Vorhofflimmern bei Dialysepatienten:
Antikoagulation

Jürgen Floege

UNIKLINIK RWTH AACHEN

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten

juergen.floege@rwth-aachen.de

Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Berliner DialyseSeminar

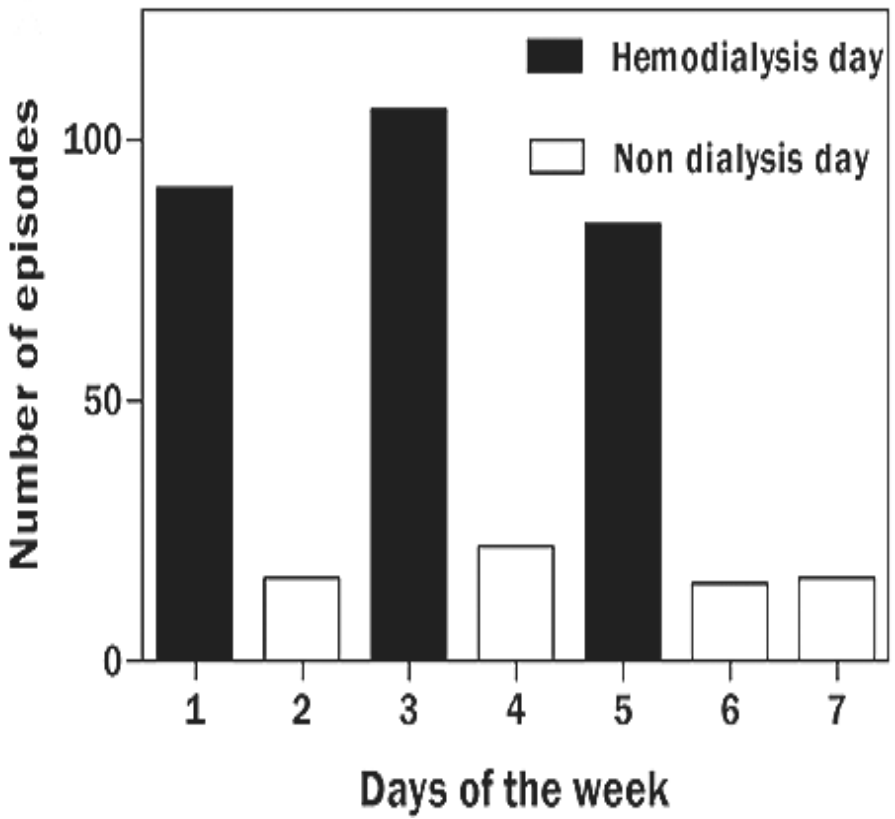
Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

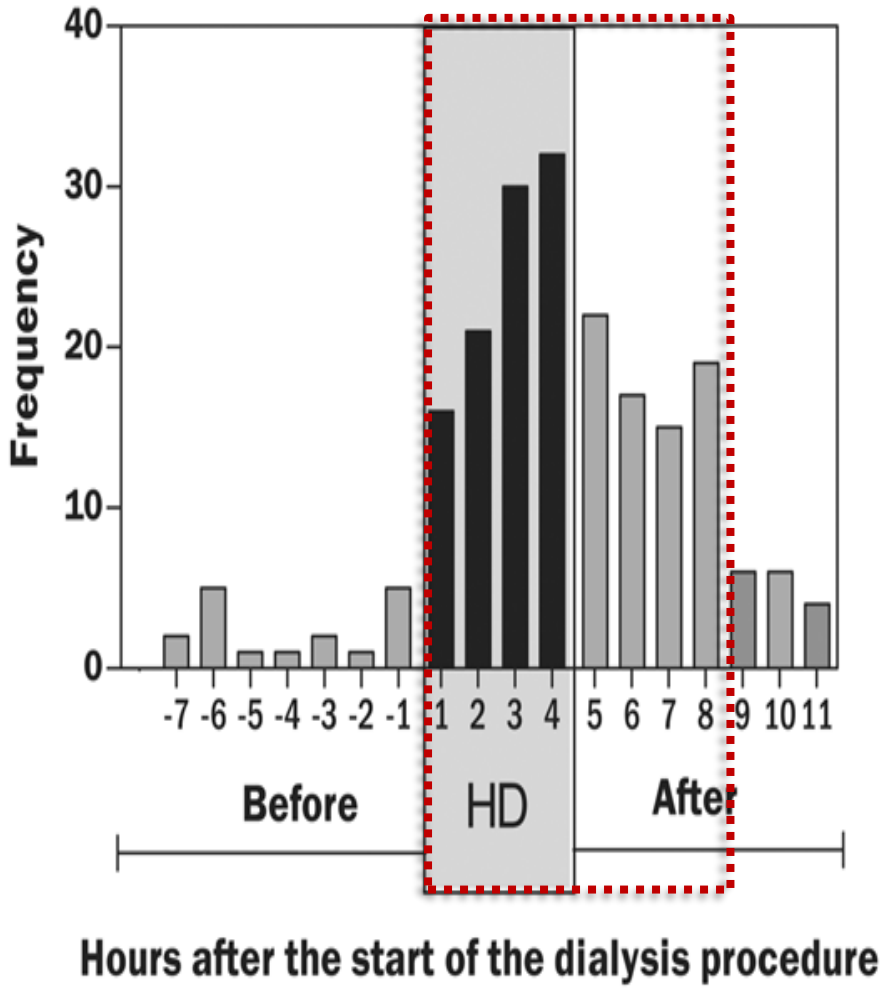
Als Referent versichere ich, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags **keine Interessenskonflikte** bestehen, die sich aus einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit oder Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten ergeben.

