

## **Antikoagulation bei geriatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

HELMUT SCHINZEL, GERINNUNGSPRAXIS AM CARDIOCENTRUM, MAINZ

*Die Lebenserwartung der Menschen vor allem in den entwickelten Industrieländern steigt zunehmend an. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und hängen ganz wesentlich mit den Lebensumständen, der besseren Ernährung, dem steigenden Gesundheitsbewusstsein und nicht zuletzt der guten medizinischen Versorgung zusammen. Die demographische Entwicklung führt zu einem immer höheren Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung. Dies stellt sowohl für die Gesellschaft als auch für das Gesundheitssystem eine Herausforderung dar.*

*Die Inzidenz von Erkrankungen, insbesondere vaskulärer Erkrankungen, nimmt mit dem Alter zu. Damit verbunden ist in vielen Fällen die Notwendigkeit einer Antikoagulation z.B. zur Vermeidung von ischämischen Schlaganfällen bei Vorhofflimmern oder von Gefäßverschlüssen nach Bypass-Operation, nach Gefäßdilatation, vaskulärer Stentimplantation bei koronarer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Carotis-TEA und Herzklappenoperationen. Nicht zu unterschätzen sind die venösen Thromboembolien (VTE). Sie stellen nach den Herzinfarkten (KHK) und den ischämischen Schlaganfällen die dritthäufigste vaskuläre Erkrankung mit der Indikation zur Blutverdünnung dar.*

*Konträr mit dem Anstieg vaskulärer Ereignisse kommt es im Alter physiologisch zu einer Reduktion der Organfunktionen. Während die Leber davon nur in geringem Ausmaß betroffen ist, gilt das vor allem für die Niere. Die Nierenfunktion nimmt bereits beim Gesunden mit zunehmendem Alter ab. Primäre Nierenerkrankungen, aber noch häufiger Komorbiditäten wie z.B. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie wirken sich zusätzlich nachteilig auf die renale Funktion aus insbesondere dann, wenn diese Risikofaktoren nicht adäquat behandelt werden. Nicht zu unterschätzen sind auch medikamententoxische Effekte, die die Nierenfunktion*

*reduzieren können. Hierzu gehört u.a. die chronische Einnahme der zum Teil frei verkäuflichen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) insbesondere in höheren Dosen, aber auch andere nephrotoxische Pharmaka wie z.B. bestimmte Antibiotika. Eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt häufig auch das fehlende Durstgefühl bei älteren Patienten. Die unzureichende Flüssigkeitszufuhr trägt als prärenale Komponente zur Verschlechterung der Nierenfunktion bei. Als weitere Ursachen für die Niereninsuffizienz (NI) kommen primäre Nierenerkrankungen wie z.B. die Glomerulonephritis und nicht zuletzt auch postrenale Ursachen wie z.B. Harnstauungserkrankungen in Betracht.*

### **Prävalenz von chronisch niereninsuffizienten Patienten (CKD)**

Die weltweite Prävalenz chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen liegt bei ca. 10-15% (1,2). Man schätzt, dass ca. 25% der Patienten im Alter über 60 Jahre eine reduzierte Kreatinin-Clearance (CrCl) < 60 ml/min aufweisen (Centers for Disease Control 2014) (3). Zum Teil werden in der Literatur jedoch auch deutlich höhere (bis zu 70%), aber auch niedrigere Werte angegeben. Die uneinheitlichen Angaben basieren auf den unterschiedlichen Methoden bzw. Berechnungsformeln zur Ermittlung der CrCl bzw. glomerulären Filtrationsrate (GFR), zum Teil auch am Ausschluss oder Nichtausschluss von Hämodialysepatienten und ganz wesentlich auch auf die Unterschiede bei den Kollektiven vor allem bezüglich Alter und Komorbiditäten. Bei den VTEs wird der Anteil niereninsuffizienter Patienten mit einer CrCl < 60 ml/min mit 12,3% und der mit einer CrCl < 30 ml/min mit ca. 5-7% angegeben (4,5,6).

### **Bedeutung der Niereninsuffizienz**

Unabhängig von der Genese der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) stellt sie einen unabhängigen Risikofaktor für arterielle (z.B. Myokardinfarkt) und auch für venöse Thromboembolien (VTE) dar (7,8,9,10,11). Mit abnehmender glomerulärer Filtrationsrate (GFR) steigt die Hazard Ratio (HR) z.B. für VTE im Vergleich zu Nierengesunden (GFR 100 ml/min) an. So beträgt die HR bei einer GFR 75 ml/min 1,29, bei GFR 60 ml/min 1,31, bei GFR 45 ml/min 1,82 und bei GFR 30 ml/min 1,95 (12). Bei einer CrCl von 15-59 ml/min steigt das VTE-Risiko auf das ca. 1,6-Fache an (7). Auch das Rezidivrisiko ist bei diesen Patienten höher. Neben der vermehrten VTE-Inzidenz bei NI ist bei diesen Patienten auch das Blutungsrisiko erhöht, ferner die Mortalität (NI ist ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor) (5,13,14,15).

**Merke:** Die Niereninsuffizienz selbst stellt einen unabhängigen thromboembolischen Risikofaktor dar. Daneben steigt mit zu-

nehmender Niereninsuffizienz bereits ohne Antikoagulation das Blutungsrisiko.

### Bestimmung der Nierenfunktion und Einteilung der Niereninsuffizienz-Grade

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wird üblicherweise das Serumkreatinin herangezogen. Der bessere Parameter ist die Bestimmung des Cystatins (16), was sich bislang nicht zuletzt wegen der höheren Kosten nur ungenügend in der Praxis durchgesetzt hat. Um eine bessere Information über den Funktionszustand der Niere zu gewinnen, wurde eine Reihe von Algorithmen zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bzw. der Kreatinin-Clearance (CrCl) entwickelt. Die einfachste Formel ist die Cockcroft-Gault-Formel (17), die auch den meisten publizierten Studien zugrunde gelegt wurde. Im Alltag wird wegen ihrer einfachen Handhabung die vereinfachte MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease equation) angewandt (18,19). Mit ihr lässt sich unter Einbeziehung von Serumkrea-

tinin, Alter, Geschlecht und Hautfarbe des Patienten die GFR abschätzen.

**Tabelle 1:** Einteilung der Niereninsuffizienz nach KDIGO\* (20)

GFR ml/min	NI-Grad
≥ 90	normal bis hoch
60-89	leicht erniedrigt
45-59	leicht bis moderat erniedrigt
30-44	moderat bis schwer erniedrigt
15-29	schwer erniedrigt
< 15	Nierenversagen/terminale Niereninsuffizienz

\*ohne Berücksichtigung der Albuminurie

### **Antikoagulation bei Niereninsuffizienz**

Die Niereninsuffizienz (NI) geht mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien und Blutungen einher. Durch eine blutverdünnende Therapie bei NI steigt das Blutungsrisiko zusätzlich. Vor diesem Hintergrund muss eingeschränkten Organfunktionen (Niere, Leber) bei der Wahl und der Dosierung des Antikoagulans Rechnung getragen werden. Zu beachten sind ferner individuelle Faktoren wie zusätzliche Komorbiditäten, die Komedikation, die Compliance des Patienten, das familiäre Umfeld etc.

Um das zu erfassen haben sich nachfolgende Fragen *vor*, aber auch *während* einer bereits bestehenden Antikoagulation bewährt. Damit lässt sich immer wieder kritisch überprüfen, ob das Antikoagulationsregime bei sich verändertem Patientenstatus modifiziert werden muss, um Komplikationen zu vermeiden. Nachfolgend soll auf die Antikoagulationsmöglichkeiten vor allem bei älteren Patienten mit nichtdialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz oder sich verschlechternder

Nierenfunktion eingegangen werden, insbesondere mit dem Fokus, wann und wie das Antikoagulationsregime bei NI angepasst werden muss.

