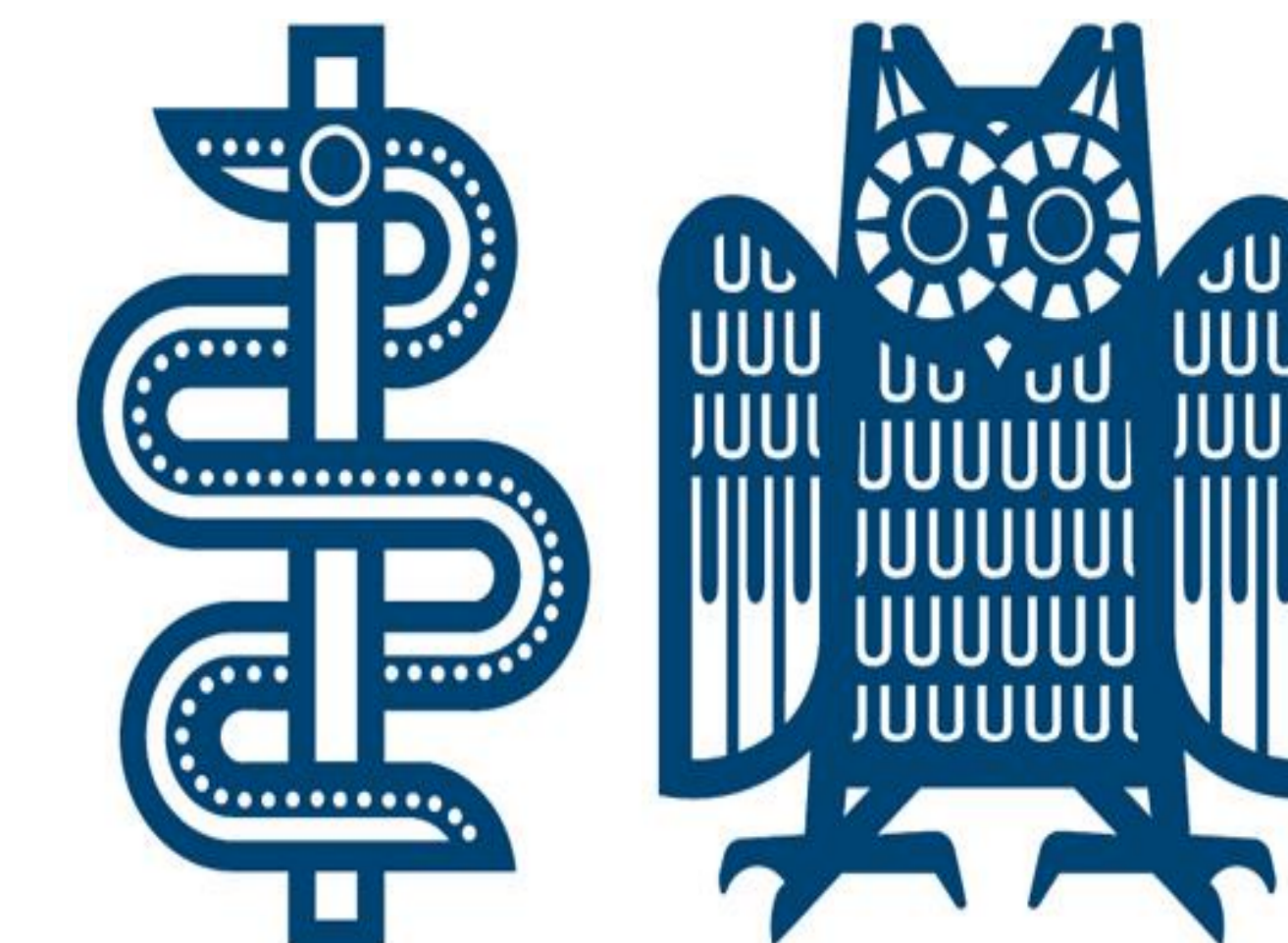


Sind die Dosierungsschemata neuer oraler Antikoagulantien bei chronisch Nierenkranken adäquat angepasst?



