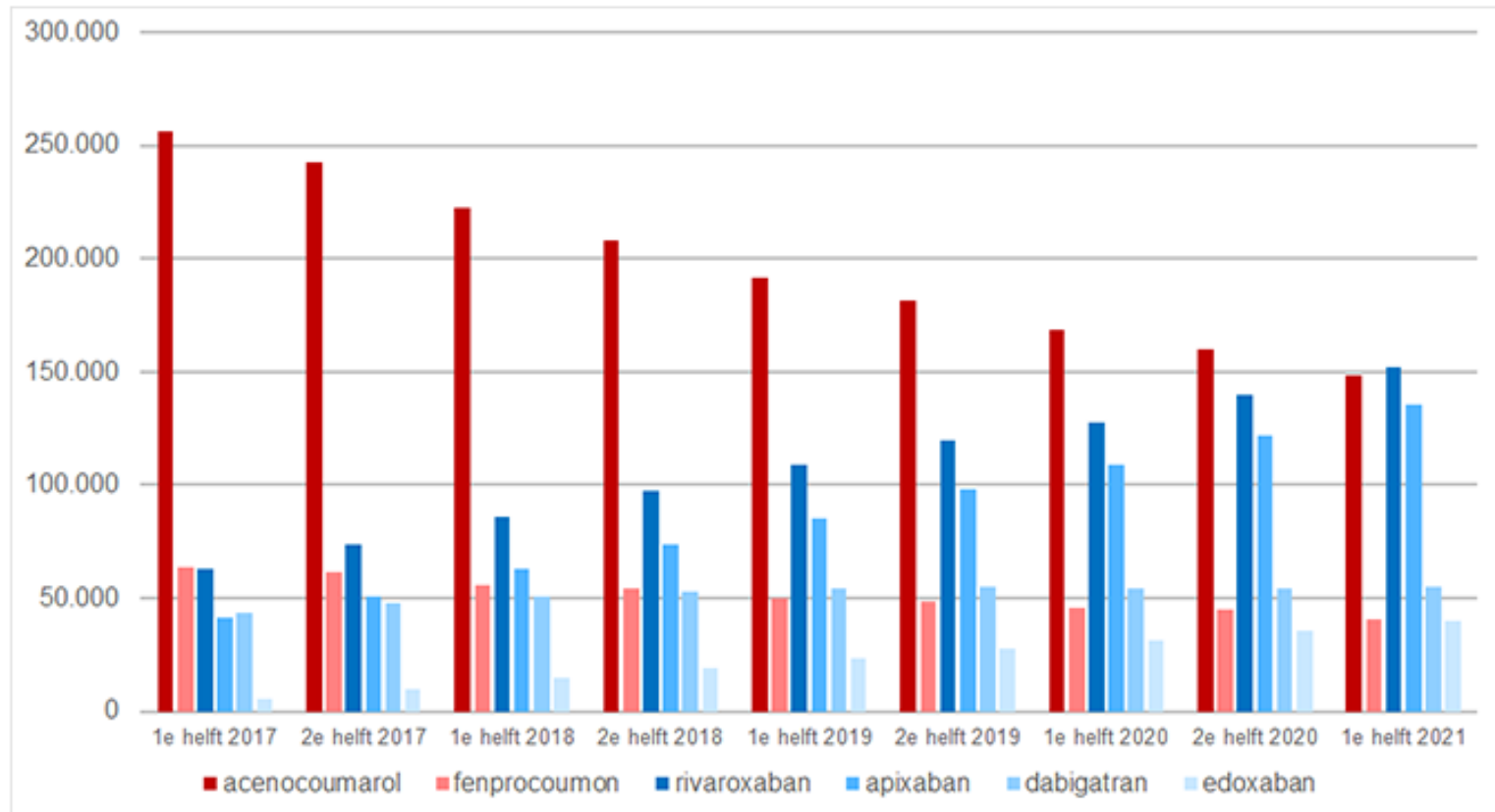


# Antitrombotisch behandeling van VTE en AF patiënten met nierfunctiestoornissen

Pieter Willem Kamphuisen  
Internist vasculair geneeskundige  
Hoogleraar vasculaire geneeskunde

## Acenocoumarol niet langer meest gebruikte orale antistollingsmiddel



Aantal gebruikers per halfjaar van orale antistollingsmiddelen (rood: VKA's, blauw: DOAC's).

Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen 2022

# Antistolling bij nierinsufficiëntie (eGFR <60 ml/min)

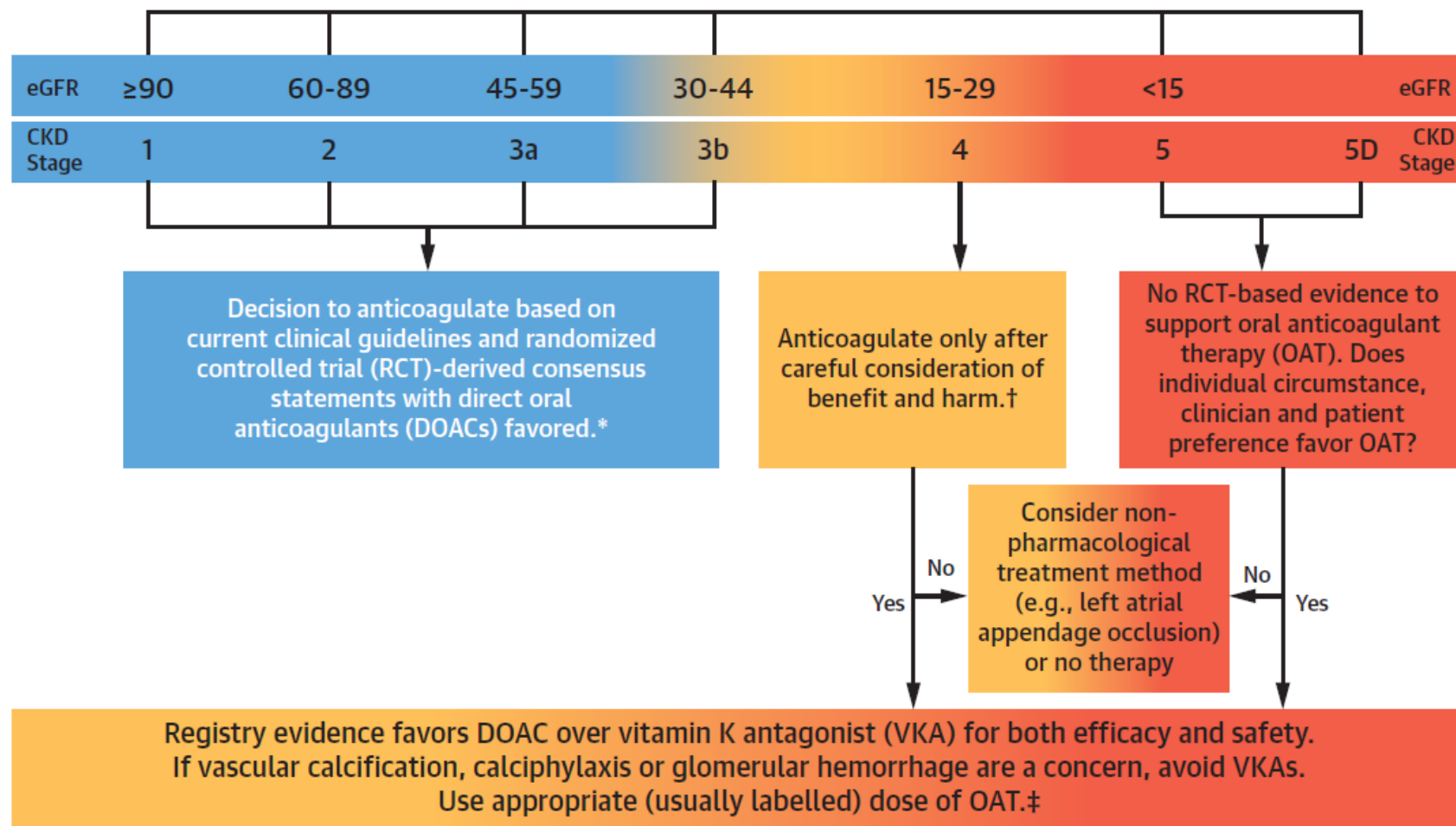
10-20% van patiënten met atriumfibrilleren of VTE heeft nierinsufficiëntie

Risico op CVA/VTE en bloedingen hoger bij CKD

Meeste antistollingsmiddelen renaal geklaard



### CENTRAL ILLUSTRATION Proposed Approach to Stroke Thromboprophylaxis in a Patient With Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation



69 jarige vrouw, acute longembolie.  
Chronische nierinsufficiëntie  
(renovasculair) eGFR 28 ml/min.  
Welke antistollingsmedicatie start u?