### **Allgemeine Fragen vor Initiierung der Antikoagulation**

- Besteht eine Indikation zur Blutverdünnung?
- Wie sieht der Zulassungsstatus aus?
- Wie steht es mit der Funktion der Eliminationsorgane (v.a. Niere/Leber)?
- Welche Komorbiditäten bestehen (u.a. auch Thromboserisiko- und Blutungsneigung)?
- Welche Komedikation besteht?
- Besteht die Möglichkeit der Antagonisierung bzw. welche Möglichkeiten stehen zur Beherrschung schwerer Blutungen zur Verfügung?
- Gibt es geeignete Laborteste zur Überwachung/Monitoring der blutverdünnenden Therapie?

- Wie steht es mit der Compliance des Patienten?
- Wie sieht das Umfeld aus (familiär, Pflegeheim etc.)?
- Wie ist die Präferenz des Patienten bezüglich des Blutverdünners?

#### **Spezielle Fragen bei eingeschränkter Nierenfunktion unter bestehender Antikoagulation**

- Wann muss die Dosis reduziert werden?
- Wann muss die Blutverdünnung abgesetzt oder zeitlich befristet unterbrochen werden?
- Stehen Laborteste zur Dosisüberwachung/rechtzeitiger Erkennung von Akkumulation zur Verfügung?
- Besteht bei größeren Blutungen die Möglichkeit der Antagonisierung des Blutverdünners bzw. welche Maßnahmen stehen zur Verfügung, um schwere Blutungen zu beherrschen?
- Besteht die Möglichkeit zum Switchen auf ein anderes, weniger von

der Nierenfunktion abhängiges Antikoagulans?

- Besteht die Möglichkeit die Nierenfunktion zu verbessern?

Bei der Entscheidung welchen Blutverdünner man favorisieren sollte, gilt es auch den Zulassungsstatus des Antikoagulans zu beachten. Die Zulassung des jeweiligen Antikoagulans basiert auf den zugrundeliegenden Studien, ist deshalb limitiert und gilt auch nicht für die gesamte Substanzklasse. Bei selteneren Erkrankungen wie z.B. Sinusvenenthrombosen, Armvenenthrombosen, abdominellen Gefäßverschlüssen etc. liegt keine explizite Zulassung vor. Man muss diese Patienten trotzdem suffizient durch Blutverdünner behandeln. Was man in welcher Dosis einsetzen kann, gilt es unter strenger individueller Nutzen-Risikovalidierung zu ermitteln. Die Entscheidung basiert hierbei auf eigenen Erfahrungen bzw. auf der Basis von Expertenmeinungen, in den meisten Fällen in Analogie zu Gefäßveränderungen/Gefäßverschlüssen anderer Lokationen.

lisation mit Zulassungsstatus. Man bewegt sich hierbei auf dünnem Eis insbesondere dann, wenn noch Organinsuffizienzen wie die NI hinzukommen. Besondere Sorgfalt ist bei sogenanntem „off label use“ auf die Aufklärung des Patienten in verständlicher Form zu legen. Diese muss entsprechend dokumentiert und die Therapie akribisch überwacht werden.

### **Niereninsuffizienz und Präventionsmaßnahmen**

An erster Stelle gilt es eine Verschlechterung der Nierenfunktion über das physiologische Maß hinaus zu verhindern. Hierbei ist es von besonderer Wichtigkeit den Patienten aufzuklären, was zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen und wie man dies verhindern kann. Vaskuläre Risikofaktoren sind nahezu immer auch an der Verschlechterung der Nierenfunktion beteiligt. Es gilt diese frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln. Eine gute Medikamentenanamnese und kritische Überwachung ist unerlässlich. Hierzu gehört auch die Frage nach

der Einnahme freiverkäuflicher Präparate (z.B. nephrotoxische Schmerzmittel), aber auch Phytopharmaka/Naturprodukte und Nahrungsergänzungsmittel, die oft nicht erwähnt bzw. verschwiegen werden, wenn man nicht explizit danach fragt. Produkte, auch wenn sie aus der Naturapotheke kommen, können durchaus negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben bzw. ein Interaktionspotential besitzen.

Wenn bereits eine über das physiologische Maß hinausgehende Nierenfunktionseinschränkung besteht, ist eine besonders engmaschige Betreuung des Patienten angezeigt, um eine weitere Verschlechterung zu vermeiden. Dem Patienten ist, ohne ihm Angst zu machen, in klarer verständlicher Form darzulegen, dass sich bei Nichtbeachtung der Empfehlungen die Nierenfunktion weiter bis zur terminalen Niereninsuffizienz bzw. Dialysepflichtigkeit verschlechtern kann. Die damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität (Urlaub etc.) sollte man offen diskutieren.

Ein schwieriges Thema stellt die spezielle Situation der akuten Niereninsuffizienz dar. Bei diesen Patienten kann sich die Nierenfunktion therapieabhängig (z.B. nach Akutdialyse) rasch ändern, so dass das Antikoagulationsmanagement schnell der individuellen Situation angepasst werden muss. Um den Rahmen dieses Artikels nicht zu sprengen, soll hierauf jedoch nicht eingegangen werden.

Was oft gerade bei älteren Patienten fehlt, ist das Durstgefühl. Mangelndes Durstgefühl führt zu einem verminderten Hydrationsgrad. Dies begünstigt die Entwicklung einer prärenalen Niereninsuffizienz. Hilfreich um dem Patienten plausibel zu machen, wieviel er täglich trinken soll, ist die *perspiratio insensibilis*. Durch nicht sichtbares Schwitzen, d.h. Flüssigkeitsverlust über die Haut ohne sichtbare Schweißperlen und durch Anfeuchten der Atemluft bei Inspiration über die Lungenschleimhäute, verliert der Körper innerhalb von 24 Stunden ca. 12 ml pro kg Körpergewicht (21,22). Das sind beispielsweise bei einem 80 kg schweren Patienten ca. 960 ml in 24 Stunden. Wenn dieser Patient dann als

Trinkmenge 2000 ml angibt stehen für Niere, Darm etc. nur 1040 ml zur Verfügung, was zu wenig ist. Als Faustformel für den Flüssigkeitsbedarf kann man sich an den Daten aus der parenteralen Ernährung bei Intensivpatienten orientieren. Der durchschnittliche Flüssigkeitsbedarf bei Erwachsenen pro Tag beträgt ca. 30-35 ml/kg Körpergewicht. Das wären dann 2400-2800 ml bei einem 80 kg schweren Patienten (23). Insofern sollte man diesem Patienten raten ca. 2500 ml pro Tag zu trinken. Um das zu erreichen, hat sich in der Praxis insbesondere bei älteren Patienten bewährt, dass der Patient sich sein Tagestrinkprogramm in Form von beispielsweise Tee, Wasser etc. sichtbar hinstellt und erst dann zu Bett geht, wenn dieses Programm „abgearbeitet“ ist. Es gilt hierbei jedoch zu beachten, dass es hiervon Ausnahmen gibt, z.B. wenn bei dem Patienten aufgrund von Komorbidität eine Flüssigkeitsrestriktion notwendig ist wie bei ausgeprägter Herzinsuffizienz oder auch bei terminaler Niereninsuffizienz.

Nicht selten kommt es durch inadäquate Einnahme/Verordnung von Diuretika zur



Dehydratation. Auch Akuterkrankungen mit Erbrechen bzw. Diarrhoe führen zu einem Flüssigkeitsverlust mit möglicherweise rascher Verschlechterung der Nierenfunktion. Besonders empfindlich reagieren hierbei ältere Patienten. Auch ein neu aufgetretener Diabetes mellitus oder die Entgleisung eines bekannten Diabetes (beispielsweise im Rahmen von Diätfehlern, unzureichender antidiabetischer Medikation, Kortisontherapie oder auch ausgelöst durch einen akuten Infekt) kann zu Problemen führen. Wenn es zur Überschreitung der Nierenschwelle von Glucose (180 mg/ml) kommt, führt dies zur osmotische Diurese und damit zu einem vermehrten renalen Flüssigkeitsverlust. Es ist wichtig, dass der Patient über diese Hintergründe aufgeklärt wird und er weiß, dass er in solchen Situationen rasch seinen Arzt konsultieren muss, um eine weitere Einschränkung der Nierenfunktion zu vermeiden. Besonders bei vorwiegend renal eliminierten Medikamenten gilt es eine Verschlechterung der Nierenfunktion frühzeitig zu erkennen, um durch Dosisanpassung eine Akkumulation zu ver-

hindern. Kumulation geht bei Antikoagulantien mit einem gesteigerten Blutungsrisiko einher.

### **Was bewirkt die Niereninsuffizienz?**

Eine reduzierte GFR erhöht das Thromboembolierisiko und gleichzeitig auch das Blutungsrisiko. Verantwortlich für das erhöhte Thromboembolierisiko (9,11,12,15,24,25) sind in erste Linie:

- prokoagulatorische Veränderungen im Gerinnungssystem
- aktivierte Plättchenfunktion
- ansteigende Konzentration von Mikropartikel
- Interaktion der Blutplättchen mit dem Endothel
- zusätzlich erhöht wird das Thromboembolierisiko noch durch Komorbiditäten wie z.B. Malignome, Operationen, Thrombophilie etc.

Verantwortlich für das erhöhte Blutungsrisiko (14,26,27,28) bei Niereninsuffizienz sind vor allem:

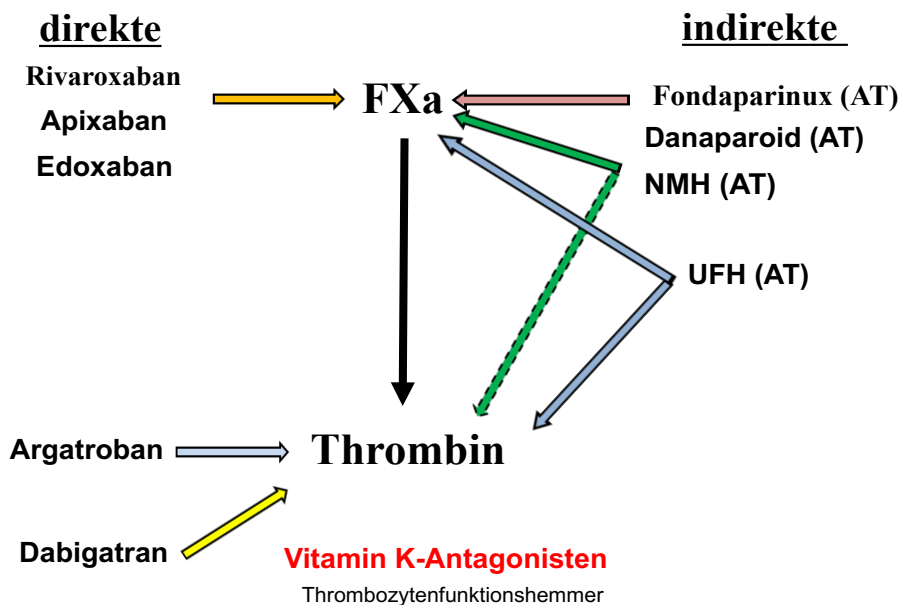
- Akkumulation der Blutverdünner
- direkte Interaktion mit dem bei CKD bereits veränderten Gerinnungssystem bzw. der Thrombozytenfunktion
- Akkumulation von urämischen Toxinen
- Zunahme der Interaktion mit der Begleitmedikation bei CKD z.B. durch Kumulation der Begleitmedikation
- im Alter Zunahme der Komorbiditäten, damit erhöhtes Blutungsrisiko (z.B. Hochdruck)
- erhöhte Gefäßvulnerabilität im Alter

**Welche Antikoagulantien stehen zur Verfügung?**

Abbildung 1 zeigt den Angriffspunkt der Antikoagulantien. Bei diesen Substanzen unterscheidet man zwischen den direkten und den indirekten Antikoagulantien. Die indirekten Antikoagulantien sind zur Wirkungsentfaltung auf die Gegenwart von Antithrombin (AT) angewiesen sind. Dazu

gehören die unfraktionierten Heparine (UFH), die niedermolekularen Heparine (NMH), Fondaparinux und Danaparoid. Auf der anderen Seite stehen die direkten Antikoagulantien, die AT-unabhängig wirken, wie die Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban sowie die Thrombinantagonisten Dabigatran und Agatroban.

**Angriffspunkte der Antikoagulantien**



Daneben werden zur Blutverdünnung, wenn auch inzwischen mit rückläufiger Tendenz, die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) eingesetzt. Die Akkumulationsneigung der genannten Substanzen bei Niereninsuffizienz ist unterschiedlich ausgeprägt. Als weitere Blutverdünner stehen Thrombozytenfunktionshemmer zur Verfügung, die vor allem im Rahmen arterieller Erkrankungen eingesetzt werden (z.B. KHK, pAVK). Die Hauptindikation zur systemischen Antikoagulation stellt das Vorhofflimmern als Alterserkrankung dar.

Tabelle 2 gibt die aktuellen Empfehlungen der Hersteller für die Indikation Vorhofflimmern wieder inklusive der Dosisanpassungen bei reduzierter Nierenfunktion bzw. die Kontraindikationen.

Tabelle 3 zeigt die aktuellen Empfehlungen der Hersteller der wichtigsten Antikoagulantien für die Indikation tiefe Bein-Beckenvenenthrombose / Lungenembolien.

**Tabelle 2: Dosierungen der DOAKs bei Vorhofflimmern abhängig von der Nierenfunktion (aktuelle Fachinformation)**

CrCl	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
> 80ml/min	2x150 mg	1x20 mg	2x5 mg	1x60 mg
50-80 ml/min	2x150 mg	1x20 mg	2x5 mg	1x60 mg
30-49 ml/min	2x150 mg	1x15 mg	2x5 mg	1x30 mg**
< 30 ml/min	kontraindiziert	1x15 mg	2x2,5 mg	1x30 mg**
15-29 ml/min	kontraindiziert	1x15 mg	2x2,5 mg*	1x30 mg**
< 15 ml/min	kontraindiziert	kontraindiziert	kontraindiziert	kontraindiziert
Dialyse	kontraindiziert	kontraindiziert	kontraindiziert	kontraindiziert

\*Apixaban: Alter  $\geq$  80 J; Körpergewicht  $\leq$  60 kg; Serum-Kreatinin  $\geq$  1,5 mg/dl: bei 2 positiven Kriterien 2x2,5 mg bzw. bei CrCl 15-29 ml/min ebenfalls Dosisreduktion auf 2x2,5 mg

\*\*Edoxaban: Körpergewicht  $\leq$  60 kg ebenfalls Dosisreduktion auf 1x30 mg

**Tabelle 3: NOAKs bei Niereninsuffizienz – VTE-Therapie (aktuelle Fachinformation)**

Nierenfunktion (KrCl)	Warfarin/ Phenprocoumon*	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban***
<b>normale Funktion bzw. milde NI</b> (KrCL >50ml/min)	Dosisanpassung mit INR 2.0–3.0	keine Dosisreduktion (2x150mg)	keine Dosisreduktion (1x20mg)	keine Dosisreduktion (2x5mg)	keine Dosisreduktion (1x60mg)
<b>moderate NI</b> (KrCL 30 – 50ml/min)	Dosisanpassung mit INR 2.0–3.0	Dosisreduktion bei hohem Blutungsrisiko (2x110mg)	mit Vorsicht anzuwenden**	keine Dosisreduktion	Dosisreduktion (1x30mg)
<b>schwere NI</b> (KrCL 15 – 29ml/min)	Dosisanpassung mit INR 2.0–3.0	kontraindiziert	mit Vorsicht anzuwenden**	mit Vorsicht anzuwenden; keine Dosisreduktion	Dosisreduktion (1x30mg)
<b>terminale NI</b> (KrCL <15ml/min) bzw. Dialyse	Dosisanpassung mit INR 2.0–3.0	kontraindiziert	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen

\* Marcumar: Nierenfunktionsstörungen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Eliminations-HWZ, jedoch ist Marcumar bei Patienten mit manifester Niereninsuffizienz kontraindiziert.

\*\* Rivaroxaban: Dosisreduktion nur, wenn das Blutungsrisiko größer ist als das VTE-Rezidivrisiko auf 1x15mg

\*\* Edoxaban: Dosisreduktion generell bei Körpergewicht ≤ 60 kg

**Tabelle 4: Klinische Pharmakologie: Vergleich zwischen Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban und Edoxaban (aktuelle Fachinformation)**

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Edoxaban
Wirkmechanismus	direkter FXa-Inhibitor	direkter Thrombininhibitor	direkter FXa-Inhibitor	direkter FXa-Inhibitor
Prodrug	nein	ja	nein	nein
Anwendungsweg	oral	oral	oral	oral
orale Bioverfügbarkeit	ca. 50 %	6,5 %	80 %	62 %
$t_{\max}$	3-4 h	0,5-2 h	2-4 h	1-2 h
mittlere Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ )	ca. 12 h	12-14 h	7-11 h	9-11 h
renale Clearance	ca. 27%	ca. 80%	ca. 36%	ca. 50%
bei Niereninsuffizienz	kontraind. CrCl <15 ml/min	kontraind. bei < 30 ml/min	kontraind. CrCl <15 ml/min	kontraind. CrCl <15 ml/min
Auswirkungen von Mahlzeiten/Ernährung	keine	keine	Tabletten mit 15 bzw. 20 mg sind mit einer Mahlzeit einzunehmen	keine
Arzneimittelwechselwirkungen (Eliminationsbeeinflussung)	CYP-3A4- und Pgp-Inhibitoren CYP-3A4-Induktoren	Pgp-Inhibitoren Pgp-Induktoren	CYP-3A4- und Pgp-Inhibitoren CYP-3A4-Induktoren	CYP-3A4- und Pgp-Inhibitoren Pgp-Induktoren

### **Zu den NOAKs/DOAKs**

Die renale Elimination der NOAKs/DOAKs ist sehr unterschiedlich. Am stärksten renal eliminiert wird Dabigatran, am geringsten Apixaban. Gemäß Tabelle 4 gilt bezüglich der renalen Elimination die Reihenfolge Dabigatran > Edoxaban > Rivaroxaban > Apixaban. Daraus resultieren die unterschiedlichen Angaben der Hersteller zur Dosisreduktion bei NI bzw. zur Aussage „kontraindiziert/nicht empfohlen“. Die Empfehlungen zur Indikation VHF und VTE sind nicht komplett deckungsgleich (vgl. Tab. 2 u. 3.).

Es gibt einige Abweichungen der empfohlenen Dosis abhängig von der Indikation. Beispielsweise wird für Rivaroxaban bei Vorhofflimmern und einer CrCl < 50 ml/min und > 15 ml/min eine Dosisreduktion um 25% empfohlen, d.h. statt 1x20 mg nur noch 1x15 mg pro Tag. Bei den Patienten mit Beinvenenthrombose und oder Lungenembolie wird nach der dreiwöchigen Initialphase mit 2x15 mg und eingeschränkter Nierenfunktion im Gegensatz zu den VHF-Patienten keine Dosisreduktion empfohlen. Es sollten 20 mg Rivarox-

aban pro Tag gegeben werden mit dem einschränkenden Hinweis zur Dosisreduktion auf 15 mg pro Tag, wenn das individuelle Blutungsrisiko höher eingeschätzt wird als das VTE-Rezidivrisiko (wörtlich heißt es: mit Vorsicht anzuwenden). Bei den Indikationen VHF und VTE ist Dabigatran bei einer CrCl < 30 ml/min wegen seiner ca. 80%igen renalen Elimination kontraindiziert. Für die anderen drei NOAKs (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) gilt für VHF kontraindiziert bei CrCl < 15 ml/min. Abweichend hiervon heißt es in den aktuellen Produktinformationen zur Indikation VTE bei einer CrCl < 15 ml/min nicht wie bei VHF kontraindiziert, sondern lediglich „nicht empfohlen“.

Eine Metaanalyse von Del Carpio Munoz et al. (29) aus 2016 zeigt einen Vergleich der Antikoagulation mit VKA vs. NOAKs bei VHF in Hinblick auf die wichtigsten Parameter Thromboembolien (Schlaganfall/systemische Embolien) und Risiko für schwere Blutungen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (Tab. 5 und 6). Die gepoolten Analysen der großen Zulassungsstudien zeigen, dass die Verwen-



dung von NOAKs bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz im Vergleich zu Warfarin das Risiko für einen

Schlaganfall/systemische Embolie und für schwere Blutungen signifikant senkt.

**Tabelle 5: Antikoagulation mit NOAKs/VKA bei Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern (modifiziert nach 2**

	Schlaganfall oder systemische Embolien	Risiko für Schlaganfall	Odds Ratio	95% CI	P value
<b>DOAKs</b>					
Normale Funktion (GFR > 80 ml/min)	229/10,603	2.16%	Ref	Ref	NA
Leichte NI (GFR 50 bis 80 ml/min)	352/12,952	2.72%	1.27	1.07-1.5	<0.01
Moderate NI (GFR <50 ml/min)	210/5,511	3.81%	1.79	1.48-2.17	<0.001
<b>Warfarin (VKA)</b>					
Normale Funktion (GFR > 80 ml/min)	235/10,515	2.23%	Ref	Ref	NA
Leichte NI (GFR 50 bis 80 ml/min)	505/13,098	3.86%	1.75	1.50-2.06	<0.0001
Moderate NI (GFR <50 ml/min)	261/5,397	4.84%	2.22	1.86-2.66	<0.0001

\*Risiko für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie in Abhängigkeit von der Nierenfunktion als gepoolte Analyse aus den großen Zulassungsstudien der NOAKs

**Tabelle 6: Antikoagulation mit NOAKs/VKA bei Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern (modifiziert nach 29)**

	schwere Blutungen	Risiko für schwere Blutungen*	Odds Ratio	95% CI	P value
<b>DOAKs</b>					
Normale Funktion (GFR > 80 ml/min)	397/10,606	3.74%	Ref	Ref	NA
Leichte NI (GFR 50 bis 80 ml/min)	734/12,957	5.66%	1.54*	1.36-1.75	<0.0001
Moderate NI (GFR <50 ml/min)	397/5,514	7.20%	2.00*	1.73-2.30	<0.0001
<b>Warfarin (VKA)</b>					
Normale Funktion (GFR > 80 ml/min)	457/10,512	4.35%	Ref	Ref	NA
Leichte NI (GFR 50 bis 80 ml/min)	840/13,096	6.41%	1.51*	1.34-1.70	<0.0001
Moderate NI (GFR <50 ml/min)	486/5,411	8.98%	2.17*	1.90-2.48	<0.0001

Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion als gepoolte Analyse aus den großen Zulassungsstudien der NOAKs

Für die Reduktionsempfehlungen für Apixaban und Edoxaban bei der Indikation VHF gibt es neben der eingeschränkten CrCl noch zusätzliche Kriterien zur Dosisreduktion (Tab. 2). Für Apixaban muss, wenn zwei von drei der nachgenannten Parameter vorliegen, die Dosis von 2x5 mg auf 2x2,5 mg reduziert werden. Diese Kriterien sind Alter  $\geq$  80 Jahre, Körpergewicht  $\leq$  60 kg, Serum-Kreatinin  $\geq$  1,5 mg/dl. Für Edoxaban wird bei einem Körpergewicht  $\leq$  60 kg eine Dosisreduktion auf 1x30 mg empfohlen. Tabelle 3 zeigt die Dosisempfehlungen der NOAKs bei der Indikation VTE und zusätzlich für den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach der Möglichkeit des Monitorings unter NOAKs. Prinzipiell stehen hierzu Tests zur Verfügung. Tab. 7 zeigt für die einzelnen NOAKs abhängig von der Dosierung die maximalen Plasmaspiegel ca. 2-3 Stunden nach der Einnahme sowie die sogenannten Talspiegel vor der nächsten Medikamenteneinnahme. Hierbei fällt auf, dass die Range sehr breit ist und damit die Plasmaspiegelbestimmung nur eine begrenzte Aussagekraft hat. Sie wird deshalb nur selten durchgeführt. Hilfreich um eine Kumulation zu erkennen, sind hierbei eher die Talspiegel. Leider weisen auch sie eine breite Range auf. Es ist bis dato nicht bekannt, inwieweit die gemessenen Plasmaspiegel mit dem Blutungsrisiko korrelieren oder eher nicht.

**Tabelle 7: Konzentrationen im Steady state (modifiziert nach: Gerinnungskompendum Thieme 2. Auflage 2013, S 809)**

DOAC	Dosis	Spitzenspiegel ng/ml	Talspiegel ng/ml
Dabigatran	2x150mg	175 (117-275) <sup>1</sup>	91 (61-143) <sup>1</sup>
	2x110mg	126 (85-200) <sup>1</sup>	65 (45-102) <sup>1</sup>
Rivaroxaban	1x20mg	274 (160-360) <sup>2</sup>	30 (4,3-96) <sup>2</sup>
	1x10mg	125 (91-196) <sup>2</sup>	9,1 (1,3-38) <sup>2</sup>
Apixaban (VHF)	2x5,0mg	171 (91-321) <sup>3</sup>	103 (41-230) <sup>3</sup>
(VHF)	2x2,5mg	123 (69-221) <sup>3</sup>	79 (34-162) <sup>3</sup>

1 () 25.-75. Perzentile bei Dabigatran

2 () 5.-95. Perzentile bei Rivaroxaban

3 () 5.-95. Perzentile bei Apixaban

### **Zu den Vitamin-K-Antagonisten (VKA)**

Die Vitamin-K-Antagonisten haben mit der Etablierung der NOAKs/DOAKs an Bedeutung verloren, sind aber in der Therapie nach wie vor wichtig. Sie werden immer noch bei VHF, zur VTE-Sekundärprophylaxe und z.B. bei seltenen Thromboembolielokalisationen eingesetzt. Auch wenn es trotz suffizienter NOAK-Therapie zu Thromboembolien oder rezidivierenden Thromboembolien kommt, wechselt man nicht selten auf ein VKA. Bei z.n. mechanischem Herzklappenersatz sind VKA unerlässlich. NOAKs sind hier kontraindiziert.

Bei den VKAs hat man sich daran gewöhnt, sie auch bei Niereninsuffizienz einzusetzen. Dabei ist weitestgehend in Vergessenheit geraten, dass z.B. in der aktuellen Produktinformation zu Phenprocoumon als Warnhinweis steht: „Nierenfunktionsstörungen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit, sind jedoch bei Patienten mit manifester Niereninsuffizienz kontraindiziert“. Bei Warfarin wird beispielsweise darauf hingewiesen, dass bei Niereninsuffizienz mit

Urämie die Gefahr von Blutungen möglicherweise den Nutzen der Warfarin-Antikoagulation überwiegt. Ferner kann eine hohe Konzentration von VKA (hoher INR-Wert) zur VKA-induzierte Nephropathie mit Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Bei Dialysepatienten besteht die Gefahr der - wenn auch selten auftretenden - Kalziphylaxie, die mit Gefäßverkalkungen und Hautnekrosen einhergeht und letal enden kann.

### **Zu den Heparinen und Fondaparinux**

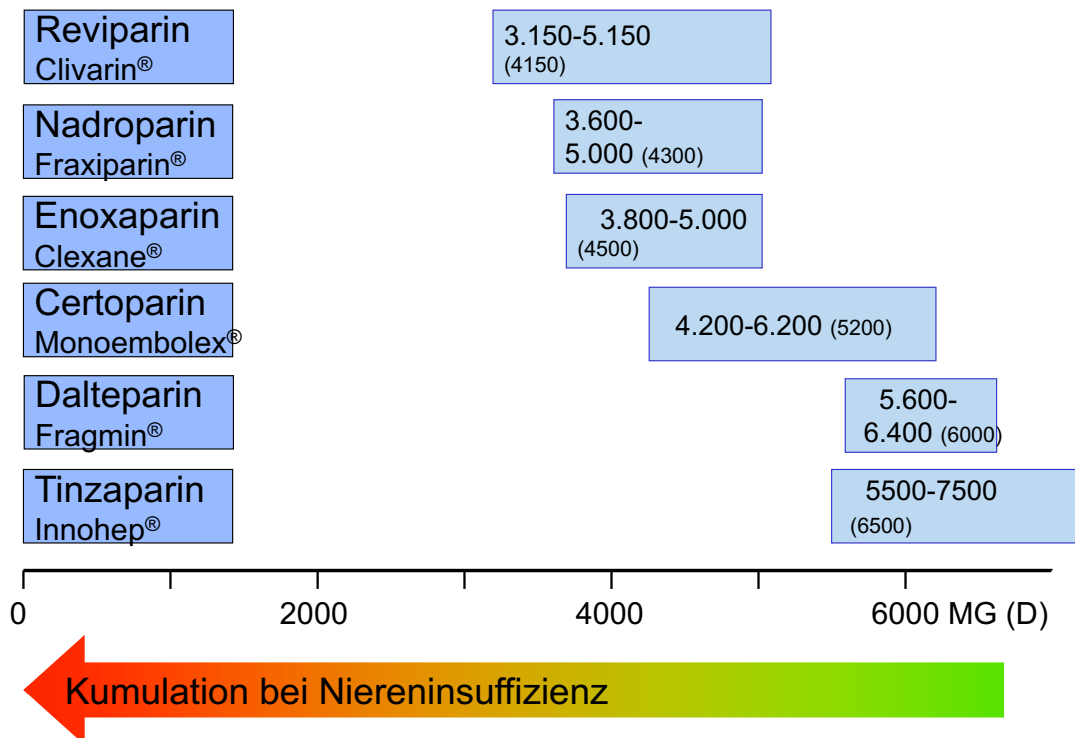
Heparine werden aus tierischem Gewebe gewonnen und sind keine einheitliche, chemisch definierte Substanz, sondern ein Gemisch von sulfatierten Polysacchariden unterschiedlicher Kettenlänge. Aufgrund unterschiedlicher Herstellungsprozesse weisen sie unterschiedliche pharmakologische und auch pharmakodynamische Eigenschaften auf. Alle Heparine sind bezüglich ihrer Wirkung auf die Gegenwart von ausreichend Antithrombin (AT) angewiesen. Man unterscheidet zwischen den unfraktionierten Heparinen (UFH) und den

niedermolekularen Heparinen (NMH). Die UFH werden stärker hepatisch eliminiert als die NMH, weshalb sie bei NI favorisiert werden. Daten aus dem RIETE-Register (Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica) und retrospektive Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass es unter Verwendung von NMH statt UFH

nicht zu vermehrten Blutungen kommt. Deshalb ist die Empfehlung, bei schwerer NI UFH gegenüber NMH zu favorisieren, nicht gerechtfertigt und revisionsbedürftig.

**Abbildung 2: Niedermolekulare Heparine und ihre Molekulargewichte (30)**

## Niedermolekulare Heparine



**Tabelle 8: NMH/Fondaparinux bei Niereninsuffizienz – VTE-Therapie (aktuelle Fachinformation)**

Präparat	CrCl	CrCl	CrCl	CrCl
	<15 ml/min	15-29 ml/min	30-50 ml/min	51-80 ml/min
Certoparin Monoembolex®	Standarddosis ab dem 2. Tag aXa-Bestimmungen zur Dosisanpassung	Standarddosis ab dem 2. Tag aXa-Bestimmungen zur Dosisanpassung	2x 8.000 IE	2x 8.000 IE
Dalteparin Fragmin®	Standarddosis, Überwachung mit aXa-Spiegel	Standarddosis, Überwachung mit aXa-Spiegel	1x 200 IE/kg KG (max. 18.000 IE/Tag) oder 2x 100 IE/kg KG (max. 18.000 IE/Tag)	1x 200 IE/kg KG (max. 18.000 IE/Tag) oder 2x 100 IE/kg KG (max. 18.000 IE/Tag)
Enoxaparin Clexane®	nicht empfohlen	1x 100 IE/kg KG, Überwachung aXa-Spiegel in Betracht ziehen	bei Patienten ohne Komplikationen mit geringem VTE-Rezidivrisiko: 1x 150 IE/kg KG; andere Patienten: 2x 100 IE/kg KG; sorgfältige klinische Überwachung; Überwachung aXa-Spiegel in Betracht ziehen	bei Patienten ohne Komplikationen mit geringem VTE-Rezidivrisiko: 1x 150 IE/kg KG; andere Patienten: 2x 100 IE/kg KG; sorgfältige klinische Überwachung; Überwachung aXa-Spiegel in Betracht ziehen
Nadroparin Fraxiparin®	kontraindiziert	kontraindiziert	Standarddosis, Dosisreduktion kann in Erwägung gezogen werden; bei Niereninsuffizienz Überwachung Laborwerte (vorzugsweise aXa-Spiegel)	gewichtsadaptiert abgestuft von 2x 3.800 IE bis 2x 9.500 IE zwischen <50 kg und ≥90 kg
Reviparin Clivarin®	kontraindiziert	kontraindiziert	Standarddosis, Überwachung aXa-Spiegel in Betracht ziehen	>60 kg: 1x 10.307 IE
Tinzaparin Innohep®	nicht empfohlen, da für diese Patienten keine Dosis ermittelt wurde	nicht empfohlen, da für diese Patienten keine Dosis ermittelt wurde*	1x175 IE/kg KG	1x175 IE/kg KG
Fondaparinux Arixtra®	kontraindiziert	kontraindiziert	Standarddosis, jedoch keine Erfahrung bei >100 kg, wobei evtl. 1x 7,5 mg	<50 kg: 1x 5 mg 50 – 100 kg: 1x 7,5 mg >100 kg: 1x 10 mg

\*Tinzaparin: laut Studiendaten kein Akkumulation bei CrCl ≥ 20 ml/min

Die NMH unterscheiden sich abhängig von ihrem Herstellungsverfahren bezüglich mittleren Molekulargewicht und ihrer Anti-Xa/IIa-Ratio deutlich. Bei UFH beträgt die Ratio 1:1, bei den NMH liegt sie zwischen 1,9 bis 3,6. Die Ratio hängt von der Molekulargewichtsverteilung des NMH ab, d.h. je geringer das Molekulargewicht desto stärker die anti-Xa-inhibierende Wirkung (siehe Abb. 2.).

Auch die renale Ausscheidung der NMH hängt entscheidend vom Molekulargewicht ab. Es gilt, je kürzer die Kettenlänge des Heparinmoleküls, desto geringer ist die renale Elimination (30). D.h. bei NMH mit niedrigem Molekulargewicht besteht bei NI eine höhere Kumulationsgefahr. Eine starke Kumulation birgt das Risiko von Blutungskomplikationen. Für Patienten mit NI gilt es diese Unterschiede bei der Wahl des NMHs und der Dosis zu berücksichtigen (siehe Tab. 8 Aktuelle Empfehlungen der Hersteller bei VTE und Tab. 9 zur Thromboseprophylaxe).

Vor diesem Hintergrund wird neben der Dosisanpassung des NMH abhängig von Grad der NI auch die Bestimmung von anti-Xa-Spiegeln (aXa) empfohlen (siehe Tab. 9; anti-Xa-Spiegel gemäß aktueller Fachinformationen). Kritisch ist hierzu anzumerken, dass es sich beim anti-Xa-Spiegel um einen Surrogatparameter handelt, dessen Höhe nur unzureichend mit dem Blutungsrisiko assoziiert ist. Eigene langjährige Erfahrungen haben gezeigt, dass bei aXa-Spiegeln größer 1,5 I.E./ml mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen ist. Wichtig zur aXa-Bestimmung ist der Zeitpunkt der Blutentnahme abhängig von der subkutanen Applikation des NMH. Zur Bestimmung des Peak-Spiegels sollte der Abstand zwischen subkutaner Applikation- und Blutentnahme ca. drei bis vier Stunden betragen. Eventuell wäre zur Erfassung einer Kumulation die Bestimmung der Talspiegel, d.h. die Blutentnahme unmittelbar vor der nächsten NNH-Gabe, sinnvoller. Entsprechende Daten hierzu sind rar und haben keinen Eingang in die Empfehlungen der Hersteller gefunden. Wenig sinnvoll sind abgesehen von



ganz seltenen Ausnahmen aXa-Bestimmungen bei der Applikation von NMH in Dosierungen wie sie zur Thromboembolieprophylaxe empfohlen werden.

**Fondaparinux** ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid. Man kann es als ultrakurzes NMH ansehen. Fondaparinux wird aufgrund seines im Vergleich zu den NMH geringen Molekulargewichts nahezu vollständig renal eliminiert. Die Halbwerts-

zeit bei normaler Nierenfunktion ist mit 17 Stunden länger als bei den NMH mit ca. 4-6 Stunden. Deshalb muss die Dosis bei NI deutlich reduziert werden (siehe Tab. 8 und 9). Bei einer CrCl < 30 ml/min ist Fondaparinux kontraindiziert. Vor diesem Hintergrund sollte man bei progredienter NI diese Substanz eher restriktiv einsetzen bzw. gegen ein langkettiges NMH austauschen.

**Tabelle 9: Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei therapeutischer Gabe\* (modifiziert nach 32)**

	Anzahl Dosierungen pro Tag	Zeitpunkt Blutentnahme nach Injektion	Anti-Xa-Spiegel (IE/ml)
Certoparin Monoembolex®	2x	keine Angaben	0,4-1,1 (Peak)
Dalteparin Fragmin®	2x 1x	3-4 h 4-6 h	0,5-1,0 (Peak) keine Angabe
Enoxaparin Clexane®	2x 1x	3-5 h 3-5 h	1,2 (Peak) ca. 1,3 (Peak)
Nadroparin Fraxiparin®	2x	ca. 3 h	0,5-1,2
Reviparin Clivarin®	1x	3-4 h	0,5-1,0
Tinzaparin Innohep®	1x	4-6 h	0,5-1,5

### **Zu den HIT-Therapeutika Danaparoid und Argatroban**

Diese Substanzen werden bei der vergleichsweise selten auftretenden heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT Typ II) eingesetzt. Deshalb soll auf sie nur kurz eingegangen werden. Danaparoid wird wie die Heparine aus Schweinedarmmukosa gewonnen und ist ein Gemisch aus niedermolekularen Glykosaminoglykanen mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 6.000 D. Es besitzt strukturelle Ähnlichkeit mit den NMHs und ist ein indirekter selektiver Faktor-Xa-Antagonist. Die Halbwertszeit ist mit ca. 25 Stunden lang. Da es vorwiegend renal eliminiert wird, besteht bei NI Kumulationsgefahr.

Argatroban ist ein direkter Thrombinantagonist und wird vorwiegend hepatisch eliminiert. Die Halbwertszeit bei normaler Leberfunktion beträgt ca. 50 Minuten und verlängert sich entsprechend nicht bei NI,

sondern bei eingeschränkter Leberfunktion.

### **Zu den Thrombozytenfunktionshemmern**

Die wichtigsten Thrombozytenfunktionshemmer sind Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Bei den Thrombozytenfunktionshemmern spielt in den üblichen Dosierungen der Plättchenhemmer die Nierenfunktion bis auf wenige Ausnahmen nur eine untergeordnete Rolle. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht per se bereits ohne Antikoagulantientherapie ein höheres Blutungsrisiko. Das ist auch bei der Verordnung von Thrombozytenfunktionshemmern zu beachten.

Ähnliches gilt wegen ihrer thrombozytenfunktionshemmenden Wirkung auch für die nichtsteroidalen Antirheumatika (NASR), nicht nur wenn sie oral, sondern

auch wenn sie als Salben oder Gel appliziert werden. Die Plättcheninhibitoren erhöhen in Kombination mit anderen Blutverdünnern z.B. im Rahmen von Kombinationen mit NOAK oder VKA oder als Triple-Therapie (2 Plättchenhemmer plus NOAK oder VKA) deutlich das Blutungsrisiko. Besteht bei dem Patienten dann noch eine NI steigt das Blutungsrisiko weiter an. In solchen Fällen ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Stratifizierung (Thromboembolie- vs. Blutungsrisiko) unerlässlich. Im Verlauf muss kritisch hinterfragt werden, ob und wann man die Antikoagulation reduzieren kann. Eine engmaschige interdisziplinäre Betreuung solcher Patienten ist absolut notwendig, um Komplikationen zu vermeiden.

#### **Was ist speziell beim geriatrischen Patienten zu beachten?**

- Das Thromboembolierisiko steigt mit zunehmendem Alter an.
- Es bestehen mehr Komorbiditäten.
- Die Zahl der Medikamente ist hoch (Polypharmazie).

- Umfeld/Versorgung des Patienten ist unterschiedlich oder beeinträchtigt.
- Die GFR nimmt physiologisch im Alter ab, verstärkt wird dies zusätzlich durch Komorbiditäten (z.B. Hochdruck, Diabetes).
- Ältere Patienten haben ein höheres Blutungsrisiko, jedoch profitieren sie auch mehr von einer Antikoagulation als jüngere Patienten.
- Daten zu älteren Patienten mit CKD und NOAK-Therapie sind rar.

2017 (31) wurden Daten aus einem dänischen Register zu älteren Patienten mit Niereninsuffizienz und einer reduzierten Dosis von NOAKs bei VHF im Vergleich zu VKA publiziert. Eingeschlossen wurden Patienten mit VHF, die nicht die Standarddosis NOAK, sondern eine reduzierte Dosis bei der Erstverschreibung bekamen verglichen mit Warfarin (Apixaban 2x2,5 mg; Dabigatran 2x110 mg; Rivaroxaban 1x15 mg). Die Datenerfassung erstreckte sich von 8/2010-2/2016. Das Follow-up

erstreckte sich auf ein Jahr mit den Endpunkten ischämischer Schlaganfall/systemische Embolie, alle Arten von Mortalität, Blutungsereignisse (hämorrhagischer Schlaganfall, major bleeding, GI-Blutung). Die Auswertung erfolgte nach ICD-10-Verschlüsselung. Zur Quantifizierung des Schlaganfallrisikos diente der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, zur Quantifizierung des Blutungsrisikos der HAS-BLED-Score. Tabelle 10 zeigt die Patientencharakteristika, Tabelle 11 die Ergebnisse aus den real world Daten.

**Bei Apixaban:** mehr ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien als unter Warfarin, weniger Blutungen. Kritischer Kommentar zu den Ergebnissen: Apixabanpatienten waren älter, hatten einen höheren CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score bzw. mehr ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien in der Vorgeschichte als die Patienten mit Dabigatran, Rivaroxaban und auch Warfarin. Dadurch wird

die Vergleichbarkeit der Daten deutlich reduziert und ist höchstwahrscheinlich für die Tendenz zu mehr ischämischen Schlaganfällen und systemische Embolie unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin verantwortlich.

**Bei Dabigatran:** weniger ischämische Schlaganfälle und systemische Embolie als Warfarin, weniger Blutungen

**Bei Rivaroxaban:** weniger ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien als Warfarin, weniger Blutungen

**Insgesamt** weisen die NOAK-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter der reduzierten VHF-Dosis weniger Blutungen auf als die unter Warfarin.

**Tabelle 10: Patientencharakteristika (modifiziert nach 31)**

<b>Gesamtkollektiv n=55.644 (100%)</b>	<b>Apixaban 2x2,5 mg n=4400 (7,9%)</b>	<b>Dabigatran 2x110 mg n=8875 (15,9%)</b>	<b>Rivaroxaban 1x15 mg n=3476 (6,3%)</b>	<b>Warfarin n=38.893 (69,9%)</b>
Alter MW in Jahren	83,9	79,9	77,9	71,0
Niereninsuffizienz	9,5%	3,9%	9,1%	8,3%
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,3	3,8	3,6	3,0
HAS-BLED	2,8	2,7	2,5	2,4
HD-pflichtig	0,9%	0,5%	0,9%	2,4%
Vorheriger ischämischer Schlaganfall	22,9%	16,0%	15,2%	11,0%
KHK	29,9%	26,3%	26,7%	26,8%
Herzinsuffizienz	20,3%	15,5%	18,9%	15,5%

**Tabelle 11: Ergebnisse: Dänische Datenbank-Analyse NOAK vs. Warfarin beim Subkollektiv -alte Patienten mit VHF und Niereninsuffizienz (modifiziert nach 31)**

<b>Apixaban 2,5 mg 2x tägl.</b>	<b>HR (95% KI) Apixaban vs. Warfarin</b>	<b>HR (95% KI) Apixaban vs. Warfarin</b>	<b>RRR/RRI Apixaban vs. Warfarin</b>
Ischämischer Schlaganfall/SE	1,42 (0,85–2,39)		<b>+ 42%</b> (p = n.s.)
Blutung**	0,61 (0,34–1,07)		<b>- 39%</b> (p = n.s.)
0,125 0,25 0,5 1 2 4 Apixaban besser ← → Warfarin besser			
<b>Dabigatran 110 mg 2x tägl.</b>	<b>HR (95% KI) Dabigatran vs. Warfarin</b>	<b>HR (95% KI) Dabigatran vs. Warfarin</b>	<b>RRR/RRI Dabigatran vs. Warfarin</b>
Ischämischer Schlaganfall/SE	0,89 (0,49–1,64)		<b>- 11%</b> (p = n.s.)
Blutung**	0,64 (0,41–0,99)		<b>- 36%</b> (p < 0,05)
0,125 0,25 0,5 1 2 4 Dabigatran besser ← → Warfarin besser			
<b>Rivaroxaban 15 mg 1x tägl.</b>	<b>HR (95% KI) Rivaroxaban vs. Warfarin</b>	<b>HR (95% KI) Rivaroxaban vs. Warfarin</b>	<b>RRR Rivaroxaban vs. Warfarin</b>
Ischämischer Schlaganfall/SE	0,59 (0,25–1,39)		<b>- 41%</b> (p = n.s.)
Blutung**	0,63 (0,38–1,05)		<b>- 37%</b> (p = n.s.)
0,125 0,25 0,5 1 2 4 Rivaroxaban besser ← → Warfarin besser			

## Zusammenfassung

Die demographische Entwicklung in den entwickelten Ländern führt zu einem Anstieg des Anteils älterer/geriatrischer Patienten an der Gesamtbevölkerung. Bekanntermaßen nimmt mit dem Alter das Risiko für Thromboembolien (VHF, VTE) zu und damit auch die Notwendigkeit einer Antikoagulation. Allgemein gilt, dass Niereninsuffizienz alleine bereits zur Erhöhung des Thromboembolie- und auch des Blutungsrisikos führt. Oft liegen bei alten Patienten zusätzliche Erkrankungen vor bis zur Multimorbidität, was nicht selten zu Polypharmazie führt.

Wichtig ist vor diesem Hintergrund bei der Wahl und Dosierung die Kontrolle der Eliminationsorgane (Niere, Leber) und die Überprüfung und Straffung der Medikation, um unerwünschte Medikamenteninteraktionen und Ereignisse zu verhindern. Wichtig zur Erhaltung der Nierenfunktion ist mittels Aufklärung des Patienten, der Angehörigen und Pflegedienste auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Das klingt trivial, ist aber gerade bei alten

Patienten aufgrund ihres reduzierten Durstgefühls oft nicht gewährleistet. Die regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion und rasche Laborkontrolle bei neu auftretenden Erkrankungen (Erbrechen, Diarrhoe etc.) und falls notwendig die rasche Anpassung der Medikation/Dosis bei Veränderungen der Funktion der Eliminationsorgane ist essentiell. Um Kumulation zu erkennen, können Spiegelbestimmungen der Antikoagulantien hilfreich sein.

Insgesamt bleibt festzustellen, dass wir noch über zu wenige Daten bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Antikoagulationstherapie verfügen. Dies ist ursächlich darauf zurückzuführen, dass bei den großen Zulassungsstudien diese Patienten ausgeschlossen oder unterrepräsentiert waren. Noch dünner ist die Datenlage bei den geriatrischen Patienten. Hier besteht wegen der demographischen Entwicklung dringlicher Handlungsbedarf. Das heißt, es sind für geriatrische Patienten eigene Studien zu fordern. Registerdaten alleine helfen nur bedingt. Ältere Patienten haben ein höheres Blutungsrisiko, jedoch profitieren gerade sie von einer Antikoagulation



mehr als jüngere. Alter alleine stellt keine Kontraindikation zur Antikoagulationstherapie dar.

---

## Literatur

1. Arora P, Vasa P, Brenner D et al.: Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey. *CMAJ* 2013; 185:E417–E423.
2. Hedgeman E, Lipworth L, Lowe K, Saran R, Do T, Fryzek J.: International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol* 2015;184321
3. Centers for Disease Control and Prevention (2014) Chronic kidney disease surveillance system—United States
4. Monreal M, Falga C, Valle R et al.: Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med* 2006; 119: 1073-1079.
5. Falga C, Capdevilla JA, Soler et al.: Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007; 98: 771-776.
6. Wilke T, Wehling M, Amann S et al.: Niereninsuffizienz bei Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis: Prävalenz und klinische Implikationen. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140:e166-e174.
7. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR: Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:135–140.
8. Wattanakit K, Cushman M: Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:408–412.
9. Folsome AR, Lutsey PL, Astor BC et al.: Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3286-3301.

10. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL et al.: Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2014;12: 1449–1454.
11. Cheung KI, Zakai NA, Folsom AR et al.: Measures of kidney disease and the risk of venous thromboembolism in the REGARDS-study. *Am J Kidney Dis* 2017; 70:182-190.
12. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Naess IA et al.: Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation* 2012; 126: 1964-1971.
13. Parikh AM, Spencer FA, Lessard D et al.: Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 746-755.
14. Pavord S, Myers B: Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev* 2011; 25(6):271–278.
15. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(1):29–40.
16. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J et al.: Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013; 369:932–943.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16: 31-41.
18. Levey AS, Greene T, Kusek JW et al.: MDRD Study Group: simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract] *J Am Soc Nephrol* 2000;11: A0828

19. Levey AS, Coresh J, Greene T et al.: Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem. 2007 Apr. 53(4):766-72.
20. Levin A, Stevens PE, Bilous RW 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 2013;3(Suppl):1–150.
21. Lange A: Physikalische Medizin. 1. Auflage, 2012. Springer Verlag: Basislehrbuch Innere Medizin
22. Renz-Polster & Krautzig, 4. Auflage 2008, Urban & Fischer Verlag Clin Chem. 2007 Apr. 53(4):766-72.
23. Hrsg. Weilemann LS, Lorenz J, Voigländer Th.: Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin 2. Auflage Springer-Verlag 2011 S.65
24. Oak G, Vossen CY, Lijfering WM et al.: Role of hemostatic factors on the risk of venous thrombosis in people with impaired kidney function. Circulation 2014; 129: 683-691.
25. Dobrowolski C, Clark EG, Sood MM: Venous thromboembolism in chronic kidney disease: epidemiology, the role of proteinuria, CKD severity and therapeutics. J Thromb Thrombolysis 2017; 43:241–247.
26. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M: Platelet dysfunction in renal failure. Semin Thromb Hemost. 2004; 30(5):579–589.
27. Dager WE, Kiser TH. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010; 17(5):420–427.

28. Lutz J, Jurk K, Schinzel H: Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patients selection and special considerations. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2017; 10:135-143.
29. Del-Carpio Munoz F, **Gharacholou** SM, Munger TM et al.: Meta-Analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. Am J Cardiol 2016; Jan 1;117(1):69-75.
30. Schinzel H.: Kumulation bei Niereninsuffizienz: NMH untereinander nicht vergleichbar. VascularCare 1/2007; Vol. 12: 22-31.
31. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M 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
32. Schinzel H und Janssen D: Antikoagulation bei Patienten mit venöser Thromboembolie und chronischer Niereninsuffizienz. CME Springerverlag 4/2018, Beilage Der Internist Band 59, Heft 5, Mai 2018
33. Schinzel H und Janssen D: Primäre Thromboembolieprophylaxe-aktuelle S3-Leitlinie und praxisrelevante Ergänzungen. MMW-Fortschritte der Medizin 2017; Band 159, Heft 3

**Wir danken dem Autor!**

Korrespondenz:

Prof. Dr.med. Dr. phil.nat. Helmut Schinzel  
Gerinnungspraxis am CardioCentrum Mainz  
Wallstraße 3-5  
55122 Mainz