Buiten MS et al, Heart 2014; 100: 685-90

Vorhofflimmern bei HD Patienten:
1) Häufig 2) meist an HD Tagen 3) meist an/früh nach HD

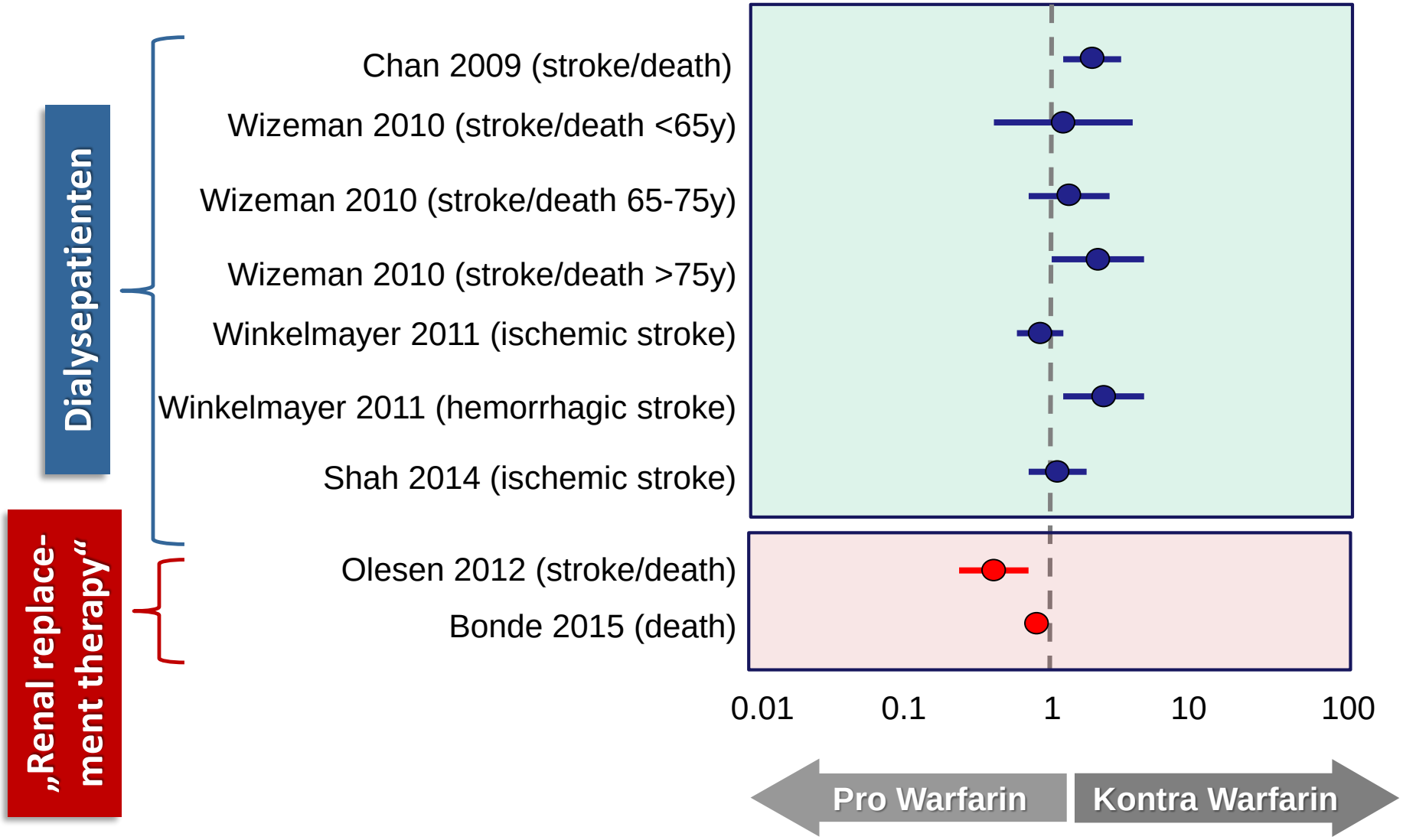
14/40 ICD Patienten mit 1-213 VHF-Episoden





Modified after Shah M et al. Circulation 2014

Warfarin-Therapie vs. Risiko von Apoplex / Tod in Dialysepatienten mit Vorhofflimmern



Limdi NA et al, J Am Soc Nephrol. 2009;20:912-21

Vitamin K Antagonisten:

„*time-in-therapeutic range*“ sinkt mit sinkender GFR

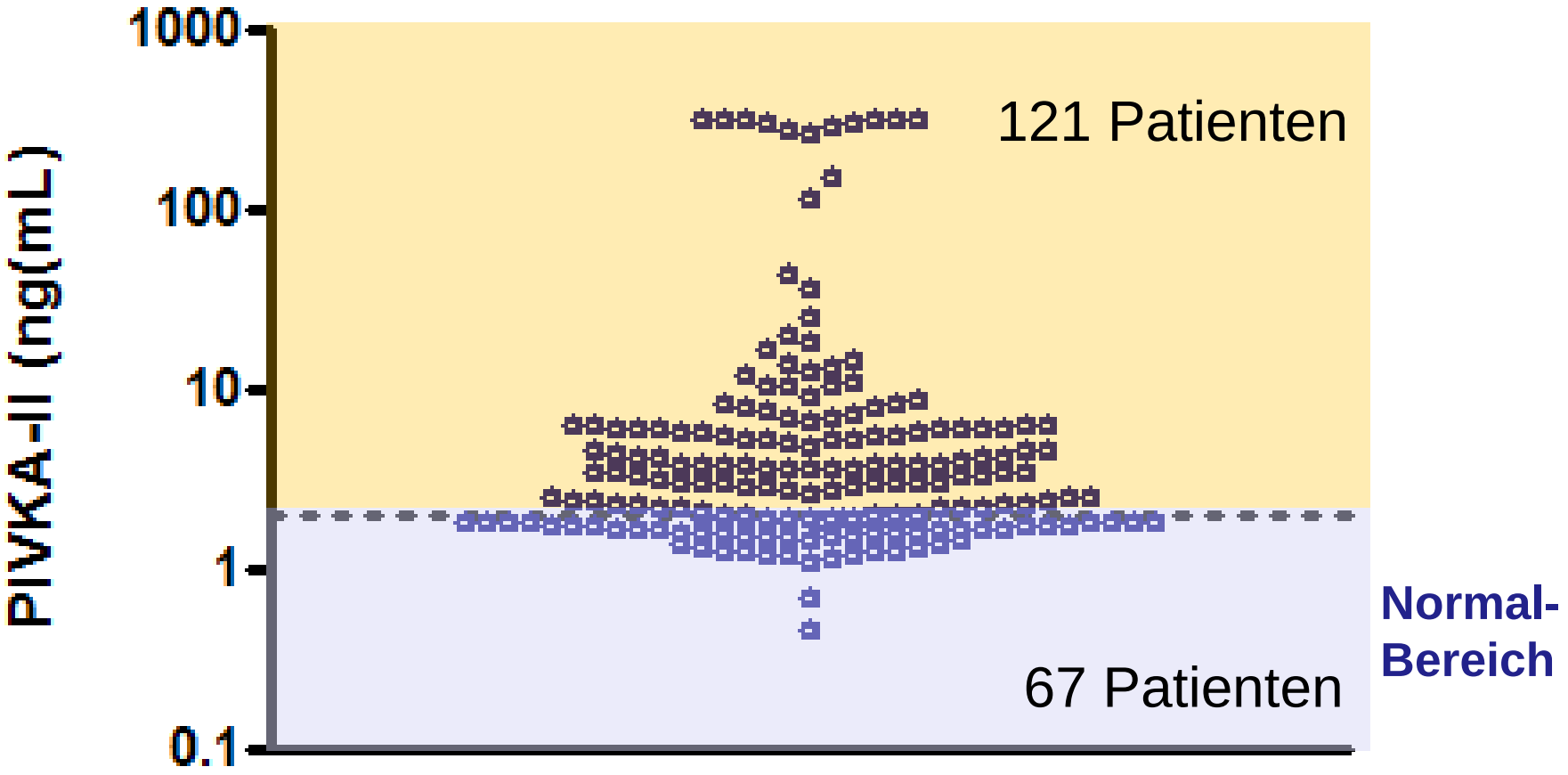
	GFR (ml/min per 1.73 m^2)		
	≥60 (n = 336)	**30 to 59** (*n* = 176)	**<30** (*n* = 53)
Patienten-Jahre	468	241	49
INR >4 Ereignisse:	392	251	93
INR >4 Inzidenz Rate	**84** (76 - 93)	**104** (92 - 118)	**189** (153 - 232)
Große Hämorrhagie Inzidenz Rate	6 (4,1 - 8,9)	8 (5,1 [illegible]	31 [illegible]

„*Time-in-therapeutic range*“ für NOAKs bei fortgeschrittener CKD weitgehend unbekannt

Schlieper G et al, J Am Soc Nephrol. 2011 ;22:387

Dialyse Patienten sind oft Vitamin-K depletiert

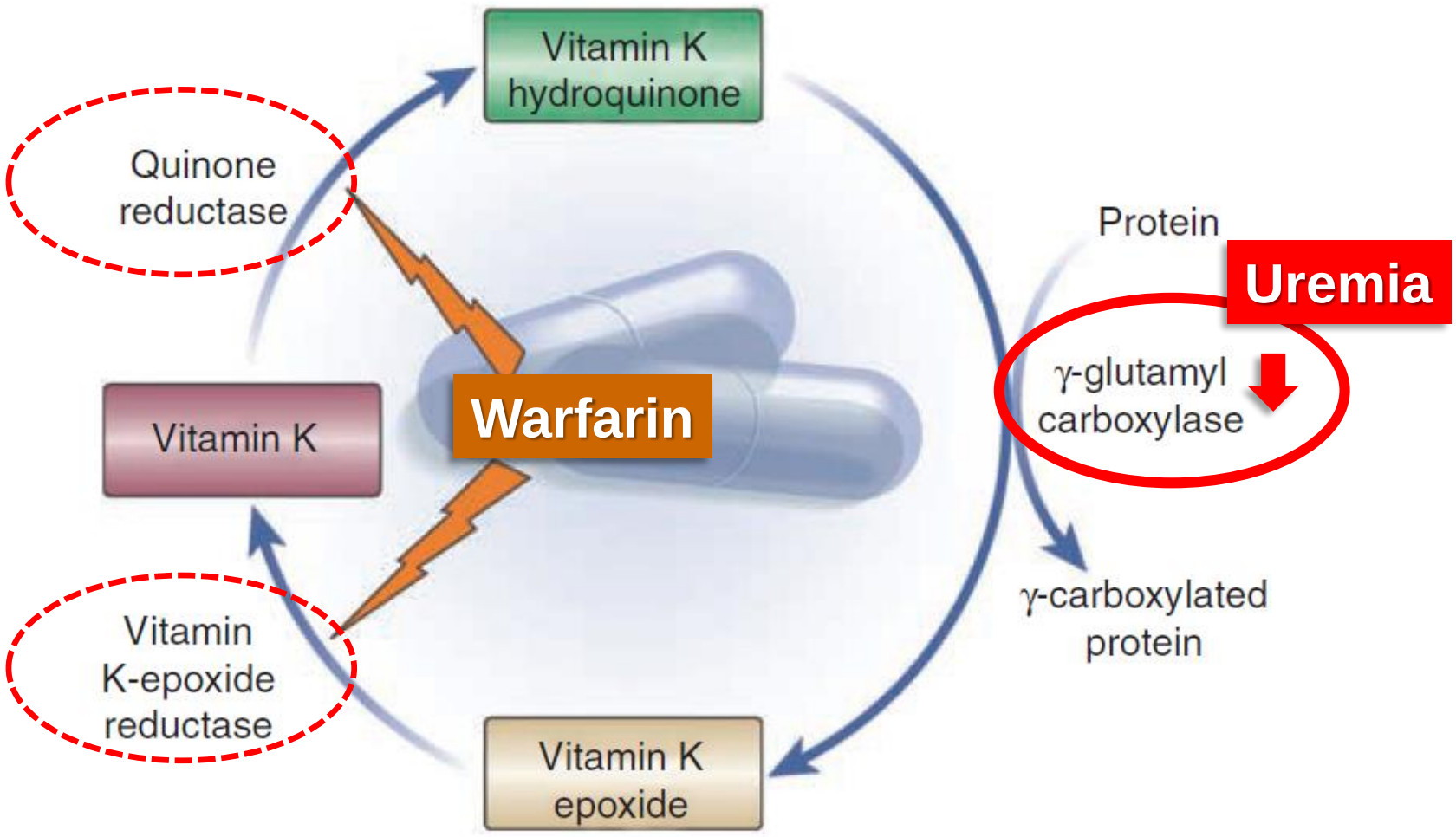
188 HD Patienten



PIVKA = unterkarboxyliertes Prothrombin

Kaesler N et al, Kidney Int. 2014 Jan 15

Determination of Vitamin K Cycle Activity in Uremia



EUROPEAN RENAL ASSOCIATION
EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATION
Registered Charity n° 1060134

VitaVasK-Study
- Design -

Population

- HD-patients
- Not on coumarin
- CAC score >30

randomised (1:1)

Standard therapy

follow-up = 1.5 years

Vitamin K1 + standard-therapy

Week 0

Week 40

Week 78

- <u>End points</u>: primary = progress of coronary calcification
  secondary = progress of aortic(-valve) calcification

Krüger T, Brandenburg V, Schlieper G, Marx N, Floege J. NDT 2013; 28:534-41

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

„Keine Frage“

Komorbidität (mechan. Klappe, Lungen-Embolie etc)

Coumarin

„Unsicherheit Risiko-Nutzen-Ratio“

Keine eindeutige (Kontra-)Indikation

⇩ **Risiko** Embolien ischäm. Apoplex?

⇧ **Risiko** Blutung (GI, zerebral..)

⇧ **Risiko** kardio-vaskul. Kalk

⇧ **Risiko** Calci-phylaxie

~~**Coumarin**~~

„Keine Frage

Komorbidität (z.B. Stürze, Blutungen)

~~**Coumarin**~~

Stamellou E & Floege J, NDT 2018

NOAC (DOAC) Therapie in CKD Patienten

GFR (mL/min)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
>90	✓	✓	✓	✓
90-60	✓	✓	✓	✓
59-30	✓ ESC: GFR 30-49 mL/min ⇨ reduz. Dosis	✓ ESC: GFR 30-49 mL/min ⇨ reduz. Dosis	✓	✓ ESC: GFR 30-49 mL/min ⇨ reduz. Dosis
29-15	**FDA: Reduz. Dosis** **EMA: Kontra-indiziert**	✓ **Reduz. Dosis**	✓ **Volle o. reduz.* Dosis**	✓ **Reduz. Dosis**
<15 Dialyse	**Kontraindiziert**	**Kontraindiziert**	**FDA: Volle o. reduz.* Dosis** **EMA: Kontraindiziert**	**Kontraindiziert**

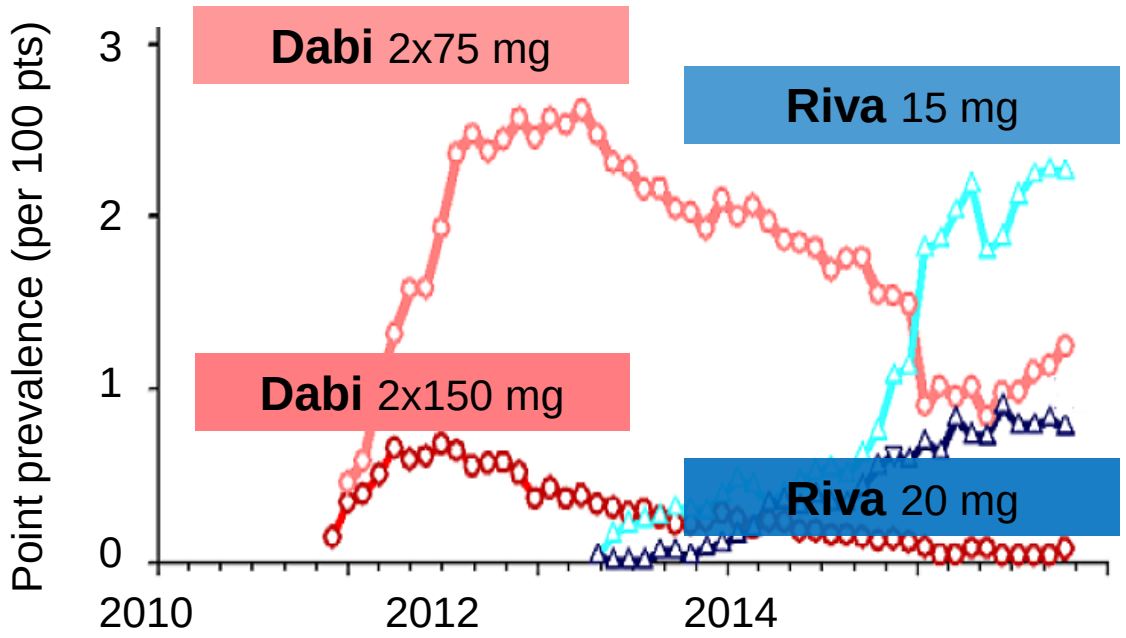
* Wenn 2 der folgenden vorhanden: S-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl, Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60kg

