Antikoagulation und Niere

Was sagen die Guidelines und Studien?

Langenwang, 23.5.2017

Assoc. Prof. Dr. Thomas Gremmel

Abteilung für Innere Medizin II/Kardiologie
LK Wr. Neustadt

Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien

Benefit durch VKA bei CNI + VHF?

- in Patienten mit nicht-terminaler CNI + $CHA_2DS_2Vasc \geq 2$

- kardiovaskuläre Mortalität
- Gesamtmortalität
- fatale zerebrale Ereignisse

↓

- in Patienten mit Nierenersatztherapie + $CHA_2DS_2Vasc \geq 2$

- Gesamtmortalität

↓

Bonde et al., J Am Coll Cardiol 2014;64:2471-2482.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

DOAKs bei CNI

- Unterschiede
- Dosierung
- Klinische Daten
- Absetzzeiten

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

DOAKs bei CNI

- **Unterschiede**
- Dosierung
- Klinische Daten
- Absetzzeiten

Unterschiede der DOAKs

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Handelsname	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®	Pradaxa®
Ziel	Xa	Xa	Xa	IIa (Thrombin)
Bioverfügbarkeit	80-100%	50%	62%	6.5%
Zeit bis C_{max}	2-4 h	3-4 h	1-2 h	0.5-2 h
Halbwertszeit	5-13 h	12 h	10-14 h	12-14 h
Renale Elimination	33%	27%	50%	85%
Plasmaproteinbindung	92-95%	87%	55%	35%
Interferenz mit P-glykoprotein	ja	ja	ja	ja

Unterschiede der DOAKs

Table 7 Estimated drug half lives and effect on AUC NOAC plasma concentrations in different stages of CKD compared to healthy controls

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
CrCl >80 mL/min	12–17 h[61]	12 h	10–14 h[51,65]	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)
CrCl 50–80 mL/min CKD Stages I and II	~17 h[122] (+50%)	~14.6 h[123] (+16%)	~8.6 h[124] (+32%)[SmPC]	~8.7 h[125] (+44%)[126]
CrCl 30–50 mL/min CKD Stage III	~19 h[122] (+320%)	~17.6 h (+29%)	~9.4 h[124] (+74%)[SmPC]	~9.0 h (+52%)[126]
CrCl 15–30 mL/min CKD Stage IV	~28 h[122] (+530%)	~17.3 h (+44%)	~16.9 h[124] (72%)[SmPC]	~9.5 h (+64%)[126]
CrCl ≤ 15 mL/min CKD Stage V; off-dialysis	No data	– (+36%)	– (+93%)[SmPC]	– (+70%)[127]

CKD, chronic kidney disease; CrCl, creatinine clearance.

Heidbuchel et al., EHRA Guidelines 2015.

Kontrolle der Nierenfunktion

- Wie häufig soll Nierenfunktion unter Therapie mit DOAKs kontrolliert werden?

  -> mindestens 1x jährlich

  -> bei CNI: GFR/10 = Kontrollintervall in Monaten

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

DOAKs bei CNI + VHF

- Unterschiede
- **Dosierung**
- Klinische Daten
- Absetzzeiten

Dosierung der DOAKs bei VHF

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Kreatininclearance	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
≥50 ml/min	1x 20mg	2x 5mg	1x 60mg	2x 150mg
30-49 ml/min	1x 15mg	2x 5mg*	1x 30mg	2x 110/150mg
15-29 ml/min	1x 15mg	2x 2,5mg	1x 30mg	NEIN
<15 ml/min	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN

*Dosisreduktion wenn 2 von 3 Kriterien erfüllt sind (Krea ≥1,5mg/dl, Alter ≥80 und Gewicht ≤60kg)

Dosierung der DOAKs bei VTE

Direkter Beginn mit Rivaroxaban und Apixaban:

- **Rivaroxaban:** 2x 15mg für 3 Wochen, dann 1x 20mg
- **Apixaban:** 2x 10mg für 7 Tage, danach 2x 5mg

Heparin Lead-in mit Edoxaban und Dabigatran:

mindestens 5 Tage LMWH bevor Beginn mit DOAK

Dosierung der DOAKs bei VTE

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Kriterien für Dosisreduktion:

Apixaban: keine Dosisreduktion erforderlich

Rivaroxaban: ev. ab GFR ≤ 50ml/min

Edoxaban: bei Gewicht ≤60kg, GFR ≤50ml/min oder gleichzeitiger Therapie mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol

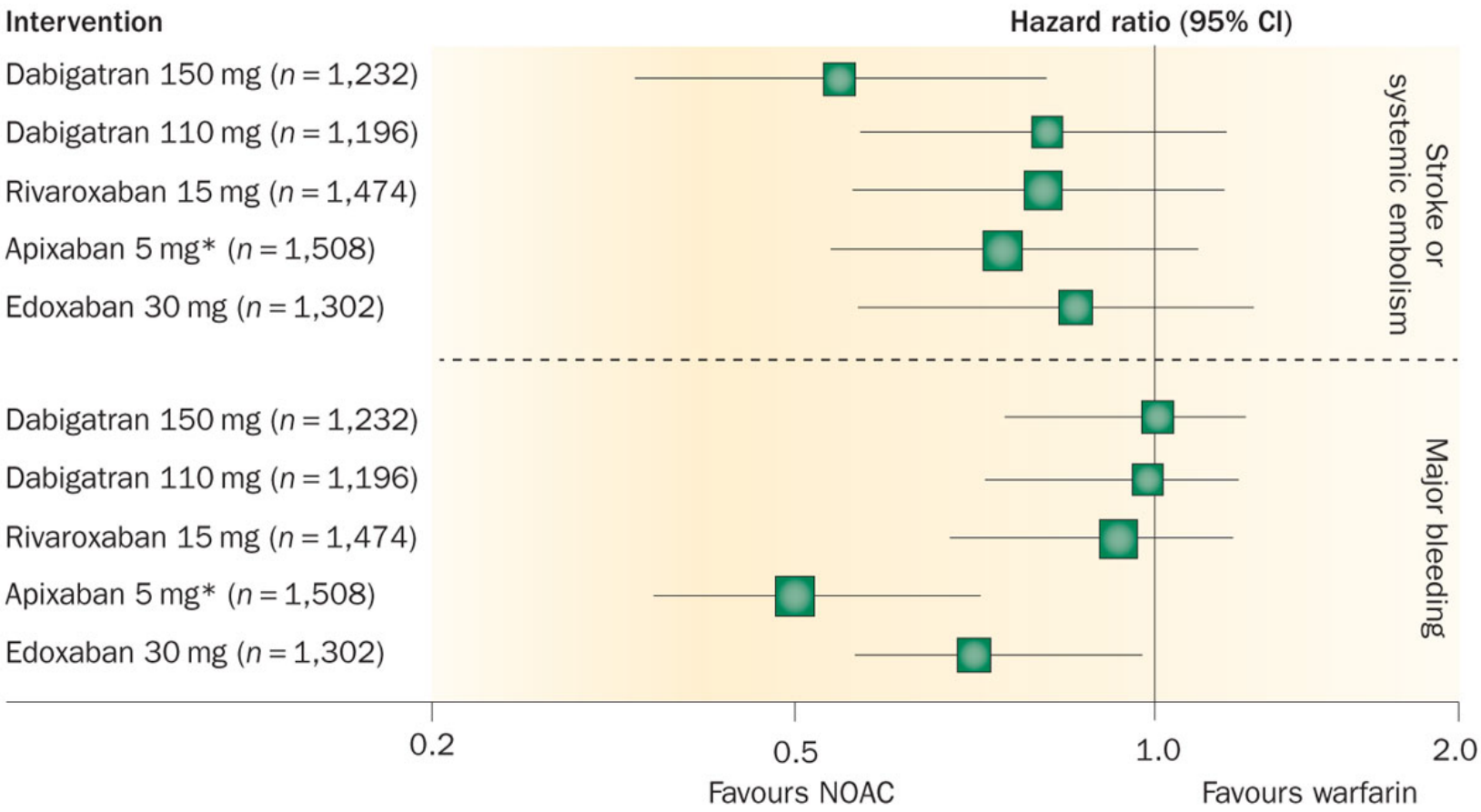
Dabigatran: bei Alter ≥80 Jahre, gleichzeitiger Therapie mit Verapamil und ev. ab GFR ≤50ml/min

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

DOAKs bei CNI + VHF

- Unterschiede
- Dosierung
- **Klinische Daten**
- Absetzzeiten

Effektivität und Sicherheit bei CNI



Qamar et al., Nat Rev Nephrol 2015;11:200-202.

Effektivität und Sicherheit bei CNI

- Vergleichbare Effektivität + Sicherheit der DOAKs bei GFR von 30–49 ml/min wie bei Patienten ohne CNI

- keine Daten zu Patienten mit GFR <25 ml/min

Qamar et al., Nat Rev Nephrol 2015;11:200-202.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

DOAKs bei CNI + VHF

- Unterschiede
- Dosierung
- Klinische Daten
- **Absetzzeiten**

Absetzzeiten

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

- Interventions with minor bleeding risk (i.e. infrequent or with low clinical impact)
  - Endoscopy with biopsy
  - Prostate or bladder biopsy
  - Electrophysiological study or catheter ablation for right-sided supraventricular tachycardia
  - Non-coronary angiography (for coronary angiography and ACS: see 'Patient with atrial fibrillation and coronary artery disease' section)
  - Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)
- Interventions with major bleeding risk (i.e. frequent and/or with high impact)
  - Catheter ablation of simple left-sided supraventricular tachycardia (e.g. WPW)
  - Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
  - Thoracic surgery
  - Abdominal surgery
  - Major orthopaedic surgery
  - Liver biopsy
  - Transurethral prostate resection
  - Kidney biopsy
  - Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL)

Heidbuchel et al., EHRA Guidelines 2015.

Absetzzeiten

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥12 or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–80 mL/min	**≥36 h**	**≥72 h**	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–50 mL/min[a]	**≥48 h**	**≥96 h**	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–30 mL/min[a]	Not indicated	Not indicated	**≥36 h**	**≥48 h**
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
There is no need for bridging with LMWH/UFH				

Empfehlungen in der jeweiligen Fachinformation können abweichen.

Heidbuchel et al., EHRA Practical Guide 2015.

Bridging

Wann?

- bei Therapie mit DOAKs ist kein Bridging notwendig

- bei Therapie mit langwirksamen VKAs (z.B. Phenprocoumon) ausschließlich bei Hochrisikopatienten:

  - St.p mechanischer Klappenersatz
  - VHF mit CHA_2DS_2VASc-Score ≥ 4
  - venöse Thromboembolie innerhalb der letzten 3 Monate

Bridging

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Wie?

- LMWH in therapeutischer Dosis (1x oder 2x täglich)
  -> 48 h vor OP beenden
  -> Wiederbeginn mit prophylaktischer Dosis 8 h bzw. mit therapeutischer Dosis 48 h postoperativ

- UFH (1,5 – 2fache aptt) -> 1h vor OP beenden

- DOAKs -> Wiederbeginn frühestens 48 h postoperativ

Zusammenfassung

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

- VHF + CNI = häufige Kombination
- CNI bei VHF bedeutet erhöhtes thromboembolisches Risiko und Blutungsrisiko
- VKAs bei nicht-terminaler CNI + CHA_2DS_2Vasc-Score ≥2 von Nutzen
- renale Elimination unterschiedlich zwischen Faktor Xa Hemmern und Dabigatran
- Benefit der DOAKs gegenüber VKAs bei VHF + CNI erhalten
- Absetzzeiten der DOAKs abhängig von Substanz, geplantem Eingriff und Nierenfunktion
- Bridging bei Therapie mit DOAKs obsolet, bei Therapie mit VKAs nur bei Hochrisikopatienten

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Assoc. Prof. Dr. Thomas Gremmel

Abteilung für Innere Medizin II/Kardiologie
LK Wr. Neustadt

Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien