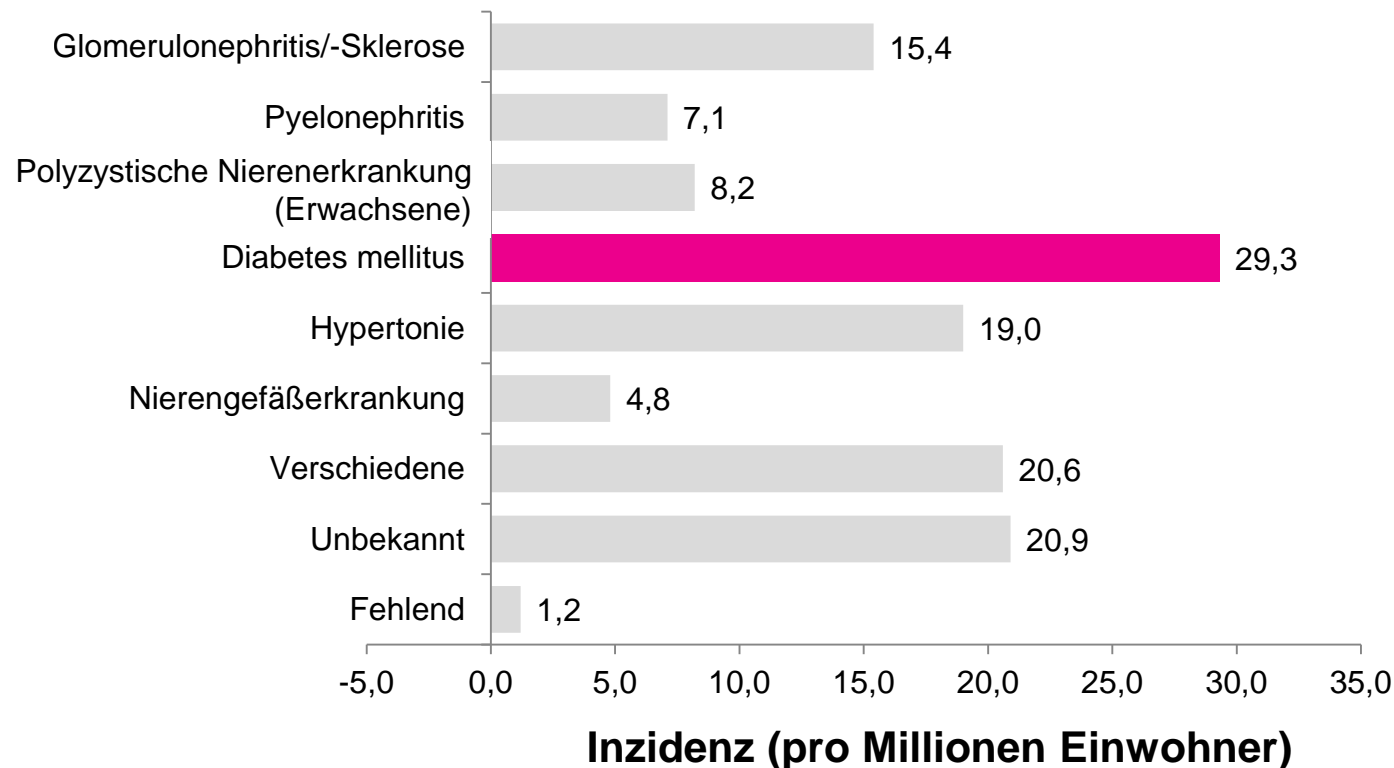
- ◆ Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus sind häufige, gemeinsam vorkommende Komorbiditäten.
- ◆ Nierenerkrankungen und Diabetes erhöhen das Mortalitäts-<sup>1</sup> und Schlaganfallrisiko<sup>2,3</sup>.
- ◆ Diabetes ist die häufigste Ursache für Nierenversagen<sup>4</sup>.

## Typ 2-Diabetes und Nierenerkrankungen erhöhen das Mortalitätsrisiko<sup>1</sup>



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

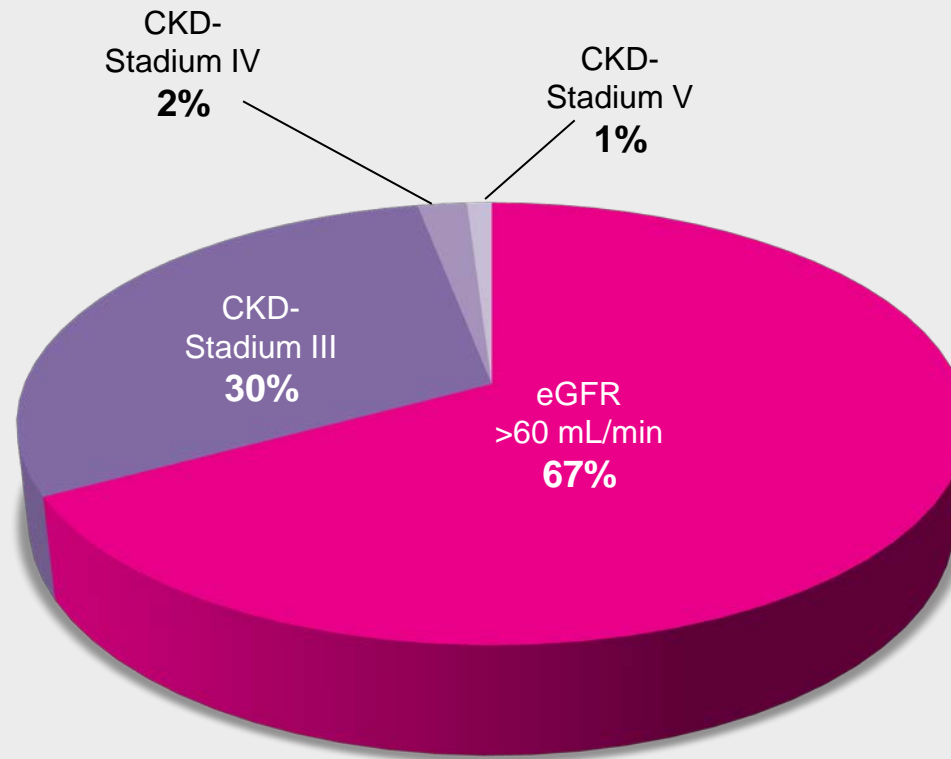
## Inzidenz nach Ursache des Nierenversagens (Patienten mit Initiation einer Nierenersatztherapie, 2013)



Adaptiert nach: ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013.  
Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2015.

# Nierenfunktionsstörung

## Häufigkeit einer chronischen Nierenerkrankung bei VHF-Patienten



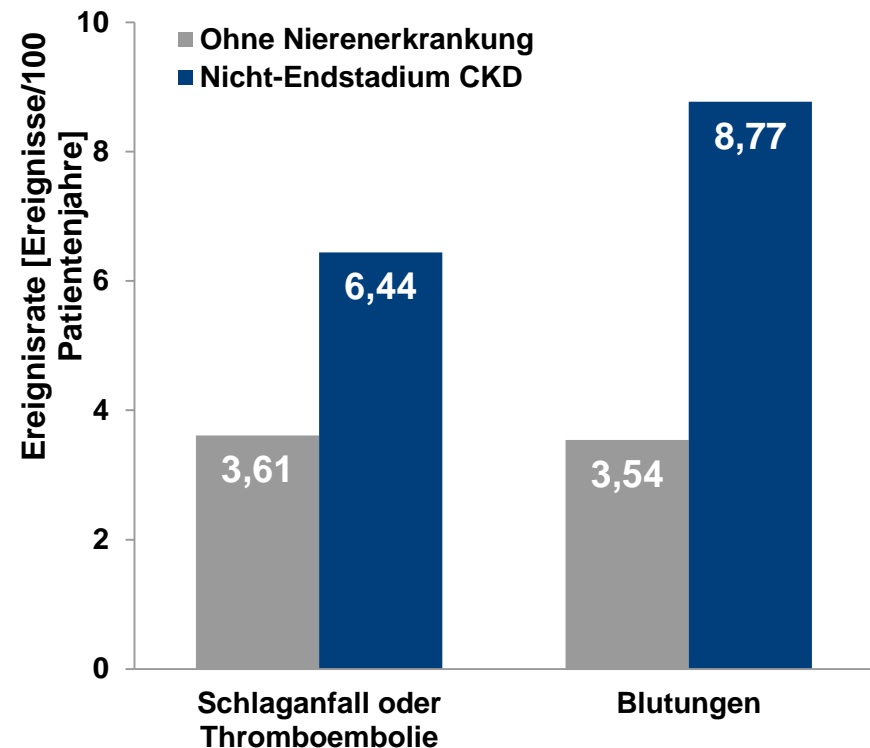
VHF: Vorhofflimmern, CKD: Chronische Nierenerkrankung, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

# Nierenfunktionsstörung

## Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen bei VHF

- ◆ Jeder dritte Patient mit VHF hat eine CKD<sup>1</sup>
- ◆ Patienten mit VHF und Nierenfunktionsstörung haben ein höheres Risiko für Blutungen und Schlaganfälle<sup>2</sup>
- ◆ VHF-Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind mit Warfarin häufig unterbehandelt im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion<sup>3</sup>

Dänische Registerdaten<sup>2</sup> (n = 132.372)  
(~28% der Patienten erhielten Warfarin)



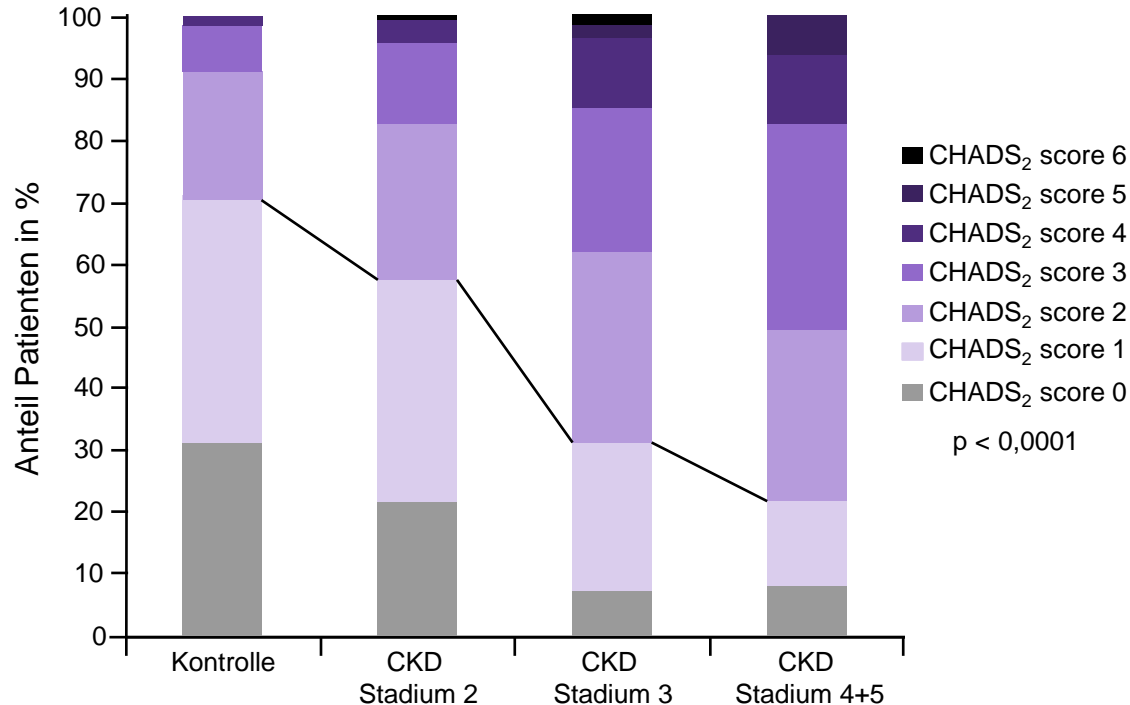
1. Hart et al. Can J Cardiol 2013;23:S71–78.