Chan KE et al, Circulation 2015; 131: 972-79

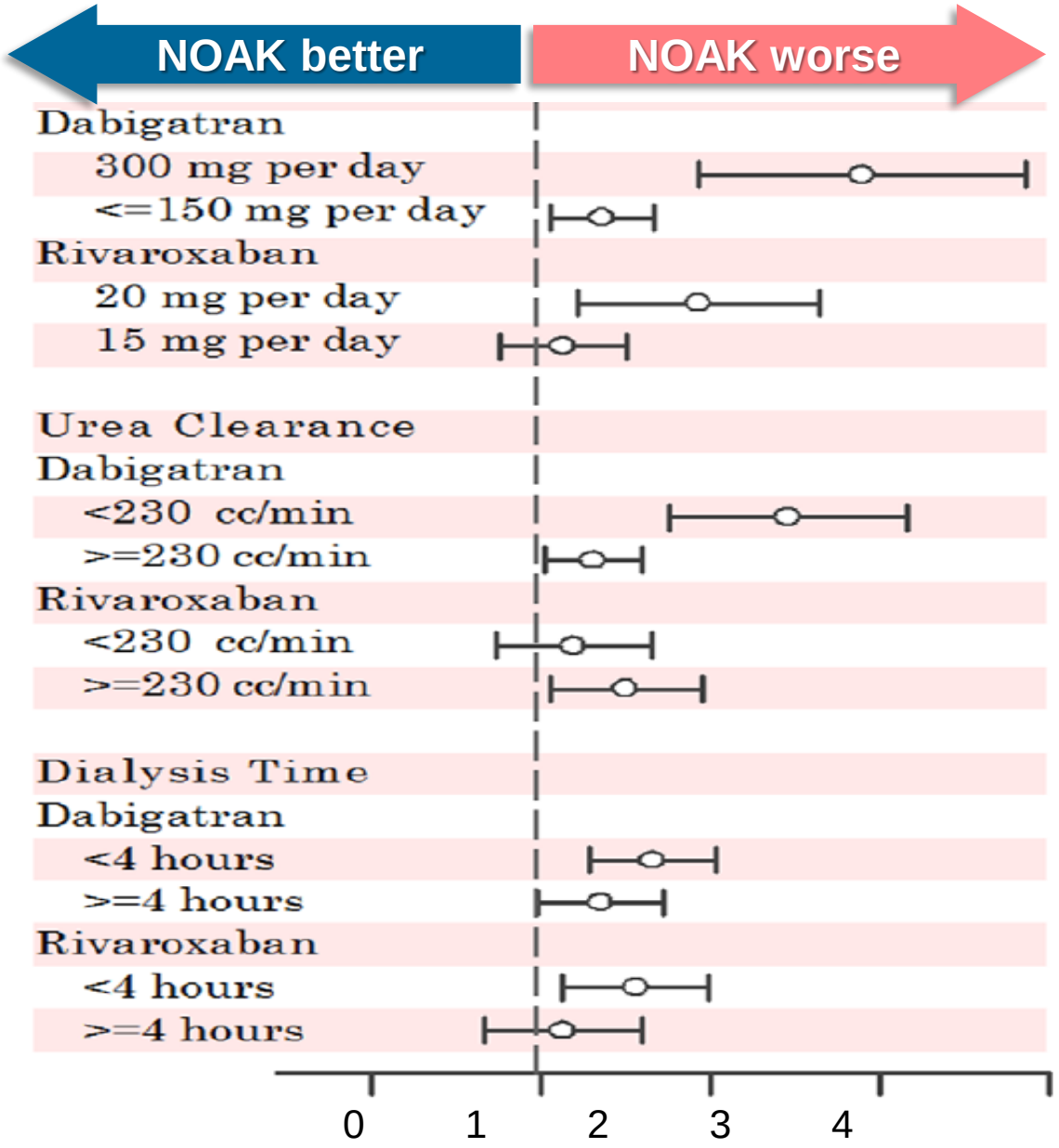
NOAKs bei Dialysepatienten:

Die Realität…..

(29977 HD Patienten mit VHF)



Schwere Blutungen unter Dabigatran oder Rivaroxaban versus Warfarin



CLINICAL RESEARCH www.jasn.org J Am Soc Nephrol 28: ●●●–●●●, 2017.

Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients

Thomas A. Mavrakanas,*† Caroline F. Samer,‡ Sharon J. Nessim,* Gershon Frisch,* and Mark L. Lipman*

*Division of Nephrology, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; and †Division of General Internal Medicine and ‡Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

ABSTRACT

It is unclear whether warfarin is protective or harmful in patients with ESRD and atrial fibrillation. This state of equipoise raises the question of whether alternative anticoagulants may have a therapeutic role. We aimed to determine apixaban pharmacokinetics at steady state in patients on hemodialysis. Seven patients received apixaban 2.5 mg twice daily for 8 days. Blood samples were collected before and after apixaban administration on days 1 and 8 (nondialysis days). Significant accumulation of the drug was observed between days 1 and 8 with the 2.5-mg dose. The area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours increased from 628 to 2054 ng h/ml ($P<0.001$). Trough levels increased from 45 to 132 ng/ml ($P<0.001$). On day 9, after a 2.5-mg dose, apixaban levels were monitored hourly during dialysis. Only 4% of the drug was removed. After a 5-day washout period, five patients received 5 mg apixaban twice daily for 8 days. The area under the concentration-time curve further increased to 6045 ng h/ml ($P=0.03$), and trough levels increased to 218 ng/ml ($P=0.03$), above the 90th percentile for the 5-mg dose in patients with preserved renal function. Apixaban 2.5 mg twice daily in patients on hemodialysis resulted in drug exposure comparable with that of the standard dose (5 mg twice daily) in patients with preserved renal function and might be a reasonable alternative to warfarin for stroke prevention in patients on dialysis. Apixaban 5 mg twice daily led to supratherapeutic levels in patients on hemodialysis and should be avoided.

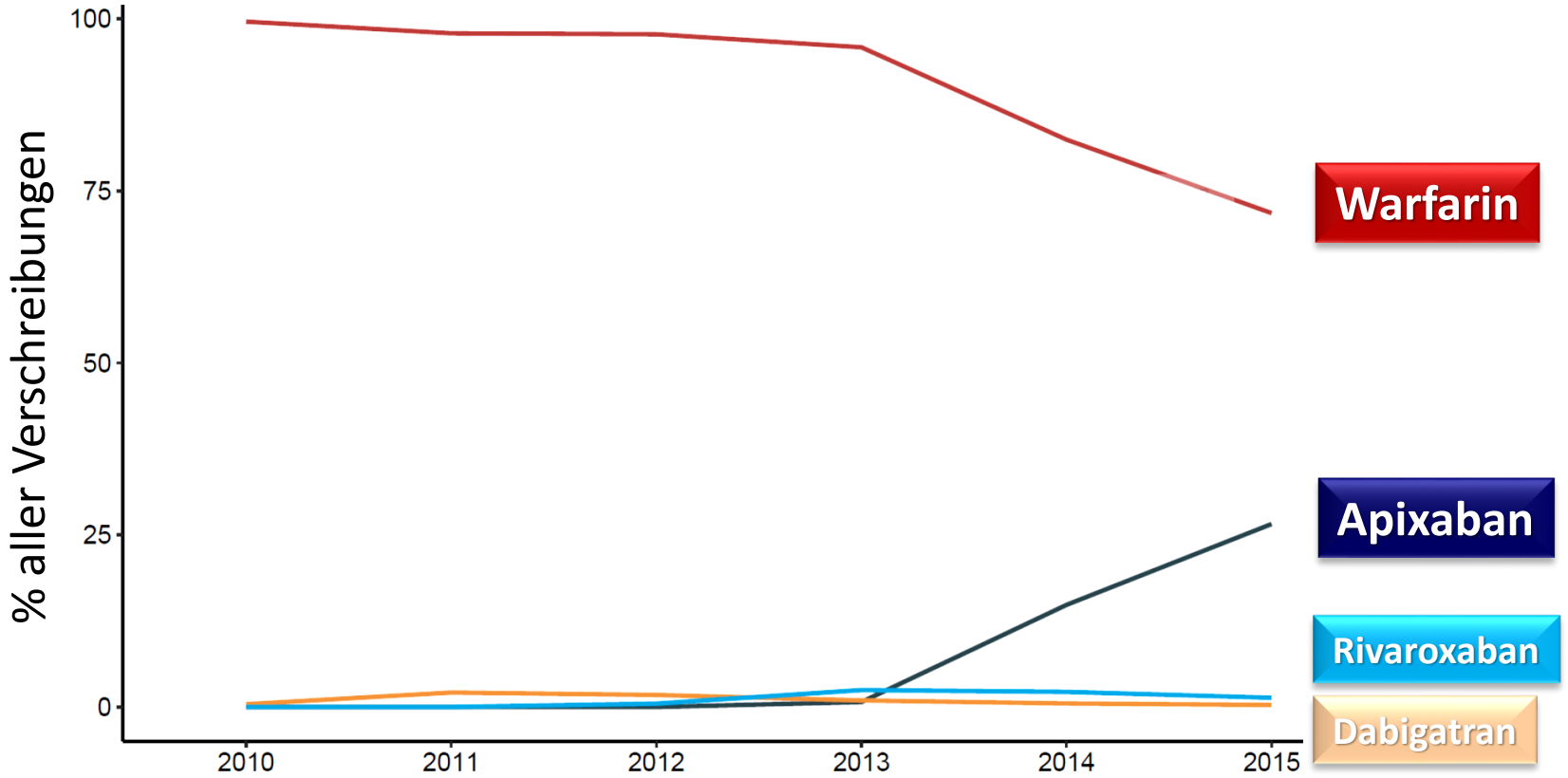
Konstantinos CS et al, Circulation 2018

Apixaban-Einsatz in Dialysepatienten

- USRDS 2012-2015 -

26.000 Dialysepatienten mit VHF + orale Antikoagulation

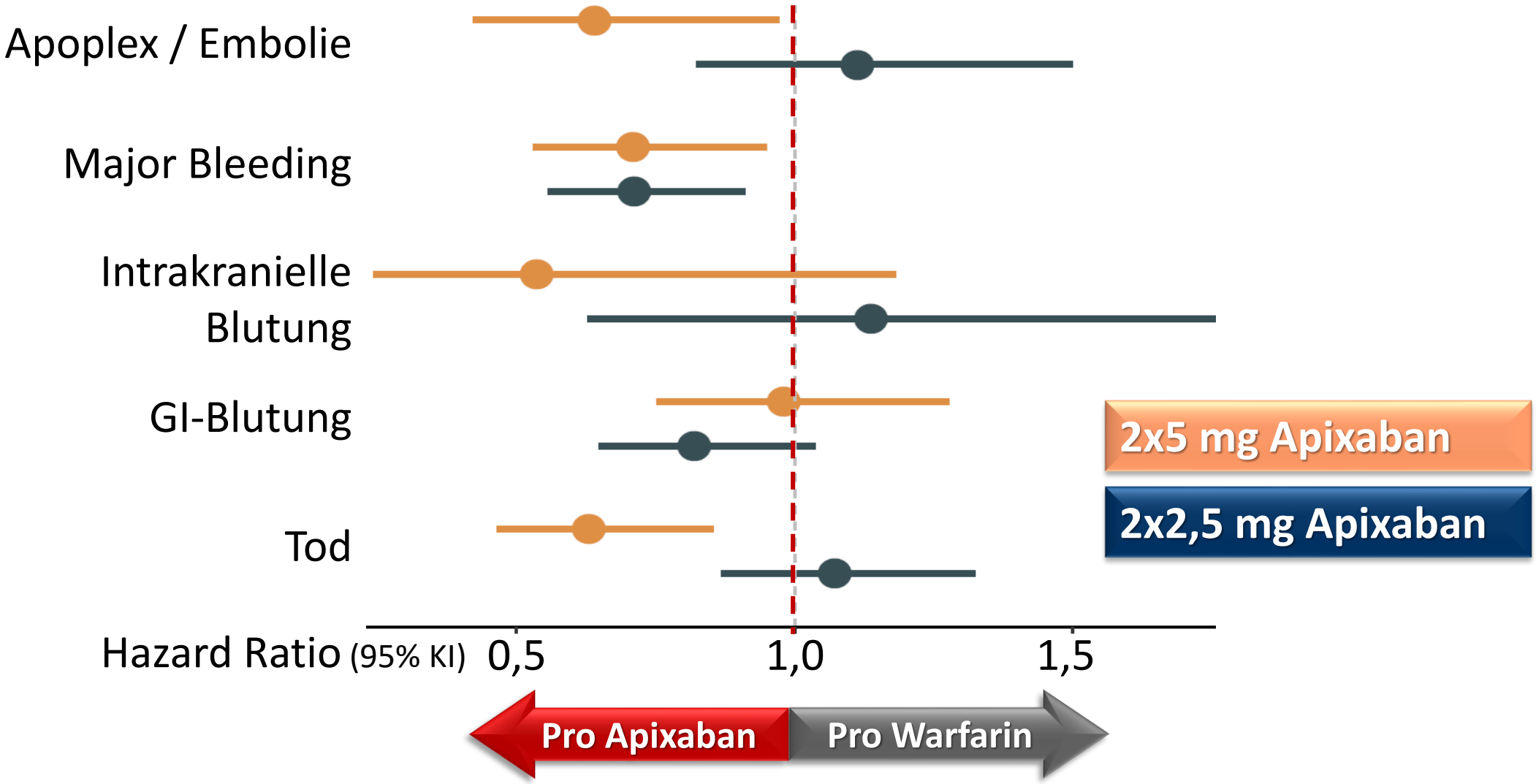
- ☞ **davon ca. 3.000 DOAK** (überwiegend Apixaban)
- ☞ **ca. 1000 Pat. 2x5 mg und 1300 Pat. 2x2,5 mg Apixaban**



Konstantinos CS et al, Circulation 2018

Apixaban-Einsatz in Dialysepatienten

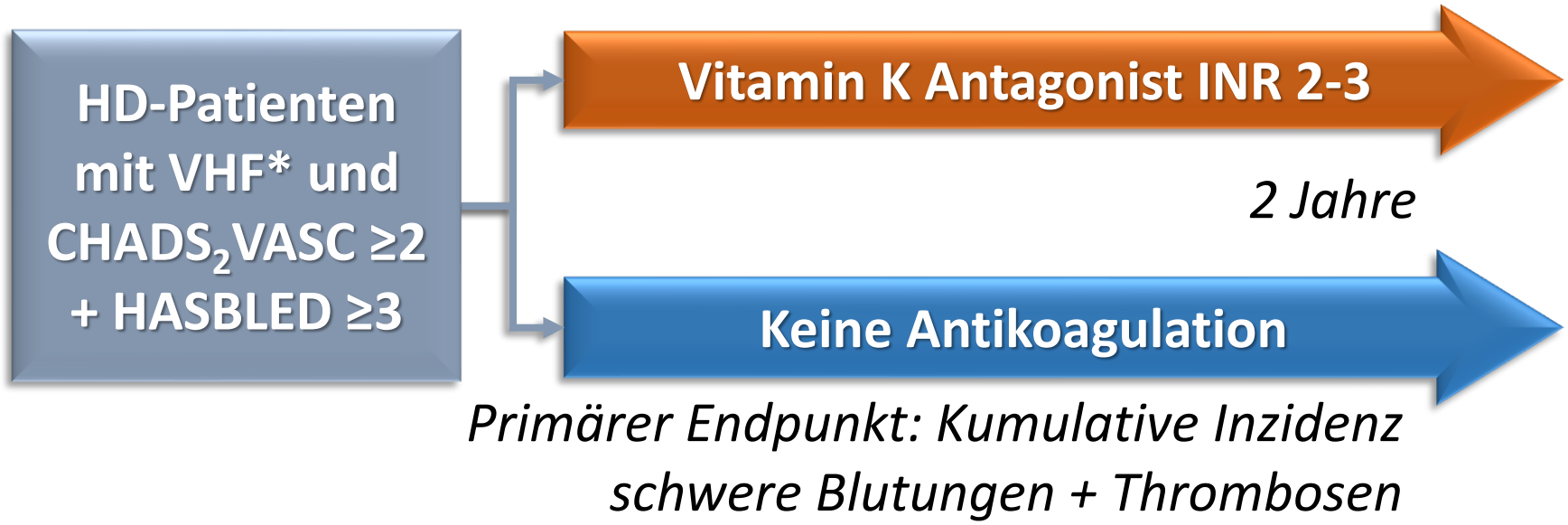
- USRDS 2012-2015 -



Vit. K Antagonisten vs. keine Therapie in HD-/VHF-Patienten
- Die französische AVKDIAL Studie -

