

Antikoagulation bei CKD und Vorhofflimmern: Marcumar vs. **DOAK**

Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser
Universitätsklinikum des Saarlandes
Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten



Interessenskonflikt

Honorar für Vorträge

Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, NovoNordisk, CSL Vifor

Honorar für Beratertätigkeiten

Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, NovoNordisk, CSL Vifor

Vorhofflimmern – Patientenbeispiel

Alter	76 Jahre
Geschlecht	männlich
Gewicht	80 kg
Komorbiditäten	Arterielle Hypertonie, Typ 2 Diabetes, int. Vorhofflimmern , KHK, rezidivierende Stürze, chronisches Schmerzsyndrom
LVEF	58 %
EKG	Sinusrhythmus 68/min
eGFR	20 ml/min (CKD Stadium 4)
Blutdruck	148/92 mmHg
HbA1C	6,4 %
LDL-C	145 mg/dl (3,75 mmol/l)

Vorhofflimmern – Patientenbeispiel

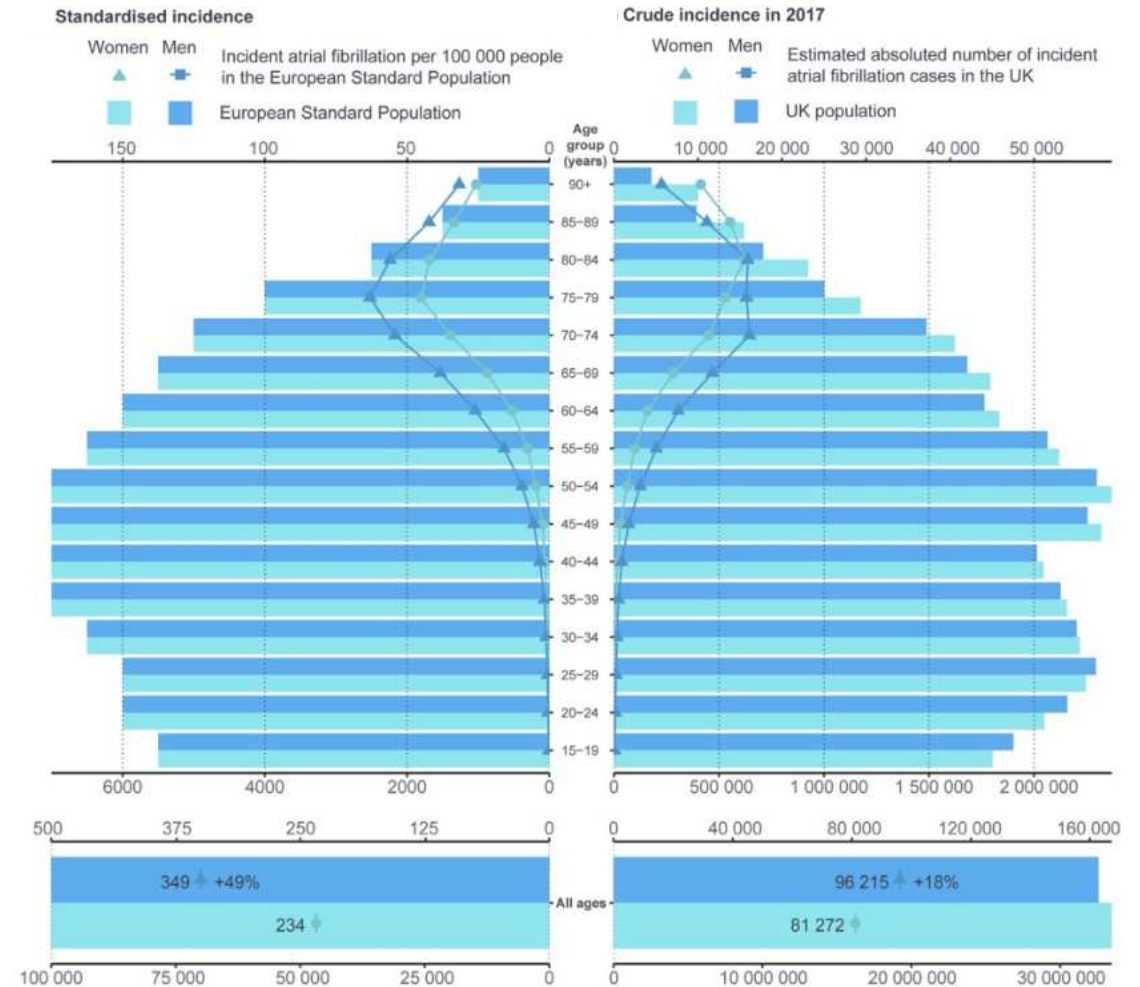
Alter	76 Jahre
Geschlecht	männlich
Gewicht	80 kg
Komorbiditäten	Arterielle Hypertonie, Typ 2 Diabetes, int. Vorhofflimmern , KHK, rezidivierende Stürze, chronisches Schmerzsyndrom
LVEF	58 %
EKG	Sinusrhythmus 68/min
eGFR	20 ml/min (CKD Stadium 4)
Blutdruck	148/92 mmHg
HbA1C	6,4 %
LDL-C	145 mg/dl (3,75 mmol/l)

Medikamentenplan	
Ramipril 5 mg	1-0-0
Torasemid 10 mg	1-1-0
Phenprocoumon 3 mg	nach INR
Atorvastatin 20 mg	1-0-0
Ezetimib 10 mg	0-0-1
Bisoprolol 5 mg	1-0-0
Metformin 1000 mg	1-0-1
Dapagliflozin 10 mg	1-0-0
Mirtazapin 15 mg	0-0-1
Fentanyl 75 ug/h PFT	Alle 3 Tage

Vorhofflimmern – globale Inzidenz



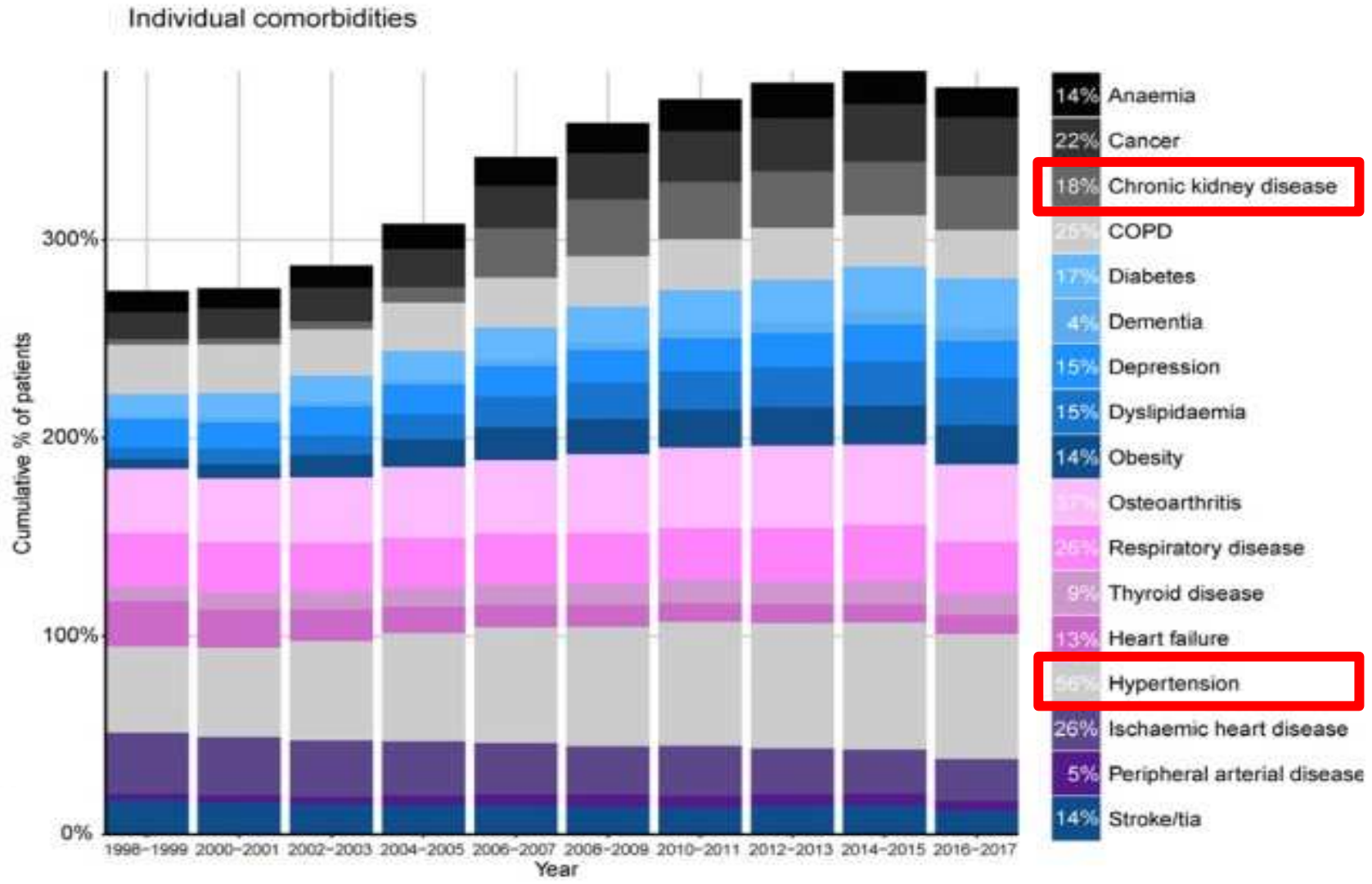
N = 3,400.000





Vorhofflimmern – Komorbiditäten

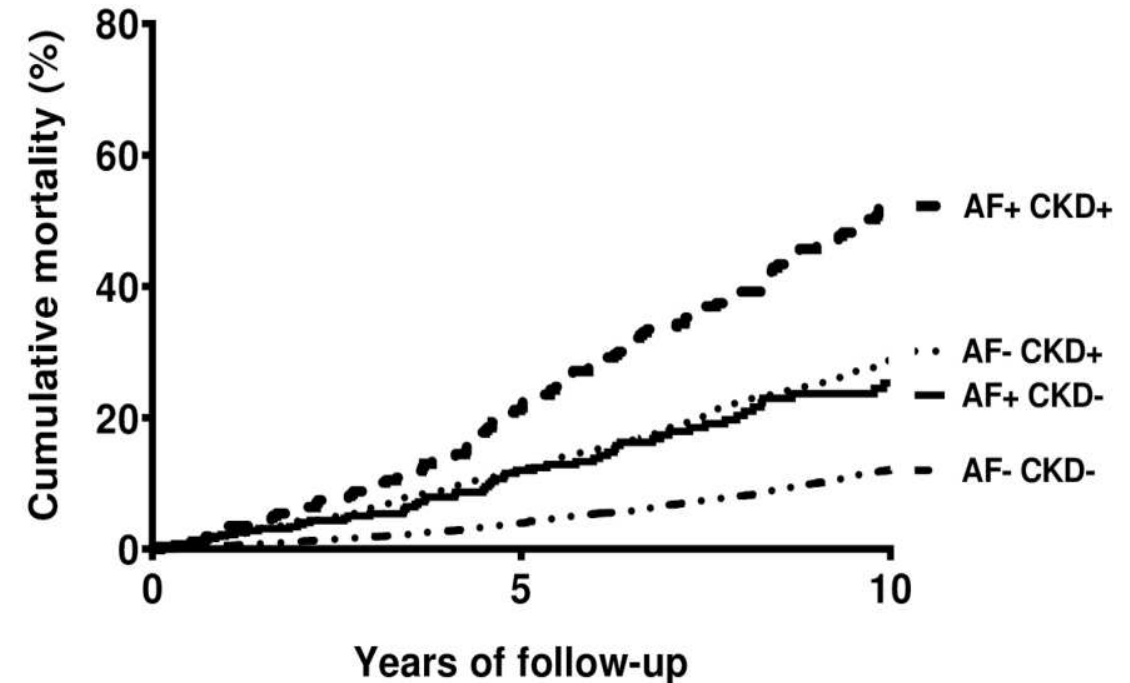
N = 3,400.000



Vorhofflimmern und CKD – Mortalität

N = 12.394

	No	Yes	No	Yes
Atrial fibrillation	No	Yes	No	Yes
Chronic kidney disease	No	No	Yes	Yes
	N = 9,268	N = 374	N = 2,427	N = 325
Age (years) (IQR)	55 (46-63)	64 (58-70)	64 (55-70)	71 (65-75)
Sex, female (%)	3203 (35%)	88 (24%)	881 (36%)	91 (28%)
Body mass index (kg/m ²) (IQR)	26.2 (23.8-28.9)	26.8 (24.5-29.9)	26.8 (24.3-29.8)	26.7 (24.2-29.6)
Waist circumference (cm) (IQR)	93 (85-101)	97 (90-106)	96 (88-105)	99 (90-107)
Hypertension (%)	4523 (49%)	224 (60%)	1778 (73%)	242 (74%)
Stroke (%)	1000 (11%)	65 (17%)	327 (13%)	51 (16%)
Myocardial infarction (%)	1810 (20%)	98 (26%)	553 (23%)	103 (32%)
Peripheral arterial disease (%)	936 (10%)	31 (8%)	374 (15%)	62 (19%)
Heart failure (%)	67 (1%)	8 (2%)	57 (2%)	26 (8%)
Diabetes mellitus (%)	1354 (15%)	66 (18%)	659 (27%)	102 (31%)
Antiplatelet drug use (%)	4975 (54%)	209 (56%)	1428 (59%)	159 (49%)
Anticoagulant use (%)	448 (5%)	170 (45%)	215 (9%)	157 (48%)



Number of patients:

AF- CKD-	9268	6511	3810
AF+ CKD-	374	210	87
AF- CKD+	2427	1762	934
AF+ CKD+	325	206	87

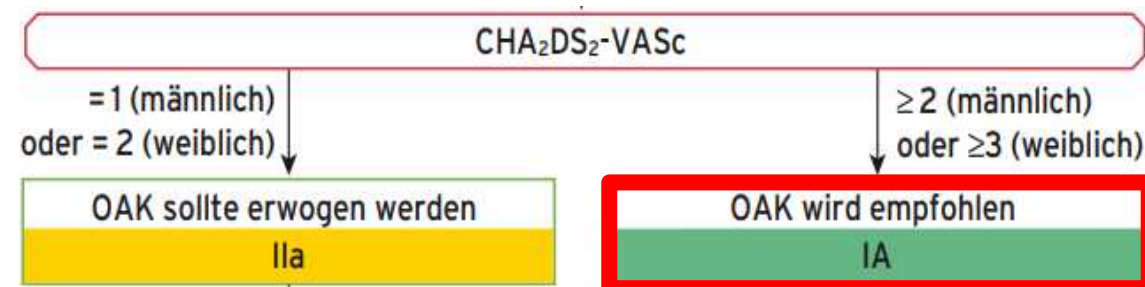
CKD = eGFR <60 ml/min/1,73m² und/oder signifikante Albuminurie