2. Oelsen et al. N Engl J Med 2012;367:625–635.

3. Capodanno et al. Circulation 2012;125:2649–2661.

Thromboembolisches Risiko steigt mit abnehmender Nierenfunktion

◆ Auswertung AFNET-Register (n=3.138)<sup>1</sup>: **Deutlich unterschiedliche CHADS<sub>2</sub> Scores in Abhängigkeit vom CKD Stadium**



Patientenverhältnis abhängig von CHADS<sub>2</sub> Score und Nierenfunktion

1. Reinecke H. et al. Kidney International (2015) 87, 200–209

### 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	Evidenzklasse	Evidenzgrad
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

## Empfehlungen zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF & Nierenerkrankung

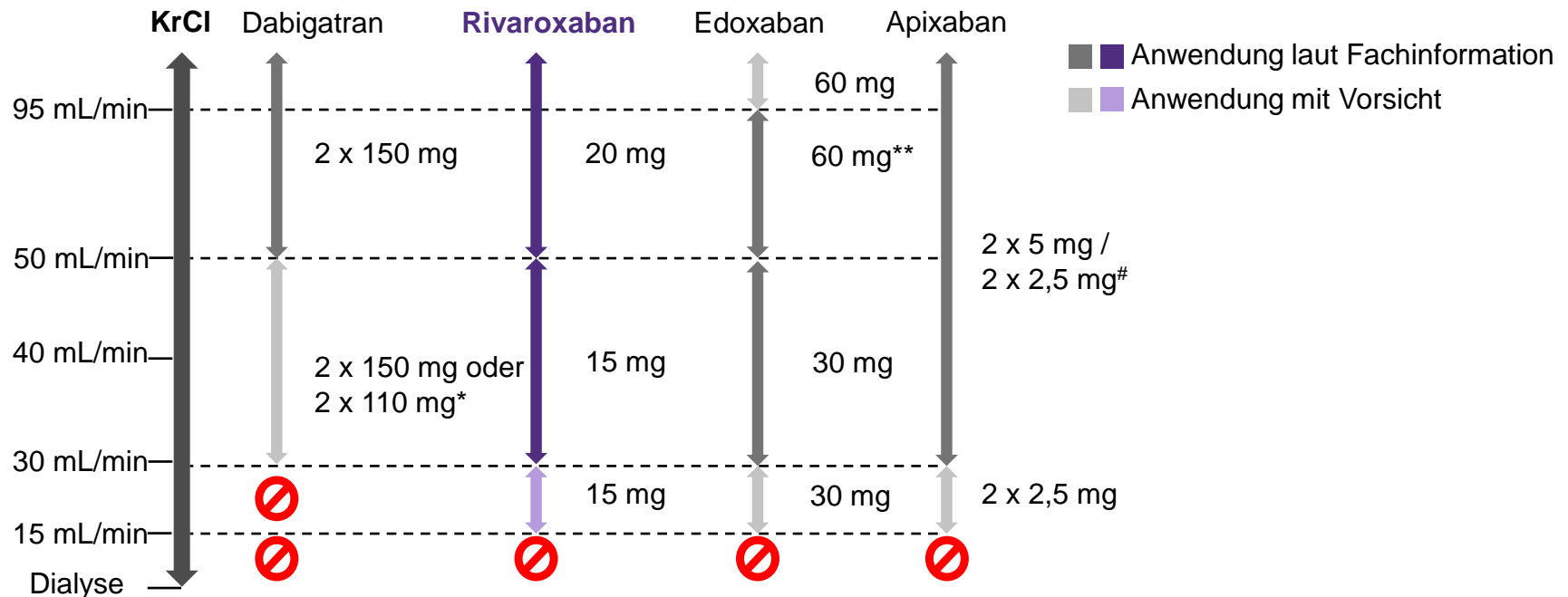
- ◆ Alle NOAK sind bevorzugt vor VKAs zur Schlaganfallprophylaxe in geeigneten Patienten mit VHF zur Behandlung empfohlen<sup>1</sup>
- ◆ Patienten sollten für regelmäßige Follow-up Besuche zum Arzt gehen und die Nierenfunktion untersuchen lassen<sup>2</sup>

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

1. Kirchhof P et al. ESC Guidelines. Eur Heart J 2016;37(38):2893-2962.

2. Heidbuchel et al. Europace 2013;15:625–651.





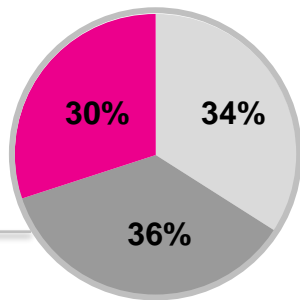
Anwendung von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen in Abhängigkeit der Nierenfunktion; \*2x110 mg bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (gemäß Fachinformation); \*\*Weitere Kriterien für Dosisreduktion möglich (Gewicht  $\leq 60$  kg, Begleittherapie mit potenten P-Gp-Inhibitoren); #2x2,5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

KrCl: Kreatinin-Clearance

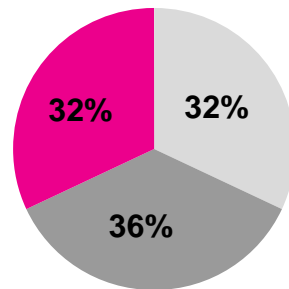
## CHADS<sub>2</sub>-Score-Verteilung der Patienten in nvVHF-Zulassungsstudien

CHADS<sub>2</sub>-Score: ■ 0–1 ■ 2 ■ 3–6

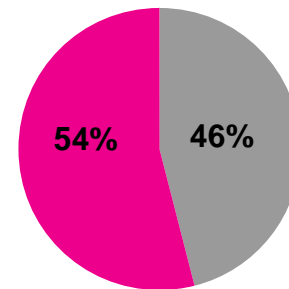
**ARISTOTLE<sup>1</sup>**  
(Apixaban)  
Mittl. CHADS<sub>2</sub>-Score **2,1**



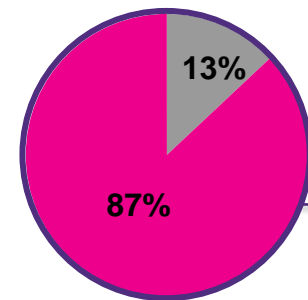
**RE-LY<sup>2</sup>**  
(Dabigatran)  
Mittl. CHADS<sub>2</sub>-Score **2,1**



**ENGAGE AF<sup>3</sup>**  
(Edoxaban)  
Mittl. CHADS<sub>2</sub>-Score **2,8**



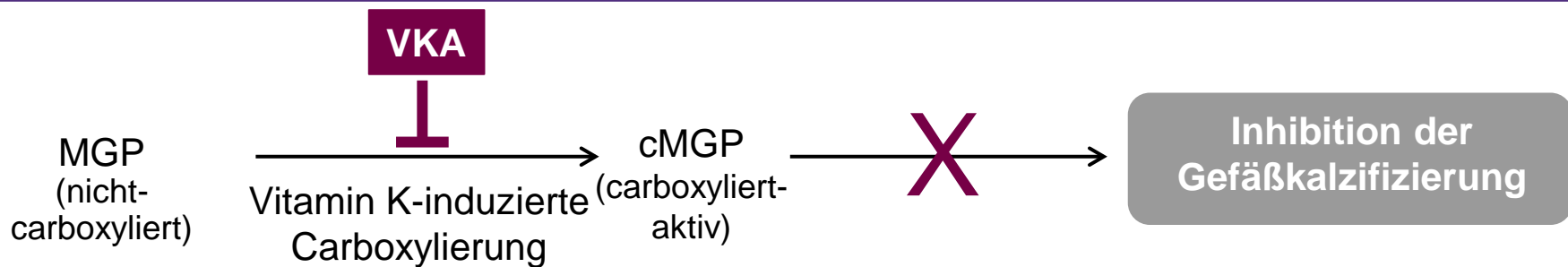
**ROCKET AF<sup>4</sup>**  
(Rivaroxaban)  
Mittl. CHADS<sub>2</sub>-Score **3,5**



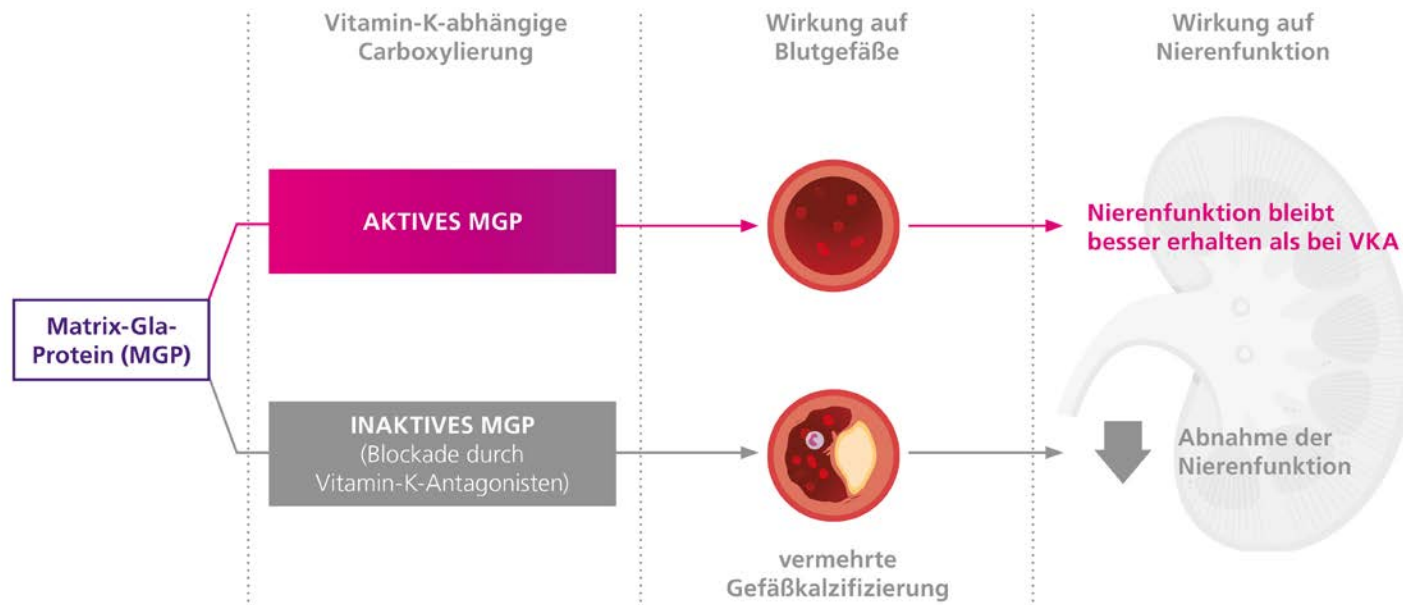
Begleit- erkrankung	Moderate Nieren- insuffizienz	C Chronische HI	H Hypertonie	A Alter ≥ 75 Jahre	D Diabetes mellitus	S <sub>2</sub> Anamnese mit TIA oder Schlaganall	Mittlerer CHADS <sub>2</sub> - Score
<b>Patienten [%] ARISTOTLE</b>	<b>15%*</b>	<b>36%</b>	<b>87%</b>	<b>31%</b>	<b>25%</b>	<b>19%</b>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

1. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-992.; 2. Camm et al. Europace 2018; 20;1-11, doi:10.1093/europace/eux086 ; 3. Giugliano et al. N Engl J Med. 2013;369:2093-104.  
4. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-91.