Insa E. Emrich, Linda Feuer, Franziska Sandermann, Sarah Seiler-Mußler, Adam M. Zawada, Danilo Fliser, Gunnar H. Heine

Klinik für Innere Medizin IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten; Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg



Uniklinikum des Saarlandes

Einleitung

- CKD Patienten gehören zur kardiovaskulären Hochrisikogruppe.
- 18 % Prävalenz nicht valvulären Vorhofflimmerns bei CKD G1-G4
- Indikation der adäquaten Antikoagulation, u.a. mittels Edoxaban, Apixaban oder Rivaroxaban
- Dosisanpassung ja nach glomerulärer Filtrationsrate nötig
- Pharmafirmen bestimmen dabei die Kreatinin-clearance mithilfe der Cockcroft-Gault Gleichung
- Im klinischen Alltag Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate durch CKD-EPI_{Krea} Gleichung
- Cockcroft-Gault Formel überschätzt oftmals Nierenfunktion im Gegensatz zur CKD-EPI_{Krea} Gleichung

Hypothese

- Bei der Dosierung von NOAKS bei chronischer Nierenerkrankung kommt es bei Verwendung der CKD-EPI_{Krea} gegenüber der Cockcroft-Gault Gleichung zu Dosierungsfehlern.

Material und Methoden

- 544 Patienten CKD G2 bis G4 aus CARE FOR HOME
- Bestimmung der Nierenfunktion nach Cockcroft-Gault Gleichung und CKD-EPI_{Krea} Gleichung
- Wir bestimmten die Anzahl der Patienten, bei denen bei Verwendung von CKD-EPI_{Krea} anstelle von Cockcroft-Gault andere NOAK Dosierungen resultierten.

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fraction renally excreted of absorbed dose	80%	27% ⁵²⁻⁵⁵	50% ³⁶	35%
Bioavailability	3-7%	50%	62% ⁵¹	66% without food Almost 100% with food
Fraction renally excreted of administered dose	4%	12-29% ⁵²⁻⁵⁵	37% ³⁶	33%
Approved for CrCl ≥ ...	≥ 30 mL/min	≥ 15 mL/min	≥ 15 mL/min	≥ 15 mL/min
Dosing recommendation	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 150 mg BID)	Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL: no adjustment (i.e. 5 mg BID) ^a	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 60 mg OD) ^b	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 20 mg OD)
Dosing if CKD	When CrCl 30-49 mL/min, 150 mg BID is possible (SmPC) but 110 mg BID should be considered (as per ESC guidelines) ⁵ Note: 75 mg BID approved in US only ¹ ; if CrCl 15-30 mL/min if CrCl 30-49 mL/min and other orange factor Table 6 (e.g. verapamil)	CrCl 15-29 mL/min: 2.5 mg BID if two-out-of-three: serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL, age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg: 2.5 mg BID	30 mg OD when CrCl 15-49 mL/min	15 mg OD when CrCl 15-49 mL/min
Not recommended if	CrCl < 30 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min