- a) Heparine iv (UFH)
- b) LMWH 100%
- c) LMWH 100%, vervolgdosis 75%
- d) LMWH 100%, vervolgdosis 50%
- e) DOAC in aangepaste dosering

69 jarige vrouw, week later,  
Welke antistolling geeft u?

- a) LMWH 50%
- b) Acenocoumarol
- c) Apixaban 2 dd 5 mg
- d) Apixaban 2 dd 2.5 mg
- e) Rivaroxaban 1 dd 15 mg

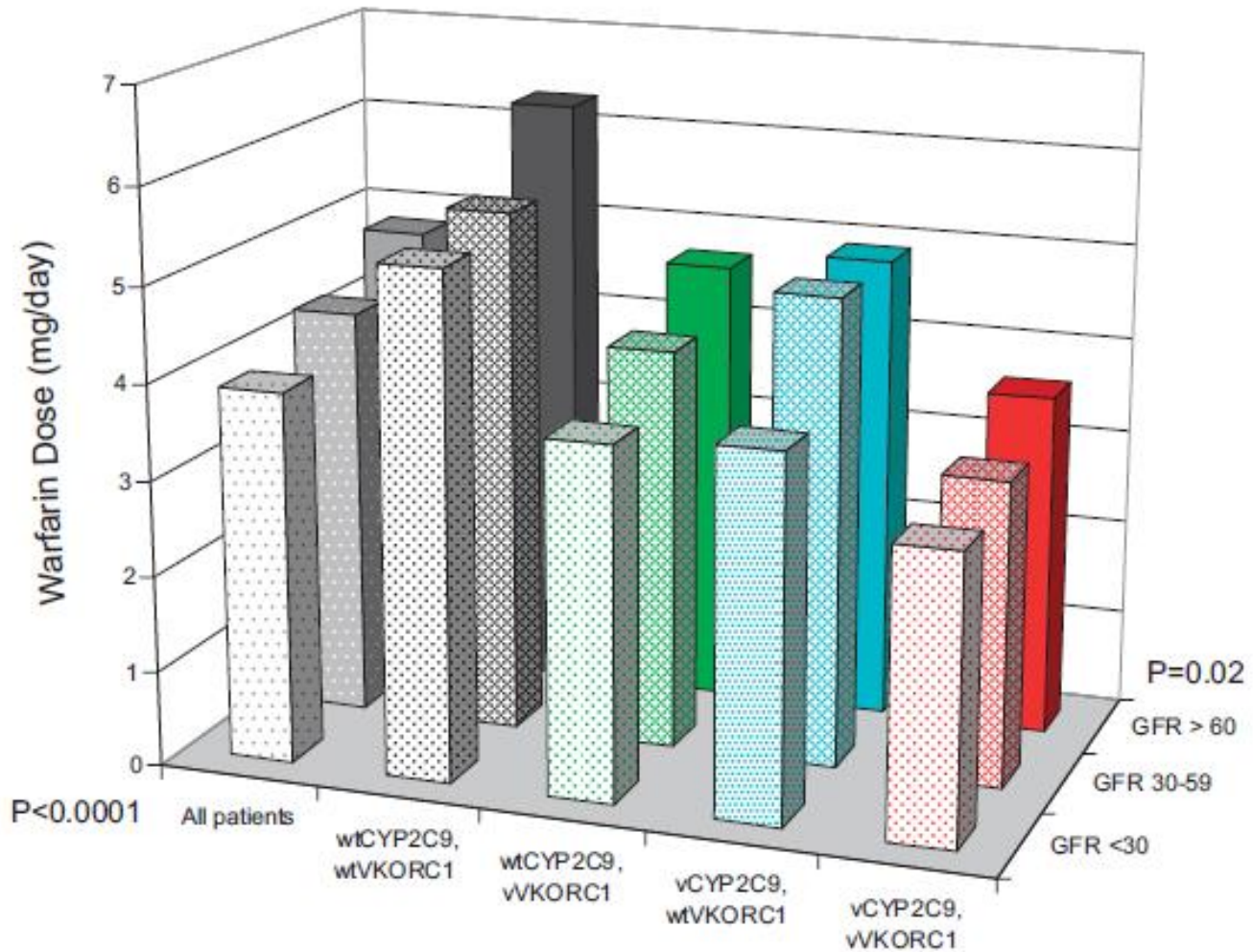
# Vitamine K antagonisten bij nierinsufficiëntie