Vorhofflimmern – ESC Leitlinie



CHA2DS2-VASc-Score

Risikofaktoren und Definitionen		Punkte
C	Herzinsuffizienz Herzinsuffizienz oder objektive Hinweise auf eine mittelschwere bis schwere LV-Dysfunktion oder hypertrophe Kardiomyopathie	1
H	Bluthochdruck oder unter antihypertensiver Therapie	1
A	Alter 75 Jahre oder älter	2
D	Diabetes mellitus Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin oder Nüchtern-Blutzucker >125 mg/dl (7 mmol/l)	1
S	Schlaganfall Frühere Schlaganfälle, TIA oder Thromboembolien	2
V	Gefäßerkrankung Angiographisch signifikante KHK, vorausgegangener MI, PAE oder Plaque in der Aorta	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Geschlechtskategorie (weiblich)	1
Maximale Punktzahl		9



Vorhofflimmern – Patientenbeispiel

Alter	76 Jahre
Geschlecht	männlich
Gewicht	80 kg
Komorbiditäten	Arterielle Hypertonie, Typ 2 Diabetes, int. Vorhofflimmern , KHK, rezidivierende Stürze, chronisches Schmerzsyndrom
LVEF	58 %
EKG	Sinusrhythmus 68/min
eGFR	20 ml/min (CKD Stadium 4)
Blutdruck	148/92 mmHg
HbA1C	6,4 %
LDL-C	145 mg/dl (3,75 mmol/l)

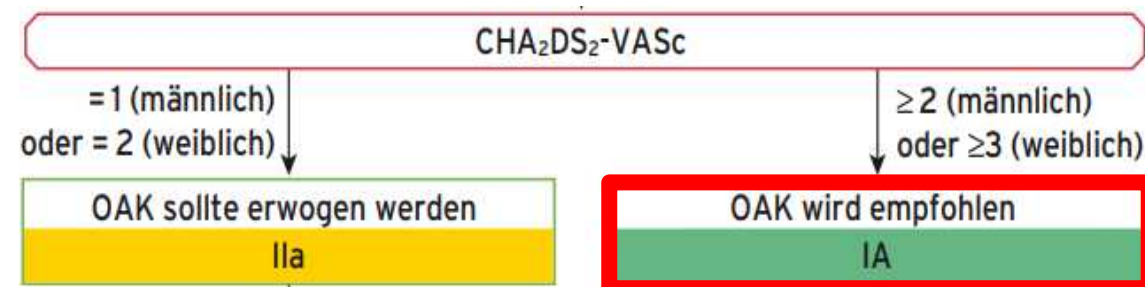
Medikamentenplan	
Ramipril 5 mg	1-0-0
Torasemid 10 mg	1-1-0
Phenprocoumon 3 mg	nach INR
Atorvastatin 20 mg	1-0-0
Ezetimib 10 mg	0-0-1
Bisoprolol 5 mg	1-0-0
Metformin 1000 mg	1-0-1
Dapagliflozin 10 mg	1-0-0
Mirtazapin 15 mg	0-0-1
Fentanyl 75 ug/h PFT	Alle 3 Tage

Vorhofflimmern – ESC Leitlinie



CHA₂DS₂-VASc-Score

Risikofaktoren und Definitionen		Punkte
C	Herzinsuffizienz Herzinsuffizienz oder objektive Hinweise auf eine mittelschwere bis schwere LV-Dysfunktion oder hypertrophe Kardiomyopathie	1
H	Bluthochdruck oder unter antihypertensiver Therapie	1
A	Alter 75 Jahre oder älter	2
D	Diabetes mellitus Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin oder Nüchtern-Blutzucker >125 mg/dl (7 mmol/l)	1
S	Schlaganfall Frühere Schlaganfälle, TIA oder Thromboembolien	2
V	Gefäßerkrankung Angiographisch signifikante KHK, vorausgegangener MI, PAE oder Plaque in der Aorta	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Geschlechtskategorie (weiblich)	1
Maximale Punktzahl		9



Bei allen AF-Patienten um modifizierbare Blutungsrisikofaktoren kümmern.
Den HAS-BLED-Score berechnen.

Wenn HAS-BLED ≥ 3, um die modifizierbaren Blutungsrisikofaktoren kümmern und die Patienten zur regelmäßigen Überprüfung und Nachsorge vormerken.

Hohe Blutungsrisiko-Scores sollten nicht als Argument dienen, eine OAK zu verweigern.

Vorhofflimmern – ESC Leitlinie



HAS-BLED-Score

Risikofaktoren und Definitionen		Punkte
H	Unkontrollierter Bluthochdruck Systolischer Blutdruck >160 mmHg	1
A	Abnorme Nieren- und/oder Leberfunktion Dialyse, Transplantation, Serumkreatinin >200 µmol/l, Leberzirrhose, Bilirubin > x2 ULN, AST/ALT/ALP > x3 ULN	1 Punkt für jede
S	Schlaganfall Frühere ischämische oder hämorrhagische ^a Schlaganfälle	1
B	Blutungsgeschichte oder -veranlagung Frühere schwere Blutung oder Anämie oder schwere Thrombozytopenie	1
L	Labile INR^b TTR <60 % bei Patienten unter VKA	1
E	Ältere Menschen Alter >65 Jahre oder extreme Gebrechlichkeit	1
D	Medikamente oder übermäßiger Alkoholkonsum Begleitende Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder nicht-steroidalen Entzündungshemmern und/oder exzessiver Alkoholkonsum ^c	1 Punkt für jede
Maximale Punktzahl		9

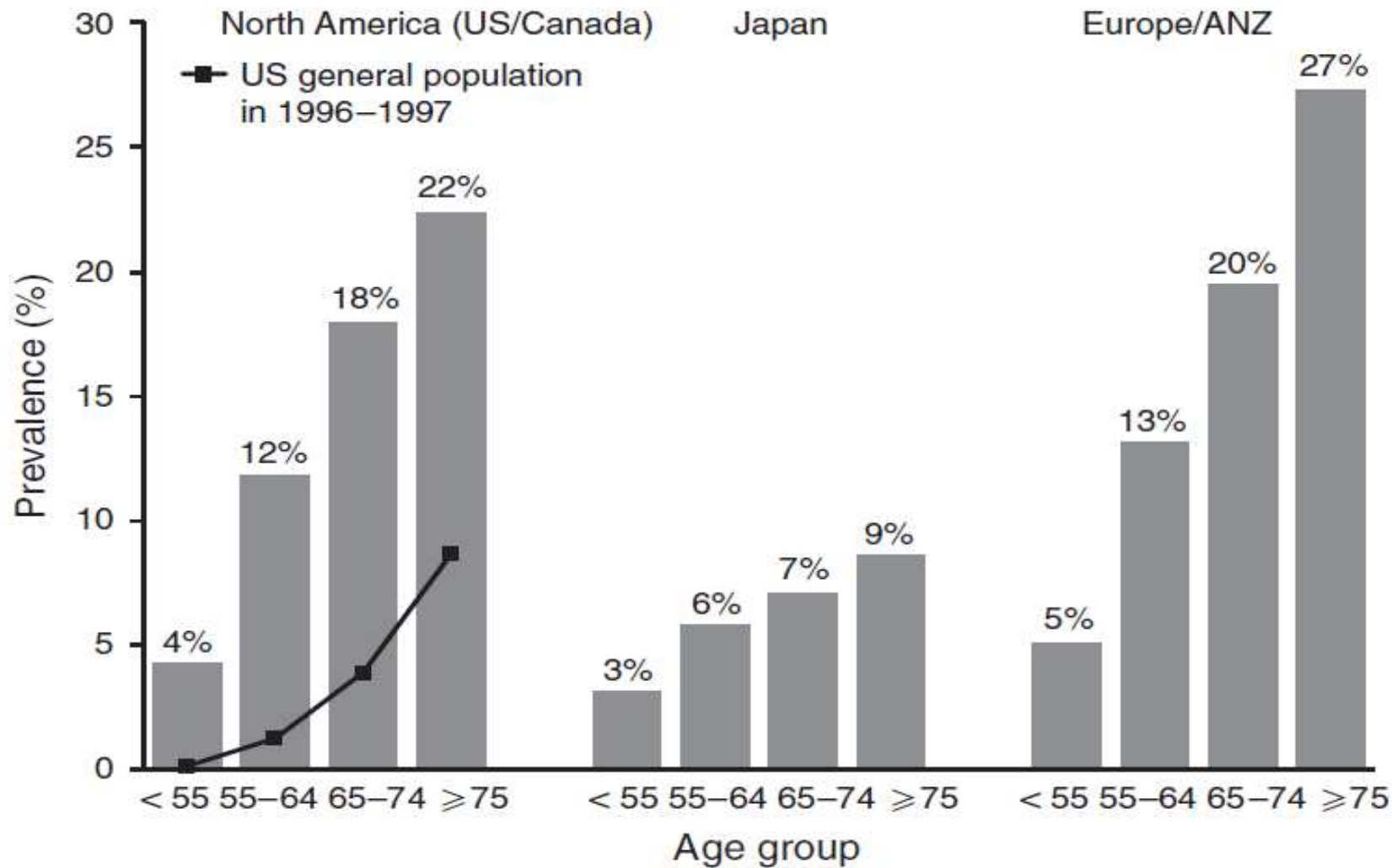
Risikofaktoren für Blutungen bei OAK- und Thrombozytenaggregationshemmertherapie

Nicht modifizierbar	
Alter >65 Jahre	Genetische Faktoren (z.B. CYP 2C9-Polymorphismen)
Frühere schwere Blutungen	Früherer Schlaganfall, Erkrankung der kleinen Gefäße usw.
Schwere Nierenschädigung (bei Dialyse oder nach Nierentransplantation)	Diabetes mellitus
Schwere Leberfunktionsstörung (Leberzirrhose)	Kognitive Beeinträchtigung/Demenz
Malignom	
Potenziell modifizierbar	
Extreme Gebrechlichkeit ± übermäßiges Sturzrisiko ^a	Nierenschädigung mit CrCl <60 ml/min
Blutarmut	VKA-Management-Strategie ^b
Reduzierte Thrombozytenzahl oder -funktion	

VHF bei CKD 5D – Inzidenz



N = 17.513

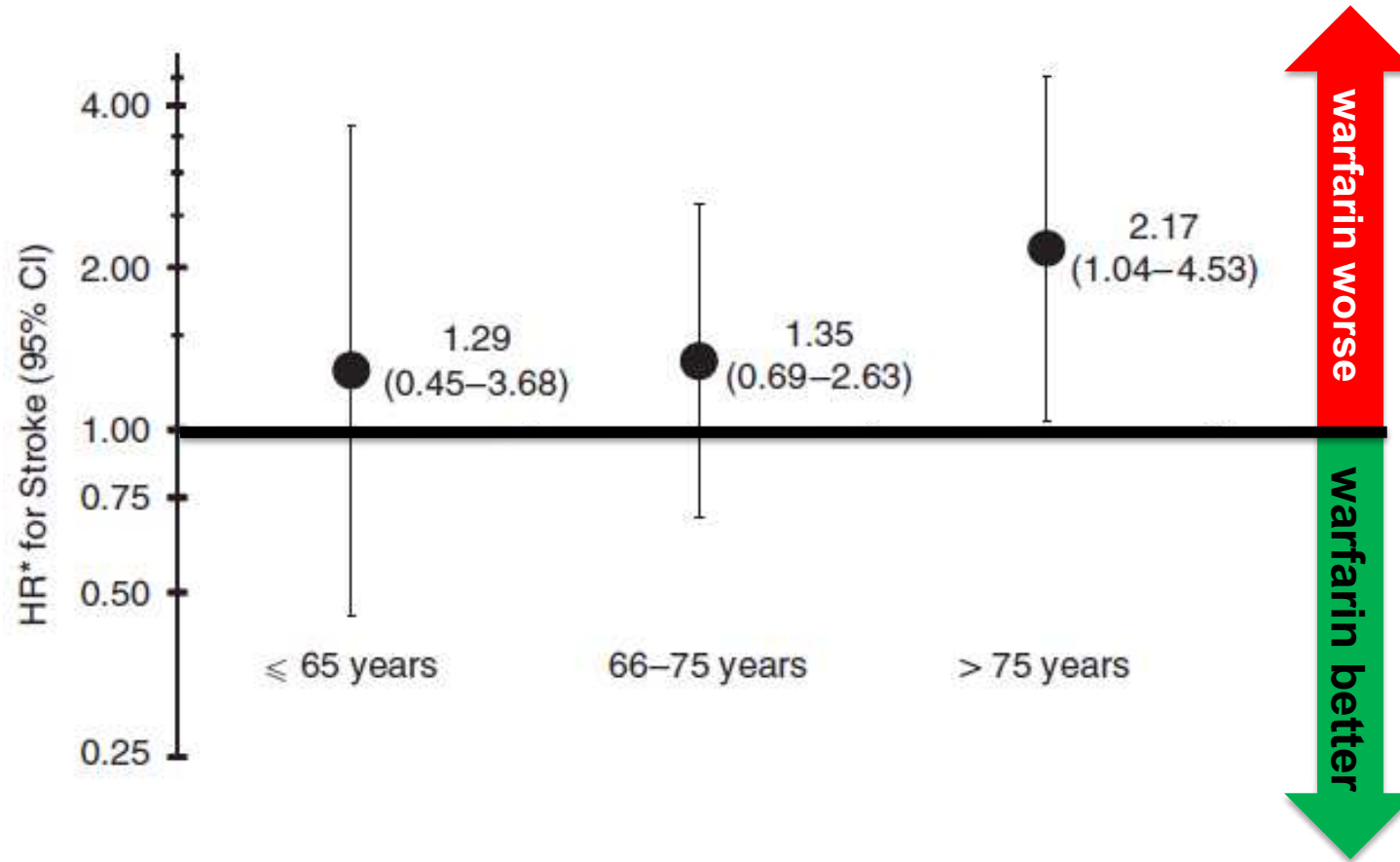


VHF bei CKD 5D – Therapieerfolg



N = 17.513

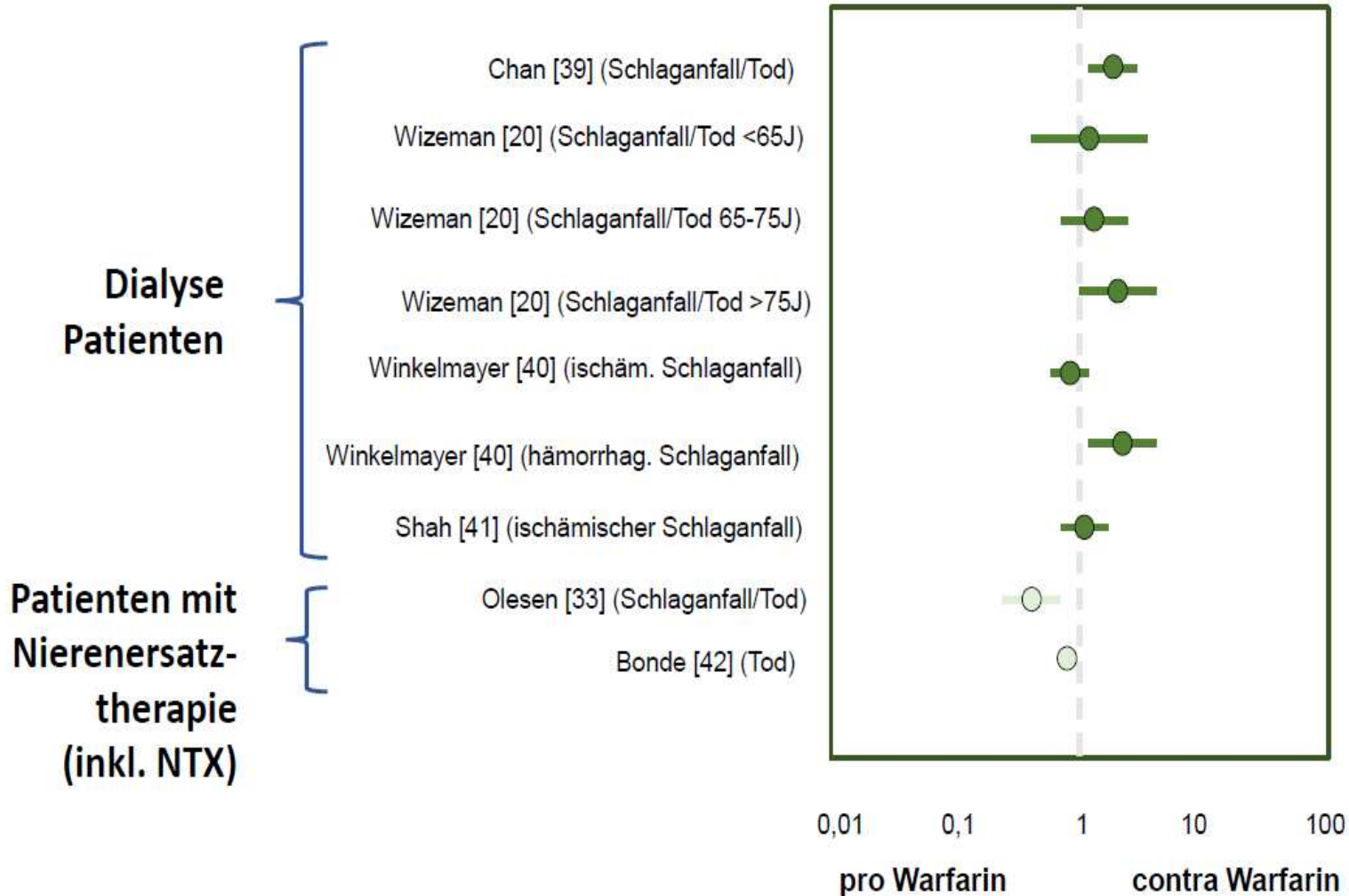
DOPPS DIALYSIS OUTCOMES AND PRACTICE PATTERNS STUDY PROGRAM



VHF bei CKD 5D – Therapieerfolg

Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie



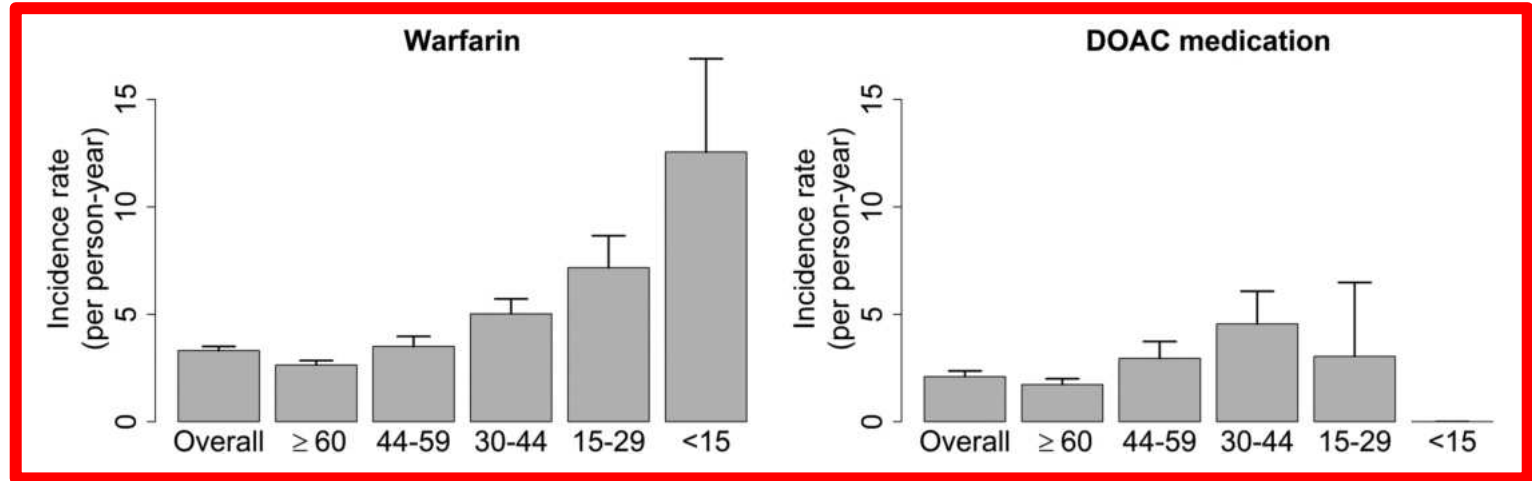
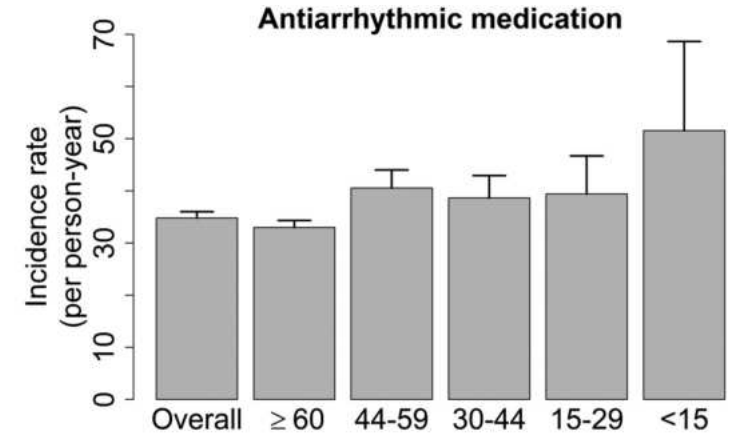
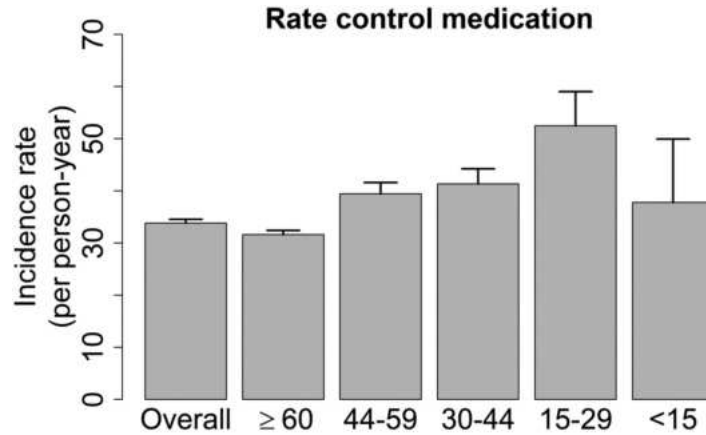
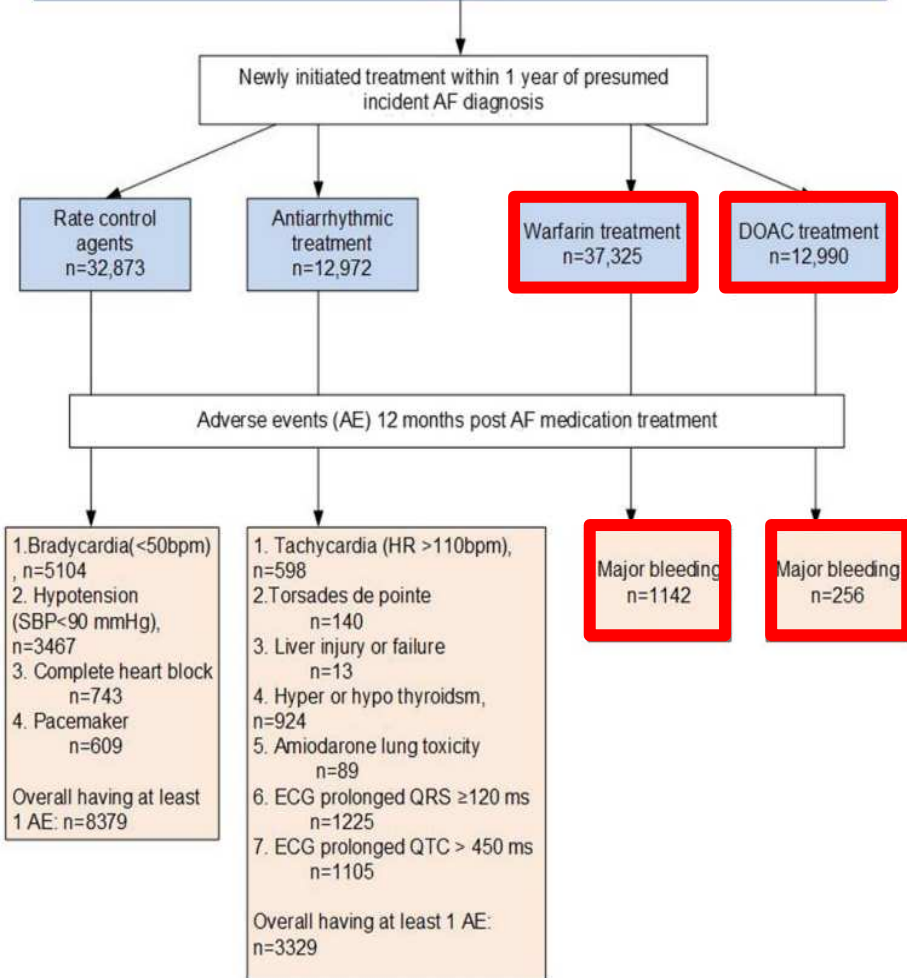
» Die Relevanz des CHA₂DS₂-VASc-Scores für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist nicht geklärt

» Eine wesentliche Nebenwirkung von Kumarinen sind kardiovaskuläre Kalzifikationen









VHF bei CKD – Therapiekomplicationen

N = 115.564

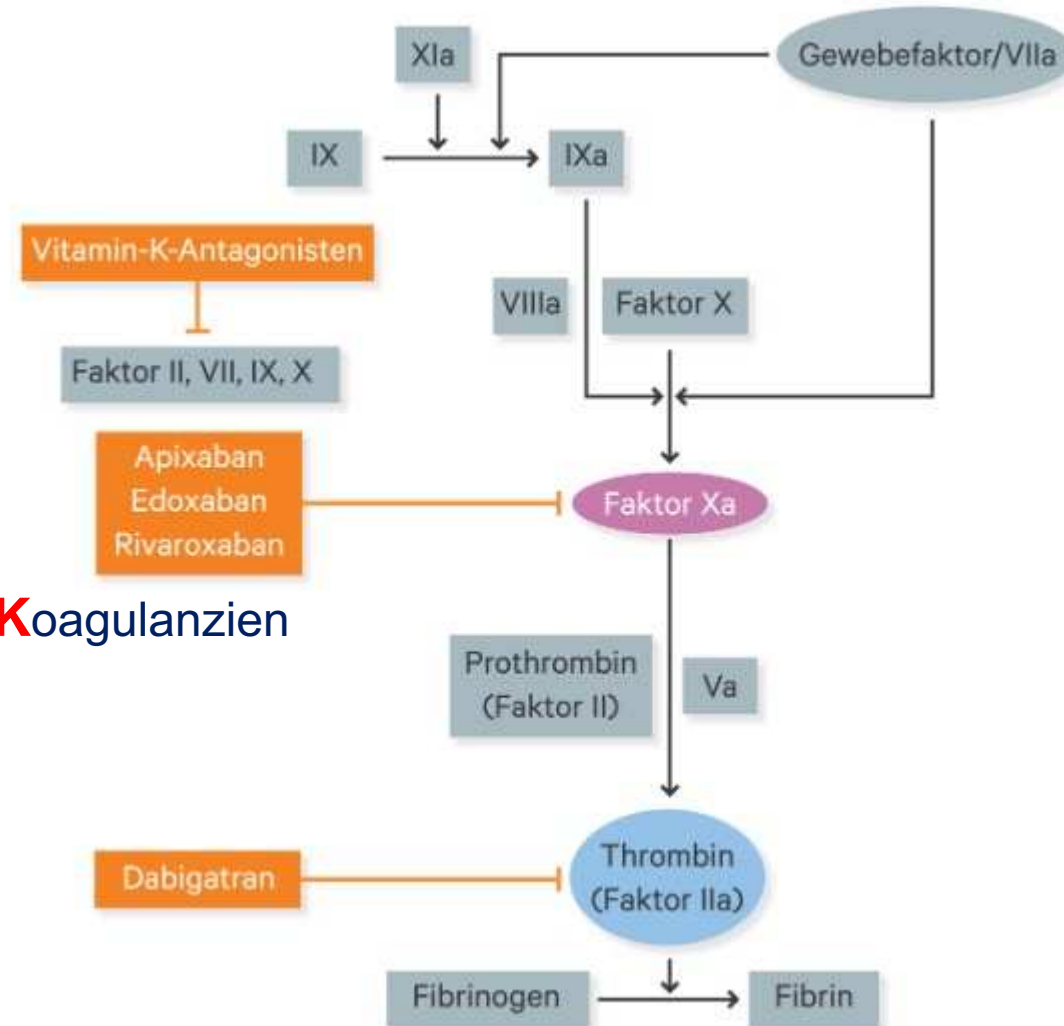
Kaiser Permanente Northern California and Southern California adults with presumed incident Atrial Fibrillation or Atrial Flutter (AF) diagnoses between January 1, 2010 and December 31, 2017
Meeting inclusion/exclusion criteria
N=115,564



VHF bei CKD – Therapiekomplicationen

In patients on the following therapy	Adverse effects of significance in CKD	Results by eGFR Compared with eGFR <60ml/min/1.73m ² HR (95% CI)
Anti arrhythmic agents 	 Hypotension Bradycardia Complete Heart Block	eGFR 45-59: 1.14 (1.07-1.22) eGFR 30-44: 1.15 (1.06-1.25) eGFR 15-29: 1.29 (1.12-1.47) eGFR <15: 0.98 (0.70-1.36)
Rate control therapies 	 Thyroid disorders	eGFR 45-59: 1.12 (1.01-1.23) eGFR 30-44: 1.02 (0.90-1.16) eGFR 15-29: 0.98 (0.81-1.20) eGFR <15: 1.43 (1.01-2.01)
Warfarin 	 Major Bleeding	eGFR 45-59: 1.06 (0.90-1.24) eGFR 30-44: 1.32 (1.11-1.57) eGFR 15-29: 1.61 (1.27-2.07) eGFR <15: 2.93 (1.99-4.30)
DOAC 	 No significant difference in major bleeding (after adjustments)	eGFR 45-59: 1.14 (0.82-1.59) eGFR 30-44: 1.42 (0.96-2.10) eGFR 15-29: 0.93 (0.28-3.10)

Nicht-Vitamin K abhängige Orale AntiKoagulanzen



Direkte Orale AntiKoagulanzen

- Apixaban – Eliquis[®]
- Rivaroxaban – Xarelto[®]
- Edoxaban – Lixiana[®]

Direkte Orale AntiKoagulanzen



Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

	Warfarin	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Renale Clearance (%)	<1%	80%	27%	36%	50%
Entfernung nach Dialyse (%)	<1%	50-60%	7%	<1%	9%
Verteilungsvolumen (l)	8	50-10	21	50	107
Antagonisierung	Vitamin K FFP, PPSB	Idarucizumab	PPSB	PPSB	PPSB

Apixaban – Eliquis®

Rivaroxaban – Xarelto®

Edoxaban – Lixiana®

Vorhofflimmern bei CKD – DOAK

CKD Stage	GFR (mL/min)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
1	>90	✓	✓	✓	✓
2	90-60	✓	✓	✓	✓
3	59-30	✓ ESC: GFR 30-49 mL/min ⇒ reduced dose	✓ ESC: GFR 30-49 mL/min ⇒ reduced dose	✓	✓ ESC: GFR 30-49 mL/min ⇒ reduced dose
4	29-15	FDA: reduced dose EMA: Contra- indicated	✓ reduced dose	✓ reduced dose*	✓ reduced dose
5 5D	<15 Dialysis	Contraindicated	Contraindicated	FDA: full to reduced * dose EMA: Contra- indicated	Contraindicated

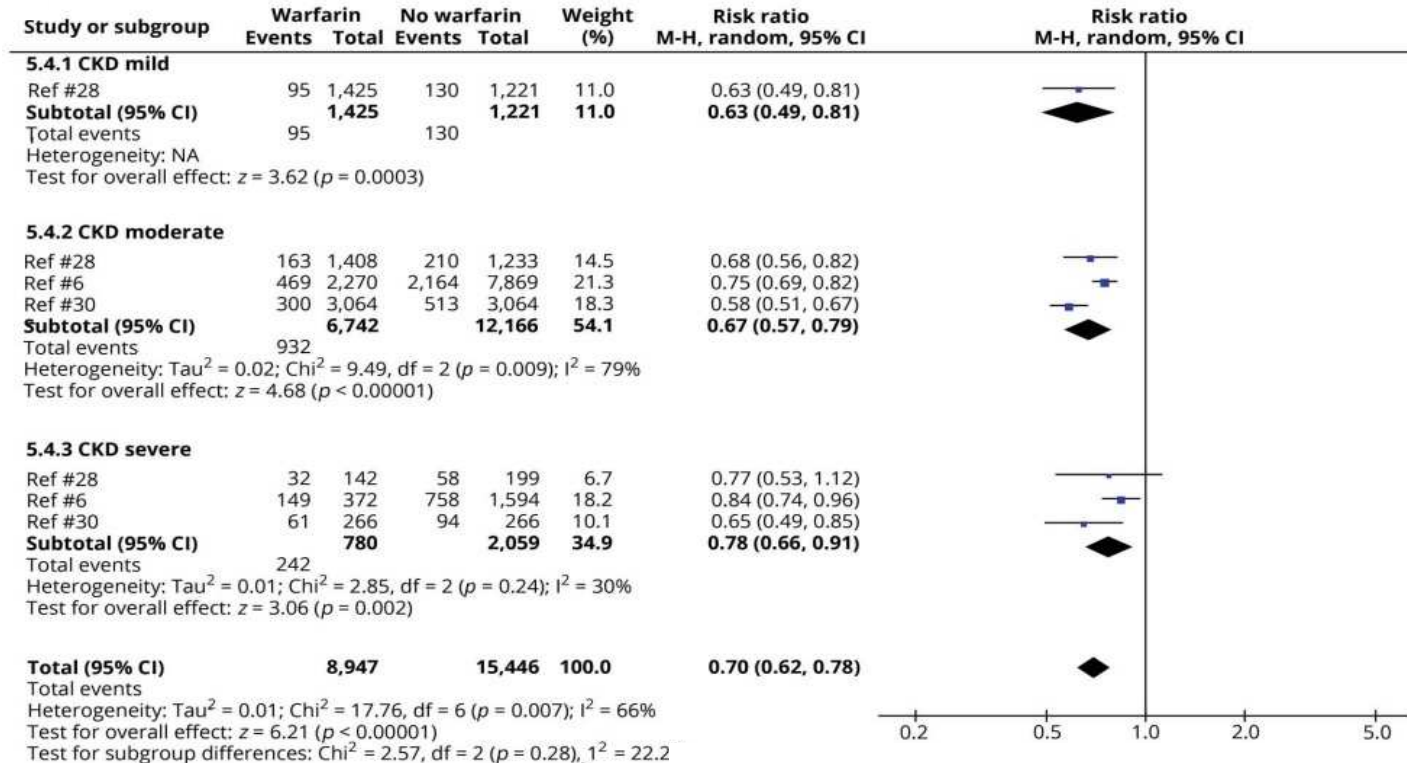
* : If two of the following criteria are present : serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl, age ≥ 80 years, body weight ≤ 60kg

VHF bei CKD – Antikoagulation

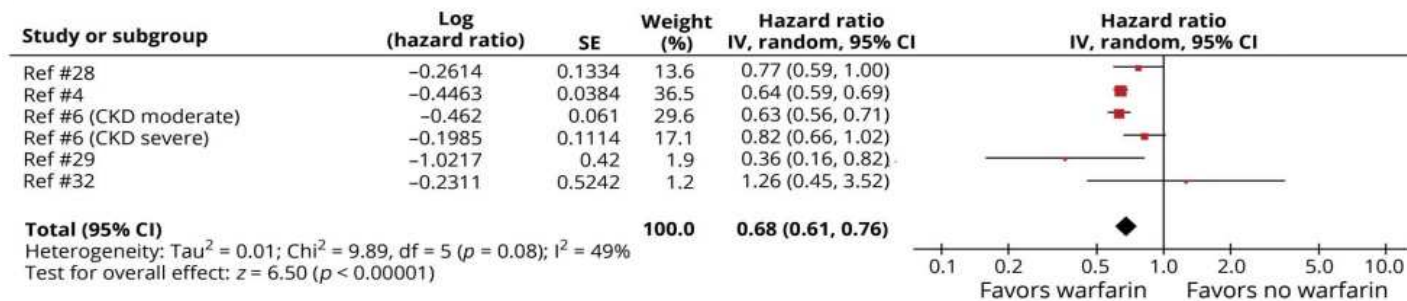
First author	Country	Design	Intervention vs control ^a	Antiplatelet coprescribed or used at randomization	OAC indication	CrCl (used in the study), mL/min	Follow-up, mo
Bohula et al.¹¹ (ENGAGE AF-TIMI 48)	International	Post hoc	Edoxaban vs warfarin	Aspirin or thienopyridine	AF	30-50, 50-95	36
Bonde et al. ⁴	Denmark	Retrospective	Warfarin vs no ATT ^b	Aspirin	AF	Not clearly defined	180
Banerjee et al. ²⁸	England	Prospective	Warfarin vs no AC	Any ATT	AF	60-90, 30-60, <30	30
Carrero et al. ⁶	Sweden	Prospective	Warfarin vs no AC	Aspirin or other ATT	AF	30-60, 15-30, <15	96
Chiu et al. ²⁹	China	Retrospective	Warfarin vs no AC	Aspirin or clopidogrel	AF	30-60, 15-30, <15	144
Fordyce et al.²⁶ (ROCKET AF)	International	Post hoc	Rivaroxaban vs warfarin	Aspirin, thienopyridine	AF	30-49, ≥50	36
Hijazi et al.¹² (RE-LY)	International	Post hoc	Dabigatran vs warfarin	Aspirin	AF	50-80, 30-50	24
Hohnloser et al.²⁵ (ARISTOTLE)	Germany	Post hoc	Apixaban vs warfarin	Aspirin or clopidogrel	AF or atrial flutter	51-80, 26-50	12
Hori et al.²⁷ (J-ROCKET AF)	Japan	Post hoc	Rivaroxaban vs warfarin	Not clearly defined	AF	30-50	30
Jun et al. ³⁰	Canada	Retrospective	Warfarin vs no AC	Any ATT	AF	60-90, 45-60, 30-45, <15	12
Lai et al. ³¹	United States	Retrospective	Warfarin vs no AC	Aspirin	AF	30-59, 16-29, <15	36
Lin et al. ³²	United States	Retrospective	Warfarin vs no AC	Aspirin or clopidogrel	AF, PE, DVT, hypercoagulable state, heart valve replacement	30-60, 15-30, <15	72
Loo et al. ³³	Canada	Prospective	Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban vs warfarin	Not clearly defined	AF	<90	60
Olesen et al. ⁷	Denmark	Retrospective	Warfarin vs no ATT ^b	Aspirin	AF	Not clearly defined	144
Stanton et al. ³⁴	United States	Retrospective	Apixaban vs warfarin	Aspirin and/or clopidogrel	AF, VTE, orthopedic surgery	15-25	24

VHF bei CKD – Antikoagulation

Mortalität

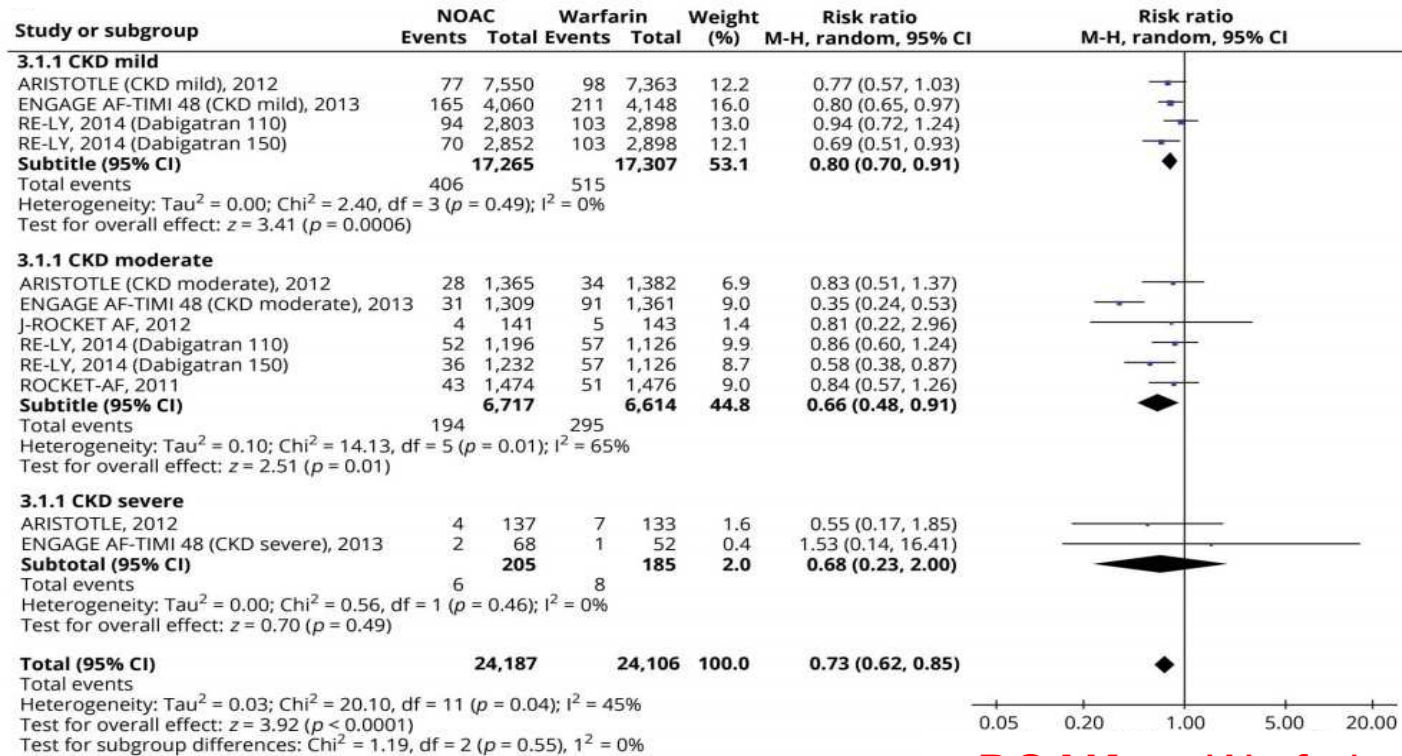


Antikoagulation vs. keine Antikoagulation

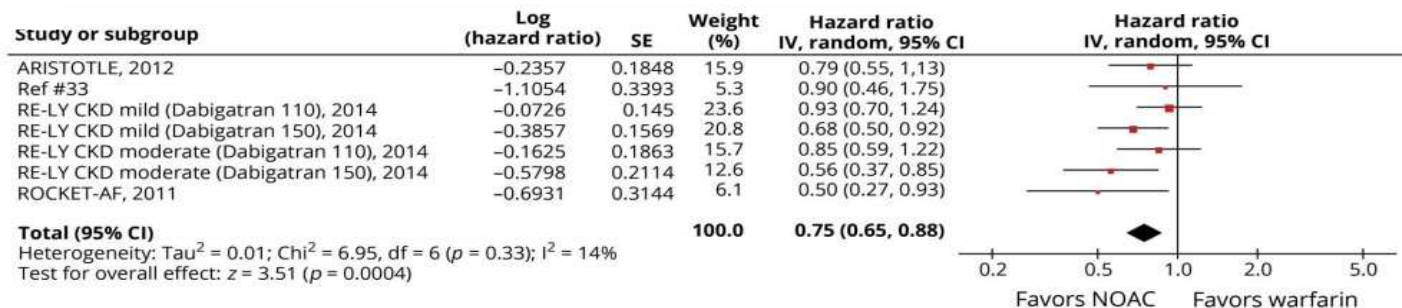


VHF bei CKD – Antikoagulation

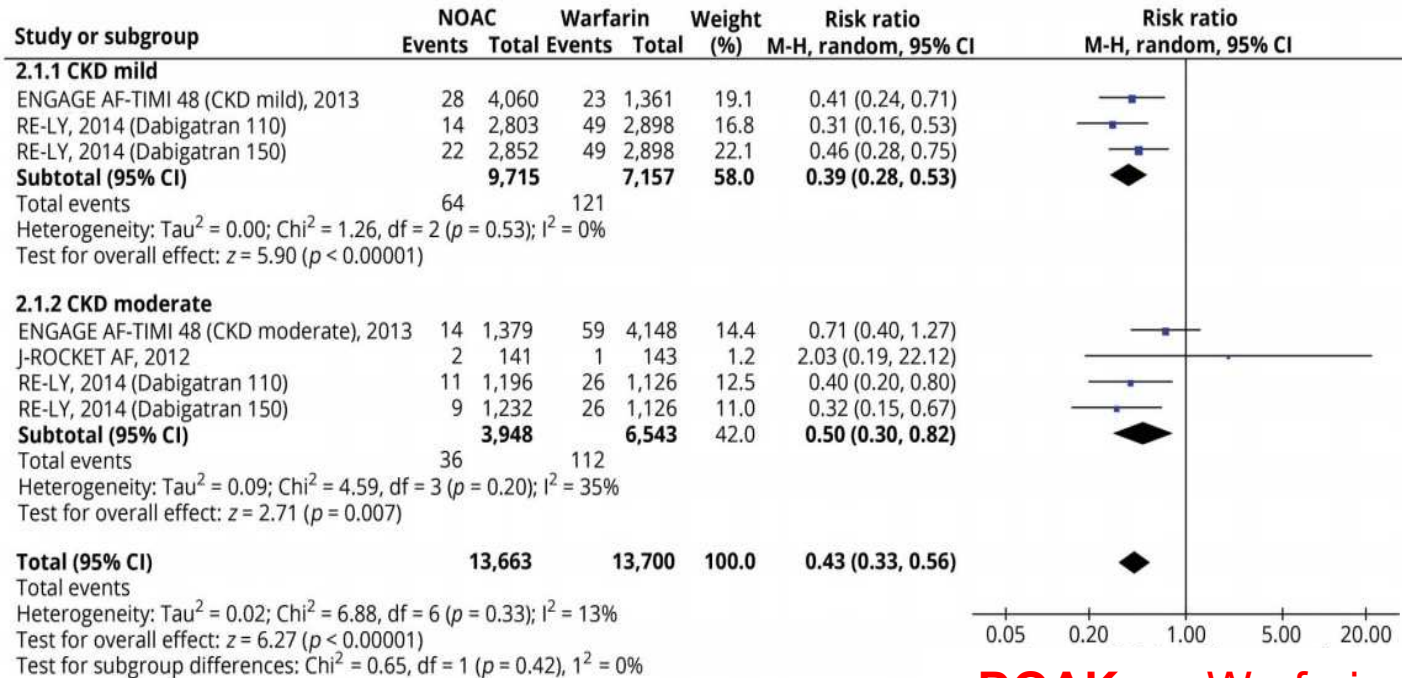
Schlaganfall
Embolie



DOAK vs. Warfarin

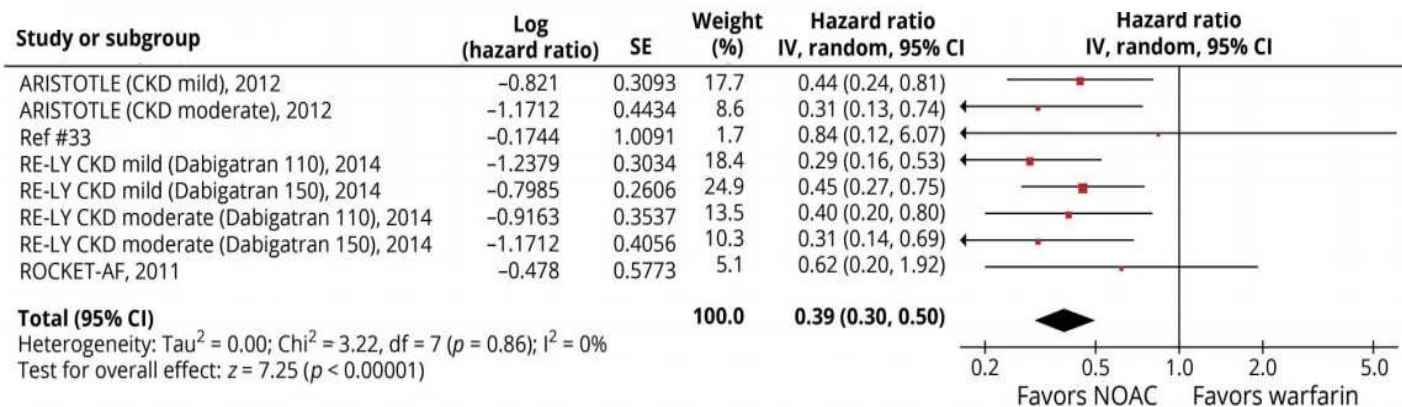


VHF bei CKD – Antikoagulation



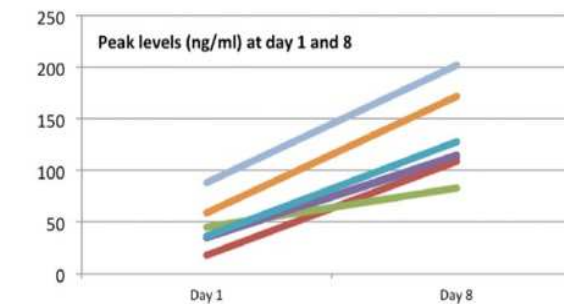
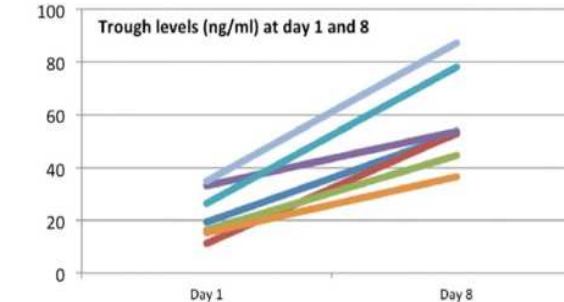
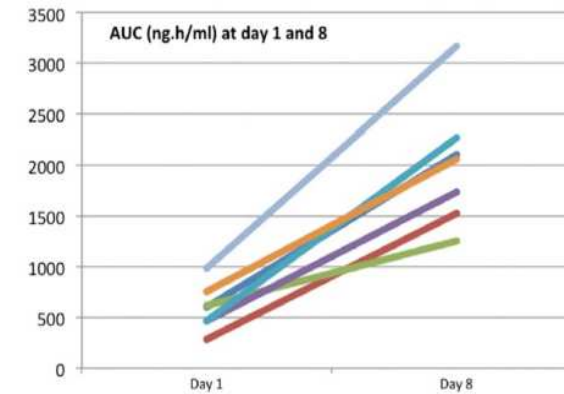
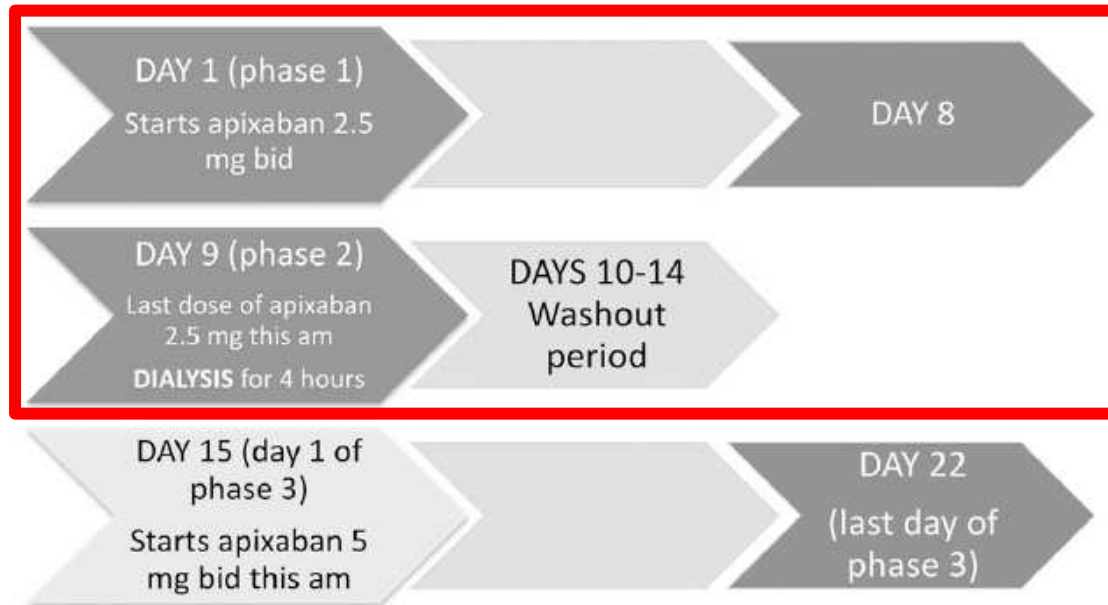
Intrazerebrale Blutung

DOAK vs. Warfarin

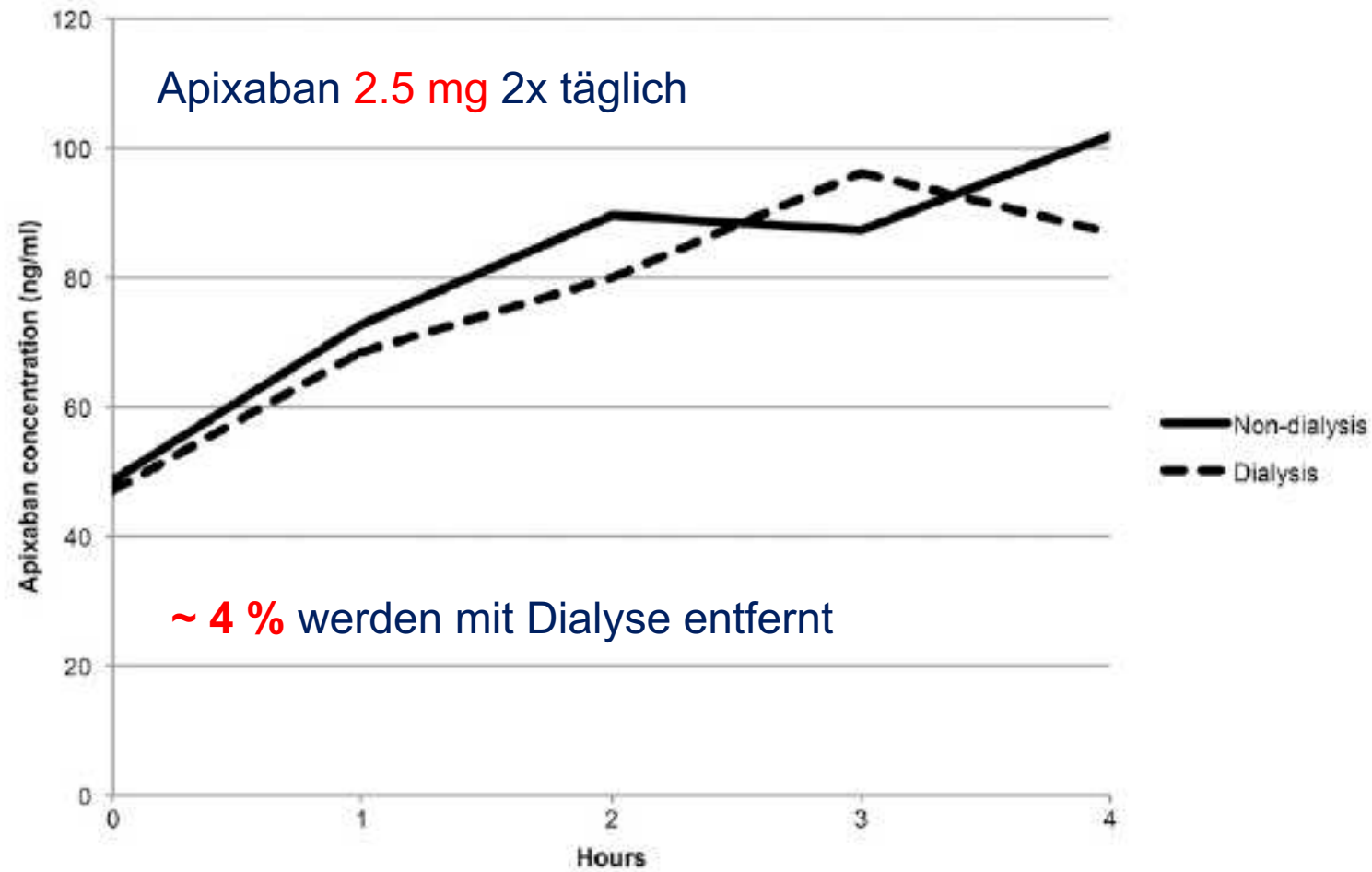


CKD Stadium 5D – DOAK

- 7 Patienten an HD
- Apixaban 2.5 mg 2x täglich für 8 Tage
- Blutproben vor und nach Apixaban am Tag 1 und 8

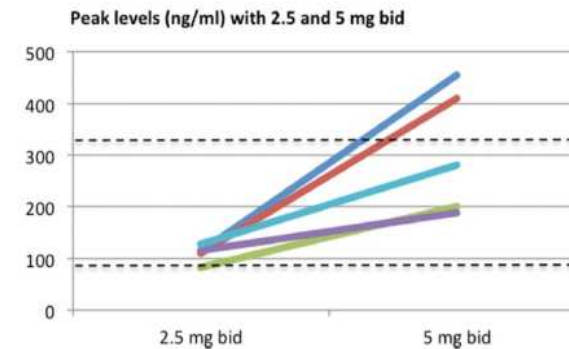
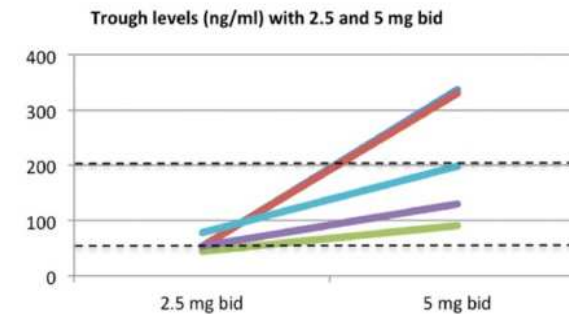
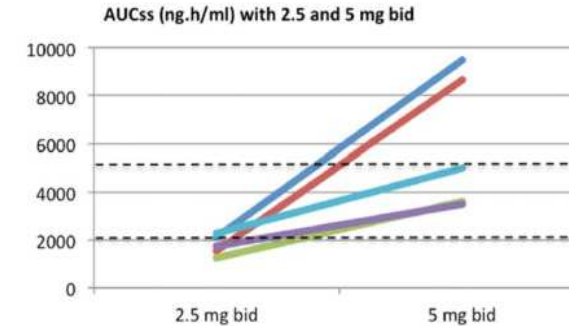
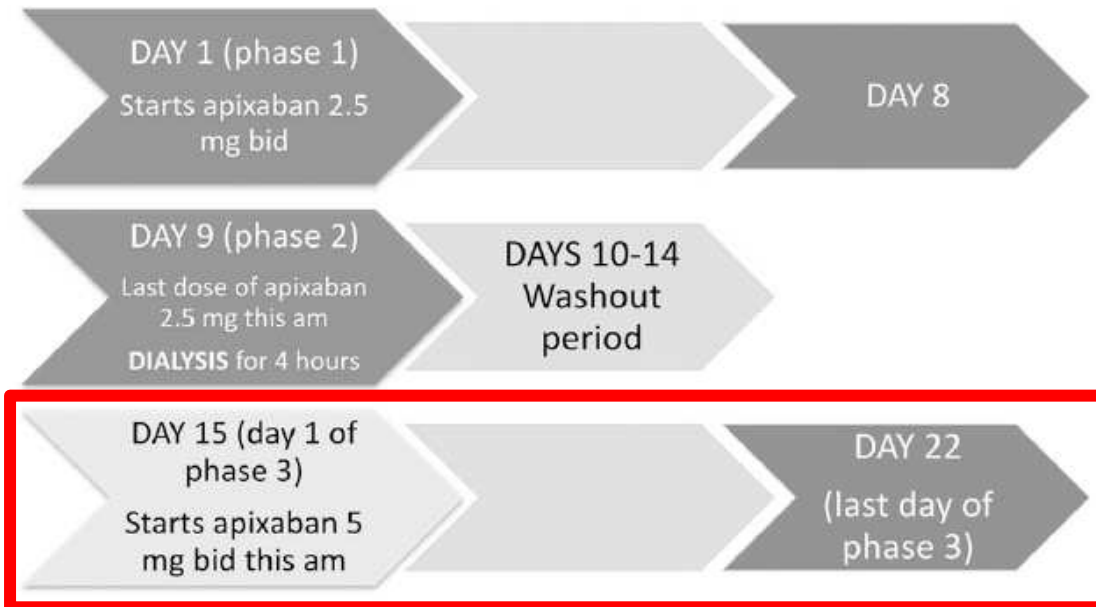


CKD Stadium 5D – DOAK



CKD Stadium 5D – DOAK

- 5 Patienten an HD
- Apixaban **5 mg 2x täglich** für 8 Tage
- Blutproben vor und nach Apixaban am Tag 1 und 8



CKD Stadium 5D – DOAK

Apixaban 2.5 mg 2x tgl.	Day 1	Day 8	P Value	Reference Levels (for the 2.5 mg twice daily dose)
AUC ₀₋₁₂ , ng h/ml	298.6 (38.0%)	1009.8 (30.7%)	<0.001	—
AUC ₀₋₂₄ , ng h/ml	597.3 (38.0%)	2019.7 (30.7%)	<0.001	1661 (1120–2620) ¹⁹
C _{max} , ng/ml	45.2 (49.9%)	131.5 (31.1%)	<0.001	123 (69–221) ^{a20}
t _{max} , h	4.4 (62%)	3.6 (48%)	0.32	—
C _{min} , ng/ml	22.3 (41.2%)	58.0 (31.2%)	<0.001	56 (24–103)¹⁹

C_{min} Herstellerangabe **79** [34-162] ng/ml

Apixaban 5 mg 2x tgl.	Day 22	P Value	Reference Levels (for the 5 mg twice daily dose)
AUC ₀₋₁₂ , ng h/ml	3026.6 ± 46.6% [2770.4]	0.03	[1474–1717] ¹⁸
AUC ₀₋₂₄ , ng h/ml	6053.2 ± 46.6% (3505.5–9469.7)	0.03	3370 (2070–5250) ¹⁹
C _{max} , ng/ml	307.0 ± 39.4% (189.0–455.0)	0.02	171 (91–321) ^{a20}
t _{max} , h	3.8 ± 35.6% (2.5–6.0)	0.89	—
C _{min} , ng/ml	217.5 ± 51.9% (91.0–337.4)	0.03	107 (56–203)¹⁹

C_{min} Herstellerangabe **103** [41-230] ng/ml

CKD Stadium 5D – DOAK

METHODS

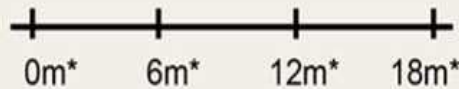


N=132

VKA INR 2-3

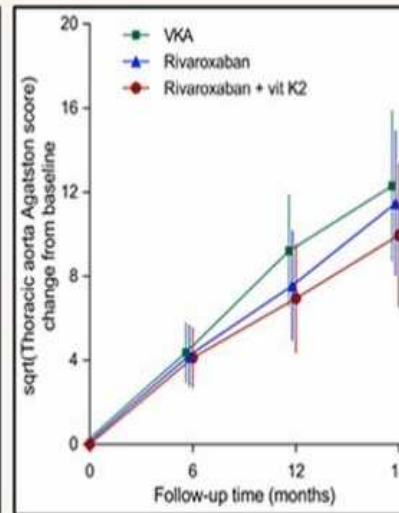
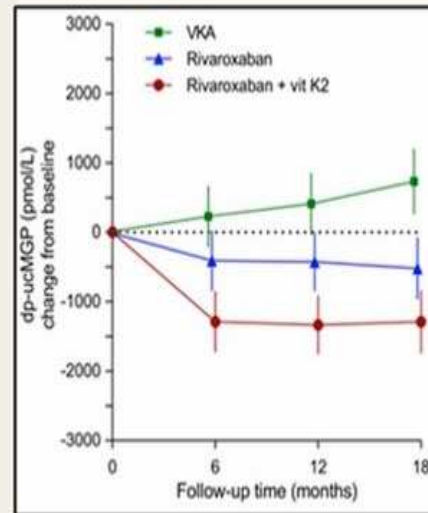
Rivaroxaban 10 mg od

Rivaroxaban + Vit K2



*VitK status, PWV and CAC score

OUTCOME



Bleeding type	Rate per 100 person-years (number)		
	VKA (n=44)	Rivaroxaban (n=46)	Rivaroxaban + VitK2 (n=42)
Life-threatening	13.3 (7)	3.5 (2)	9.5 (5)
Major	22.7 (12)	13.8 (8)	3.8 (2)
Life-threatening + major	36.0 (19)	17.3 (10)	13.2 (7)
Minor	26.5 (14)	31.1 (18)	30.3 (16)
Gastro-intestinal	22.7 (12)	17.3 (10)	24.6 (13)

CONCLUSION

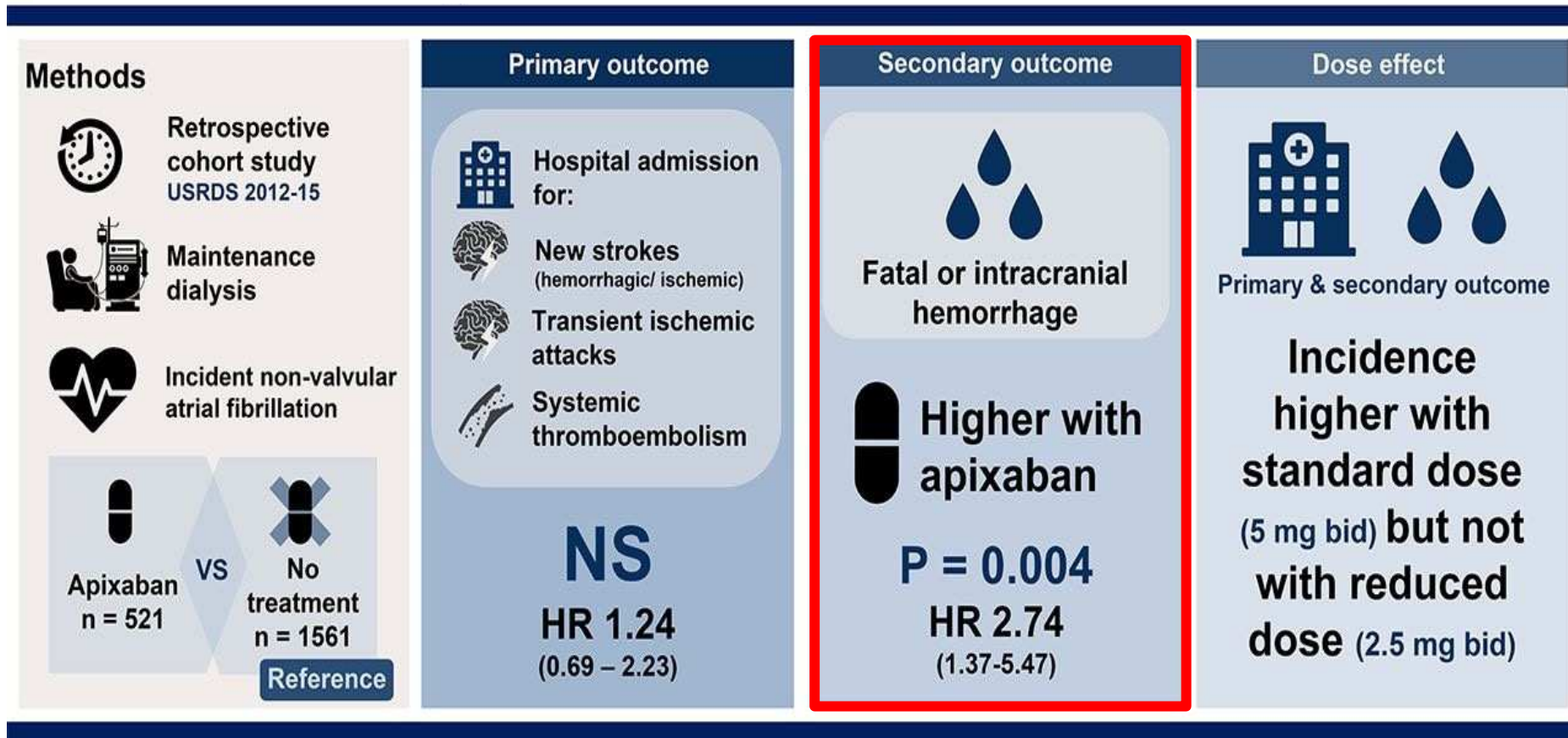
Withdrawal of VKA and high-dose Vitamin K2 improve Vitamin K status in hemodialysis patients, but have no significant favorable effect on VC progression.

Severe bleeding complications may be lower with rivaroxaban than with VKA.

CKD Stadium 5D – DOAK

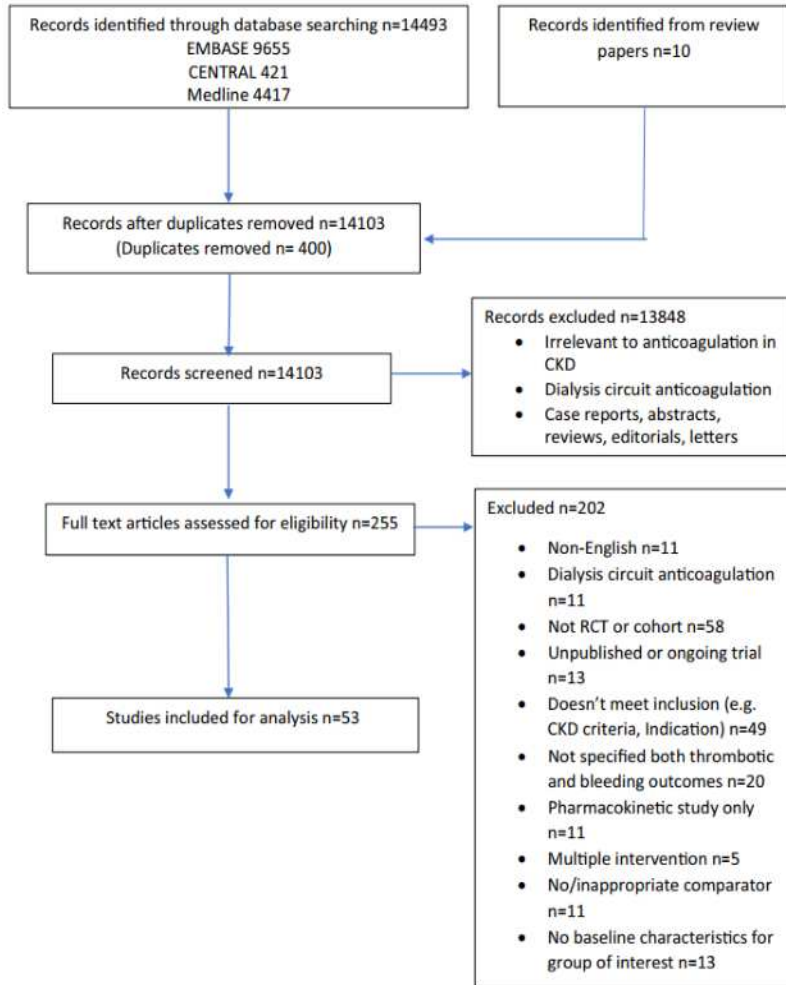


N = 2.082



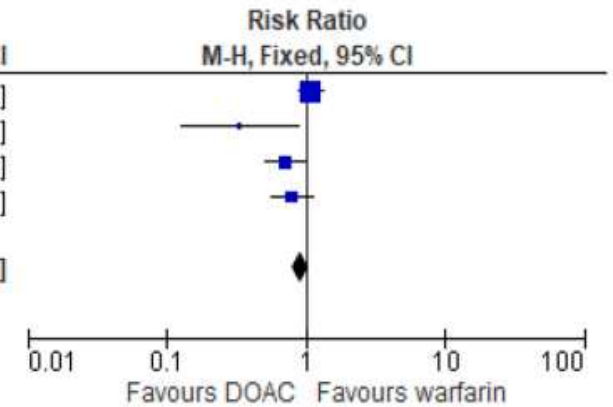
VHF bei CKD – Antikoagulation

N = 11.474

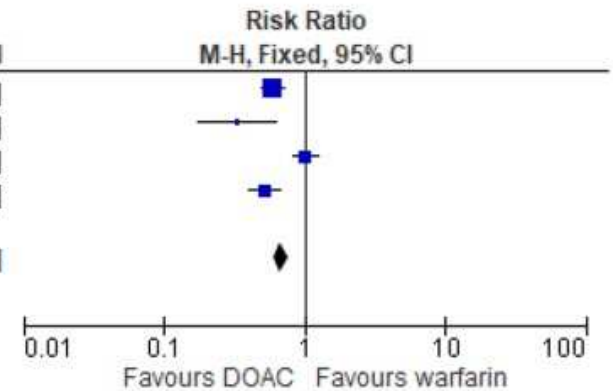


Schlaganfall

Study or Subgroup	DOAC		Warfarin		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Bohula 2016	192	2348	182	2423	53.0%	1.09 [0.90, 1.32]	
De Vriese 2020	6	88	9	44	3.6%	0.33 [0.13, 0.88]	
Hijazi 2014, 2014	88	2428	57	1126	23.1%	0.72 [0.52, 0.99]	
Hohnloser 2012, 2012	54	1502	69	1515	20.3%	0.79 [0.56, 1.12]	
Total (95% CI)		6366		5108	100.0%	0.91 [0.79, 1.06]	
Total events	340		317				
Heterogeneity: Chi ² = 10.11, df = 3 (P = 0.02); I ² = 70%							
Test for overall effect: Z = 1.18 (P = 0.24)							



Study or Subgroup	DOAC		Warfarin		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Bohula 2016	150	2348	264	2423	44.5%	0.59 [0.48, 0.71]	
De Vriese 2020	12	88	18	44	4.1%	0.33 [0.18, 0.63]	
Hijazi 2014, 2014	251	2428	116	1126	27.2%	1.00 [0.81, 1.24]	
Hohnloser 2012, 2012	73	1502	142	1515	24.2%	0.52 [0.39, 0.68]	
Total (95% CI)		6366		5108	100.0%	0.67 [0.60, 0.76]	
Total events	486		540				
Heterogeneity: Chi ² = 24.31, df = 3 (P < 0.0001); I ² = 88%							
Test for overall effect: Z = 6.37 (P < 0.00001)							



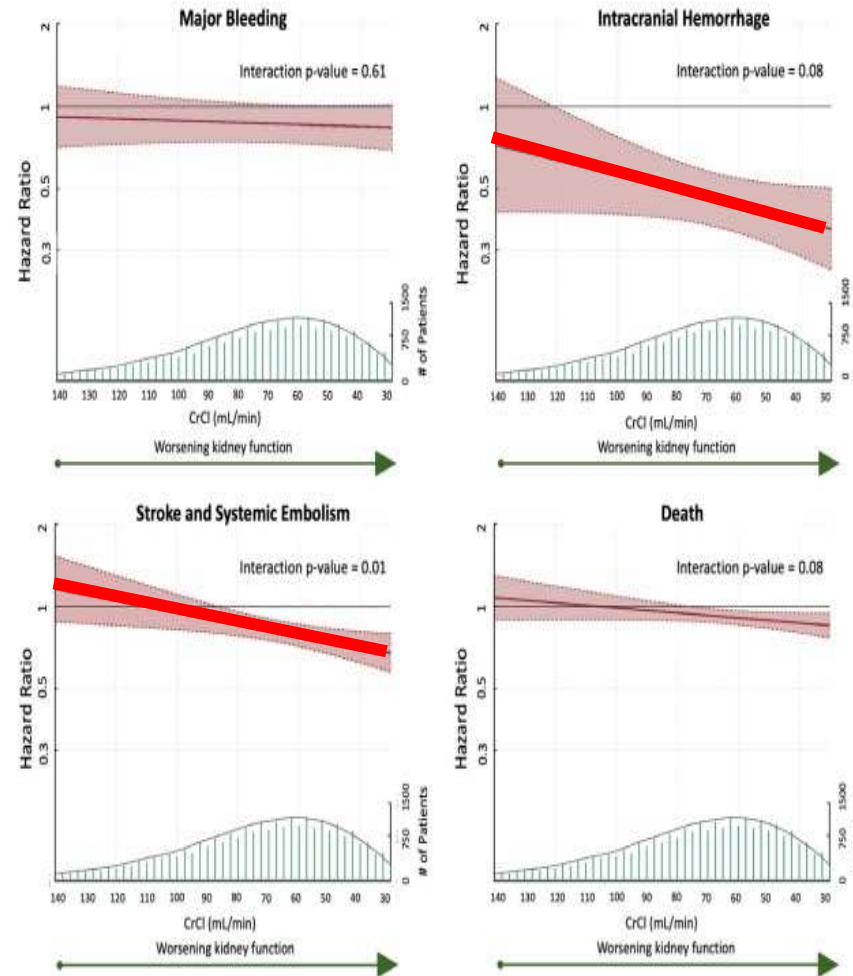
Blutung

CCr <50 ml/min/1,73m²

Direct Oral AntiCoagulants versus Warfarin across the spectrum of kidney function: patient-level network meta-analyses from **COMBINE AF**

COMBINE AF Datenbank (RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48)

Evaluation der Sicherheit und Effektivität von DOAK in Abhängigkeit von der CCr



HR > 1 = Warfarin besser

HR < 1 = DOAK besser

Standard-Dosis (nicht aber niedrig-Dosis) DOAKs sind sicherer und effektiver als Warfarin bis zu einer CrCl von mindestens **25** ml/min



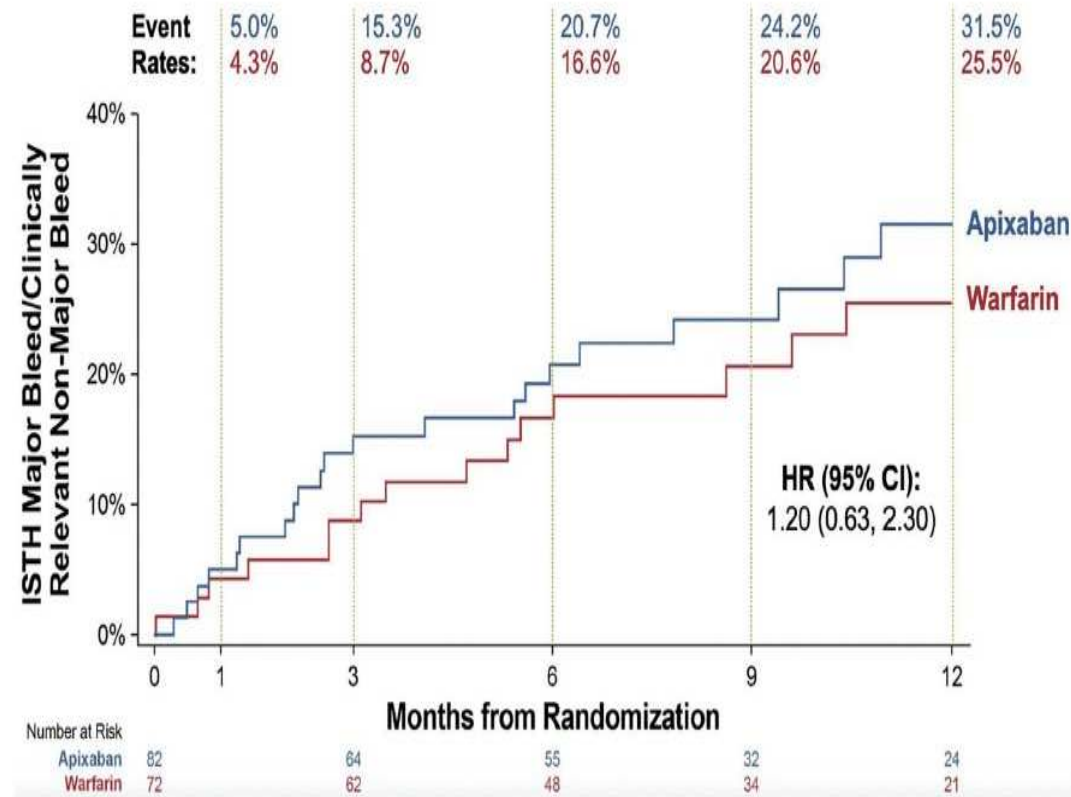
N = 154

Apixaban for patients with atrial fibrillation on HD: **RENAL** hemodialysis patients allocated apixaban versus warfarin in **A**trial **F**ibrillation trial

154 patients were randomly assigned to apixaban (n=82) or warfarin (n=72)

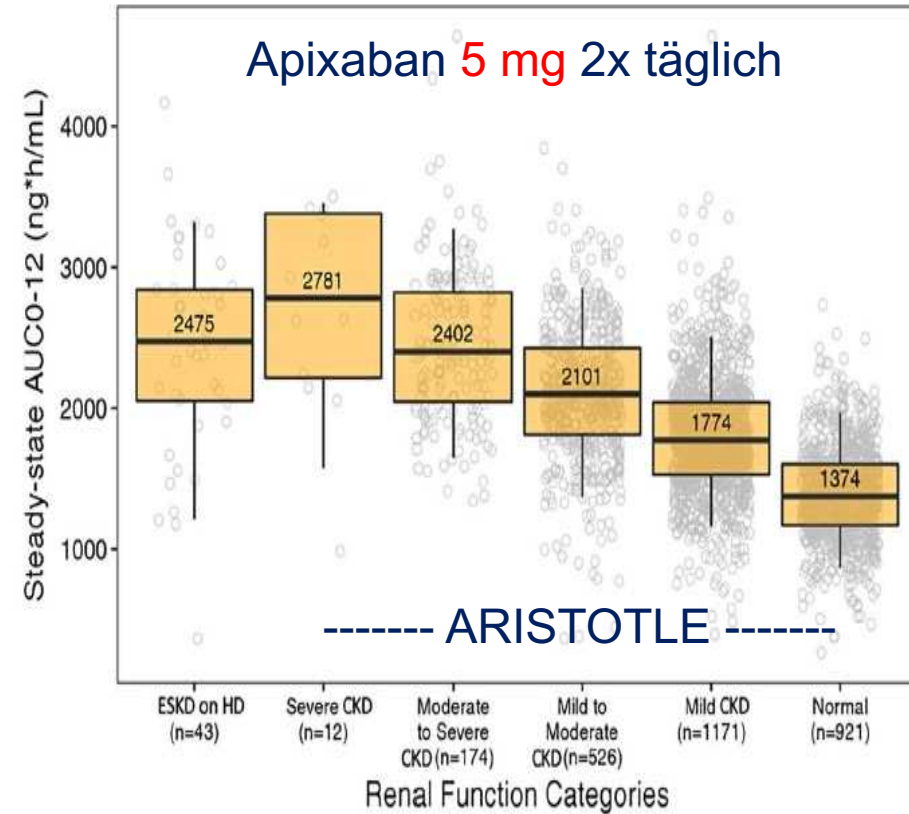
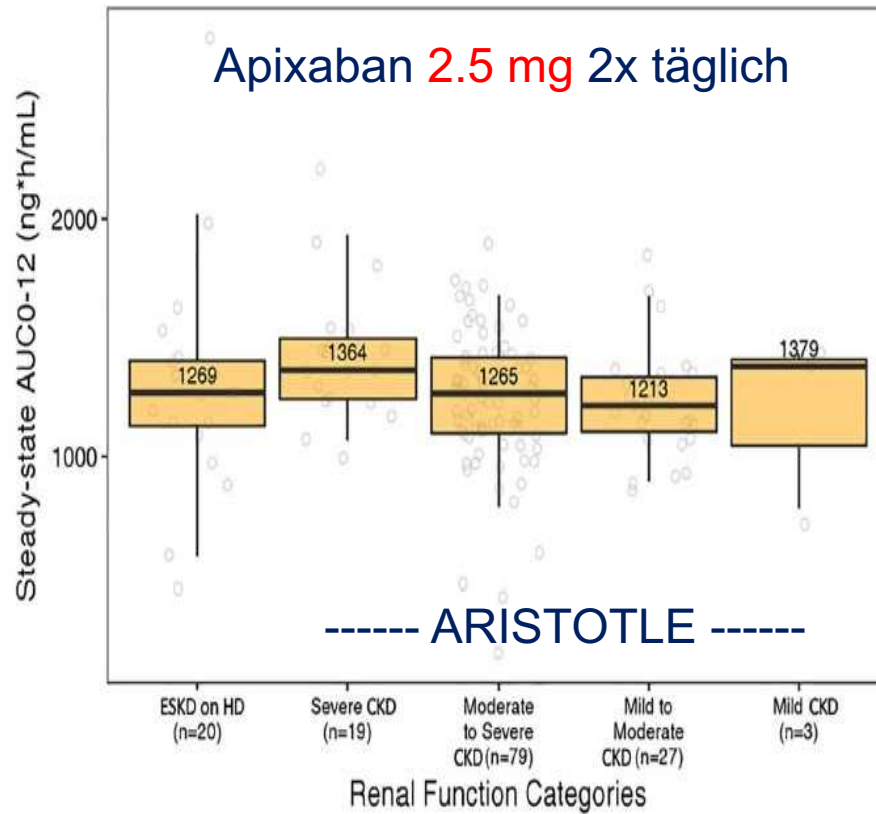
The trial stopped prematurely because of enrollment challenges

Clinically relevant bleeding events were **≈10-fold** more frequent than stroke or systemic embolism, highlighting the need for future randomized studies evaluating the **risks vs. benefits** of anticoagulation among patients with AF on HD.



Apixaban for patients with atrial fibrillation on HD: **RENAL** hemodialysis patients allocated apixaban versus warfarin in **A**trial **F**ibrillation trial

N = 154



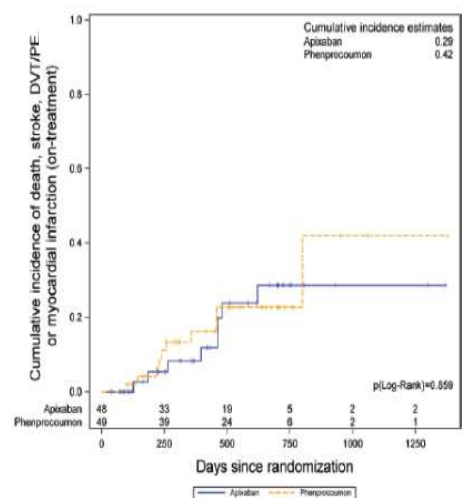
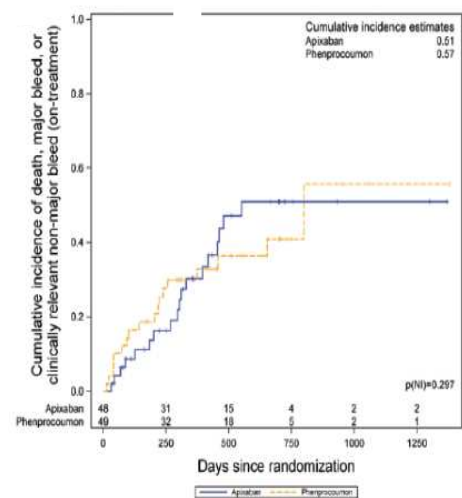
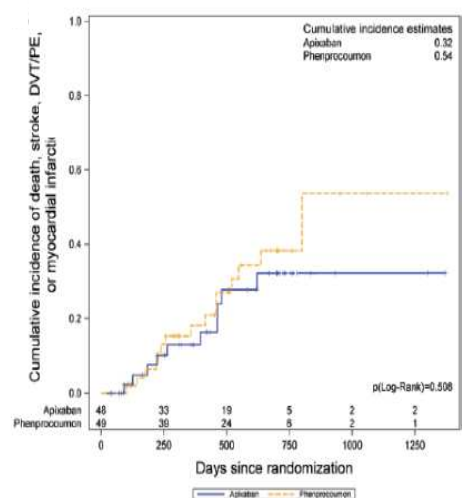
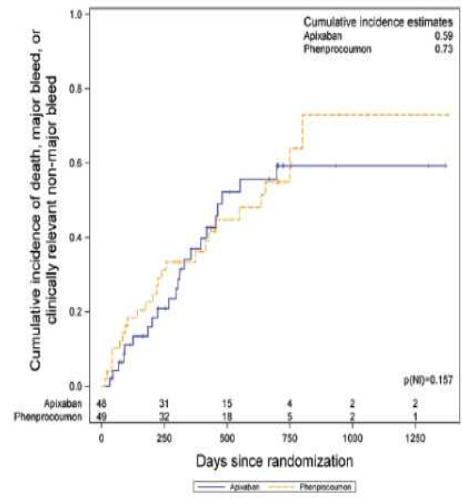
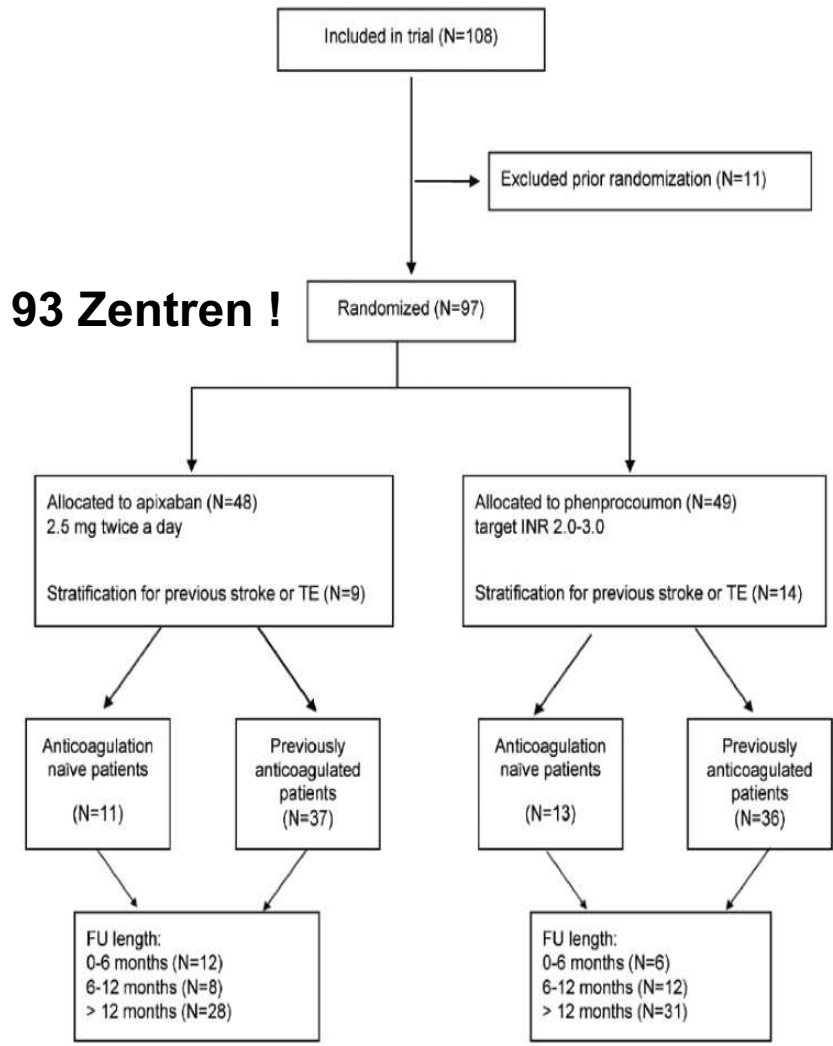
A randomized controlled trial comparing **Apixaban** with the vitamin K antagonist phenprocoumon in patients on chronic HD: the **AXADIA-AFNET 8 Study**

N = 97

Enrollment

Allocation





















Follow-Up



CKD und VHF – Studien

Studie	Design	Anzahl und Charakteristika der Patienten	Intervention	Dauer	Primärer Endpunkt
AVKIDAL (NCT02886962)	„Open label“	855 prävalente HD-Pat., VHF mit CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	VKA (INR: 2–3) vs. keine OAK	2 Jahre	Schwere Blutung und Thrombose
DANWARD (NCT03862859)	„Open label“	718 prävalente Diaysepat., inzidenten VHF mit CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	VKA (INR: 2–3) vs. keine OAK	≤ 4 Jahre	TIA, ischämischer oder unspezifischer Schlaganfall, schwere Blutung (ISTH-Definition)
SAFE-D (NCT03987711)	„Open label“	150 prävalente HD/PD-Pat., VHF mit CHADS-65-Kriterien: Alter ≥ 65 J. oder Alter < 65 J. mit 1 weiteren RF (Hochdruck, Diabetes, Herzinsuffizienz, Schlaganfall/TIA oder periphere Embolisation)	VKA (INR: 2–3) vs. Apixaban 2-mal 5 mg vs. keine OAK	26 Wochen	Pilotstudie (vor möglicherweise größerer Studie), Rekrutierung der Zielpatienten innerhalb von 2 Jahren, ≥ 80 % der Studienteilnehmer noch auf Studienmedikation nach Woche 26

VHF bei CKD – Antikoagulation

Creatinine Clearance in ml/min →	>90	50-90	30-49	15-29	<15 (including dialysis)
Apixaban	 5 mg bd*	 5 mg bd*	 5 mg bd*	 2.5 mg bd	
Rivaroxaban	 20 mg once daily	 20 mg once daily	 15 mg once daily	 15 mg once daily	
Edoxaban	 Contraindicated	 60 mg once daily	 30 mg once daily	 30 mg once daily	 Contraindicated
Dabigatran	 150 mg bd	 150 mg bd	 110 mg bd	 Contraindicated	 Contraindicated

-  Standard dose
-  Reduced dose
-  Contraindicated
-  Consider with caution

CKD und VHF – Studien

Bezeichnung(en), Firma	Wirkstofftyp, Wirkweise	Studienindikation	Studienphase/-name (Referenz)	Patientenzahl	Vergleichsgruppe	Studienabschluss
Niedermolekulare Wirkstoffe						
Asundexian, BAY2433334 (Bayer)	Hemmung von FXIa	SPAF	2/PACIFIC-AF (NCT04218266)	753	Apixaban	10.2021, P(57)
		Schlaganfall	2/PACIFIC-STROKE (NCT04304508)	1808	Placebo	02.2022, P(58)
		ACS	2/PACIFIC-AMI (NCT04304534)	1592	Placebo	02.2022, P(59)
Milvexian, BMS-986177, JNJ-70033093 (Bristol-Myers Squibb/Johnson & Johnson)	Hemmung von FXIa	ESRD	1/2 (NCT03000673)	32	UFH, Enoxaparin	10.2017, (P)(60)
		Knie-TEP	2/AXIOMATIC-TKR (NCT03891524)	1242	Enoxaparin	04.2021, P(55)
		Schlaganfall	2/AXIOMATIC-SSP (NCT03766581)	2366	Placebo	04.2022, (P)(61, 62)

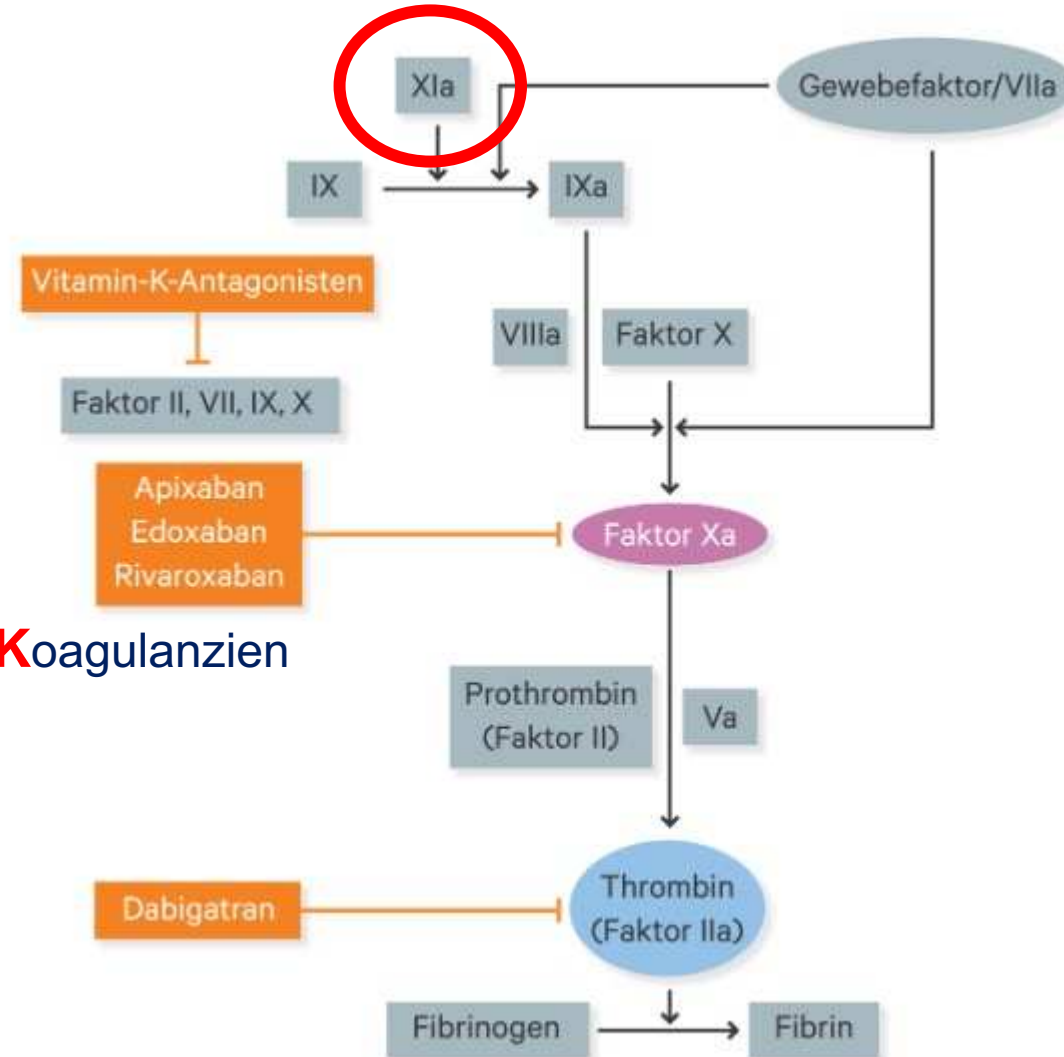
CKD und VHF – Studien

Bezeichnung(en), Firma	Wirkstofftyp, Wirkweise	Studienindikation	Studienphase/-name (Referenz)	Patientenzahl	Vergleichsgruppe	Studienabschluss
Antisense-Oligonukleotide (ASO)						
IONIS-FXI _{Rx} , ISIS416858, IONIS416858, BAY2306001 (Ionis/Bayer)	FXI-ASO	Knie-TEP	2/FXI-ASO TKA (NCT01713361)	315	Enoxaparin	08.2014, P(52)
		ESRD	2/CS4 (NCT02553889)	49	Placebo	11.2016, P(63)
		ESRD	2/EMERALD (NCT03358030)	213	Placebo	07.2019
Fesomersen, FXI-LICA, Factor XI LICA, IONIS-FXI-LRx, ION-957943, BAY2976217 (Ionis/Bayer)	FXI-ASO-Konjugat	ESRD	2/RE-THINC ESRD (NCT04534114)	307	Placebo	05.2022, (P)(64)

CKD und VHF – Studien

Bezeichnung(en), Firma	Wirkstofftyp, Wirkweise	Studienindikation	Studienphase/-name (Referenz)	Patientenzahl	Vergleichsgruppe	Studienabschluss
Humane rekombinante Antikörper (AK)						
Abelacimab, MAA868 (Anthos Therapeutics)	IgG1-AK gegen FXI & FXIa	Knie-TEP	2/ANT-005 TKA (EudraCT 2019-003756-37)	412	Enoxaparin	03.2021, P(54)
		SPAF	2 (NCT04213807)	28	Placebo	03.2021, (P)(65)
		SPAF	2/AZALEA-TIMI 71 (NCT04755283)	1200	Rivaroxaban	laufend
		CAT	3/ASTER (NCT05171049)	1655	Apixaban	laufend
Osocimab, BAY1213790 (Bayer/Aronora)	IgG1-AK gegen FXIa	KnieTEP	2/FOXTROT (NCT03276143)	813	Enoxaparin + Apixaban	01.2019, P(53)
		ESRD	2/CONVERT (NCT04523220)	686	Placebo	05.2022
Xisomab 3G3, AB023 (Aronora)	IgG1-AK gegen FXI	ESRD	2 (NCT03612856)	27	Placebo	06.2019, P(66)
		CRT	2 (NCT04465760)	50	/	laufend
MK-2060 (Merck & Co)	IgG1-AK gegen FXI & FXIa	ESRD	2 (NCT05027074)	489	Placebo	laufend

Nicht-Vitamin K abhängige Orale AntiKoagulanzen



Direkte Orale AntiKoagulanzen

- Apixaban – Eliquis[®]
- Rivaroxaban – Xarelto[®]
- Edoxaban – Lixiana[®]

DANKE!