Universität Straßburg, Frankreich
Start 2017, **geplantes Ende 2023**

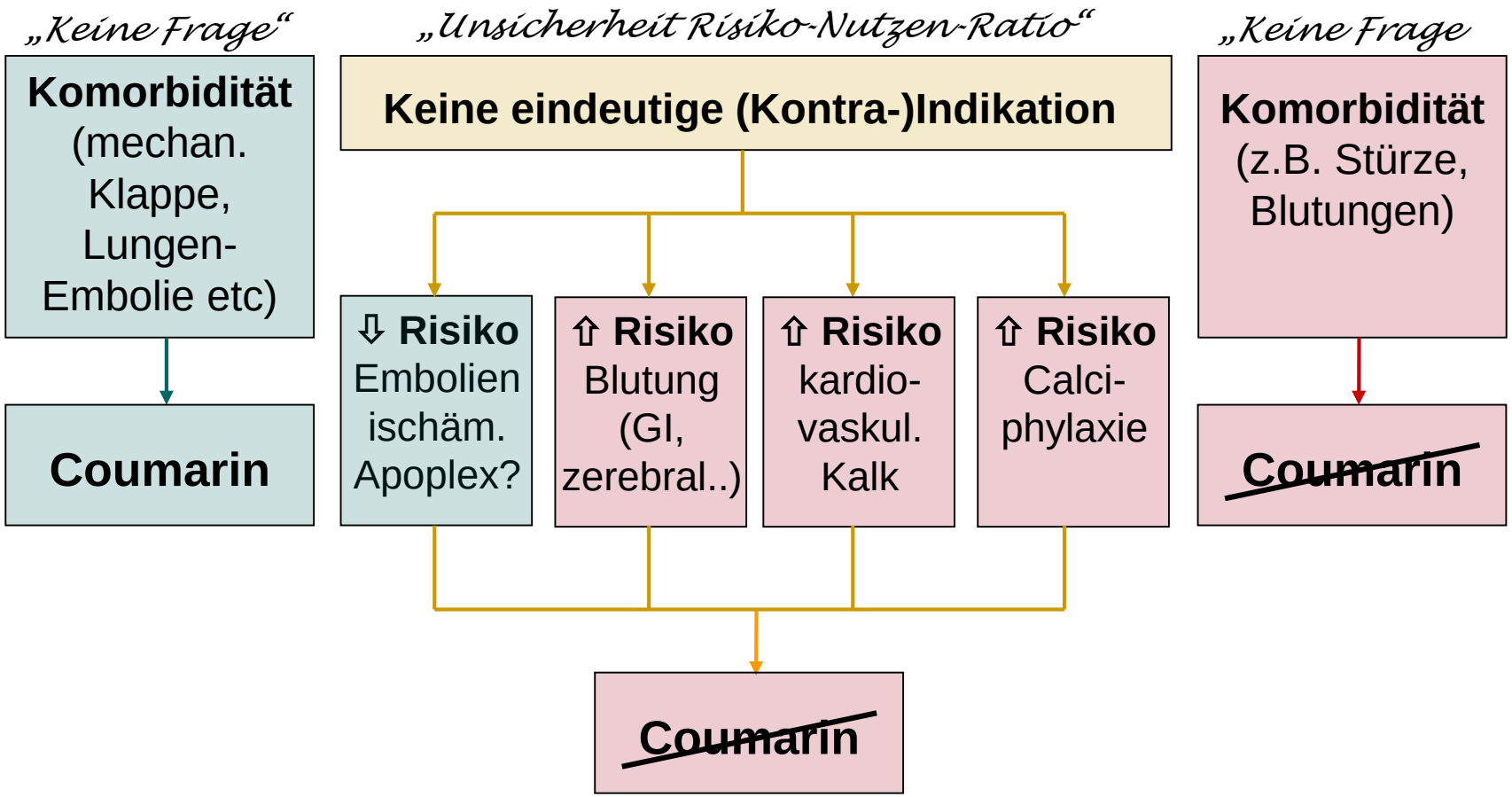
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02886962



- Inzident oder prävalent, chronisch oder paroxysmal
- Mit hohem Blutungsrisiko definiert als (1) HASBLED Score ≥3 ODER (2) HASBLED ≥ CHADS2VASC score, ODER (3) rezente schwere Blutung ODER (4) >2 Stürze

Krüger T, Brandenburg V, Schlieper G, Marx N, Floege J. NDT 2013; 28:534-41

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



Krüger T, Brandenburg V, Schlieper G, Marx N, Floege J. NDT 2013; 28:534-41

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

Keine Frage" *„Unsicherheit Risiko-Nutzen-Ratio"* *Keine Frage*

European Heart Journal (2016) **37**, 2893–2962
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

ESC GUIDELINES

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Komorbidität (z.B. Stürze, Blutungen)

Coumarin | Apoplex? | zerebral..) | Kalk | **~~Coumarin~~**

„….controlled studies of anticoagulants (both VKAs and NOACs) **in AF patients on dialysis are needed…"**

~~Coumarin~~