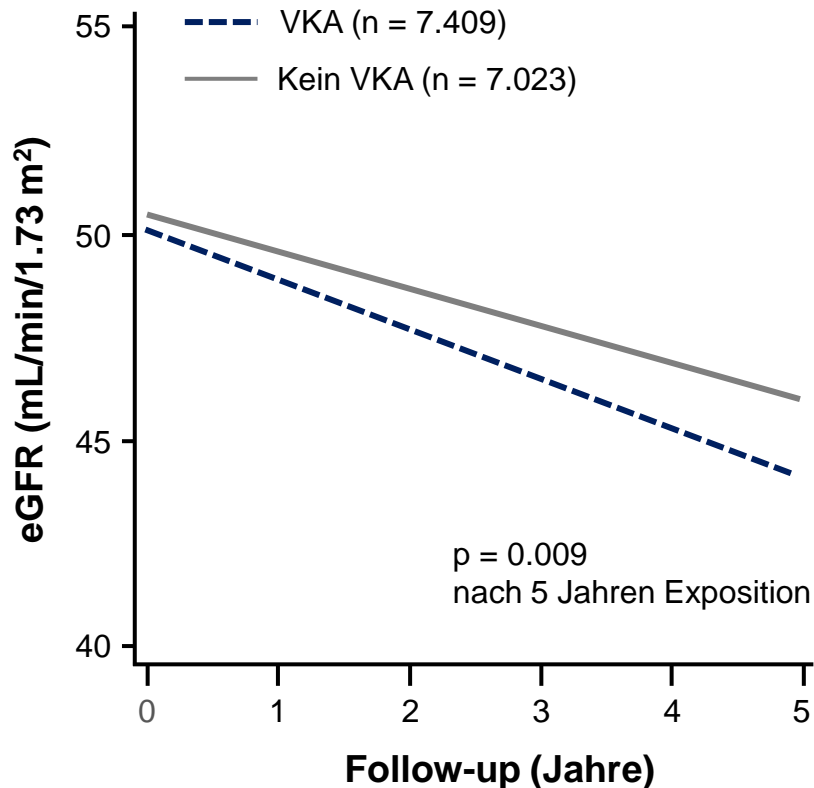
# VKA begünstigt Kalzifizierung der Gefäße



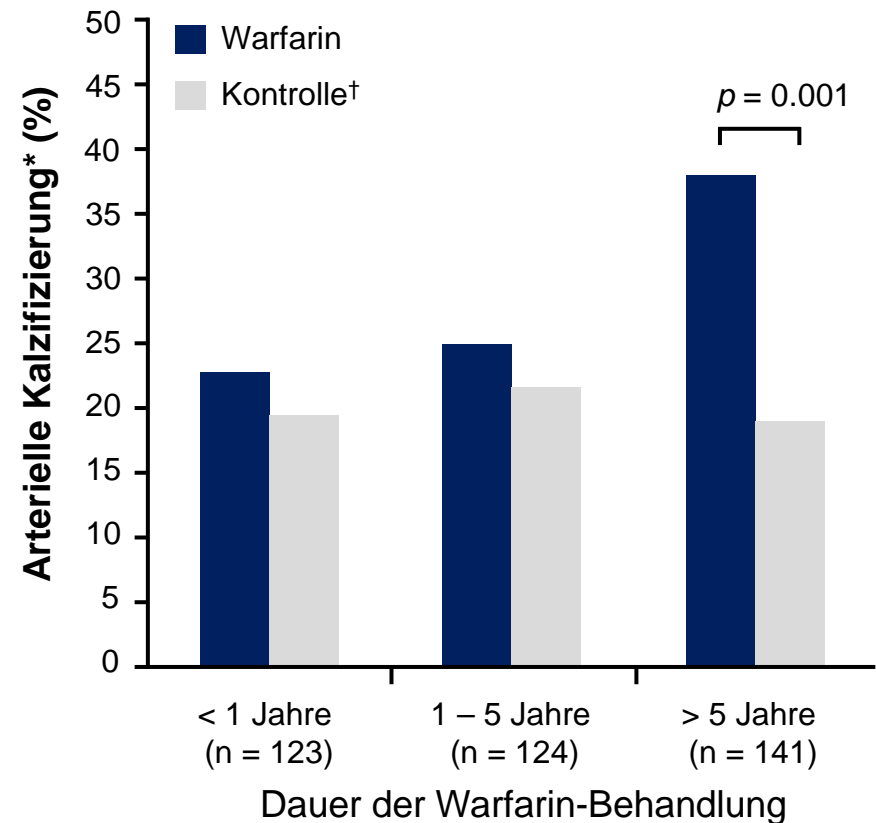
MGP: Inhibitor der vaskulären Kalzifizierung. Vitamin K: für MGP-Aktivierung erforderlich.



## Nierenfunktion bei VHF-Patienten mit CKD<sup>1</sup>



## Arterielle Kalzifizierung unter Warfarin<sup>2</sup>

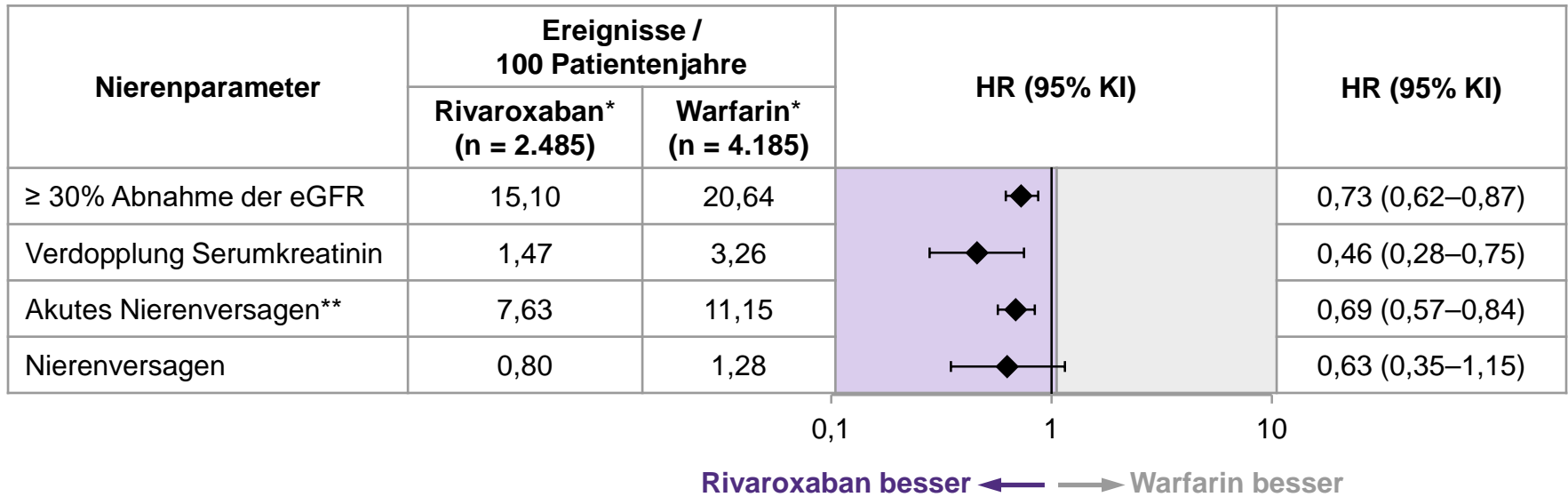


1. Posch F et al. Presented at ÖGIM 2017, Poster 07; 2. Han KH, O'Neill WC. J Am Heart Assoc 2016;5:e002665.

\*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

# Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)<sup>1</sup>

## Vergleich Rivaroxaban und Warfarin hinsichtlich Nierenfunktion



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

„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.“

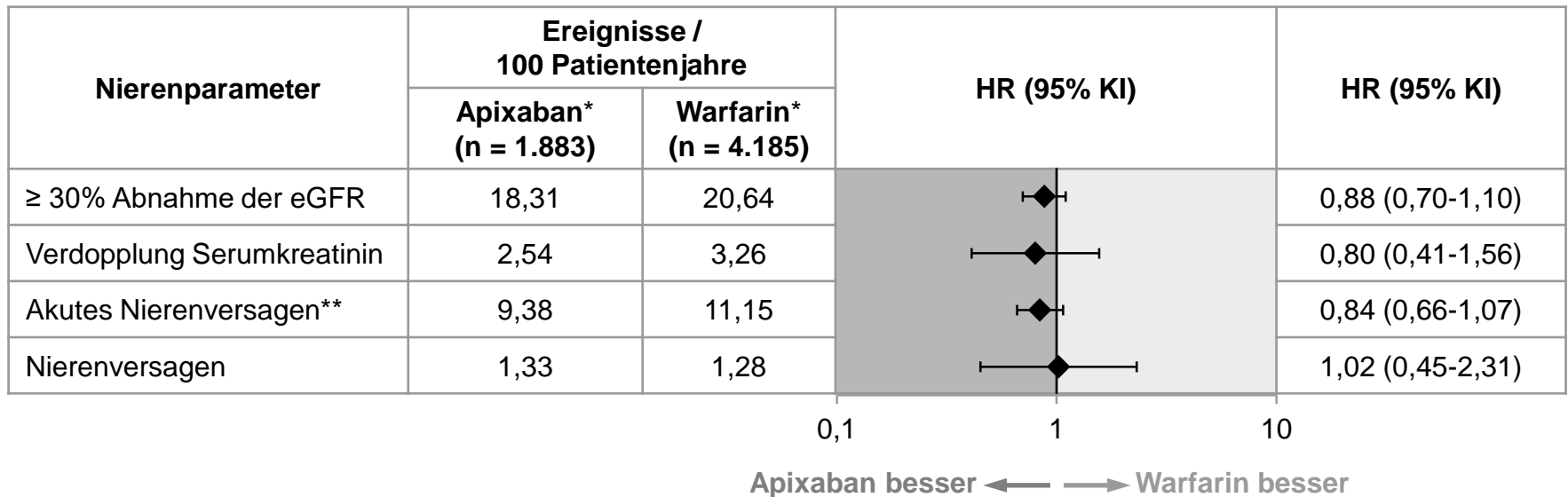
\*gewichtete Ereignisrate pro 100 Patientenjahre

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

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

# Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)

## Nierenfunktion unter Apixaban im Vergleich zu 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

	Faktor-Xa-Inhibitoren			DTI
	Rivaroxaban <sup>1</sup>	Apixaban <sup>2</sup>	Edoxaban <sup>3</sup>	Dabigatran <sup>4</sup>
Ziel	Faktor Xa			Thrombin
Prodrug	Nein	Nein	Nein	Ja
Bioverfügbarkeit, oral	80–100%*	50%	62%	6,5%
<b>Renale Clearance</b> aktiver Metabolit	<b>33%</b>	<b>27%</b>	<b>50%</b>	<b>85%</b>
T <sub>max</sub> (Std.)	2–4	3–4	1–2	2–6 <sup>#</sup>
Halbwertszeit (Std.)	5–13	12	10–14	12–14
Dosierung (Indikation VHF)	1x tägl.	2x tägl.	1x tägl.	2x tägl.

\* 15–20 mg zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen

# post-operativ

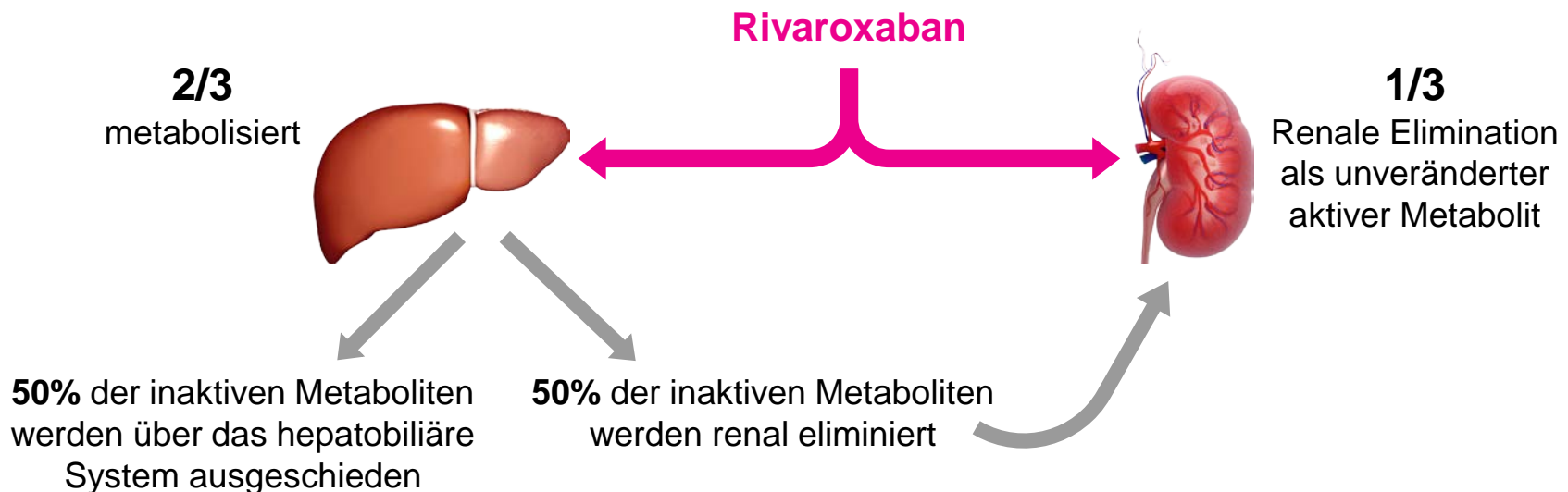
NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, DTI: direkter Thrombininhibitor, KrCl: Kreatinin-Clearance

1. Fachinformationen Xarelto® 2,5mg, 10mg, 15mg, 20mg Filmtabletten; Stand: 2019/04; 2. Fachinformation Eliquis® 5mg Filmtabletten; Stand: 2019/04; 3. Fachinformation Lixiana® 60 mg; <http://fachinformation.srz.de/pdf/daiichisankyo/lixiana60mgfilmtabletten.pdf>; Stand: 2019/04; 4. Fachinformation Pradaxa® 110/150mg Hartkapseln; Stand: 2019/04

## Metabolismus und Elimination von Rivaroxaban

- ◆ Ca. 1/3 der verabreichten Rivaroxaban-Dosis wird unverändert als aktiver Metabolit über die Nieren ausgeschieden
- ◆ 2/3 der Rivaroxaban-Dosis wird in der Leber metabolisiert
  - 50% werden renal eliminiert
  - 50% werden über das hepatobiliäre System ausgeschieden

### Elimination von Rivaroxaban und Ausscheidung von inaktiven Metaboliten

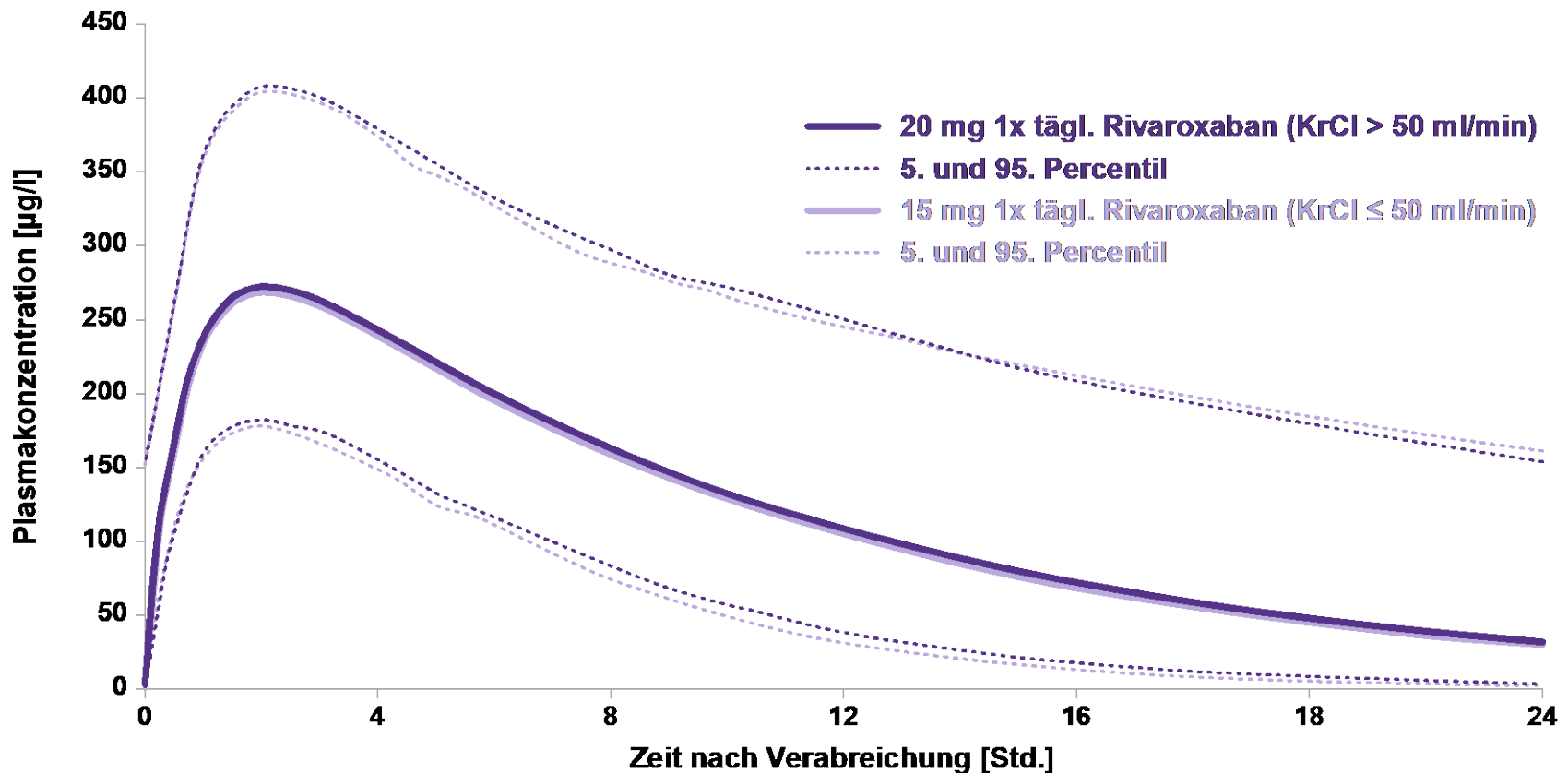




# Pharmakokinetik Rivaroxaban

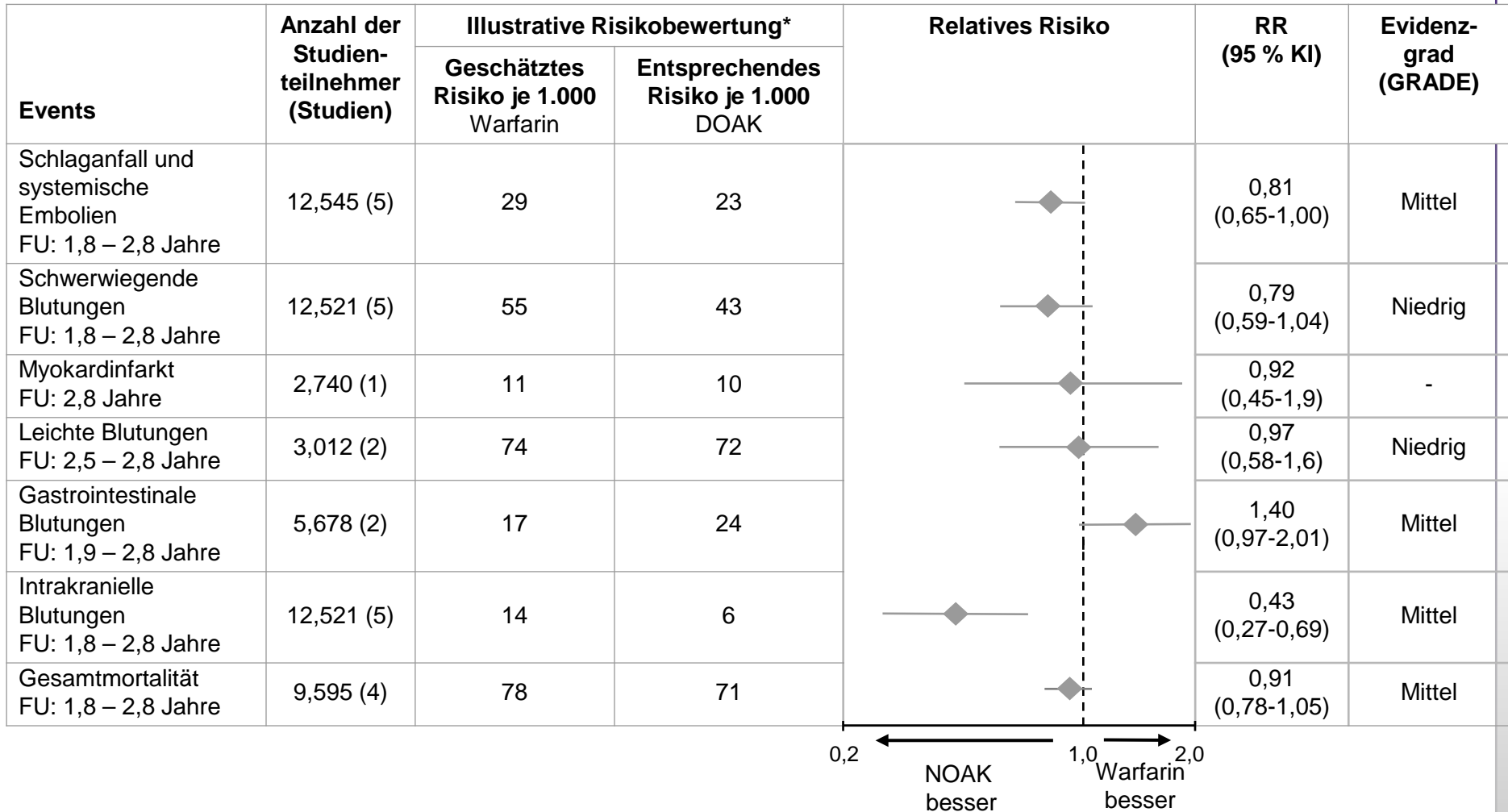
## Reduzierte Dosierung bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz

Simulationen in Patienten mit VHF zeigten eine ähnliche Exposition zwischen 15 mg 1x tägl. (KrCl 30–49 mL/min) und 20 mg 1x tägl. (normale/milde NI)



# Cochrane-Analyse

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



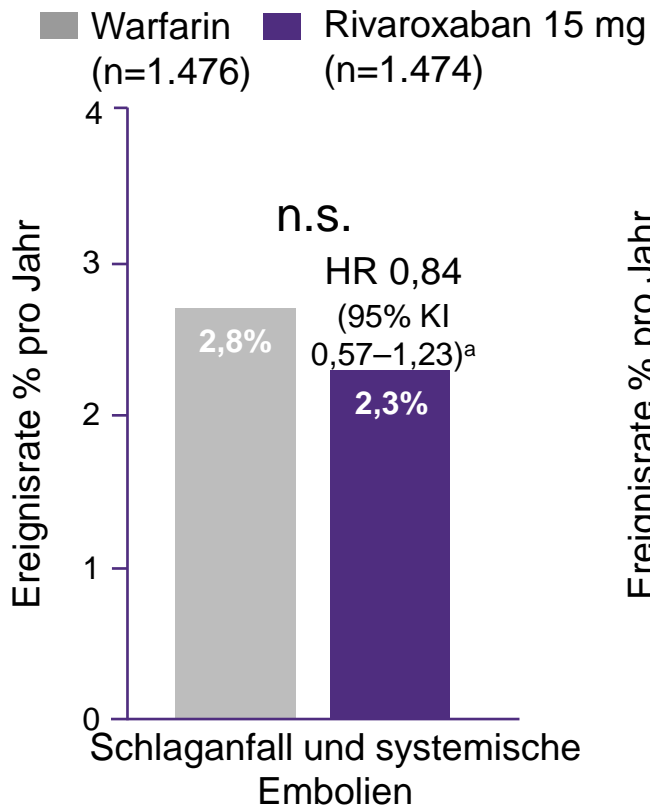
Kimachi et al. Cochrane Database Syst Rev 2017; Issue 11. Art. No.: CD011373

\*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

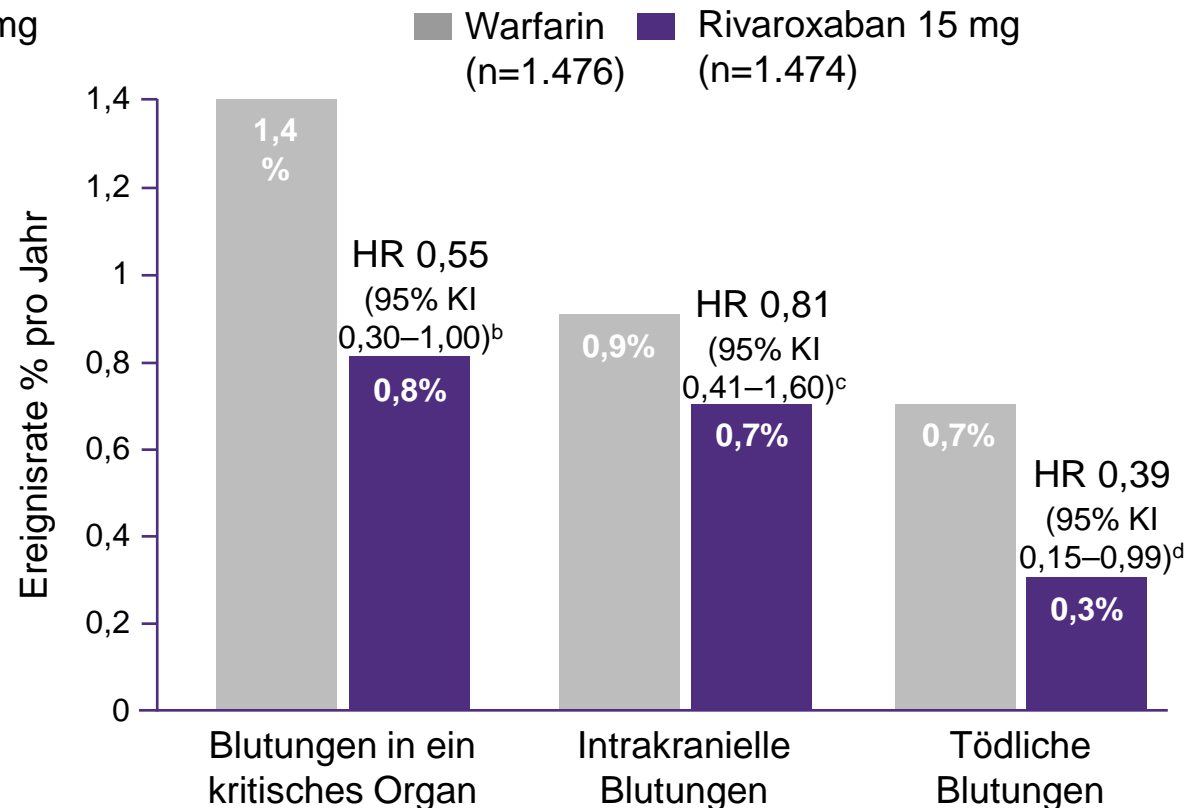
# Subgruppe: Moderate Niereninsuffizienz

## Primärer Wirksamkeits- und relevante sekundäre Sicherheitsendpunkte

### Primärer Wirksamkeitsendpunkt\*



### Relevante sekundäre Sicherheitsendpunkte\*\*,##



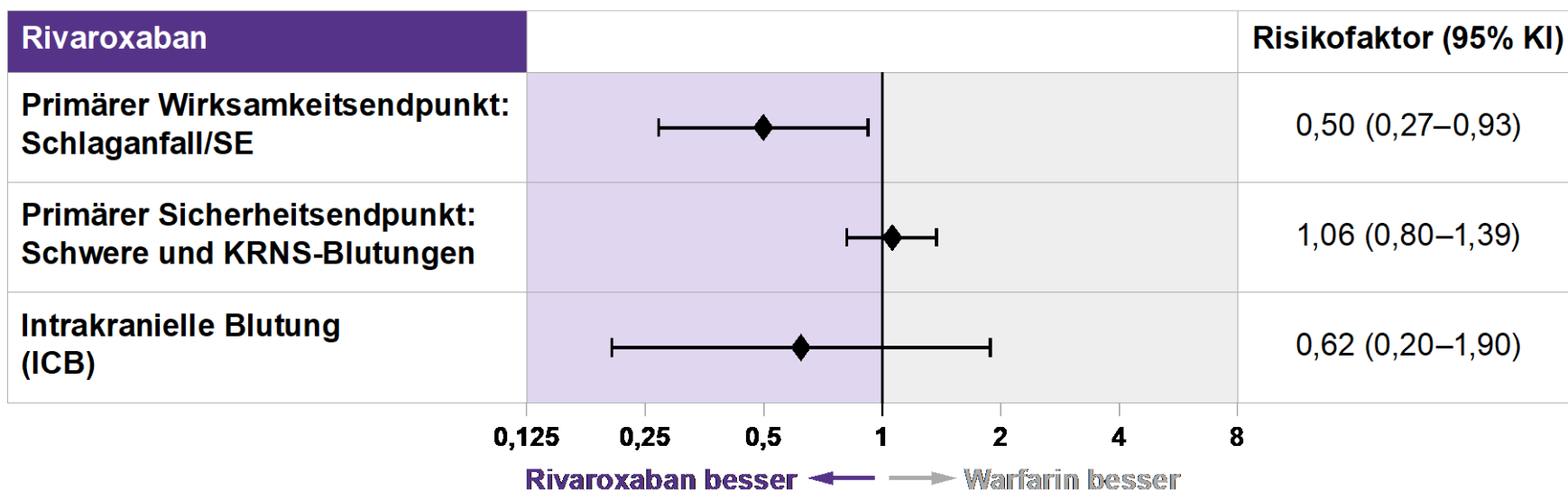
# Vordefinierte hypothesengenerierende Subgruppenanalyse aus der Nicht-Unterlegenheitsstudie Rocket AF vs. VKA. Die Subgruppenanalyse bestätigt die Gesamtanalyse der ROCKET AF. ## Im primären Sicherheitsendpunkt (schwere und nicht schwere, klin. relevante Blutungen) vergleichbare Raten vs. VKA: HR 0,98 (95% KI 0,84–1,14) in vordefinierter Subgruppe  $KrCl_{30-49}$  mL/min. p-Werte für Interaktion: <sup>a</sup>0,76, <sup>b</sup>0,39, <sup>c</sup>0,51, <sup>d</sup>0,53; HR: hazard ratio, RRR: relative Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall, n.s.: nicht signifikant

\*per protocol, as-treated Population; \*\*Sicherheitspopulation

## Post-hoc-Analyse nachlassende Nierenfunktion\*

### Rivaroxaban in der Subgruppe der Patienten mit abnehmender Nierenfunktion\*

- ◆ Risikoreduktion im primären Wirksamkeitsendpunkt vs. VKA
- ◆ Vergleichbare Raten im primären Sicherheitsendpunkt



\*Die Ergebnisse dieser post-hoc-Subgruppenanalyse aus der Nicht-Unterlegenheitsstudie ROCKET AF sind hypothesengenerierend.

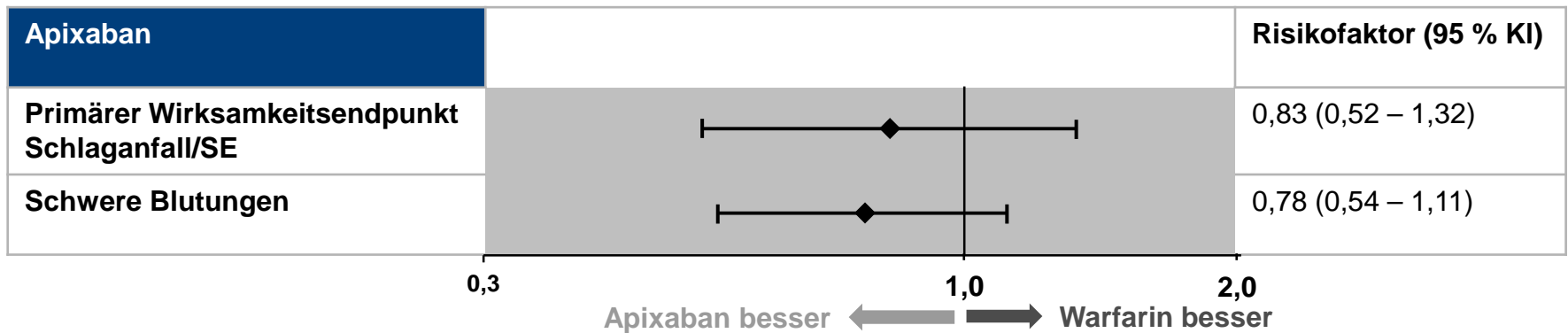
Eine Verschlechterung der Nierenfunktion war definiert als eine Verringerung der KrCl um mehr als 20% gegenüber dem ersten Messwert unter der Behandlung. KrCl wurde mittels Cockcroft-Gault-Formel ermittelt.

HR: hazard ratio, SE: systemische Embolie, KRNS-Blutungen: nicht-schwere, klinisch relevante Blutungen; ICB: intrakranielle Blutung, KrCl: Kreatinin-Clearance

Fordyce et al. Circulation 2016;134(1):37-47.

# Post-hoc-Analyse nachlassende Nierenfunktion\*

## Vergleichbare Raten unter Apixaban und Warfarin



\*Die Ergebnisse dieser post-hoc-Subgruppenanalyse aus ARISTOTLE sind hypothesengenerierend.

Eine Verschlechterung der Nierenfunktion war definiert als eine Verringerung der KrCl um mehr als 20% über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Subgruppenanalyse aus ARISTOTLE. KrCl wurde mittels Cockcroft-Gault-Formel ermittelt (Die Ergebnisse für die KrCl nach CKD-EPI fielen vergleichbar aus. HR: hazard ratio, SE: systemische Embolie, KrCl: Kreatinin-Clearance)

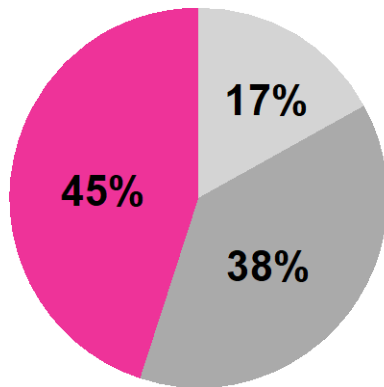
# Patientenpopulationen mit Niereninsuffizienz

## Patientenanteil mit hohem Schlaganfallrisiko

### CHADS<sub>2</sub>-Score Patientenverteilung in Patienten mit moderater NI (KrCl 30–49 mL/min)

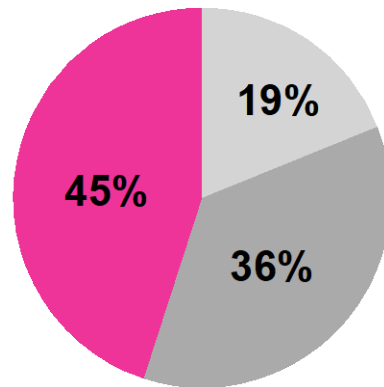
CHAD<sub>2</sub>-Score: ■ 0–1 ■ 2 ■ 3–6

**ARISTOTLE<sup>1</sup>**  
(Apixaban)  
n = 428



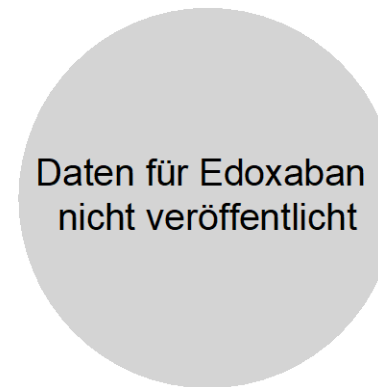
Mittl. CHADS<sub>2</sub>-Score **2,6**

**RE-LY<sup>2</sup>**  
(Dabigatran)  
n = 1.232\*



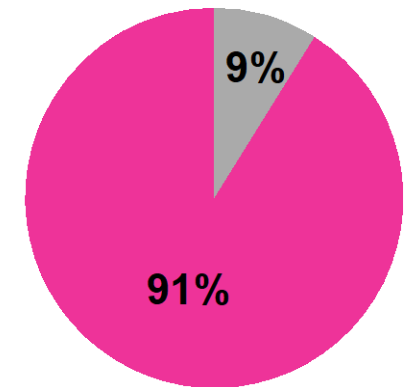
Mittl. CHADS<sub>2</sub>-Score  
nicht veröffentlicht

**ENGAGE AF<sup>3</sup>**  
(Edoxaban)  
n = 1.379<sup>#</sup>



Mittl. CHADS<sub>2</sub>-Score **3,1**

**ROCKET AF<sup>4</sup>**  
(Rivaroxaban)  
n = 1.474



Mittl. CHADS<sub>2</sub>-Score **3,7**

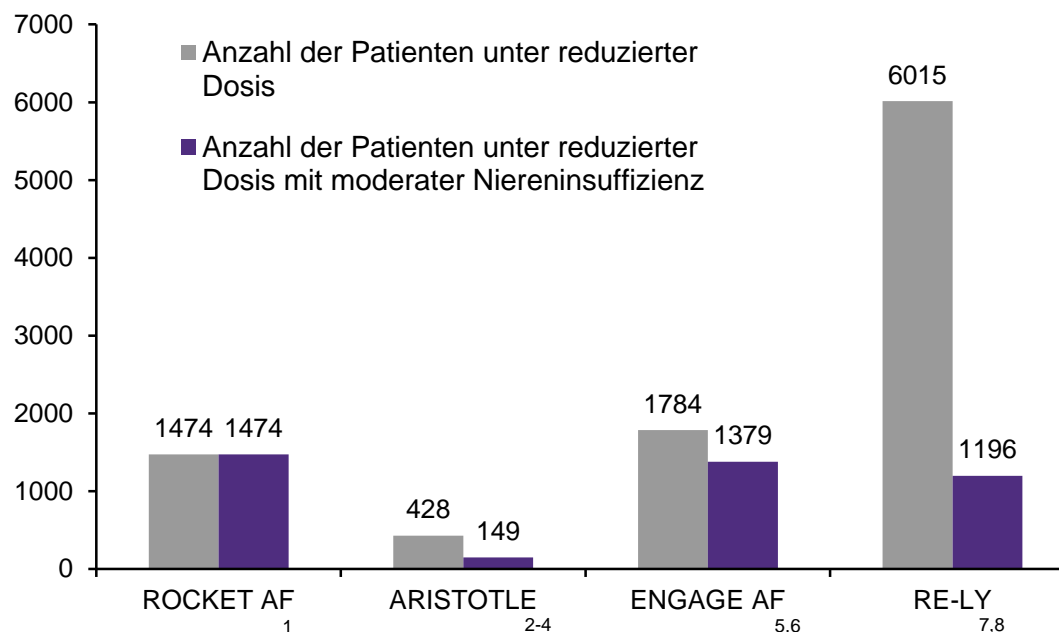
\* Daten entsprechen dem Hochdosis-Arm der RE-LY-Studie zu Dabigatran; <sup>#</sup> Daten entsprechen dem Hochdosis-Arm der ENGAGE-Studie zu Edoxaban; NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, NI: Niereninsuffizienz, KrCl: Kreatinin-Clearance

1. Hohnloser et al. Eur Heart J 2012;33:2821-30. ; 2. Hijazi et al. Circulation 2014;129:961–970. ; 3. Fox et al. Eur Heart J 2011;32:2387-94.

# Phase-III-Studien zu NOAK

## Reduzierte Dosierung bei CKD-Patienten

	ROCKET AF <sup>1</sup> (n = 14.264)	ARISTOTLE <sup>2-4</sup> (n = 18.201)	ENGAGE AF <sup>5,6</sup> (n = 21.105)	RE-LY <sup>7,8</sup> (n = 18.113)
<b>Untersuchte spezifische renale Dosis</b>	✓	✗	✗	✗
<b>Anteil der Patienten mit moderater Niereninsuffizienz</b>	21 %*	15 % <sup>#</sup>	19 % <sup>‡</sup>	20 % <sup>§</sup>



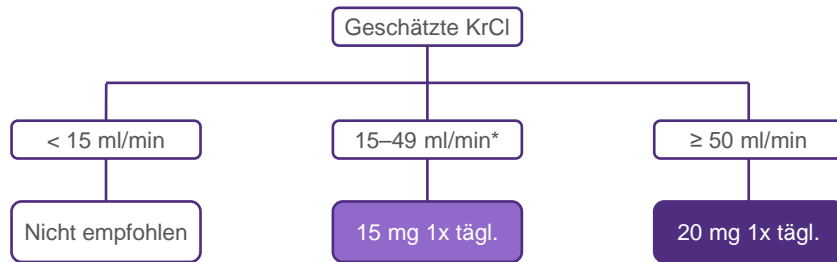
\* KrCl 30–49 mL/min; # eGFR ≤ 50 mL/min (Cockcroft–Gault); ‡ KrCl ≤50 mL/min; § eGFR, < 50 mL/min; || NI definiert als Serum Kreatinin Spiegel ≥ 1,5 mg/dl; genannte Daten der dosis-adjustierten Gruppe ‘Hohe-Dosierung’ (60/30); CKD: Chronische Nierenerkrankung,

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

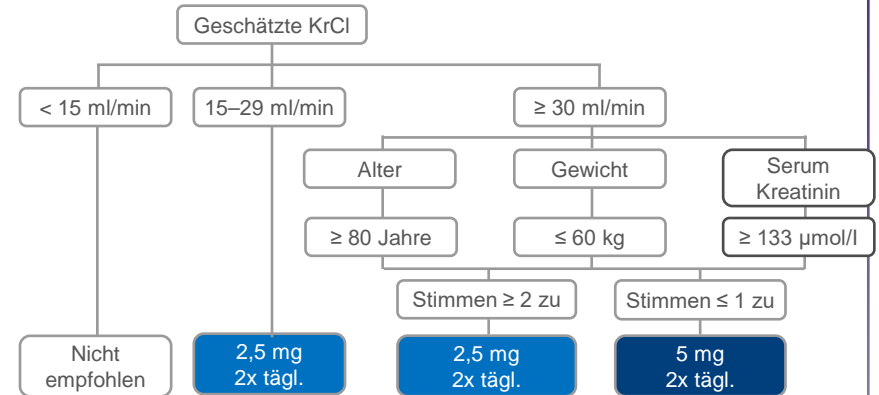
# Dosisanpassung von NOAK bei nvVHF

Patienten mit  $\geq 1$  Risikofaktor für Schlaganfall/systemische Embolien

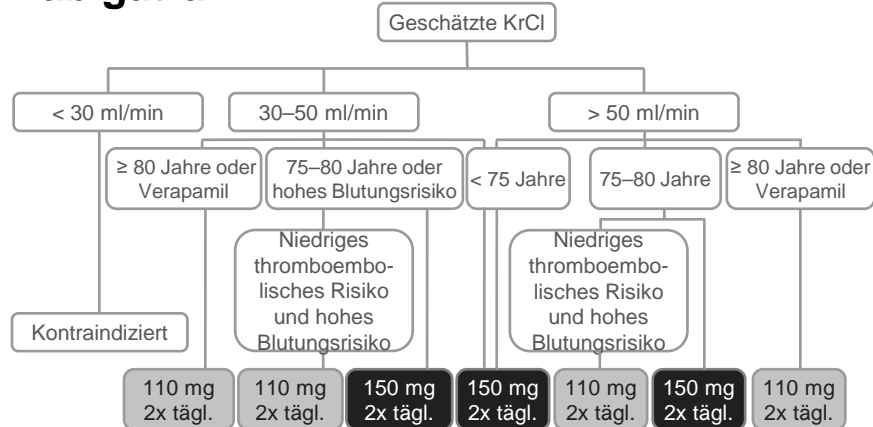
## Rivaroxaban<sup>1</sup>



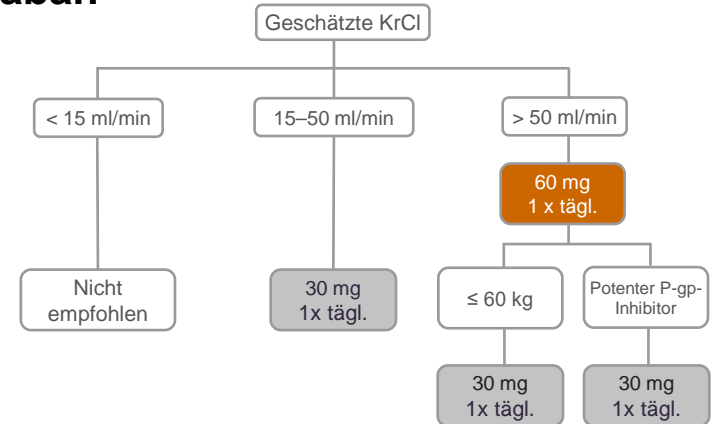
## Apixaban<sup>2</sup>



## Dabigatran<sup>3</sup>



## Edoxaban<sup>4</sup>

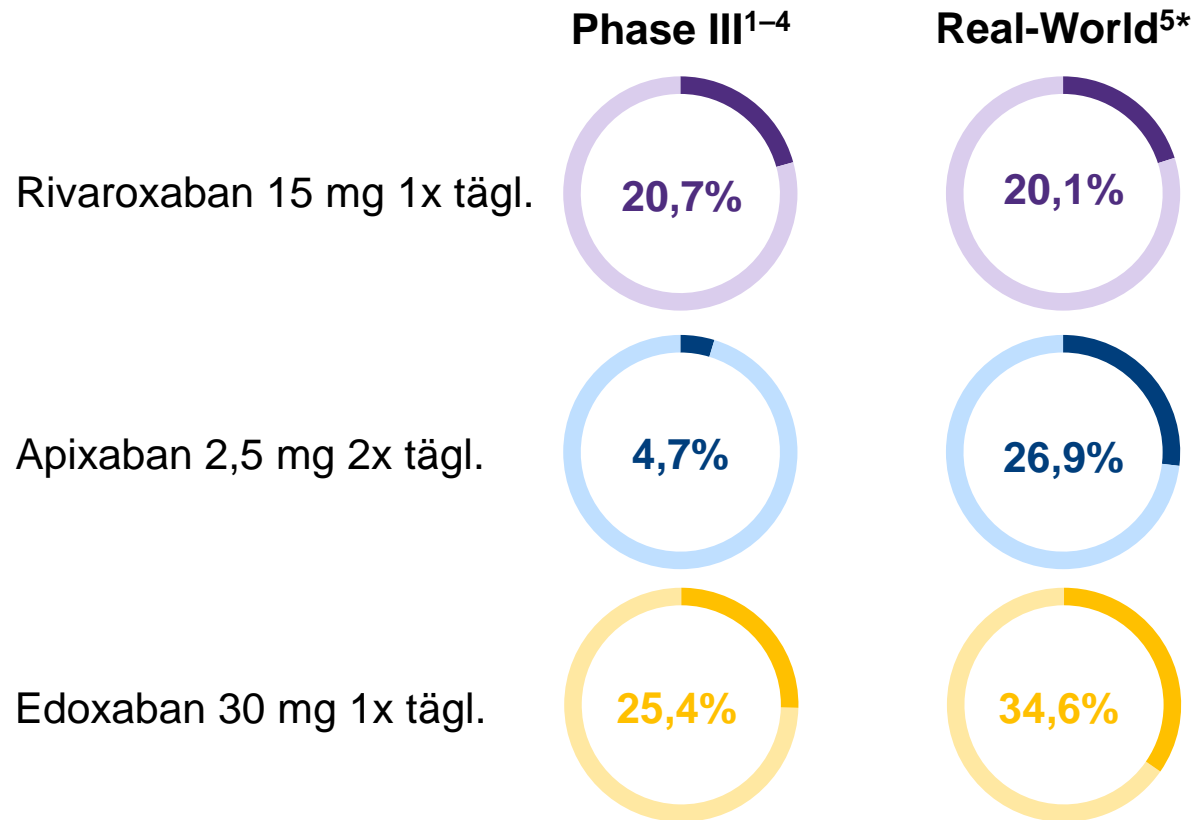


\* zwischen 15-29 mL/min mit Vorsicht anzuwenden.

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

1. Fachinformationen Xarelto® 2,5mg, 10mg, 15mg, 20mg Filmtabletten; Stand: 2019/04; 2. Fachinformation Eliquis® 5mg Filmtabletten; Stand: 2019/04; 3. Fachinformation Lixiana® 60 mg; Stand: 2019/04; 4. Fachinformation Pradaxa® 110/150mg Hartkapseln; Stand: 2019/04





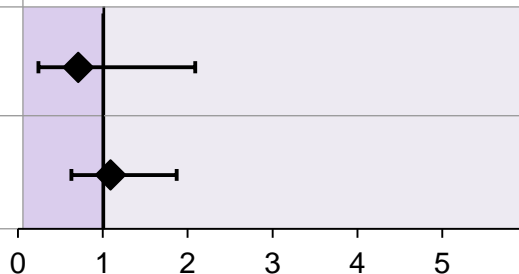
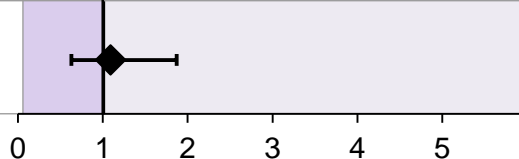
\*Mittelwerte: Daten aus den USA, Deutschland, Canada und Großbritannien.

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

# Dosisreduktion von NOAK

Rivaroxaban bei nvVHF-Patienten ohne renale Indikation für Dosisreduktion

## Retrospektive Datenbankanalyse (Mayo-Klinik, USA)

Rivaroxaban (n = 815 pro Gruppe)*	Reduzierte Dosis 15 mg 1x tägl.** [%/Jahr]	Standard- Dosis 20 mg 1x tägl. [%/Jahr]	HR (95 % KI) Standard vs. Reduziert	HR (95 % KI) Standard vs. Reduziert	p-Wert
Schlaganfall/SE	1,23	1,65	0,71 (0,24–2,09)		0,54
Schwere Blutung	5,42	4,90	1,09 (0,63–1,87)		0,76

Reduzierte Dosis besser ← → Standard-Dosis besser

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

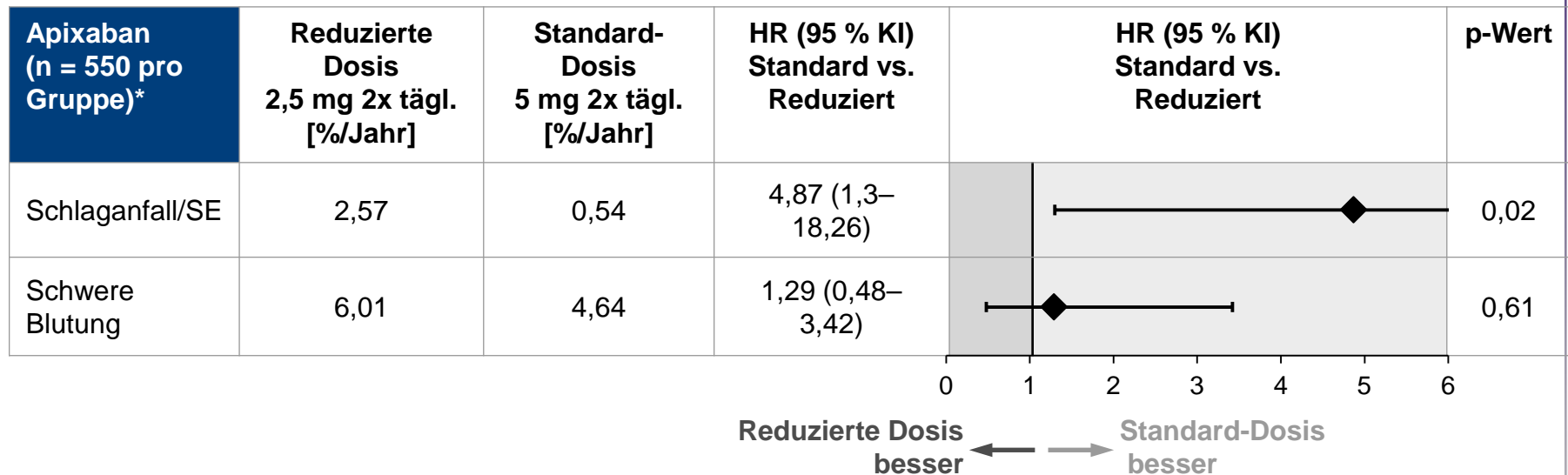
\*\* Rivaroxaban 15 mg 1x tägl. ist zugelassen für Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und eingeschränkter Nierenfunktion (KrCl 30-49 mL/min, bei KrCl 15-29 mit Vorsicht anzuwenden).

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)



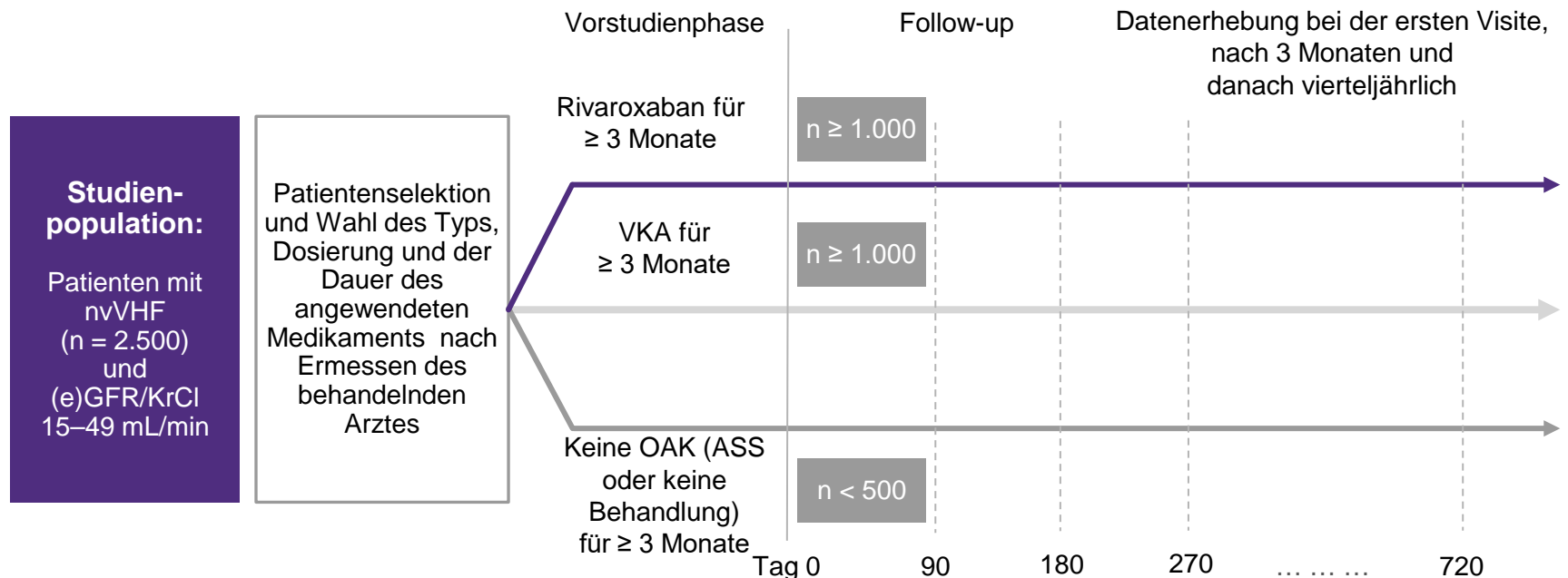
Patienten unter NOAK (1. Okt 2010–30. Sep 2015) ohne renale Indikation für eine Dosisanpassung

\* 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

Yao, X. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779–90.

## Beobachtungsstudie von Rivaroxaban in nvVHF-Patienten mit NI

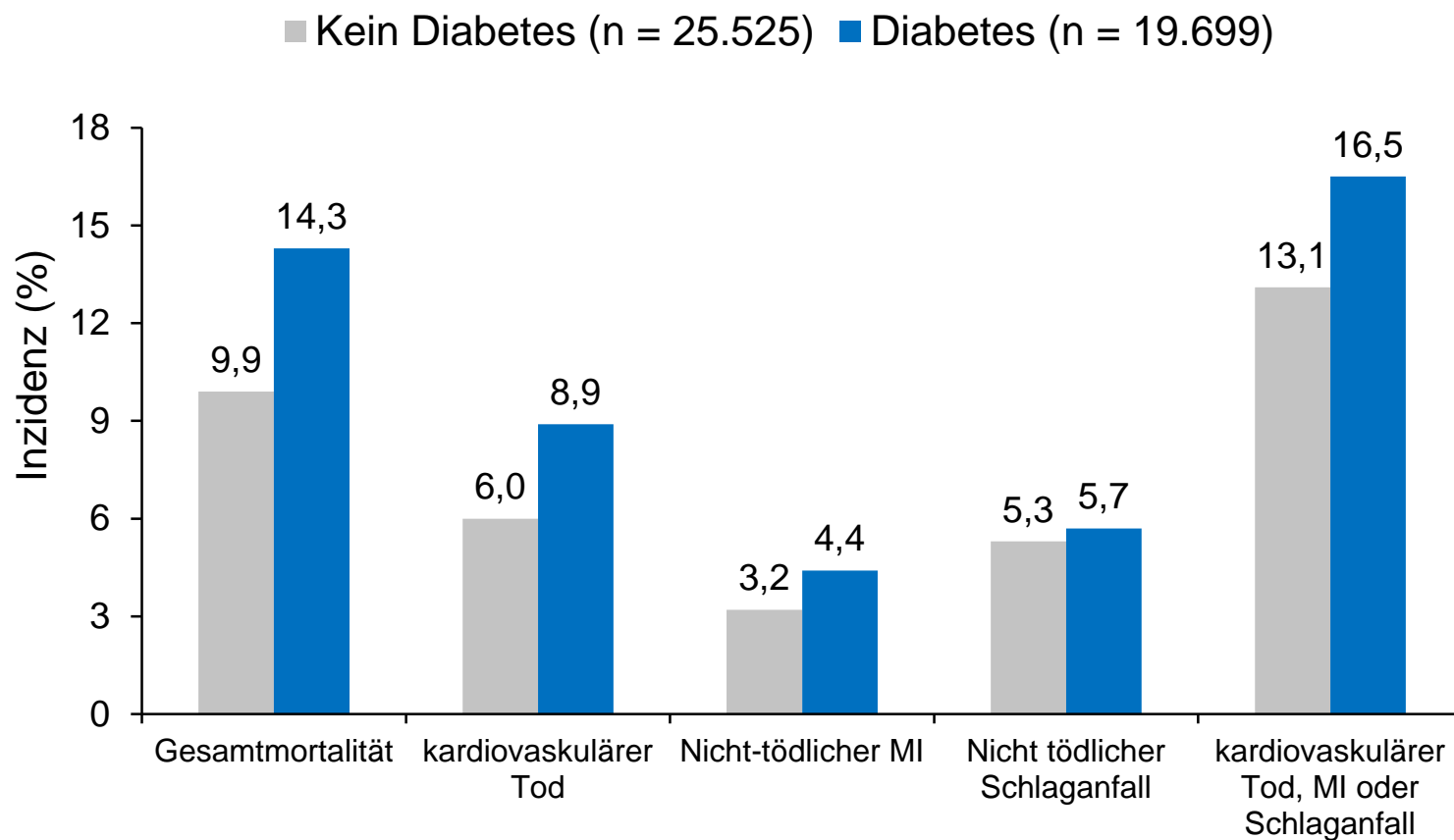
- ◆ **Offizieller Studientitel:** Factor **XA**-inhibition in **RENal** patients with non-valvular atrial fibrillation  
Observational registry
- ◆ **Zielsetzung:** Die Beurteilung des Verlaufs von CKD und die Sicherheit von Antikoagulationsstrategien in nvVHF Patienten mit (e)GFR 15-49 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in der klinischen Routine.



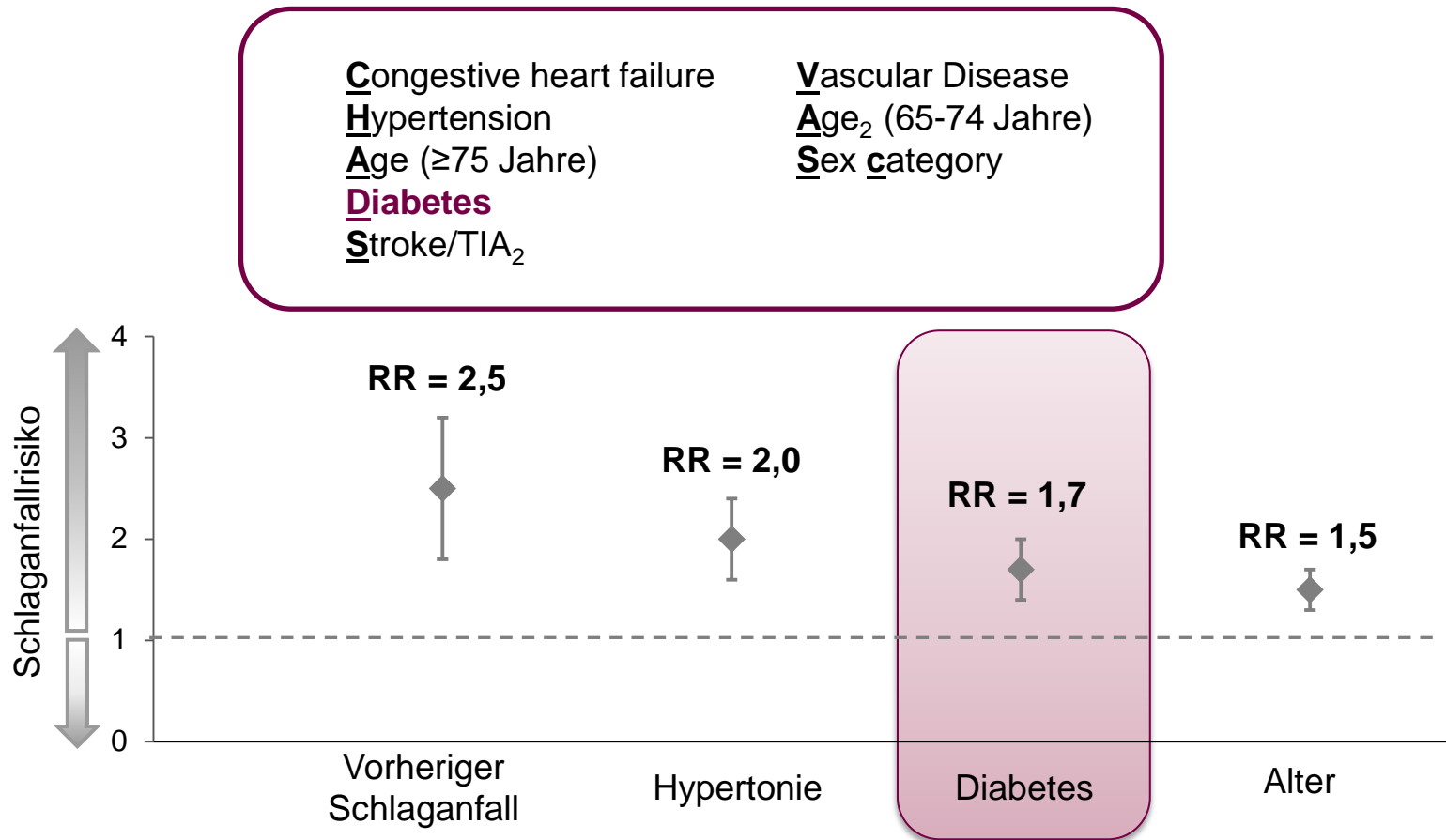
**Studiendesign:** Offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Beobachtungsstudie (n = 2.500)

NI: Niereninsuffizienz, CKD: chronische Nierenerkrankung, nvVHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern, (e)GFR: (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate, KrCl: Kreatinin-Clearance, OAK: Orale Antikoagulation, ASS: Acetylsalicylsäure  
[www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663076](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663076)

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



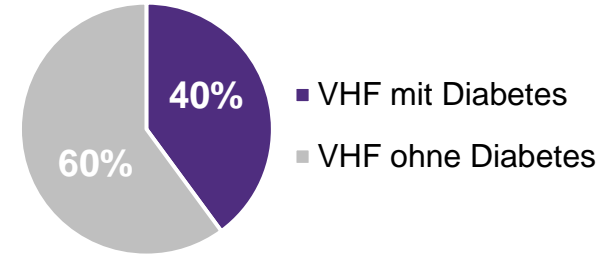
# Diabetes steigert signifikant das Schlaganfallrisiko von VHF-Patienten



Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Neurology 2007;69:546–554.

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

Mittlerer CHADS<sub>2</sub>-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)

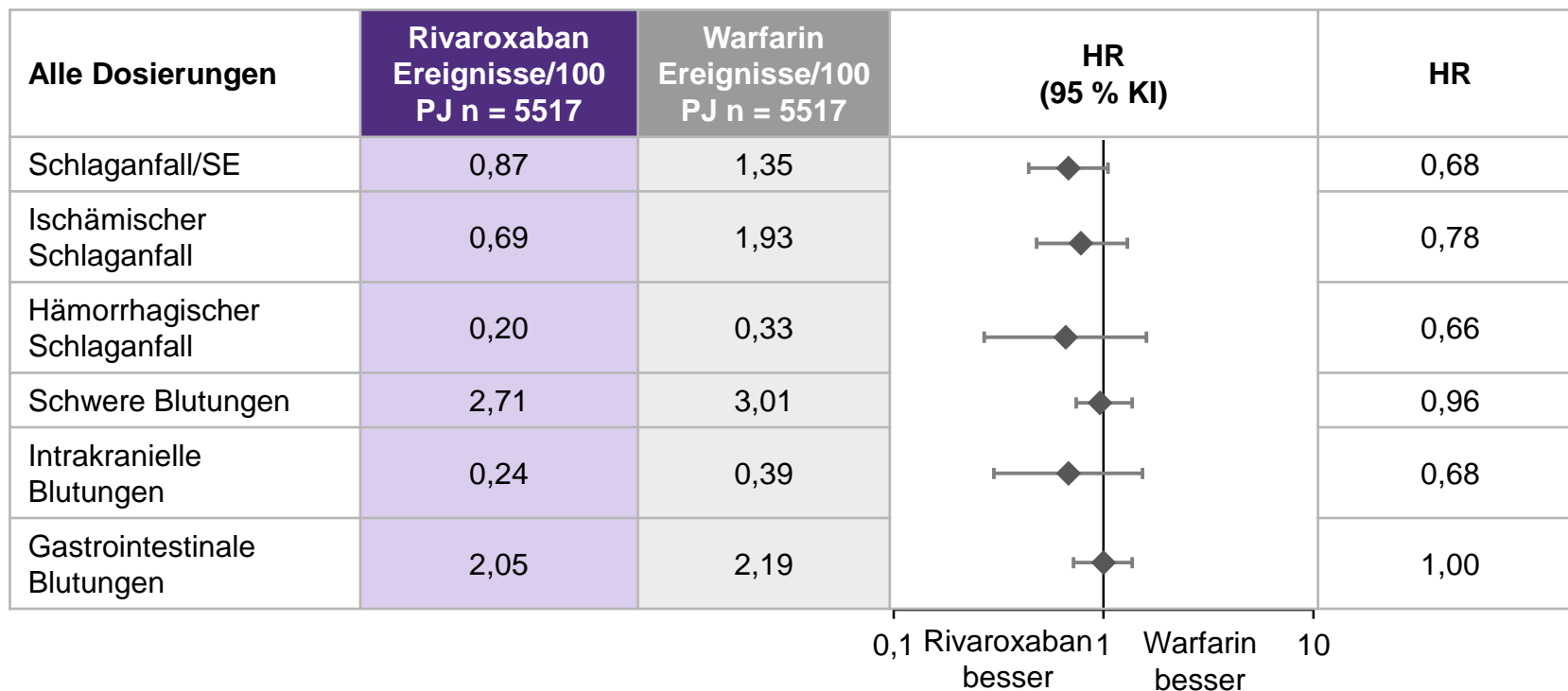
0,1 Rivaroxaban besser 1 Warfarin besser 10

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

Bansilal S et al. Am Heart J 2015;170: 675–682.e8

# Rivaroxaban bei nvVHF-Patienten mit Diabetes in klinischer Versorgungsrealität

## Retrospektive Datenbankanalyse von VHF-Patienten mit Diabetes unter Rivaroxaban



US MarketScan claims Daten für den Zeitraum von November 2011 bis Dezember 2016. 20% der Rivaroxaban Nutzer erhielten die reduzierte Dosis von 15 mg 1x täglich.

Coleman CI et al. Diabet Med 2018;35:1105–1110.



- ◆ Nierenfunktionsstörungen und/oder Diabetes mellitus sind häufige VHF-Komorbiditäten.
- ◆ VHF-Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz haben ein höheres Risiko für eine sich verschlechternde Nierenfunktion.
- ◆ NOAK reduzieren Schlaganfälle/systemische Embolien bei nvVHF-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wirksamer als Warfarin.
- ◆ 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.
- ◆ Eine nicht indizierte reduzierte NOAK-Dosierung bei nvVHF-Patienten kann das Schlaganfallrisiko erhöhen.
- ◆ Nicht alle NOAKs zeigen konsistente Ergebnisse für die Subgruppen nvVHF-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Diabetes mellitus.
- ◆ Bei nvVHF bleibt unter Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo die Nierenfunktion besser erhalten.

## Lernerfolgskontrolle

### Frage 1

**Welche Aussage ist richtig? Häufigste Ursache für Nierenversagen ist...**

- Pyelonephritis
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Nieregefäßerkrankung
- Polyzystische Nierenerkrankung

### Frage 2:

**Abhängig vom Ausmaß der Nierenfunktionsstörung wird die Standarddosis der NOAK/DOAK reduziert. Welche Aussage ist FALSCH?**

- Bei einem GFR-Wert zwischen 30 und 50 ml/min beträgt die Dosierung von Dabigatran 2x tägl. 150 mg oder 2x tägl. 110 mg, abhängig vom Blutungsrisiko
- Bei einem GFR-Wert zwischen 30 und 50 ml/min beträgt die Dosierung von Rivaroxaban 1x täglich 15 mg
- Bei einem GFR-Wert zwischen 30 und 50 ml/min beträgt die Dosierung von Edoxaban 1x täglich 30 mg
- Bei einem GFR-Wert zwischen 15 und 30 ml/min sind Apixaban, Edoxaban und Rixaroxban zugelassen, sollen aber mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Unterhalb einem Wert von 30 ml/min soll Dabigatran nur noch 1x täglich verabreicht werden.

### Frage 3

**Welche Aussage zu Diabetes und Nierenerkrankungen ist FALSCH?**

- Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus sind häufige, gemeinsam vorkommende Komorbiditäten.
- Nierenerkrankungen und Diabetes erhöhen das Mortalitätsrisiko
- Weder Diabetes noch Nierenerkrankungen beeinflussen das Mortalitätsrisiko.
- Diabetes ist die häufigste Ursache für Nierenversagen.
- Nierenerkrankungen und Diabetes erhöhen das Schlaganfallrisiko.

### Frage 4

**Welche Aussage zu den pharmakologischen Eigenschaften der NOAK ist FALSCH?**

- Rivaroxaban wird einmal täglich eingenommen
- Edoxaban wird zu 100% renal eliminiert
- Die Halbwertszeit von Apixaban beträgt in etwa 12 Stunden
- Dabigatran ist ein Prodrug
- Die orale Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban liegt zwischen 80-100%

Frage 5

**Welche Aussage zu Nierenfunktionsstörungen ist FALSCH?**

- Bei VHF-Patienten mit Nierenfunktionsstörung kommt es unter der Therapie mit Warfarin seltener zu Blutungen als unter NOAK/DOAK
- Jeder dritte Vorhofflimmer-Patient hat eine Chronische Nierenerkrankung (CKD).
- Patienten mit VHF und Nierenfunktionsstörung haben ein höheres Risiko für Blutungen und Schlaganfälle.
- Das thromboembolische Risiko steigt mit abnehmender Nierenfunktion.
- VHF-Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind mit Warfarin häufig unterbehandelt im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Frage 6

**Welche Aussage zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF und Nierenerkrankung ist Falsch?**

- Die ESC-Leitlinien 2016 geben den NOAK vor den VKA den stärksten Evidenzgrad in der Schlaganfallprophylaxe bei VHF.
- Die Leitlinien präferieren Thrombozytenfunktionshemmer in der Monotherapie als Mittel der ersten Wahl zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF.
- Alle Patienten mit VHF sollten jährlich den Hämoglobin Level sowie die Nieren- und Leberfunktion untersuchen lassen.
- VHF-Patienten mit einer KrCl 15–30 mL/min sollten alle 3 Monate zum Arzt gehen und die Nierenfunktion untersuchen lassen.
- Bei Initiierung von OAK in Patienten mit VHF eignen sich alle vier derzeit in Deutschland zugelassenen NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban).

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

Frage 8:

**Welche Aussage zur Antikoagulation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist FALSCH?**

- Die aktuell zugelassenen NOAK werden unterschiedlich stark renal bzw. hepatisch eliminiert.
- Vitamin-K-Antagonisten (VKA) können eine Kalzifizierung der Gefäße begünstigen
- Patienten mit nv VHF und eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen.
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten bevorzugt mit niedermolekularen Heparinen (NMH) behandelt werden.
- Die Behandlung von nv VHF-Patienten mit Rivaroxaban oder Dabigatran scheint mit einem niedrigeren Risiko für unerwünschte Nieren-Ereignisse assoziiert im Vergleich zu Warfarin.

Frage 9

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

- Bei Dabigatran erfolgt eine Dosisanpassung unabhängig vom Lebensalter.
- Bei Edoxaban muss die Dosis ab einem Lebensalter von 80 Jahren 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.