Verlaagt het risico op trombo-embolie

Hepatogeen geklaard

Risico op CVA/VTE en bloedingen hoger met VKA  
bij CKD

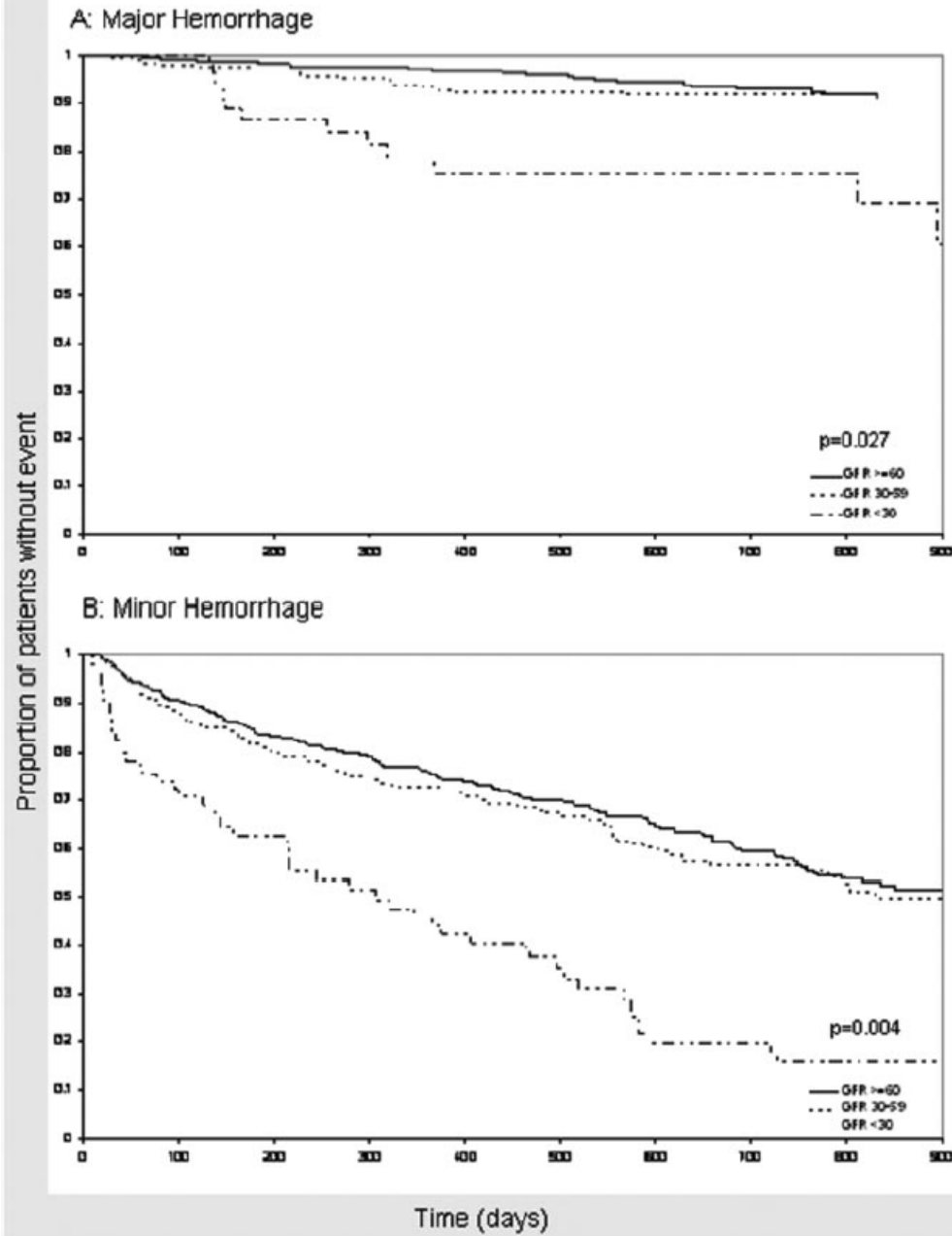
Advies: 10-20% lager doseren







tergooi



Limdi JASN 2009

# LMWH bij nierinsufficiëntie

**TABLE 4** Dose adjustment for heparins according to chronic kidney disease stage (adapted from Hughes et al<sup>15</sup>, European Society of Cardiology guidelines<sup>28-30</sup>)

Anticoagulant	Dose adjustment function of eGFR (mL/min)		
	59-30	29-15	<15
Unfractionated heparin	Not necessary	Not necessary	Dose reduction by 33%: loading dose 60 IU/kg, maintenance 12 IU/kg/h, subsequent aPTT-adjusted dosing
Enoxaparin	Not necessary (1 mg/kg/12 hours) VTE 1.5 mg/kg once daily (The United States)	1 mg/kg once daily anti-Xa adjusted dosing (Anti-Xa:lia ratio 3.9)	
Dalteparin	ACS (120 IU/kg/12 hours) VTE (100 IU/kg/12 hours or 200 IU/kg once daily 1 month, then 150 IU/kg once daily 5 months, then oral anticoagulants/LMWH)	-	
Tinzaparin	VTE (175 IU/kg once daily)	anti-Xa adjusted dosing to eGFR <20 (Anti-Xa:lia ratio 2.8)	
Fondaparinux	VTE: 50% dose compared to the recommended dose per body weight ACS 2.5 mg once daily	VTE: not recommended for eGFR <30 ACS: not recommended for eGFR <20	
Argatroban	No dose adjustment is necessary (0.5-2 µg/kg/min) - renal clearance 15%		

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; eGFR, glomerular filtration rate; VTE, venous thromboembolism.

# Aanbevelingen richtlijn antitrombotisch beleid bij nierinsufficiëntie LMWH

Gebruik bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 ml/min) bij voorkeur intraveneus ongefractioneerde heparine in plaats van LMWH. Streef hierbij naar een therapeutische APTT range.

Indien voor LMWH wordt gekozen bij nierinsufficiëntie, pas dan de dosering aan en meet anti-Xa spiegels



# Aanbevelingen richtlijn antitrombotisch beleid bij nierinsufficiëntie LMWH

Er zijn geen studies beschikbaar die een aangepaste dosering LMWH vergelijken met standaard dosering LMWH bij patiënten met nierfunctiestoornissen ( $eGFR < 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) met diep veneuze trombose en/of longembolie



# Aanbevelingen richtlijn antitrombotisch beleid bij nierinsufficiëntie LMWH

Piekwaarden van anti-Xa circa 4 uur (3 tot 5 uur) na subcutane injectie. De target range (U/ml) hangt af van de frequentie waarmee de LMWH wordt gedoseerd, eenmaal of tweemaal per dag. In het algemeen geldt: voor eenmaal daagse dosering 1.0 tot 2.0 U/ml en bij tweemaal daagse dosering: 0.6 tot 1.0 U/ml. Deze streefwaarden zijn echter nooit prospectief onderzocht

# Aanbevelingen richtlijn antitrombotisch beleid bij nierinsufficiëntie LMWH

LMWH bij een eGFR 30 tot 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Overweeg bij een eGFR 30 tot 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> een eenmalige 100% startdosering enoxaparine, nadroparine of dalteparine.

Geef een vervolgdosering met een **dosis van 75%**.

Bij een **behandeling langer dan 3 dagen** kan worden overwogen om **eenmalig de anti-Xa activiteit** te meten om de therapie te controleren en de dosering eventueel aan te passen tot de anti-Xa target range

Bij gebruik van tinzaparine is geen dosisreductie noodzakelijk bij een eGFR tussen de 30 en 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

# Aanbevelingen richtlijn antitrombotisch beleid bij nierinsufficiëntie LMWH

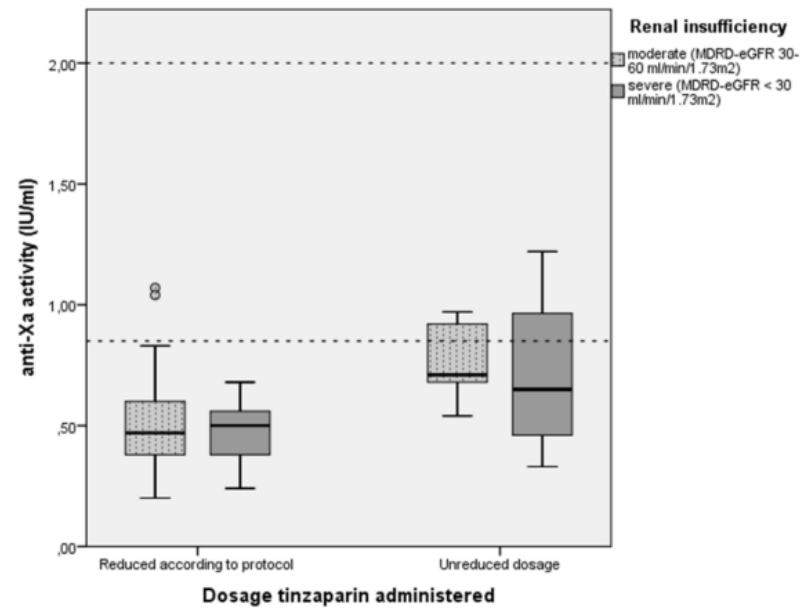
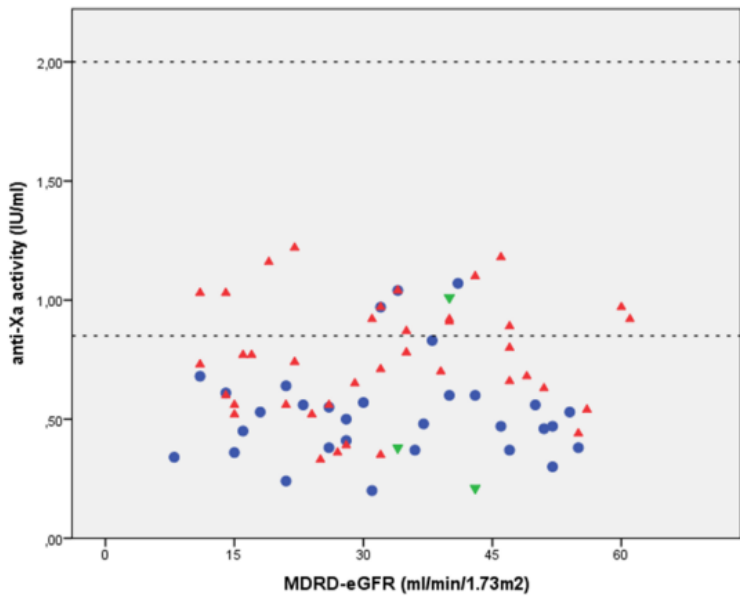
LMWH bij een eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Overweeg bij een eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> een eenmalige 100% startdosering enoxaparine, nadroparine of dalteparine.

Geef een vervolgdosering met een **dosis van 50%**.

Bij een behandeling **langer dan 3 dagen** kan worden overwogen om **eenmalig de anti-Xa activiteit** te meten om de therapie te controleren en de dosering eventueel aan te passen tot de anti-Xa target range

Bij gebruik van tinzaparine is geen dosisreductie noodzakelijk bij een eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>



- ▲ Unadjusted tinzaparin dosage (n=39)
- Tinzaparin adjusted to guideline (n=31)
- ▼ Tinzaparin dosage lower than guideline (n=3)

nephron

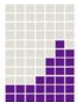





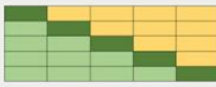








# DOAC bij nierinsufficiëntie

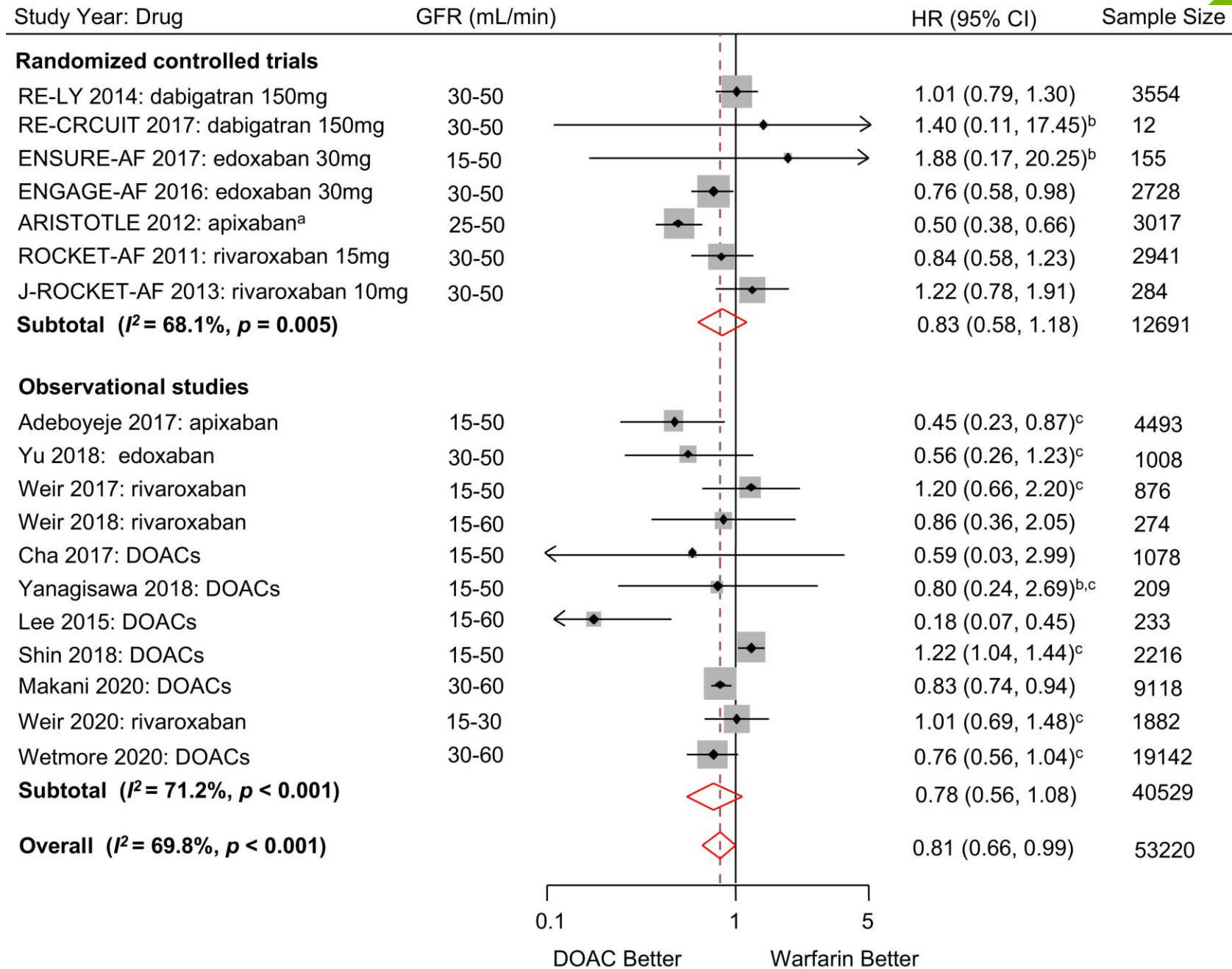
**TABLE 2** Pharmacokinetic properties of oral anticoagulants (adapted from Jain et al<sup>13</sup> and Lutz et al<sup>14</sup>)

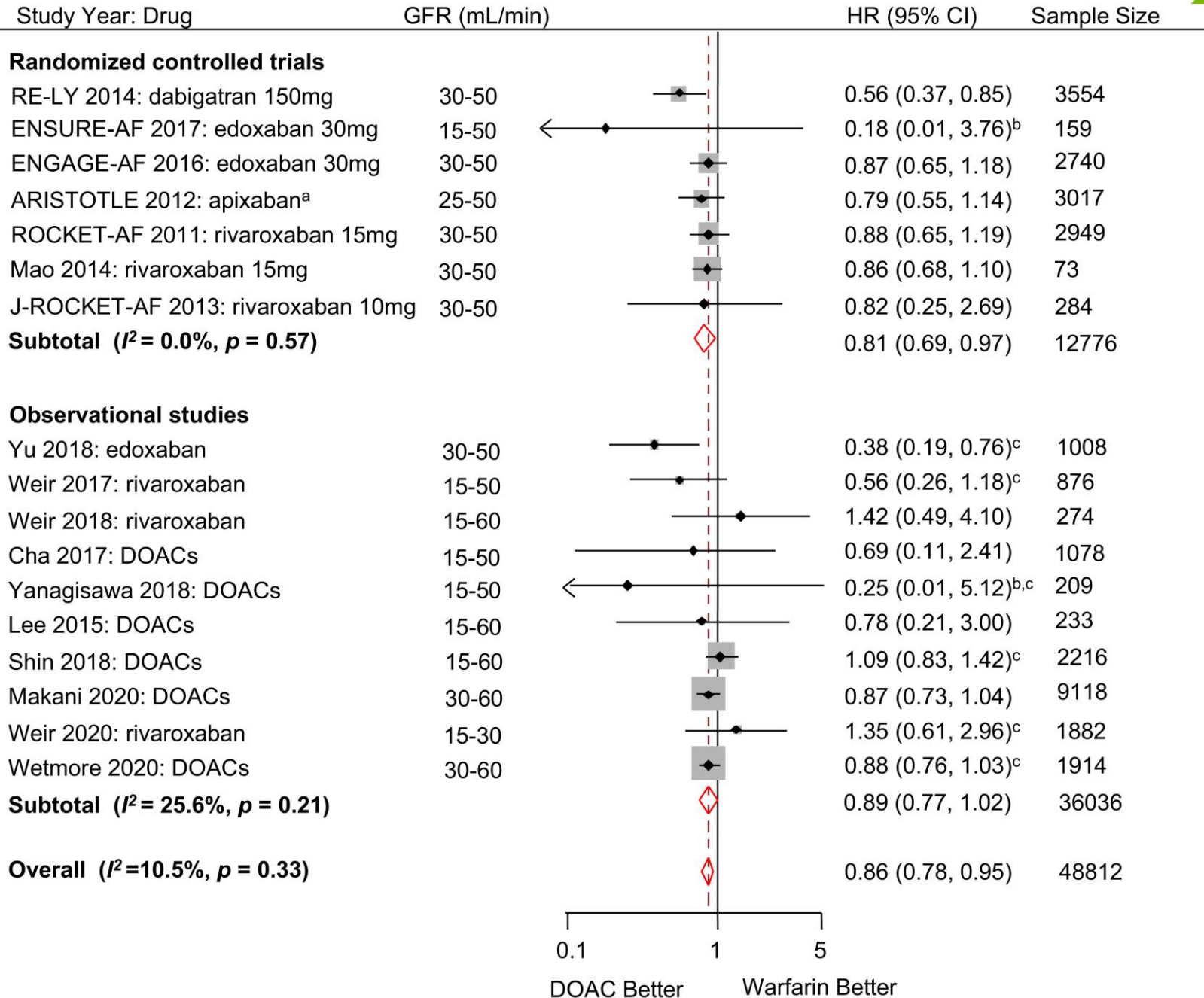
Oral anticoagulant	Mechanism of action	Prodrug	Pharmacokinetic properties		
			Metabolism	Dialyzable	Dose adjustment
Warfarin	Vitamin K antagonist	No	Predominantly via cytochrome P450 type 2C9 (CYP2C9)	No	No
Dabigatran	Direct inhibitor of free thrombin and fibrin-bound thrombin	Yes	Renal excretion 80%	Yes	Yes
Rivaroxaban	Free and clot-bound Xa factor inhibitor, prothrombinase activity inhibitor	No	Renal excretion 66%, 36% as unchanged drug	No	Yes
Apixaban	Free and clot-bound Xa factor inhibitor	No	Metabolized in liver via CYP3A4, renal excretion 27% and in feces	Partial	No
Edoxaban	Free Xa factor and tissue factor inhibitor	No	10% hydrolyzed by carboxylesterase 1, 50% unchanged upon renal excretion	No	Yes

# Oral Anticoagulant Agents in Patients With Atrial Fibrillation and CKD: A Systematic Review and Pairwise Network Meta-analysis

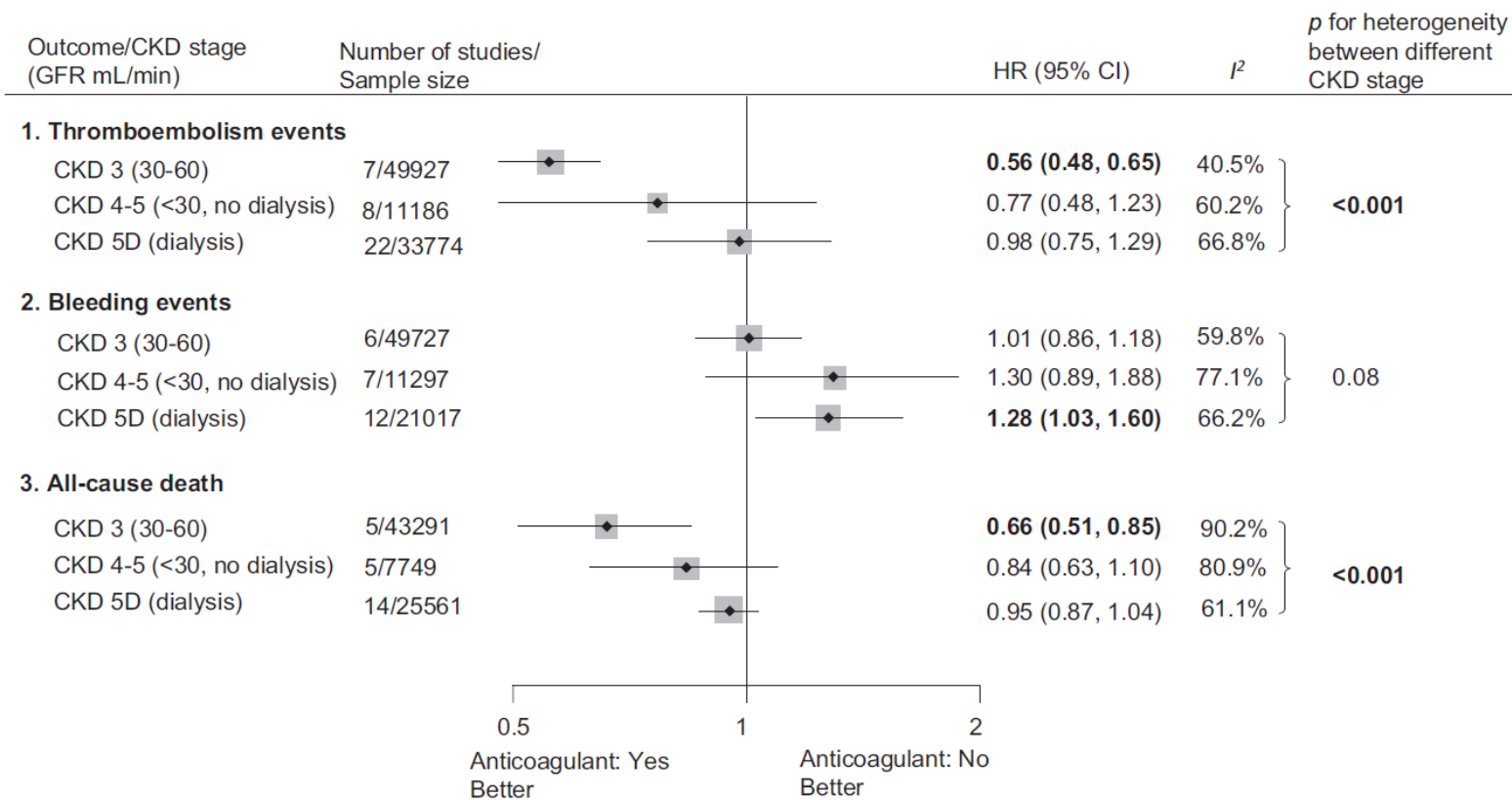
Setting & Participants	Methods	Results
 8 RCTs and 46 observational studies  AF and CKD stages 3-5D  Using oral anticoagulants (OACs)  170,059 participants	<p>1. Pairwise meta-analysis</p>  DOACs (direct OACs) vs Warfarin  OACs vs No OACs <p>2. Bayesian network meta-analysis</p>  DOAC vs DOAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DOACs are superior to warfarin               <ul style="list-style-type: none"> <li> 14% Thromboembolic events risk</li> <li> 19% Bleeding events risk</li> </ul>  AF patients with GFR 15 to 60 mL/min             </li> <li>- OACs without significant benefits               <ul style="list-style-type: none"> <li> 28% Bleeding events risk</li> </ul>  AF patients on dialysis             </li> <li>- Dose-adjusted apixaban seem to be superior to other DOACs                AF patients with GFR 25/30 to 60 mL/min             </li> </ul>

**CONCLUSION:** In patients with AF and mild to moderate kidney disease, DOACs are superior to warfarin, while the preferred agent of DOACs still cannot be determined.







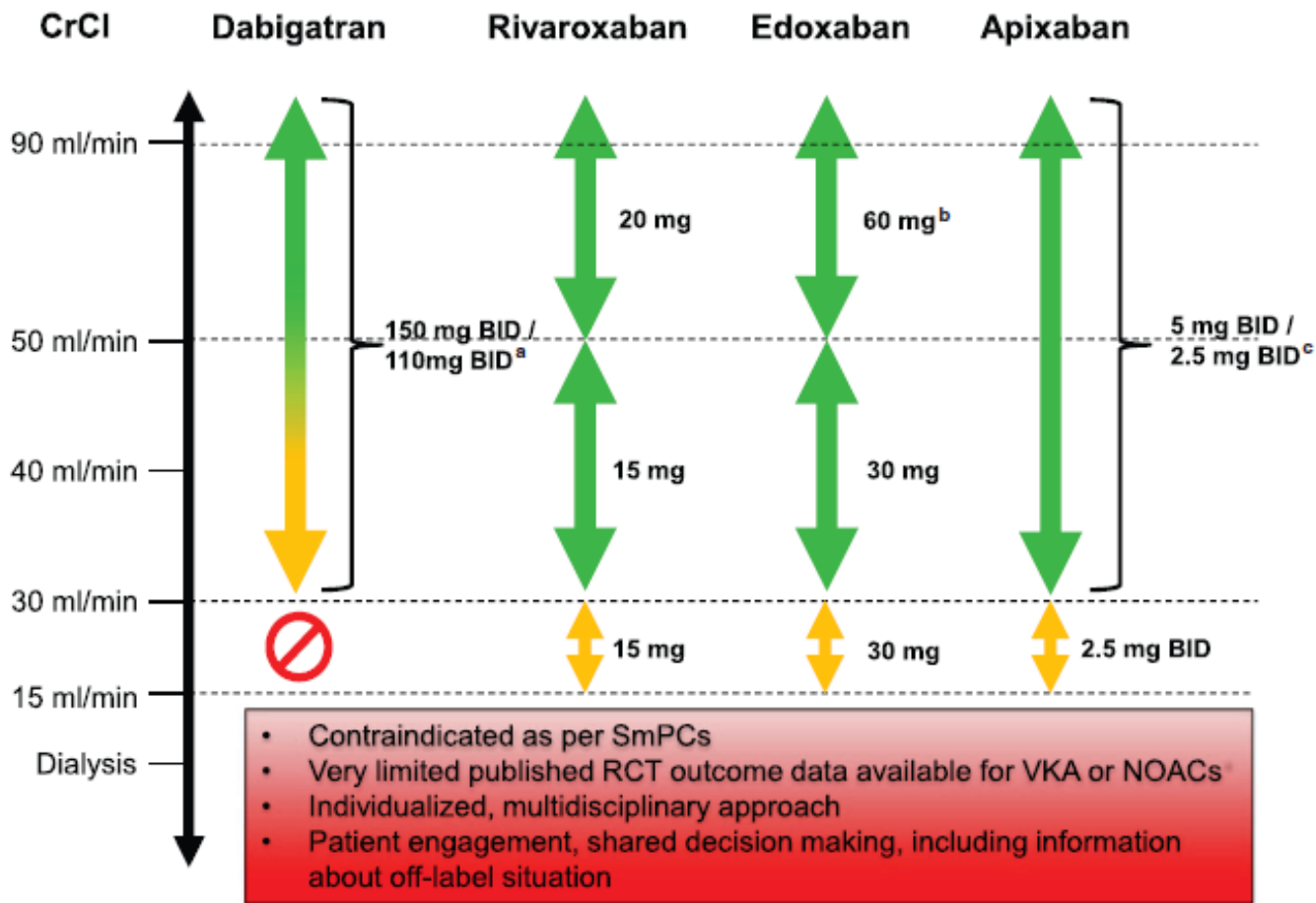


**Figure 5.** Summary of the effects of antithrombotic therapy on 3 outcomes stratified by kidney function. <sup>a</sup> $P$  value calculated by  $\chi^2$  statistics is shown. Statistical significance of results from metaregression was consistent.

# Aanbevelingen richtlijn antitrombotisch beleid bij nierinsufficiëntie DOAC

Gebruik geen DOAC bij VTE patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min). Bij matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot 49 ml/min) moet dosis aanpassing worden toegepast (dabigatran, edoxaban) of voorzichtigheid worden betracht (rivaroxaban/apixaban).

# EHRA richtlijn antistolling bij nierinsufficiëntie



# Aanbeveling Atriumfibrilleren richtlijn, met input Nederlandse vereniging van Nefrologie

## Aanbevelingen

Voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie en  $eGFR \geq 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$

Gebruik dezelfde overwegingen in de indicatiestelling als bij patiënten zonder chronische nierinsufficiëntie.

Voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie en  $eGFR 15\text{-}30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$

Overweeg een DOAC, met uitzondering van dabigatran etexilaat. Let hierbij op de juiste (eventueel aangepaste) dosering en gelijktijdig gebruik van medicatie met een sterke interactie.

Voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie en  $eGFR < 15\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  of dialyse

- Overweeg bij patiënten zonder een trombo-embolische complicatie anticoagulantia te staken dan wel niet te starten.
- Overweeg bij patiënten met een trombo-embolische complicatie te starten met anticoagulantia, zoals VKA.
- Herevalueer tenminste jaarlijks, bij voorkeur multidisciplinair (nefroloog, cardioloog, huisarts), in samenspraak met de patiënt.



**TABLE 5 EMA/FDA Recommendation for CKD Stages 4 and 5D Patients**

		Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
CrCl 15-30 ml/min	FDA	75 mg BID	5 or 2.5 mg BID*	15 mg QD	30 mg QD
	EMA	Contraindicated	2.5 mg BID	Limited clinical data –15 mg QD	30 mg QD
CrCl < 15 ml/min	FDA	Not approved	5 mg BID	Limited clinical data–15 mg QD	Not approved
	EMA	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated
Dialysis	FDA	Not approved	5 mg BID	Limited clinical data–15 mg QD	Not approved
	EMA	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated

Regulatory authorities (e.g., EMA and FDA) consistently use CrCl in their guidance. Many clinical professional societies and guideline groups use GFR. Unfortunately, these are not synonymous, and very significant differences can be seen between these systems for the same patient. Unfortunately, there is not complete overlap between the clinically used eGFR classifications into CKD grades and the arbitrary subdivisions of CrCl offered in regulatory guidance. This further adds to confusion and impracticality of proffered advice. \*Use apixaban 2.5 mg BID if any 2 patient characteristics are present: Cr >1.5 mg/dL (133 μmol/l), >80 years of age, body weight <60 kg. Apixaban is not recommended in patients with severe hepatic impairment

5D = patients receiving chronic dialysis; EMA = European Medicines Agency; FDA = U.S. Food and Drug Administration; other abbreviations as in [Table 4](#).



# Edoxaban activiteit en outcome

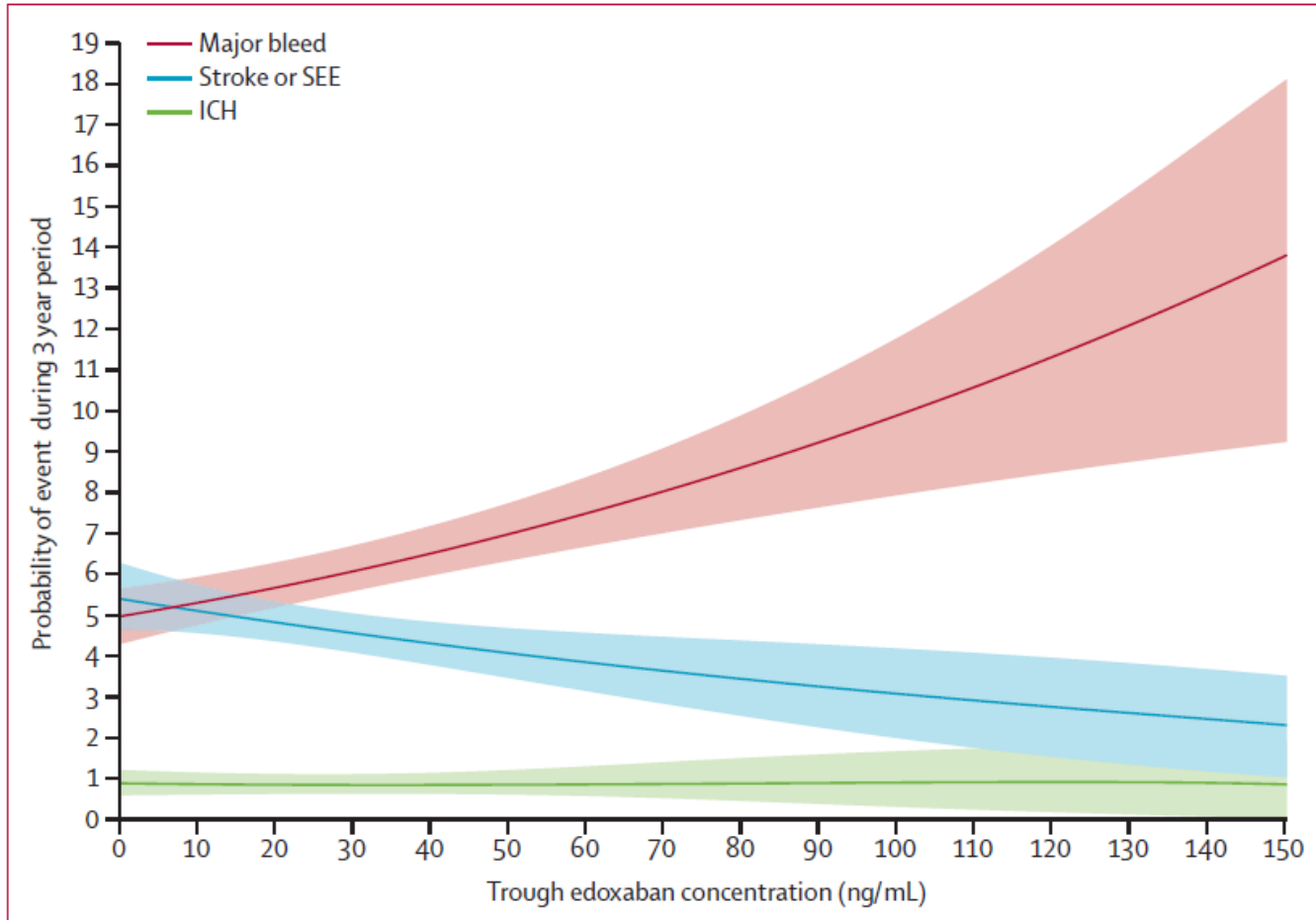


Figure 2: Probability of clinical outcomes versus edoxaban concentration

Trough edoxaban plasma concentration at 1 month after randomisation versus probability of efficacy and safety outcomes (median follow-up 2.8 years). ICH=intracranial haemorrhage. SEE=systemic embolic event.



# Metten van DOAC activiteit

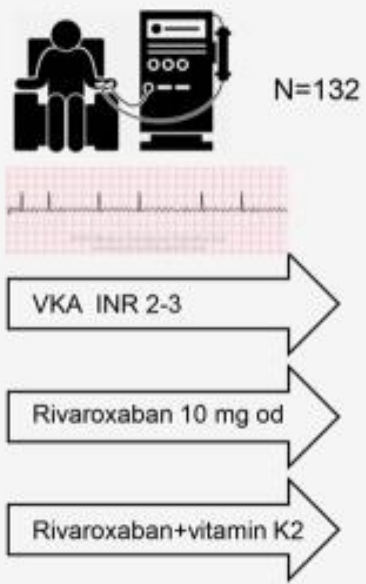
- ◆ Volstrekt onduidelijk wat klinische relevantie is
- ◆ Meet anti Xa, specifiek voor medicatie
- ◆ Beter om DOAC dosis te verlagen bij eGFR 30-50
- ◆ Wel eventueel anti Xa meten bij twijfel therapietrouw, ernstige bloedingen, trombolyse bij CVA

# Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter RCT

# JASN

JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

## METHODS

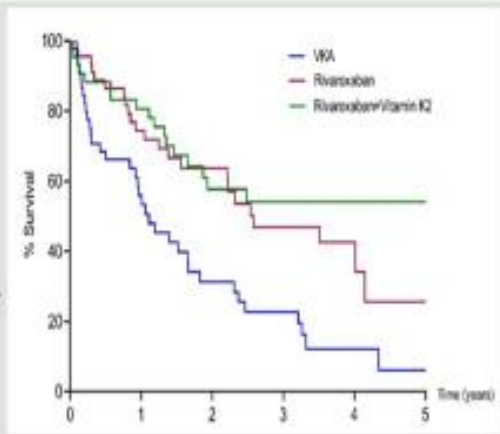


## OUTCOME

### Primary efficacy end point:

HR for composite of fatal and non-fatal stroke, cardiac events and other vascular events (95% CI, P-value vs VKA):

- Rivaroxaban: 0.41 (0.25-0.68, P=0.0006)
- Rivaroxaban+vitamin K2: 0.34 (0.19-0.61, P=0.0003)



### Safety end point:

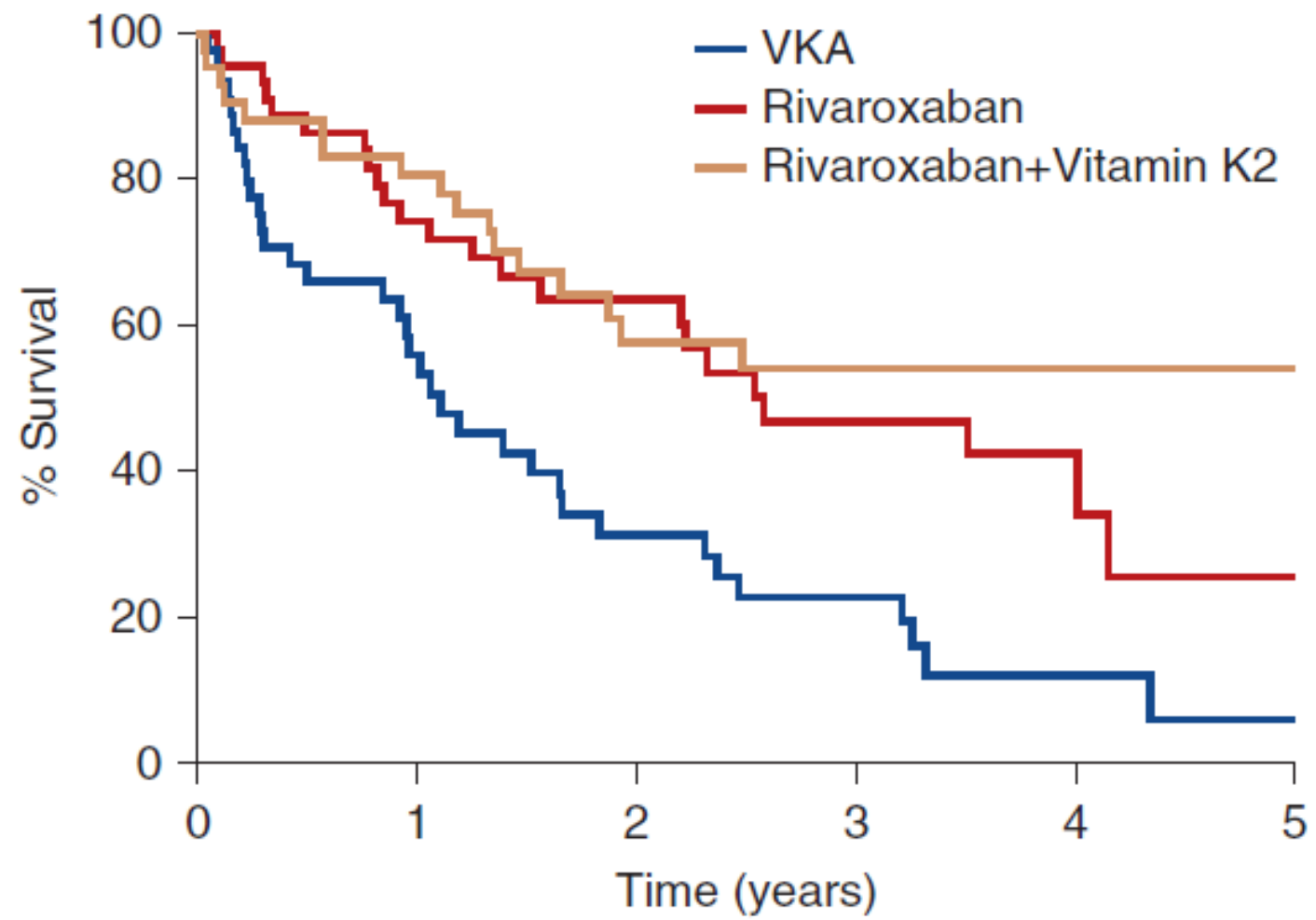
Outcome parameter	VKA (n=44)	Rivarox (n=46)	Rivarox + vit K2 (n=42)	P <sub>Crude</sub>
Life-threatening or major bleeding	17 (30)	8 (11)	9 (12)	P=0.048
Minor bleeding	13 (19)	16 (27)	16 (22)	P=0.639
Gastrointestinal bleeding	12 (23)	9 (16)	13 (19)	P=0.478

number of patients with at least one bleeding episode (total number bleeding episodes)

## Conclusion

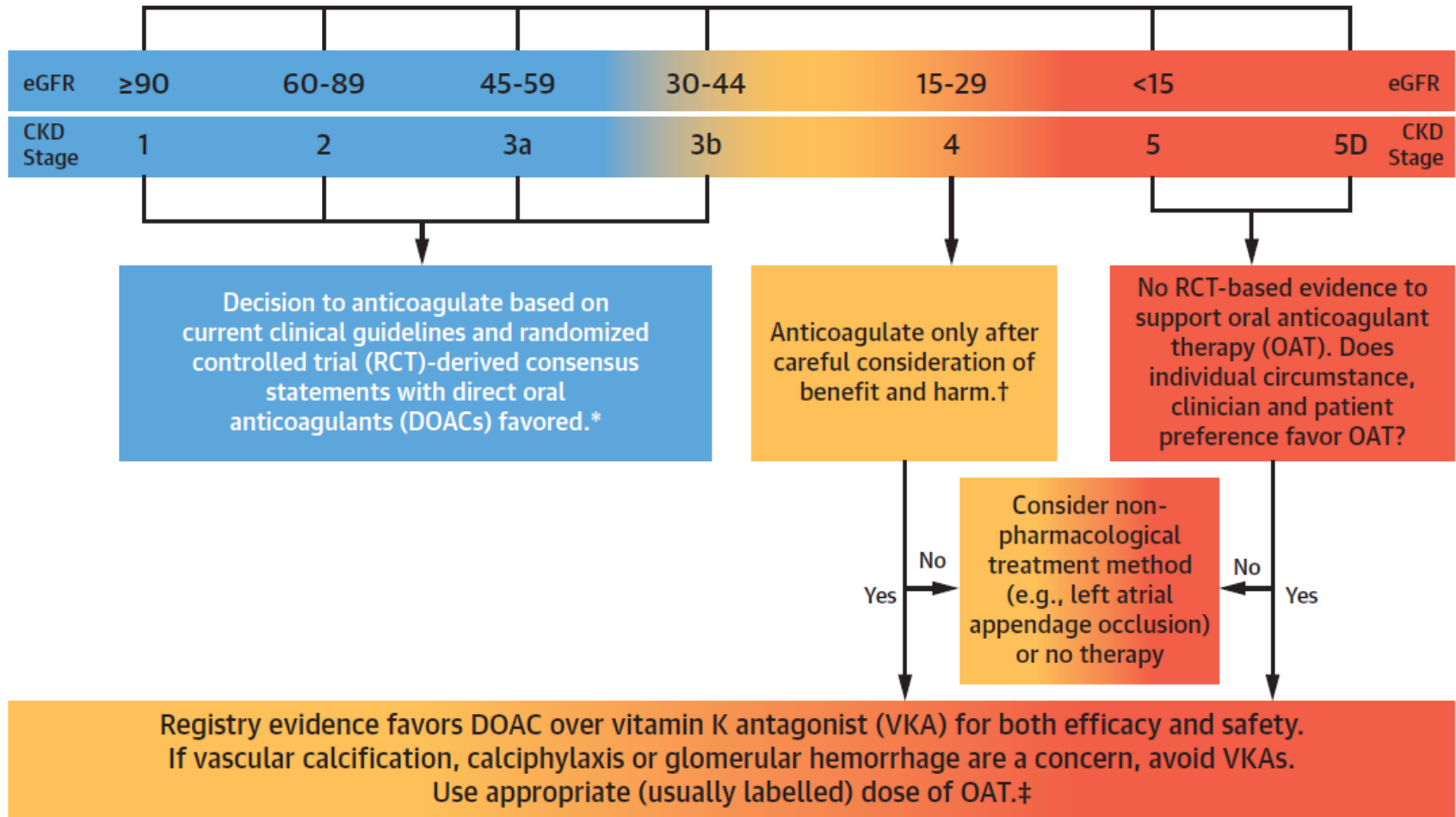
In hemodialysis patients with AF, rivaroxaban reduced the composite of fatal and non-fatal cardiovascular events and major bleeding complications in comparison to VKA.

doi: 10.1681/ASN.2020111566

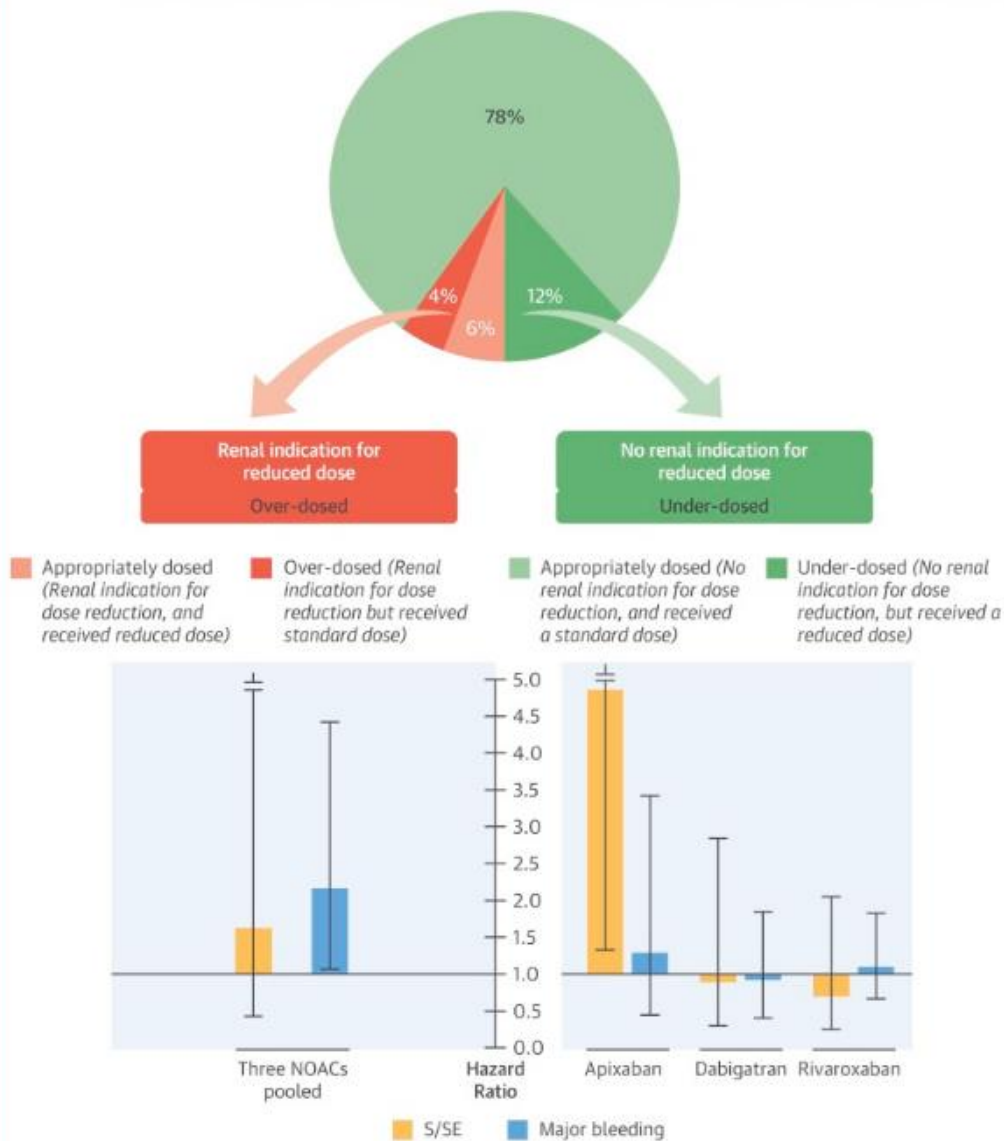




### CENTRAL ILLUSTRATION Proposed Approach to Stroke Thromboprophylaxis in a Patient With Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation



### CENTRAL ILLUSTRATION: Prevalence and Impact of Inappropriate NOAC Dosing



Yao, X. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779-90.



# Conclusie

- ◆ Patienten met nierinsufficiëntie an antistolling kwetsbaar voor trombo-embolie en bloedingen
- ◆ Monitoring van antistollingseffect LMWH en DOAC aanbevolen maar nut is onbekend
- ◆ DOAC bij eGFR > 30 ml/min lijkt veilig en effectief, dosisaanpassing
- ◆ DOAC eGFR 15-30 ml/min: onvoldoende data
- ◆ Rivaroxaban 10 mg lijkt effectief bij hemodialyse