

Gastrointestinale Blutungen bei HD-Patienten: wie vorhersagen, wie verhindern?

Jürgen Floege

UNIKLINIK
RWTHAACHEN

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
jfloege@ukaachen.de



Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Als Referent weise ich darauf hin, dass es **persönliche Verbindungen** zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

Unternehmen

Verbindungen

(Honorar für Vortrags-, Autoren-, Gutachter- oder Beratungstätigkeiten; Honorar für Vorbereitung von Fortbildungen; Erstattung von reise- oder Übernachtungskosten; Erstattung von Teilnahmegebühren an Fortbildungen; Patente; Geld aus Lizenzen/Tantiemen; Honorar für Durchführung von Auftragsstudien; Erhalt von Forschungsgeldern; andere)

Bayer

Honorare für Studienleitung / Beratung

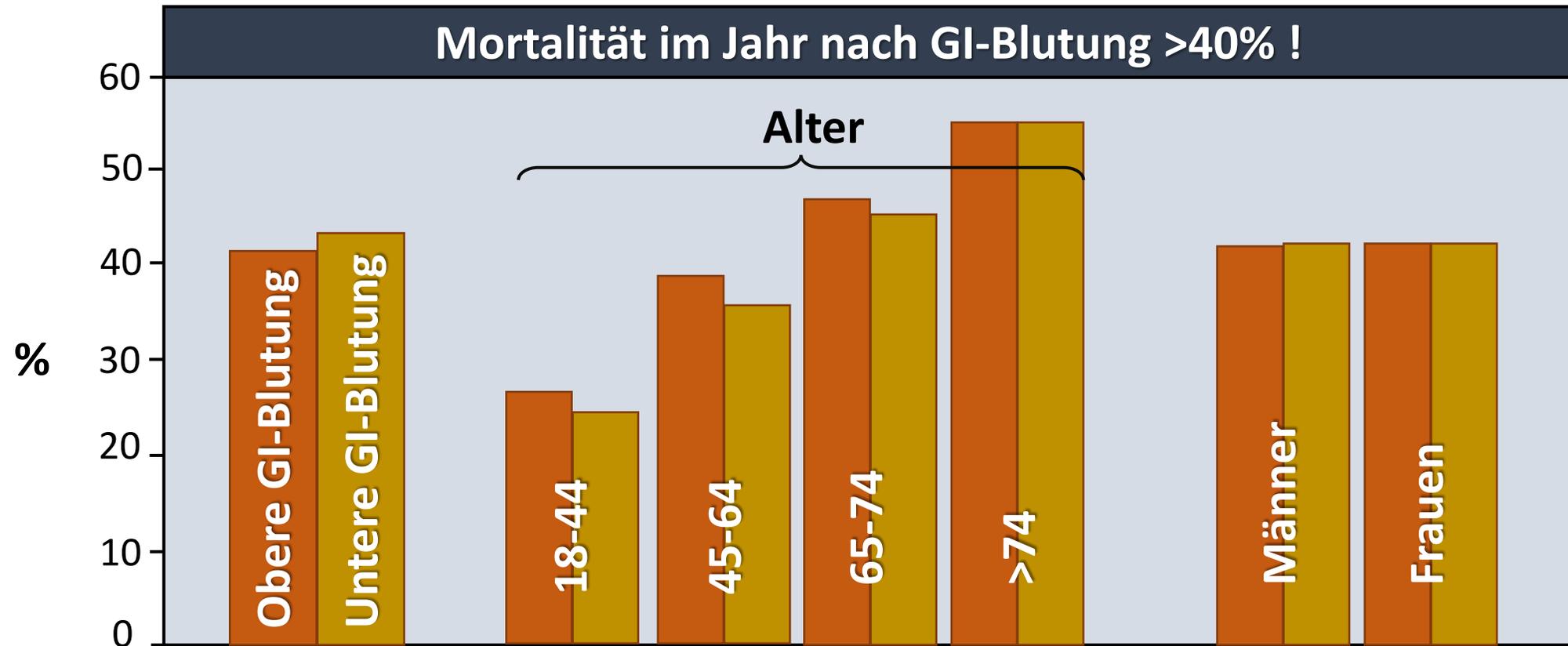
Fresenius

Forschungsprojekt (ohne Honorar)

Das Problem....

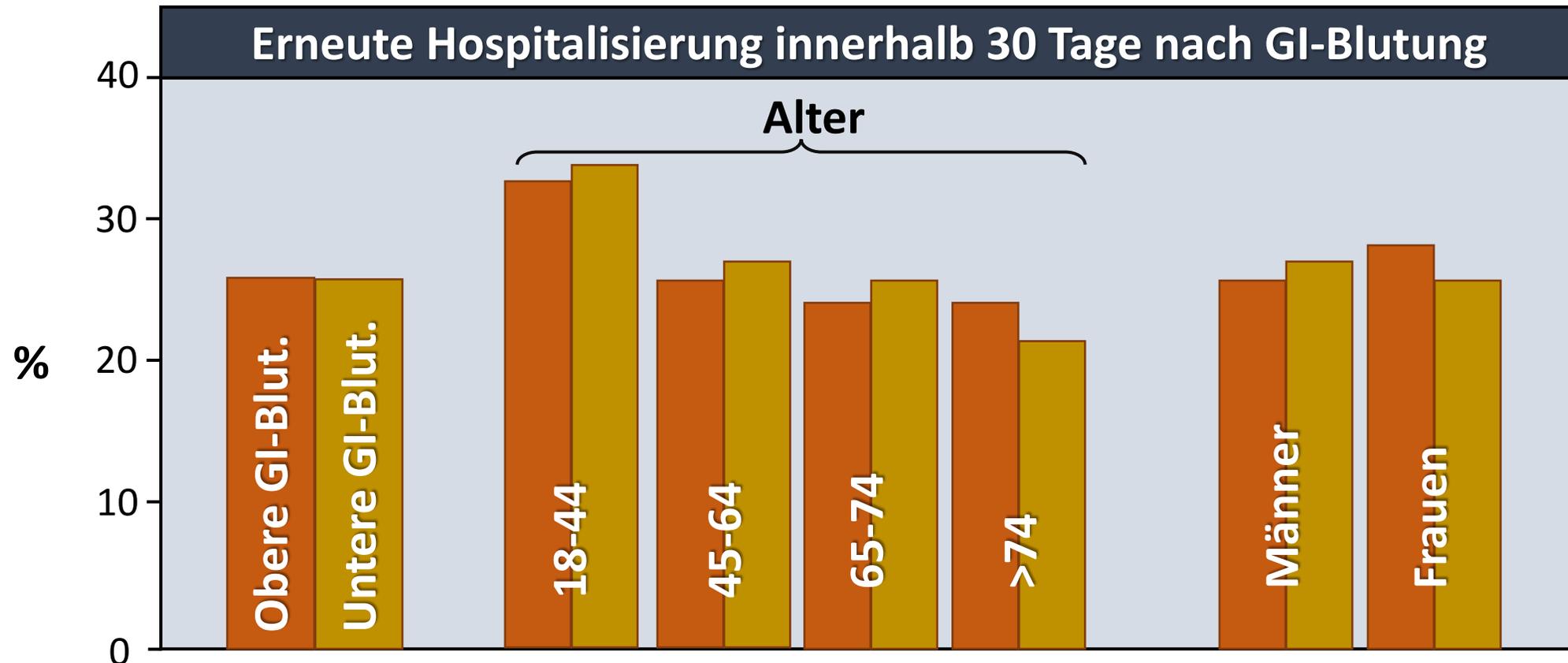
Nordamerikanische Fresenius Dialyse-Datenbank (N=405.530)

- **7,7%** der erwachsenen HD-Patienten mit ≥ 1 GI-Blutungsepisode Jan 2018-Mär 2021
- Am häufigsten weiße Männer, 45-64 Jahre
- **2x häufiger obere vs untere GI-Blutung**



Nordamerikanische Fresenius Dialyse-Datenbank (N=405.530)

- **19.663 GI-Blutung Krankenhaus-Aufenthalte**
- **26% KH-Wiederaufnahme aus jeglichem Grund innerh. 30 Tage** (Median 16 Tage nach Index-Blutung)
- **Mehrheitlich (n=4,365) einzelne KH-Aufnahme**



Efficacy and safety of warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and CKD G3–G5D

Observational data comparing warfarin with no treatment for patients with atrial fibrillation and severely reduced GFR or dialysis are conflicting and randomized controlled trials are lacking.

Methods



Swedish national register study, 2009–2018

Population



Atrial fibrillation + CKD G3–G5D



Warfarin vs. no treatment

Outcomes



Major bleeding
 ischaemic stroke

Analysis



Cox regression analysis



12 106 adults



31.6%



Mean age 77 years
 Mean time in therapeutic range (TTR) 70%

Results

Warfarin vs. no treatment
 HR (95%CI)

	Ischaemic stroke	Major bleeding
CKD G3 (n = 2588)*	0.37 (0.18–0.76)	1.28 (0.92–1.77)
CKD G4 (n = 6090)*	0.53 (0.38–0.74)	1.22 (1.02–1.46)
CKD G5 (n = 2605)*	0.80 (0.41–1.55)	1.52 (1.15–2.01)
CKD G5D (n = 4179)*	0.49 (0.30–0.79)	1.23 (1.00–1.51)

* A patient can progress from CKD G3 to G4 to G5 to G5D, therefore a unique patient can be present in one to all four GFR categories

Conclusion: Warfarin treatment is associated with lower risk of ischaemic stroke for patients with AF and G3, G4 and G5D at the cost of higher risk of major bleeding for G4–G5D. Awaiting RCTs it seems reasonable to treat selected patients on dialysis and non-valvular AF with warfarin.

Welander, F. et al.
 Clinical Kidney Journal (2022)
 frida.welander@umu.se
 @CKJsocial

Efficacy and safety of warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and CKD G3–G5D

	Vit K Antagonist (N=2235)	Keine Therapie (N=8096)
Ischämische Apoplexe	83 3,7%	424 5,2%
Hämorrhag. Apoplexe	35 21,8%	70 13,5%
Major Bleeding	452	1020
Davon: Hirnblutung	63 2,8%	132 1,6%

on and
 king.

no treatment
 5%CI)

 Major
 bleeding

1.28
 (0.92–1.77)

1.22
 (1.02–1.46)

1.52
 (1.15–2.01)

1.23
 (1.00–1.51)

o G5D, therefore
 R categories



Population



Outcomes



Analysis

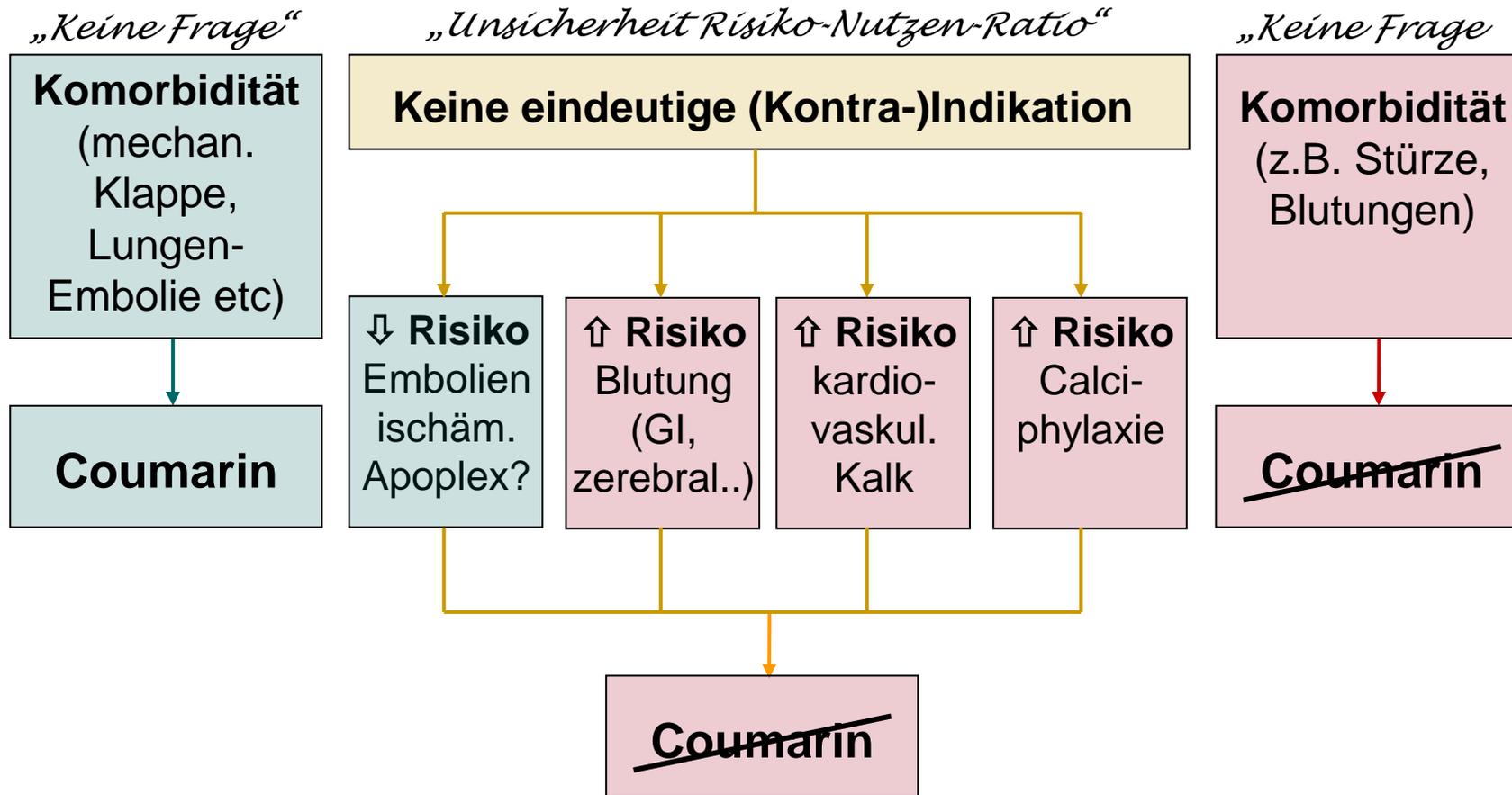


Conclusion: Warfarin treatment is associated with lower risk of ischaemic stroke for patients with AF and G3, G4 and G5D at the cost of higher risk of major bleeding for G4–G5D. Awaiting RCTs it seems reasonable to treat selected patients on dialysis and non-valvular AF with warfarin.

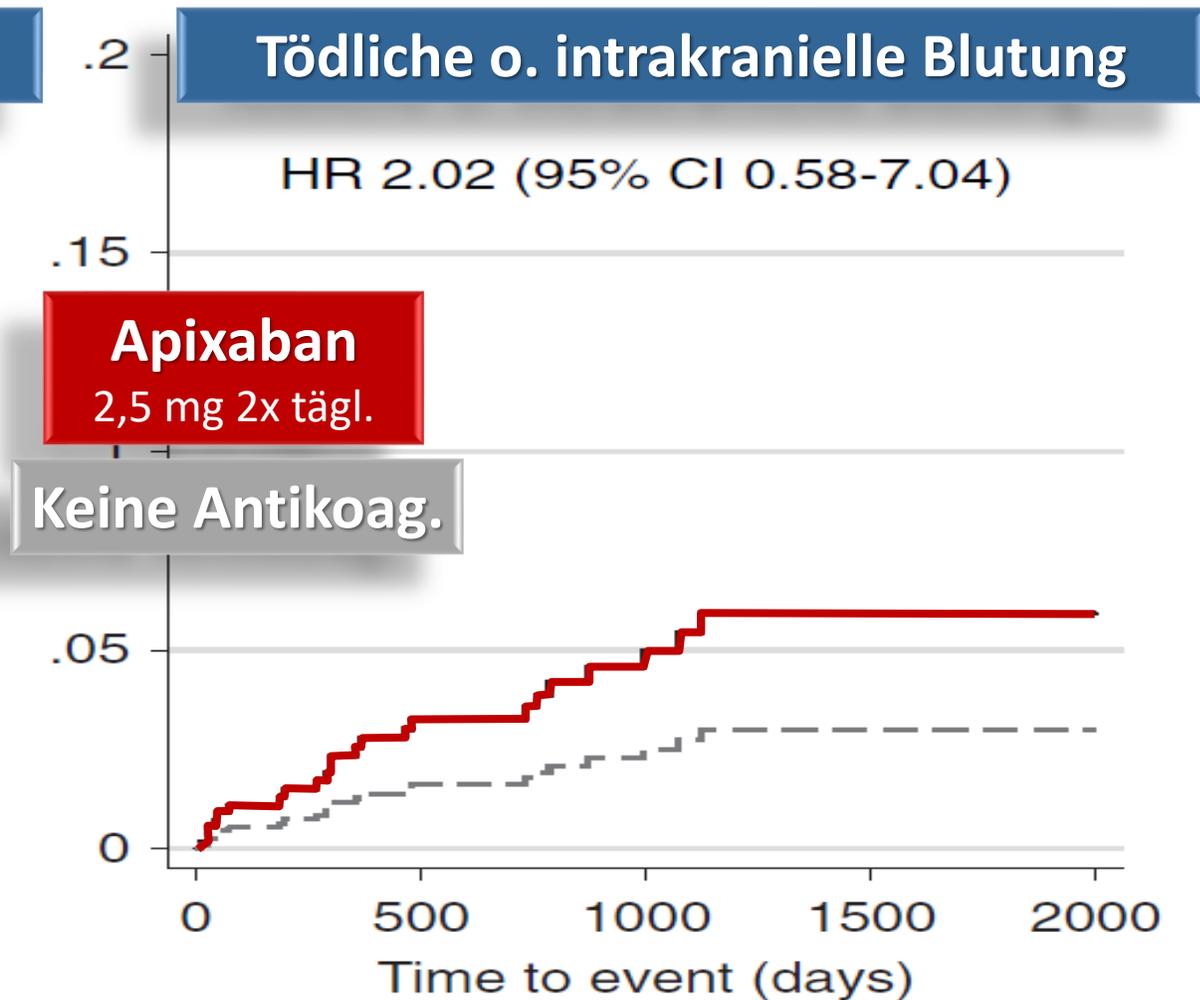
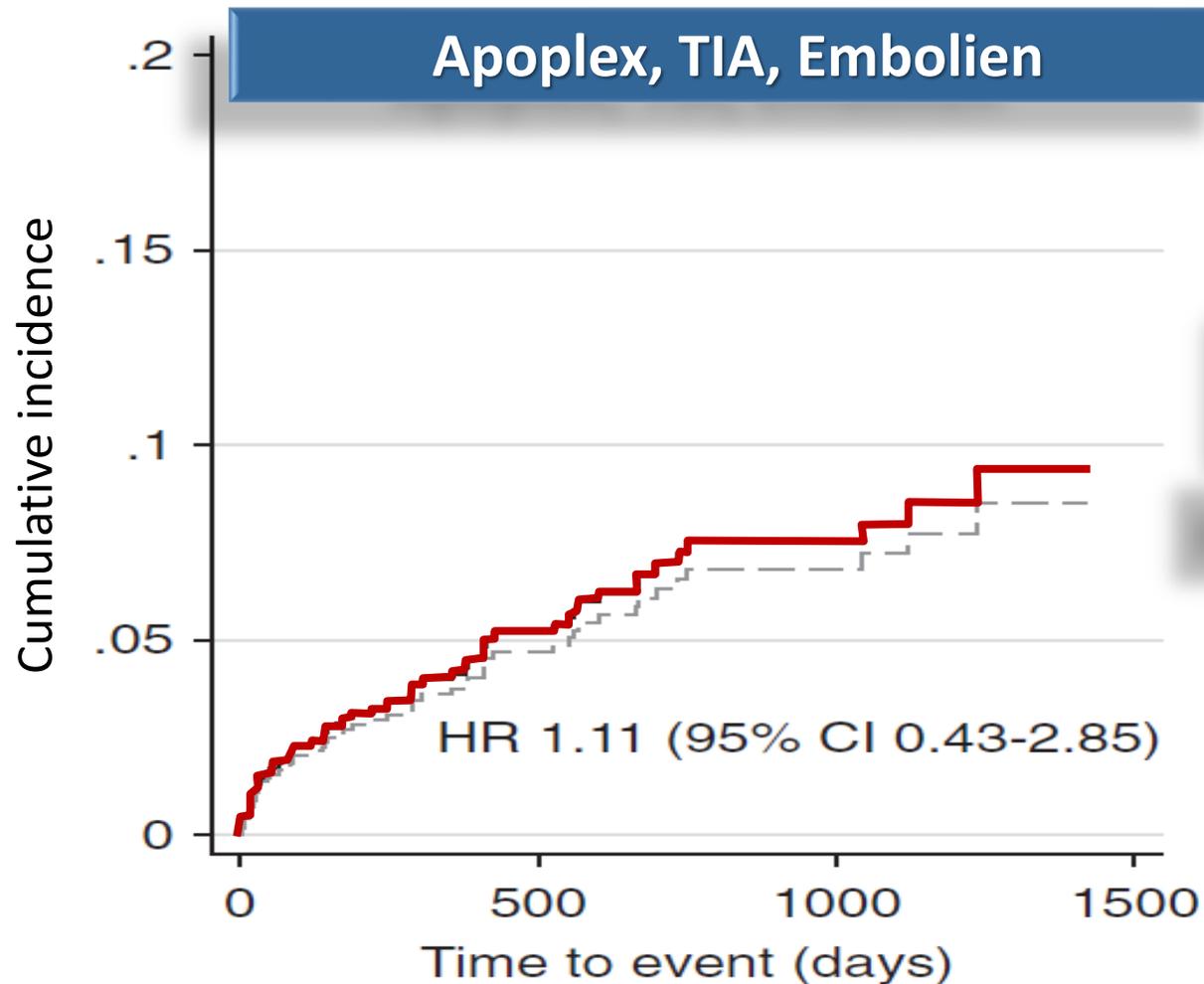
Welander, F. et al.
 Clinical Kidney Journal (2022)
 frida.welander@umu.se
 @CKJsocial

Therapeutische Konsequenzen

Wenn Sie heute mein Dialysepatient mit Vorhofflimmern wären: Coumarin ja oder nein?



Retrospektive Fall-Kontrol Studie in HD Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern



Direkte orale Antikoagulantien oder Vitamin-K Antagonisten bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern?

	Valkyrie <i>Rivaroxaban vs. VKA</i>	RENAL-AF <i>Apixaban vs. VKA</i>	AXADIA <i>Apixaban vs. VKA</i>
Primärer Endpunkt	Tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse	Major oder klin. relevante non-major Blutung	Ischämische Schlaganfälle, systemische Embolie
Sicherheits-Endpunkt	Major oder klin. relevante non-major Blutung	Siehe oben	Major oder klin. relevante non-major Blutung, Tod
	Pro Rivaroxaban	Kein Unterschied	Kein Unterschied

**Patienten älter (80 vs. 70-75)
Studie fast 2 Jahre vs. ca. 1 Jahr**

**Beide underpowered,
10x höheres Blutungs-Risiko im Vgl. zu Apoplex**

De Vriese AS et al, JASN 2021

Pokorney SD et al, Circulation 2022

Reinecke H et al, Circulation 2022

ESC Leitlinie Vorhofflimmern 2020

Supplementary Table 9 Clinical pharmacology of NOACs.

		Dabigatran ^{163,167,168}	Rivaroxaban ^{164,169-171}	Apixaban ¹⁶⁹	Edoxaban ^{166,169,172-174}
eGFR category	>95 mL/min	2x 150 mg	20 mg	2 x 5 mg/2 x 2.5 mg (see dose reduction below)	60 ^a mg
	50-94 mL/min				60 mg (see dose reduction below)
	30-49 mL/min	2 x 150 mg/2 x 110 mg (high bleeding risk)	15 mg		30 mg (see dose reduction below)
	15-29 mL/min	Do not use	15 mg (use with caution)	2 x 2.5 mg (use with caution)	30 mg (use with caution)
	Dialysis	Do not use	Do not use	Do not use	Do not use

Vorhersage....?

Development and Validation of a Predictive Risk Algorithm for Bleeding in Individuals on Long-term Hemodialysis: An International Prospective Cohort Study (BLEED-HD)

Mohit Madken¹ , Ranjeeta Mallick², Emily Rhodes³, Roshanak Mahdavi⁴, Anan Bader Eddeen⁴, Gregory L. Hundemer^{1,3} , Dearbhla M. Kelly^{5,6}, Angelo Karaboyas⁷, Bruce Robinson⁸, Brian Bieber⁷, Amber O. Molnar^{4,9} , Sunil V. Badve^{10,11,12}, Peter Tanuseputro⁴, Gregory Knoll^{1,3,4}, and Manish M. Sood^{1,3,4} 

Canadian Journal of Kidney Health and Disease
Volume 10: 1–12
© The Author(s) 2023
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/20543581231169610
journals.sagepub.com/home/cjk



Beobachtete Blutungswahrscheinlichkeit in 3 Jahren: 2,2 – 10,8%

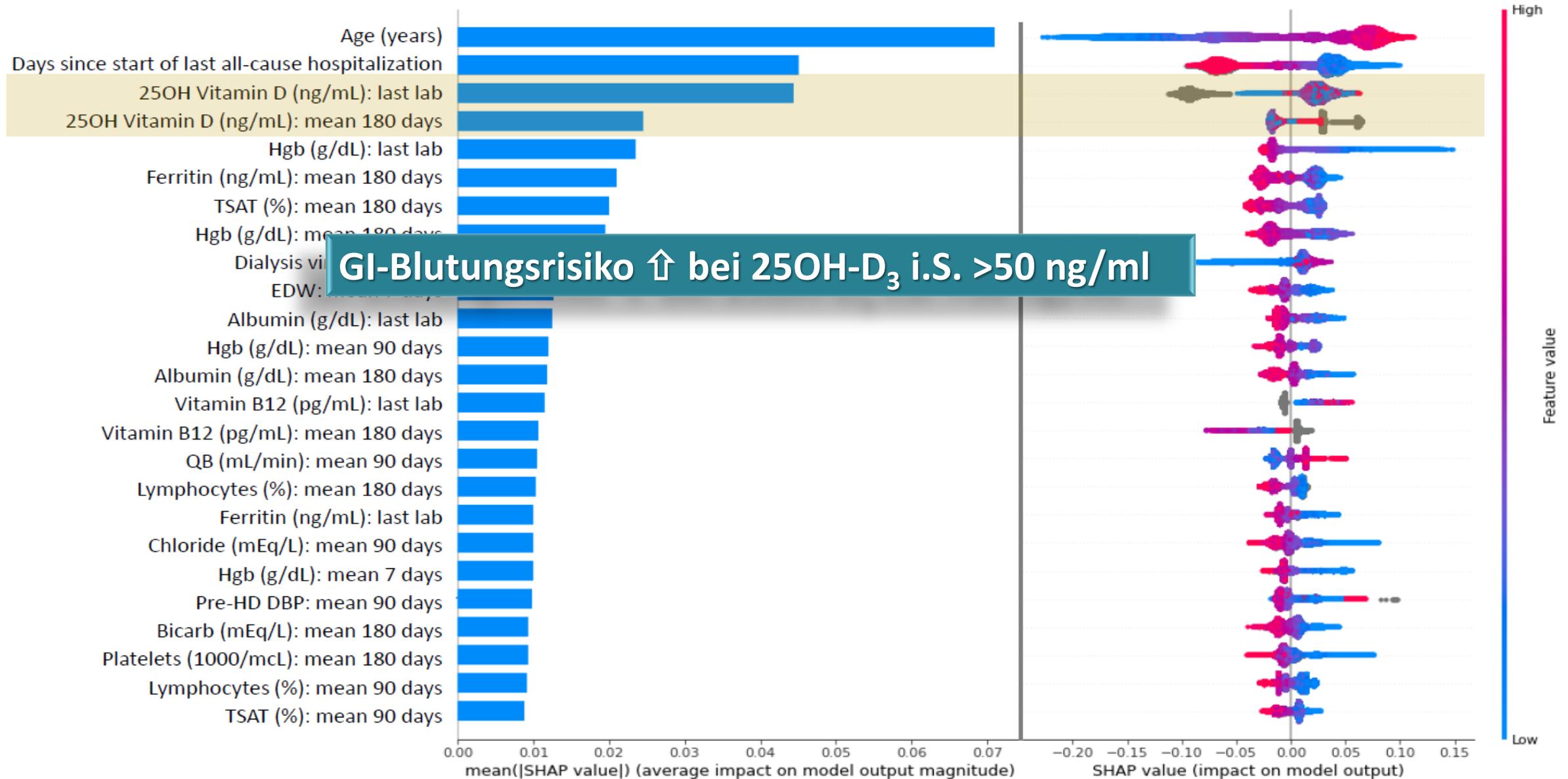
C-Statistik

HEMORRHAGE	0,59
HAS-BLED	0,59
ATRIA	0,57
BLEED-HD	0,65

DOPPS Kohorte, Blutungsereignisse in 2773 Patienten (5,2% ⇒ 32 pro 1000 Patientenjahre)

BLEED-HD Variablen: Alter, Geschlecht, Land, frühere GI-Blutung, Klappenersatz, Coumarin

25-OH Vitamin D3 Spiegel und GI-Blutungen in Dialysepatienten



Vitamin D & Antikoagulation: eine kleine Auswahl

- vermehrt **thrombotische Ereignisse bei Vitamin-D Mangel**

👉 **Vitamin D Gabe normalisiert prothrombotischen Phänotyp**

Blondon M et al., Endocr Connect. 2019 Nov; 8(11): 1447–1454.

- **Calcitriol antikoagulatorische Effekte in Monozyten** (Tissue Faktor Expression sinkt, Thrombomodulin steigt) **und Leukämie-Zellen**

Ohsawa M et al., Circulation. 2000;102(23):2867–2872; Koyama T et al, Blood 1998;92(1):160–167

👉 **Hoch-dosiertes Calcitriol reduziert Thrombosen in Tumor-Patienten**

Beer TM et al. Br J Haematol. 2006;135(3):392–394

- **Reduktion der P-Selectin Spiegel i.S. durch 50.000 oder 300.000 IE Vit D** bei Patienten mit venösen Thrombosen

Gholami K et al, Clin Appl Thromb Hemost. 2016;22(5):483–489; Hejazi ME et al. J Clin Pharmacol. 2017;57(1):40–47.

- **Vitamin D Gabe erhöht antikoagulatorische Wirkung von Coumarinen**

Hejazi ME et al. J Clin Pharmacol. 2017;57(1):40–47; Khansari N et al, Cardiol Ther. 2022; 11(3): 421-432

Vitamin-D-Substitution im Sport – wann sie sinnvoll ist



Tab. 1: Serumkonzentrationen von 25(OH)D und ihre Bedeutung (4)*.

25(OH)D – ng/ml	25(OH)D – nmol/l	Bewertung
<20 ng/ml	<50 nmol/l	Mangel
21–29 ng/ml	51–74 nmol/l	Insuffizienz
≥30 ng/ml	>75 nmol/l	Suffizienz
40–60 ng/ml	100–150 nmol/l	Optimum
>60 <100 ng/ml	>150 <250 nmol/l	Noch sicher
>150 ng/ml	>375 nmol/l	Gefahr der Toxizität

100-150....?

* Vorsicht ist geboten bei der gemessenen Einheit. Sowohl ng/ml als auch nmol/l (nM) sind üblich und können leicht verwechselt werden!

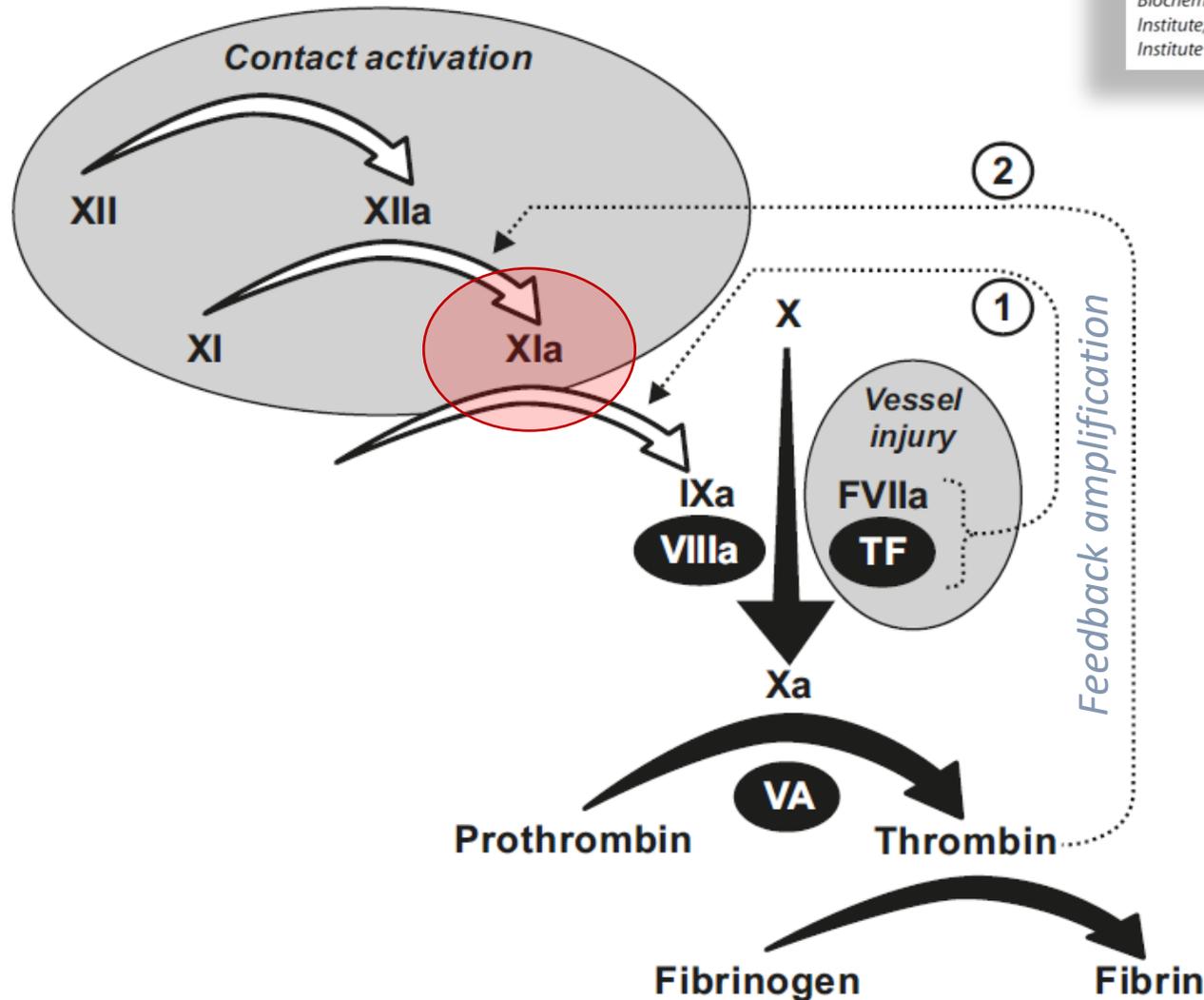
Und die Zukunft....

Anticoagulation in patients with kidney failure on dialysis: factor XI as a therapeutic target

John Eikelboom¹, Jürgen Floege², Ravi Thadhani³, Jeffrey I. Weitz^{4,5} and Wolfgang C. Winkelmayr⁶

OPEN

¹Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ²Department of Nephrology, RWTH University of Aachen, Aachen, Germany; ³Division of Nephrology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA; ⁴Departments of Medicine and Biochemistry and Biomedical Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁵Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada; and ⁶Department of Medicine, Section of Nephrology and Selzman Institute for Kidney Health, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA



Hämophilie C

(Rosenthal Syndrom)

- FXI Mangel
- Sehr selten (1:100,000), meist Ashkenazi Juden
- Milde Blutungsneigung
- Reduziertes Risiko thrombembolische Ereignisse

Gastrointestinale Blutungen bei HD-Patienten: wie vorhersagen, wie verhindern?

- **GI-Blutungen bei Dialysepatienten häufig (8%), hohe Mortalität (>40%), oft rasche KH-Wiederaufnahme (26%)**
- **CKD3-5D + Vorhofflimmern: ca. 2,5-5x mehr Blutungen als ischämische Apoplexe**
- **Antikoagulation (Coumarine, DOAK) bei Dialyse + VHF bleibt kontrovers**
- **Konventionelle Blutungs-Risikoscores etwas besser als Würfel.....**
- **Bessere Vorhersage (und unerwartete Risikofaktoren) mit AI-Ansatz?**
- **Antikoagulatorische Wirkung von Vitamin D(?)**
- **Zukünftig FXIa Hemmung als sicherere Antikoagulation?**