Ergebnisse

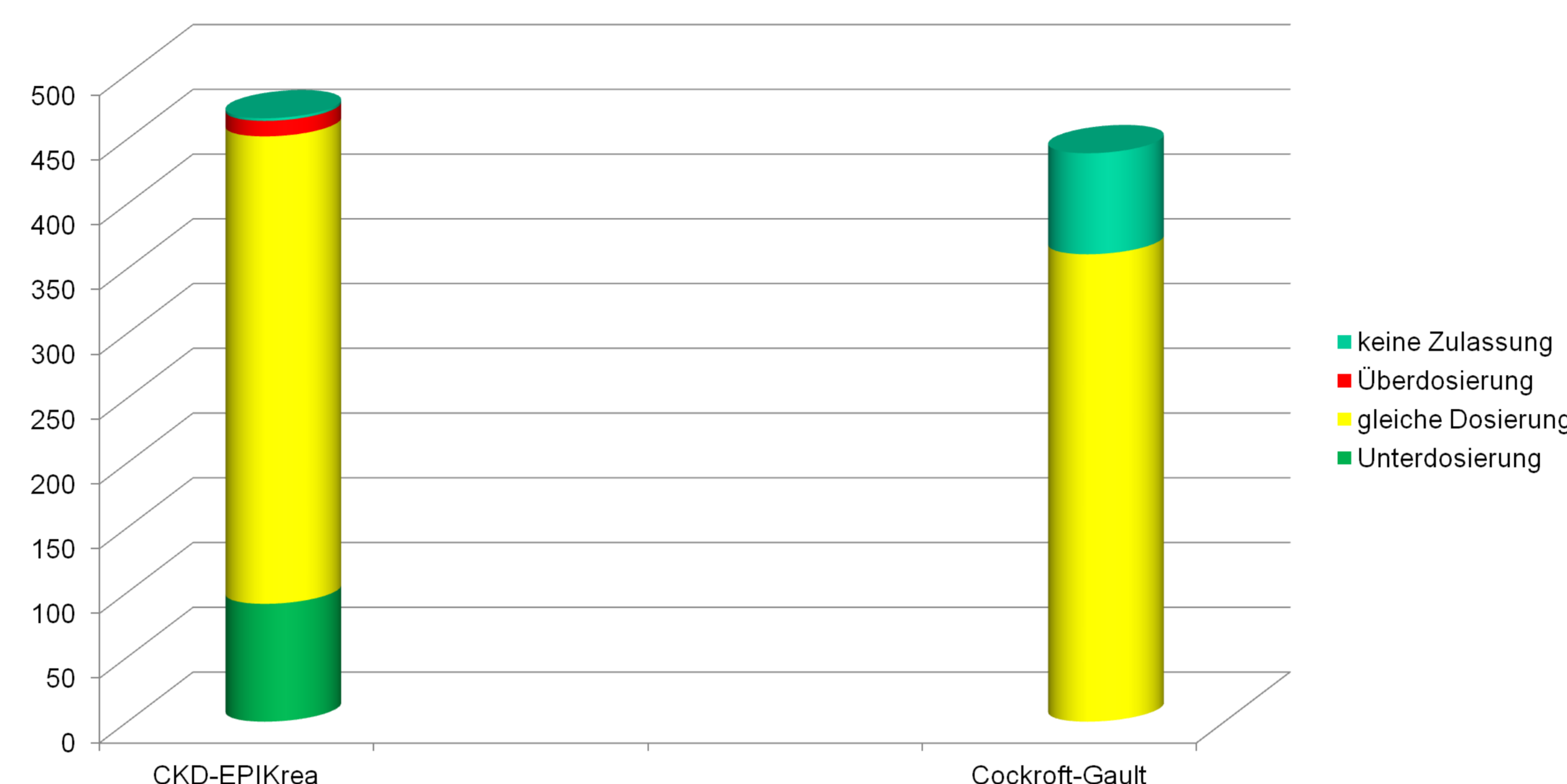


Abbildung 1: Dosisvariation bei Edoxaban

- Gleiche Dosierung bei 361 Teilnehmern
- keine Zulassung bei 2 Patienten bei eGFR < 15 ml/min/1.73 m² nach CKD-EPI_{Krea}
- keine Zulassung bei 78 Patienten bei KrCl > 95 ml/min
- Überdosierung bei 12 Patienten
- Unterdosierung bei 91 Patienten

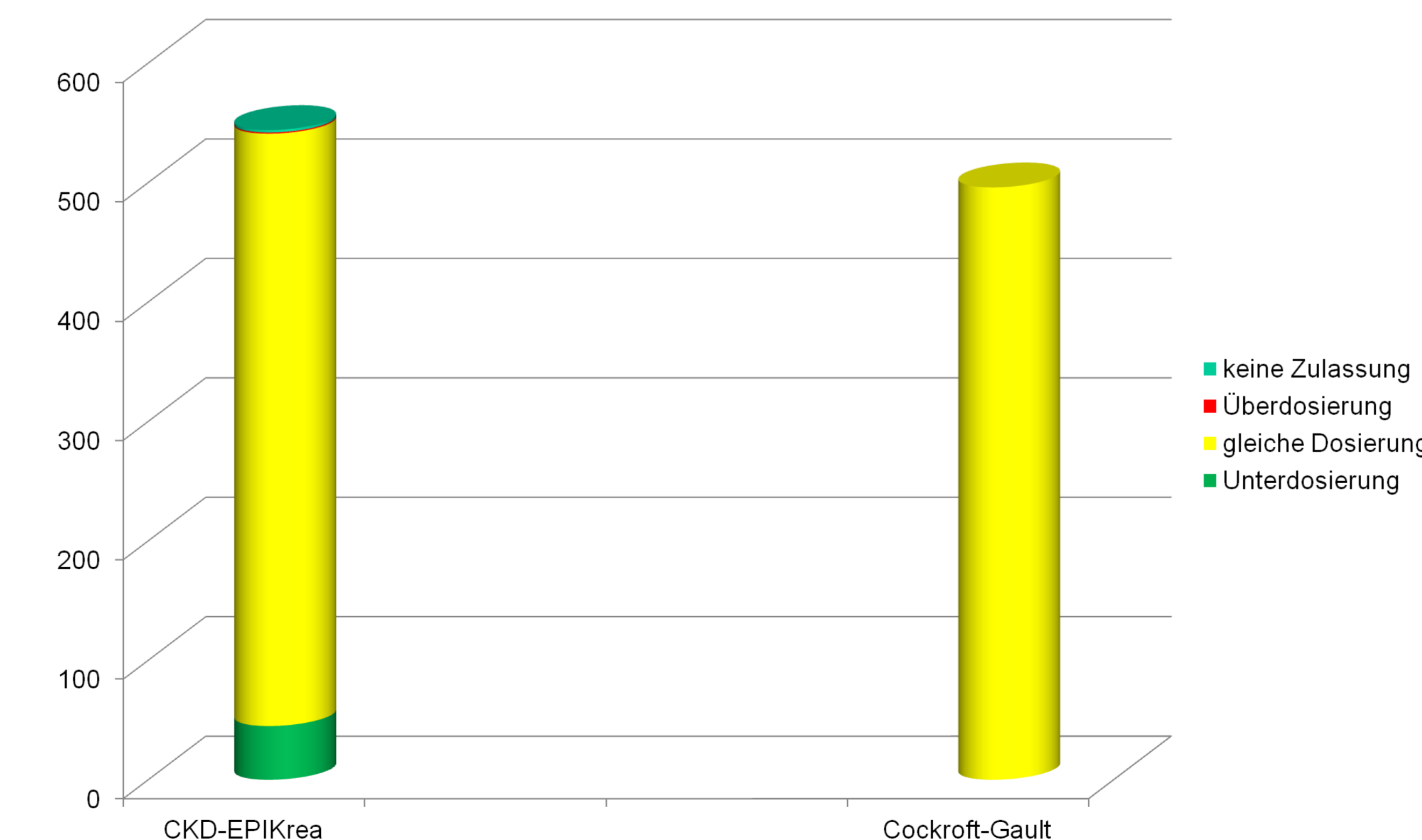


Abbildung 2: Dosisvariation bei Apixaban

Ergebnisse

- Gleiche Dosierung bei 496 Patienten
- keine Zulassung bei 2 Patienten bei eGFR < 15 ml/min/1.73 m²
- Überdosierung bei einem Patienten
- Unterdosierung bei 45 Patienten

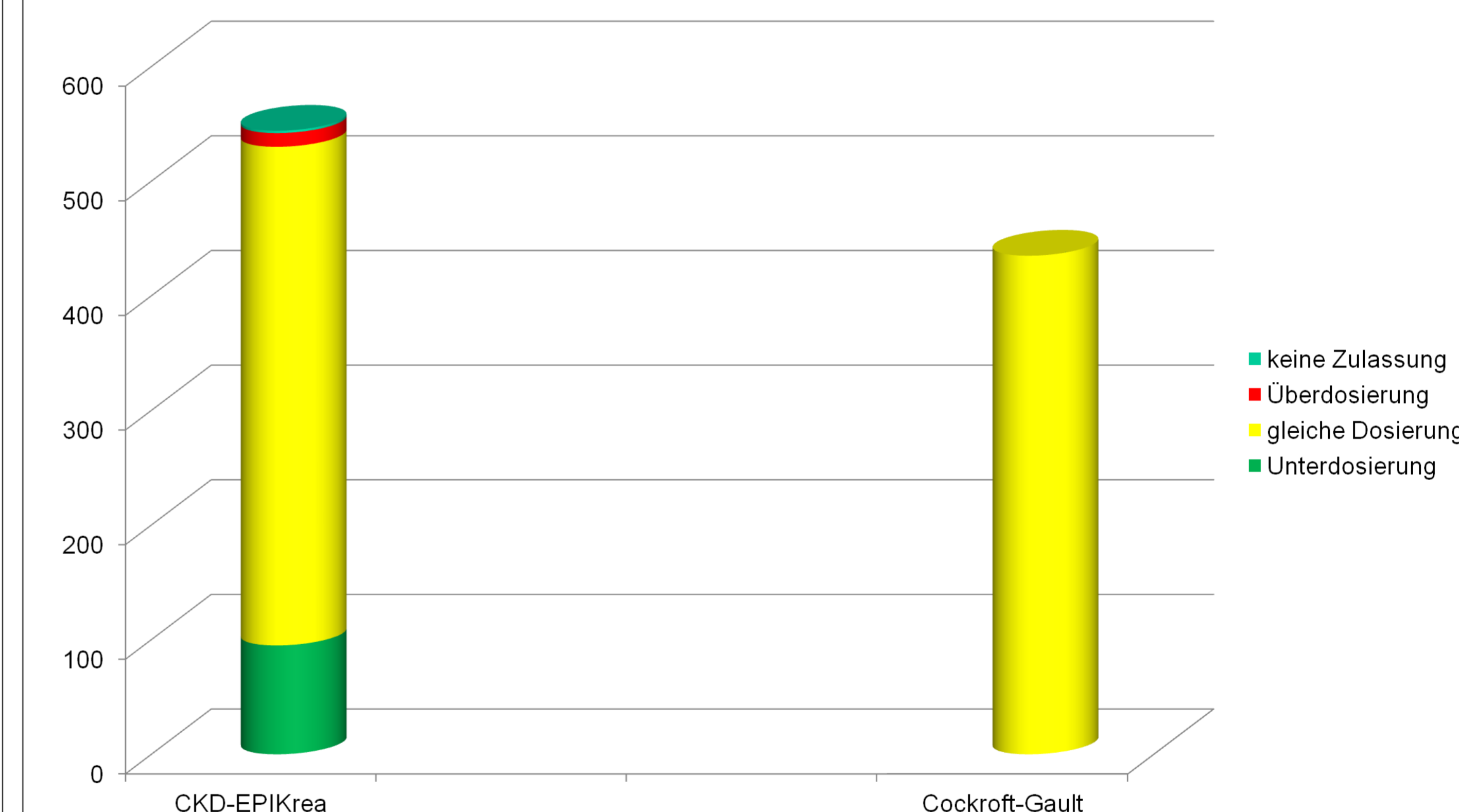


Abbildung 3: Dosisvariation bei Rivaroxaban

- Gleiche Dosierung bei 435 Patienten,
- keine Zulassung bei 2 Patienten bei eGFR < 15 ml/min/1.73 m²
- Überdosierung bei 12 Patienten
- Unterdosierung bei 95 Patienten

Auf einen Blick

- erhebliche Diskrepanz zwischen der Bestimmung der Nierenfunktion nach Cockcroft-Gault und CKD-EPI_{Krea} im Hinblick auf die Dosierungsschemata der NOAKs
- ae Apixaban empfehlenswert, da weitere Kriterien zur Dosisanpassung berücksichtigt werden
- fast 16 % der CKD Patienten profitieren nicht von NOAKS, alleine aufgrund unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion