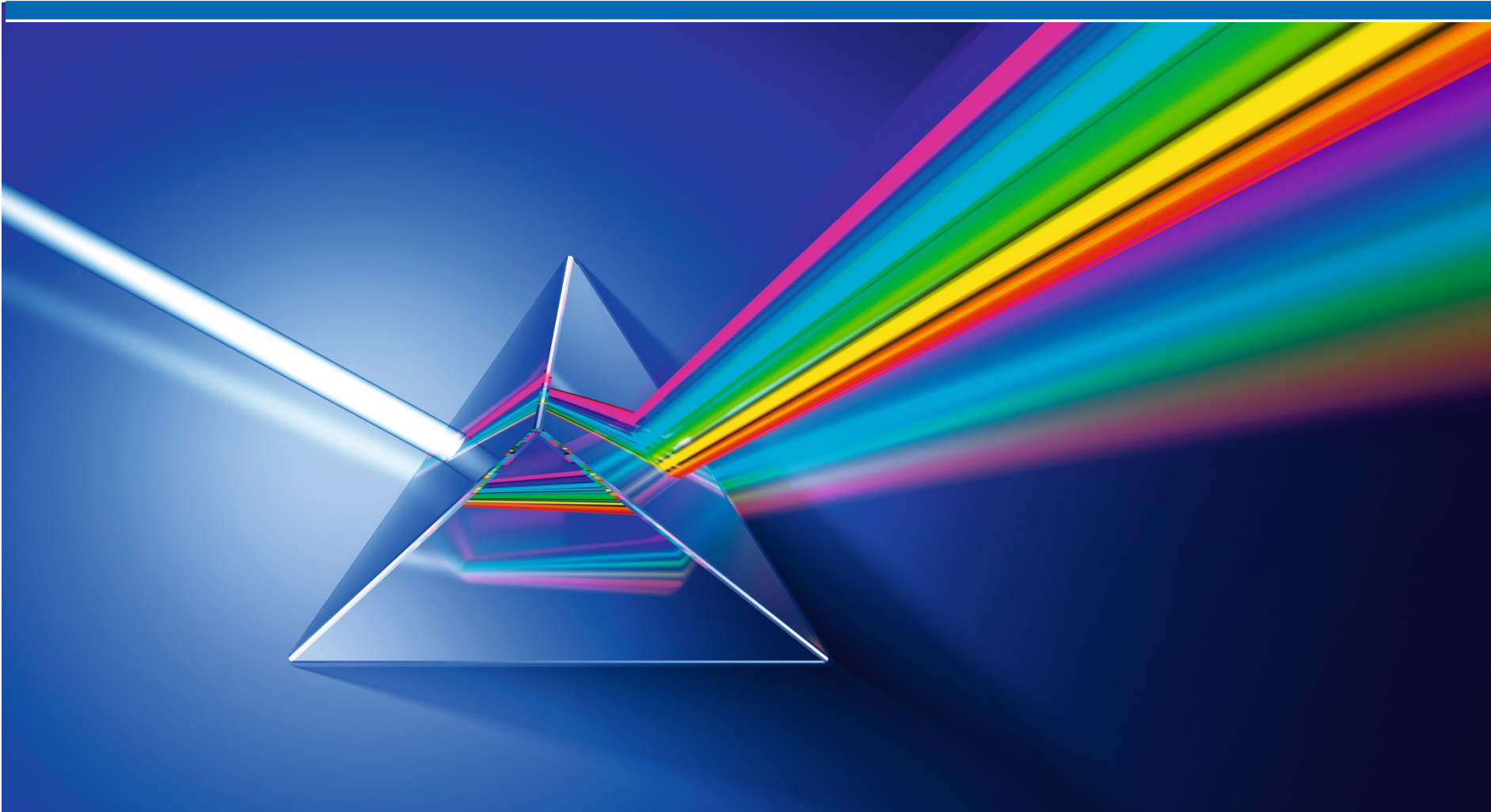


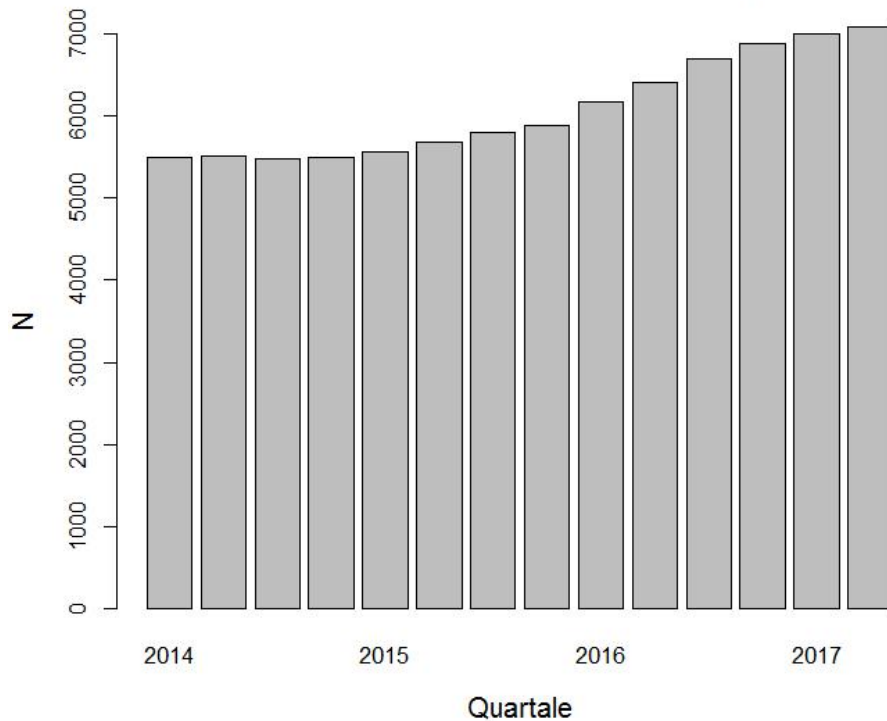
Ergebnisse aus Euclid®
2. Quartal 2017



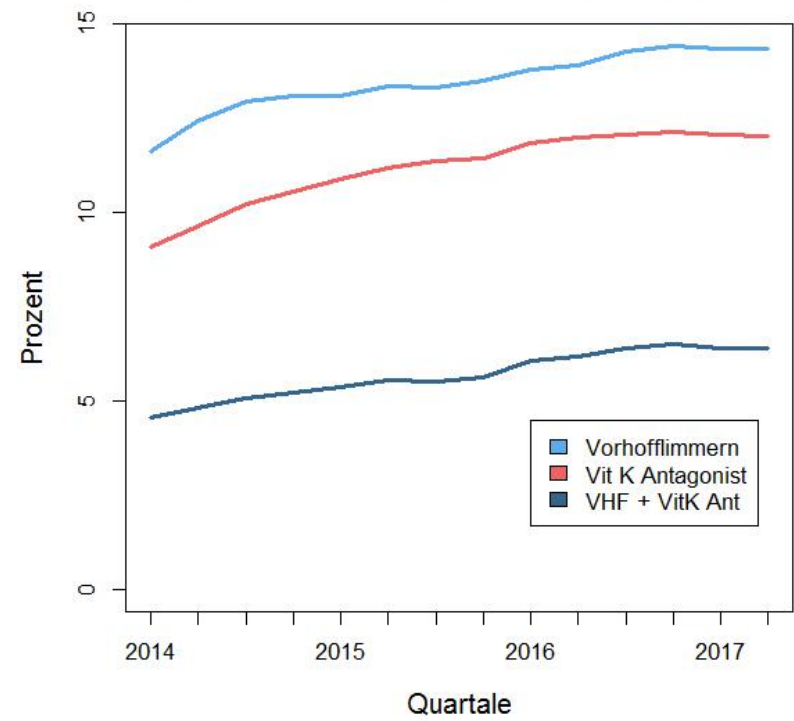
Vorhofflimmern und Vitamin K-Antagonisten bei CKD-ND

In dieser Ausgabe unserer Quartalsergebnisse widmen wir uns der Antikoagulation von chronisch niereninsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern. Es ist unbekannt, wie sich die Verschreibung von Vitamin K-Antagonisten in den letzten Jahren entwickelt hat. Daher untersuchen wir in dieser Ausgabe diese Frage und charakterisieren außerdem diese Patientengruppe in Euclid. Momentan sind 7,074 CKD-ND-Patienten in Euclid aktiv, davon haben im aktuellen Quartal 1,016 Vorhofflimmern und von diesen werden 452 mit Vitamin K-Antagonisten antikoaguliert. Zunächst stellen wir fest, dass die Zahl der aktiven CKD-ND-Patienten in Euclid in den vergangenen 3 Jahren angestiegen ist. Der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern stieg dabei von etwa 12% Anfang 2014 auf 14% Anfang 2017 an. Auch die Verschreibung von Vitamin K-Antagonisten stieg von 9% auf 12% an.

Anzahl CKD-ND Patienten in Euclid



Vorhofflimmern und Vitamin K-Antagonisten



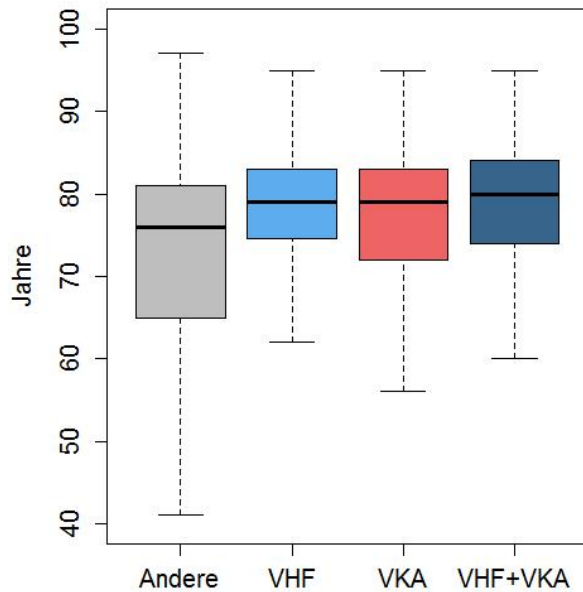
Anzahl der Patienten mit prädialytischer chronischer Niereninsuffizienz (CKD-ND) in Euclid (links) und Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern, Medikation mit Vitamin K-Antagonisten oder beidem.

Demographische Daten

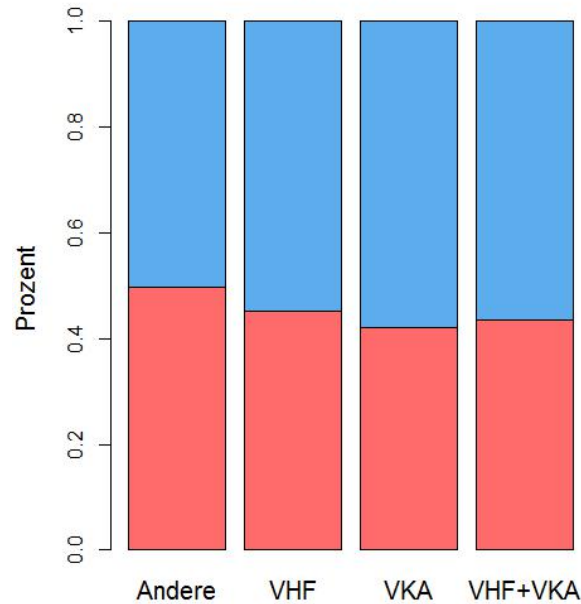
Patienten, die Vorhofflimmern haben und/oder mit Vitamin K-Antagonisten antikoaguliert wurden, waren signifikant älter als die übrigen CKD-ND-Patienten in Euclid ($p < 0,001$ für alle Vergleiche). Da hohes Alter ein Risikofaktor für Vorhofflimmern darstellt, ist dies zu erwarten.

Im Geschlecht und Body Mass Index (BMI) unterscheiden sich die Patienten mit oder ohne Vorhofflimmern und/oder mit Vitamin K antikoaguliert nicht.

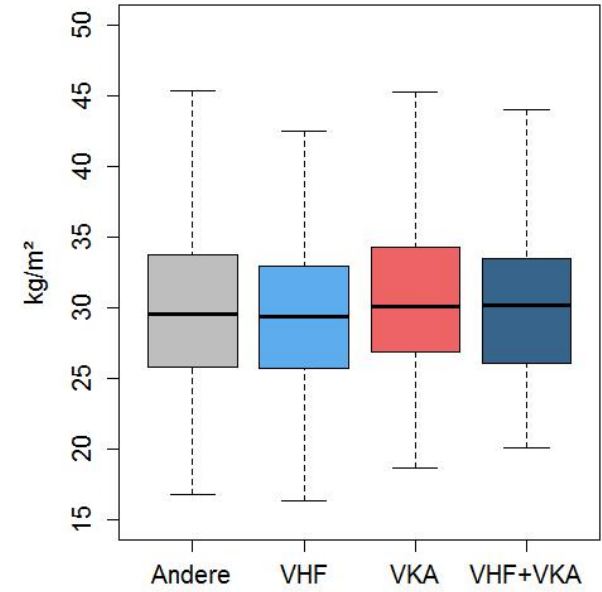
Alter der Patienten



Geschlecht



BMI

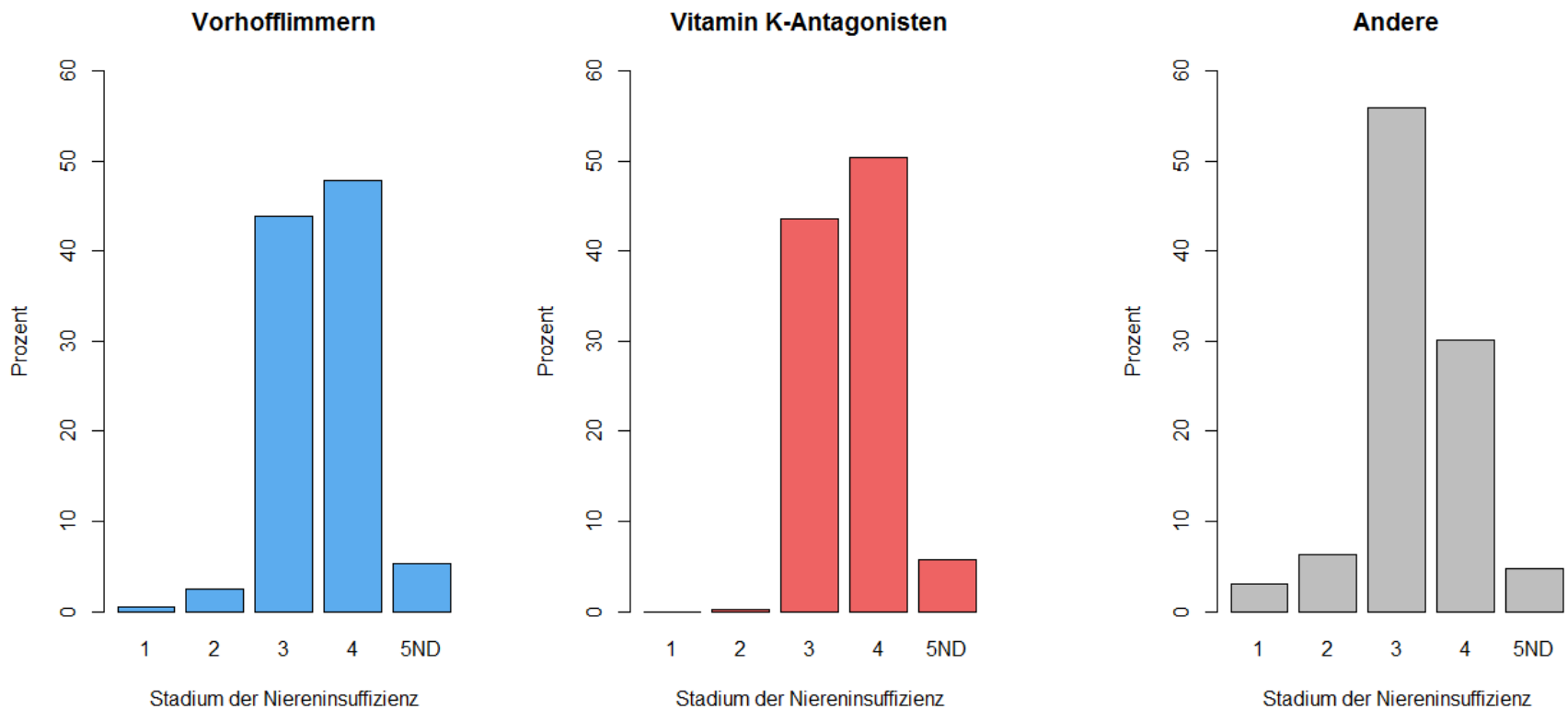


Alter, Geschlecht und BMI der Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), Medikation mit Vitamin K-Antagonisten (VKa) oder beidem. „Andere“ Patienten hatten weder Vorhofflimmern, noch wurden sie mit Vitamin K-Antagonisten behandelt.

CKD-Stadien

Für etwa die Hälfte der Patienten wurde das CKD-Stadium als ICD-10-Code angegeben (N = 3,298). Die weitaus meisten dieser Patienten waren in den Stadien 3 und 4 der Niereninsuffizienz (je zwischen 40 und 50%, Klassifizierung nach ICD 10-Codierung). Patienten mit Vorhofflimmern oder unter Vitamin K-Antikoagulation befanden sich dabei häufiger in einem weiter fortgeschrittenem Stadium der Niereninsuffizienz.

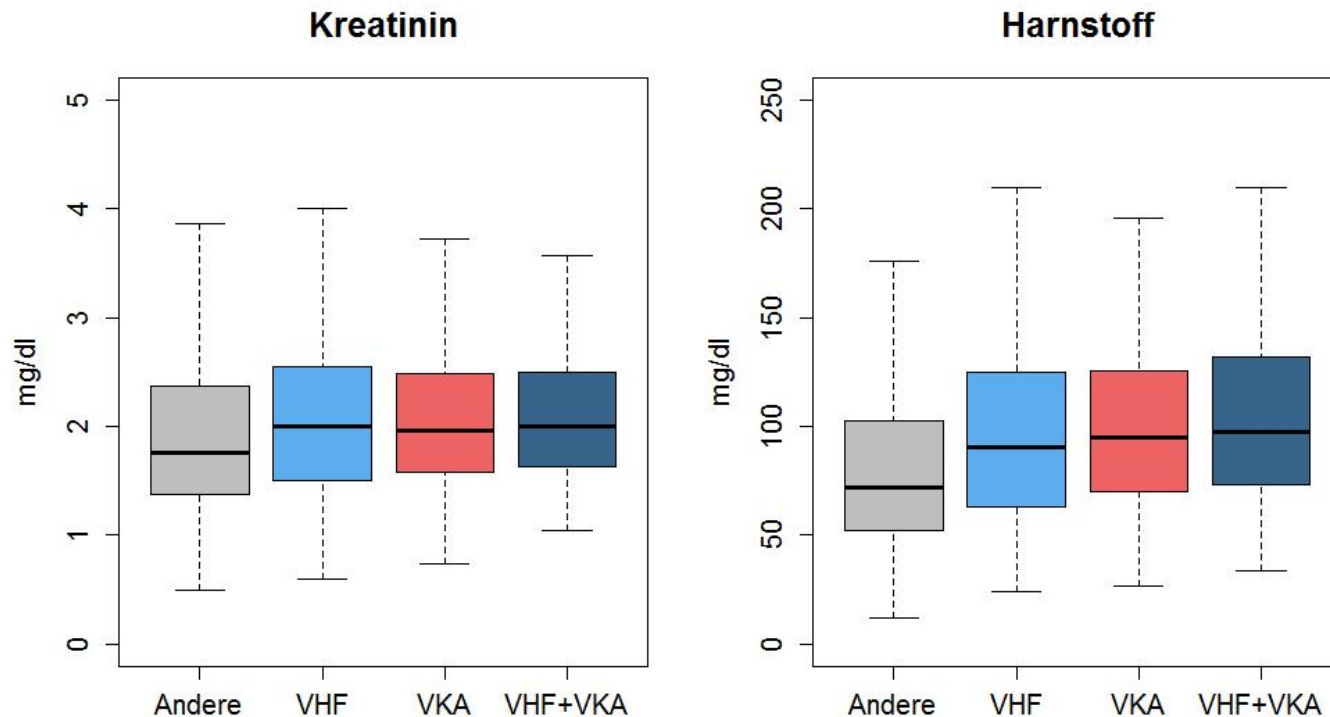
Im Folgenden werden die dokumentierten Laborwerte dieser Patienten betrachtet. Hierfür wurde nur Datenbankeinträge mit vollständigen Abgaben zu CKD-Stadium (3-5ND), Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin und BMI ausgewertet (N = 828).



Prävalenz von Vorhofflimmern und Verabreichung von Vitamin K-Antagonisten in verschiedenen CKD-Stadien.

Laborwerte, Niere

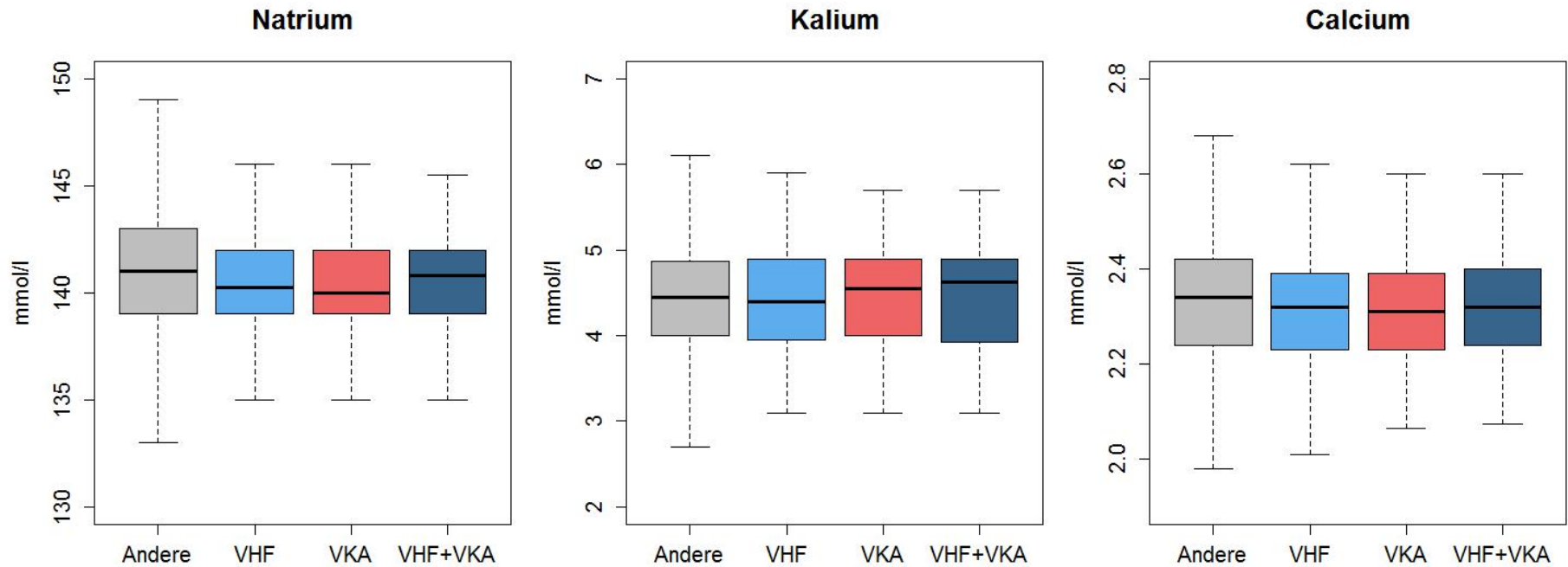
Der Serum-Harnstoff ist bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten gegenüber anderen Patienten signifikant höher ($p < 0,01$). Während Patienten mit Vorhofflimmern z.B. einen mittleren Serum-Harnstoff von 15,7 mmol/l hatten, betrug dieser bei Patienten, die weder Vorhofflimmern hatten, noch mit Vitamin K-Antagonisten antikoaguliert waren, nur 13,4 mmol/l. Auch die Kreatininspiegel waren leicht höher, wenn auch der Unterschied nicht signifikant war. Beides könnte damit erklärt werden, dass Vorhofflimmern mit einem fortgeschrittenem CKD-Stadium assoziiert ist (s. vorherige Seite). Die höheren Harnstoffspiegel bei antikoagulierten Patienten könnten jedoch auch auf vermehrte gastrointestinale Blutungen hindeuten.



Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff bei CKD-ND-Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), Medikation mit Vitamin K-Antagonisten (VKa) oder beidem. „Andere“ Patienten hatten weder Vorhofflimmern, noch wurden sie mit Vitamin K-Antagonisten behandelt.

Elektrolyte, Kationen

Die Serumspiegel von Natrium, Kalium und Calcium sind bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten gleich.

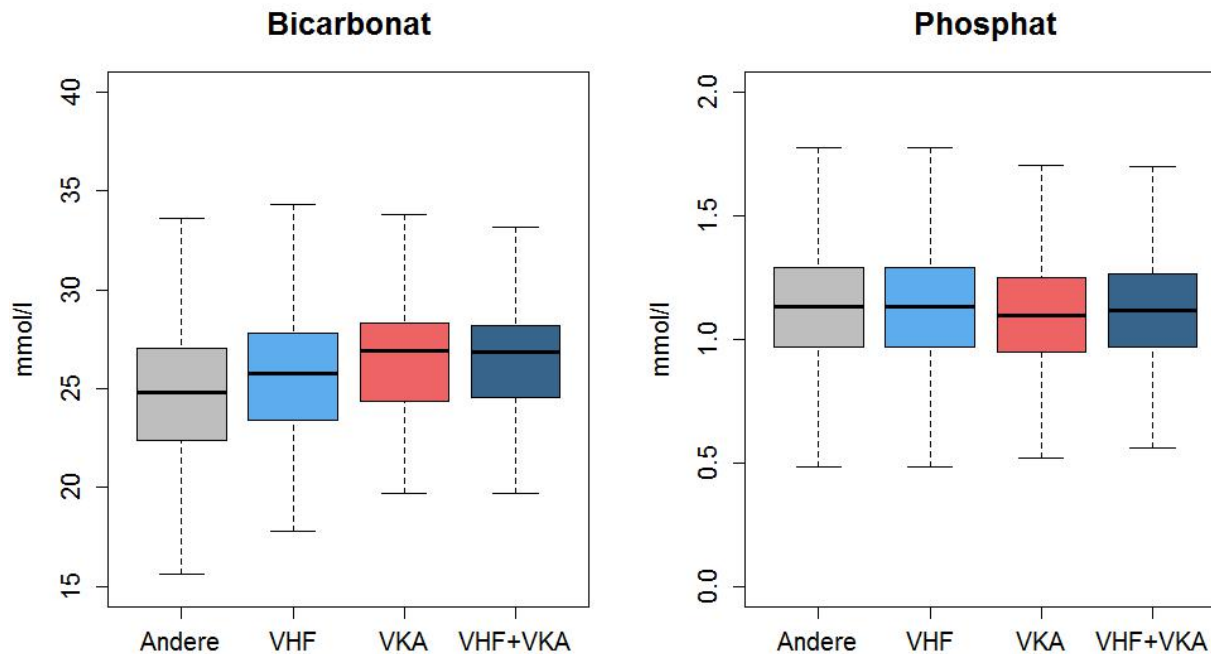


Serumspiegel von Natrium Kalium und Gesamt-Calcium für CKD-ND-Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), Medikation mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder beidem.

Elektrolyte, Anionen

Obwohl Patienten mit Vorhofflimmern möglicherweise ein fortgeschrittenes Stadium der CKD (siehe Alter, Kreatinin, Harnstoff) hatten, scheint der Säure-Base-Haushalt gut eingestellt. Das Standard-Bicarbonat ist bei Vorhofflimmern und unter Vitamin K-Antikoagulation signifikant höher als bei anderen Patienten ($p < 0,05$). Eine mögliche Ursache könnte ein intensiveres Monitoring des Säure-Base-Status von Patienten mit fortgeschrittenem CKD-Stadium sein und daraus resultierend eine konsequentere Therapie einer möglicherweise bestehenden metabolischen Azidose.

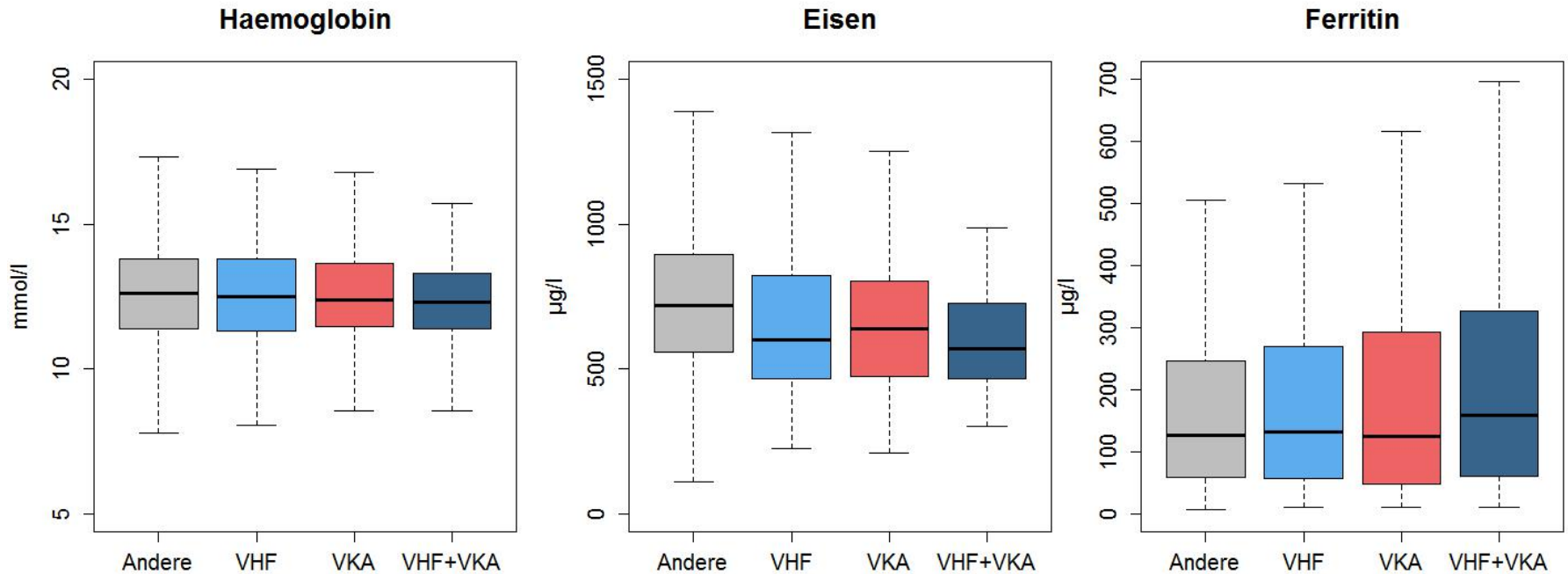
Ähnliche Überlegungen könnten das Fehlen erhöhter Phosphatspiegel bei evtl. fortgeschrittenem CKD-Stadium erklären.



Serumspiegel von Bicarbonat und Phosphat für CKD-ND-Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), Medikation mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder beidem.

Hämoglobin, Eisen

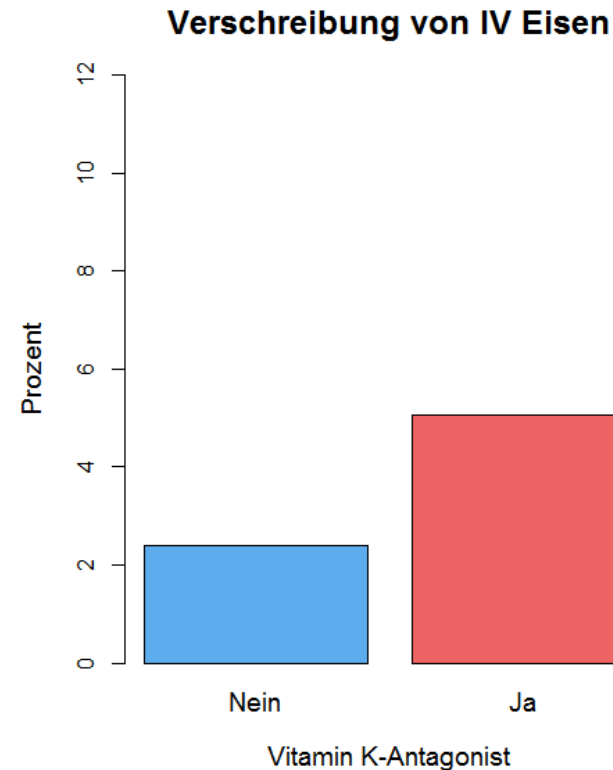
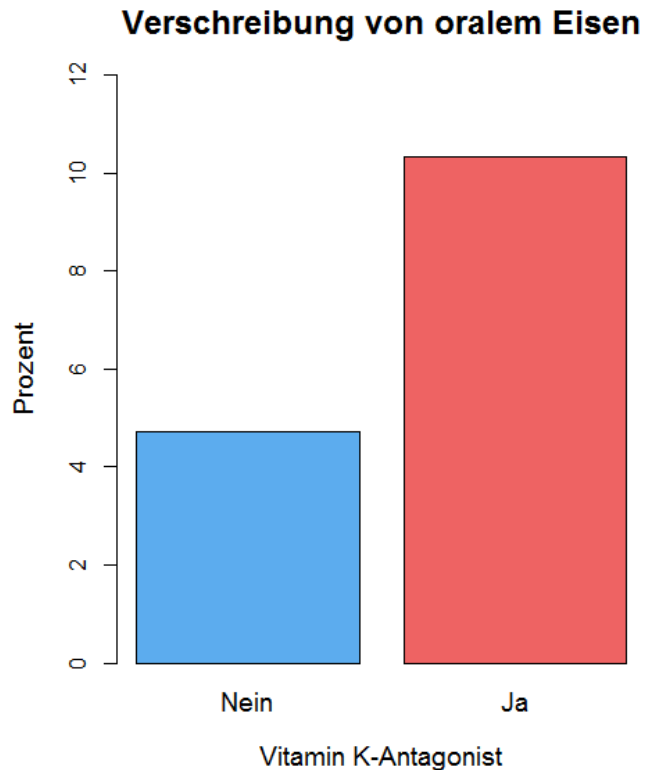
Die Hämoglobinspiegel von Patienten mit Vorhofflimmern und unter Vitamin K-Antagonist-Behandlung unterscheiden sich nicht ($p=0,30$ und $p=0,36$ für Vergleich von VHF und VKA vs. andere). Auch die Ferritinspiegel sind nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Patientengruppen. Die Eisenspiegel von Patienten mit Vorhofflimmern oder unter Vitamin K-Antagonisten waren jedoch signifikant niedriger als bei solchen, die keine bekommen haben ($p<0,01$).



Serumspiegel von Hämoglobin und Eisen für CKD-ND-Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), Medikation mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder beidem.

Verschreibung von Erythropoietin und Eisen

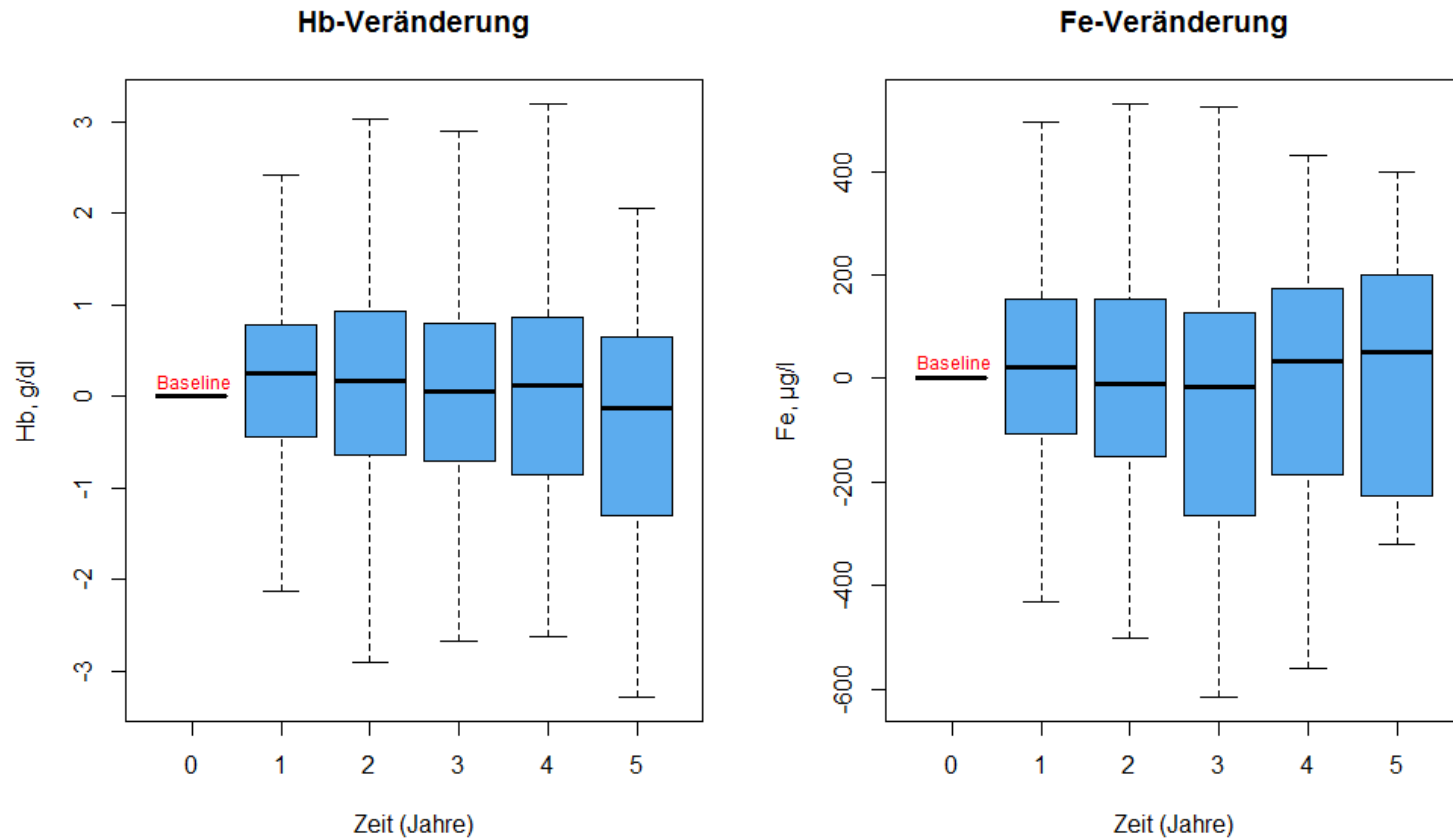
Erythropoietin-Verschreibungen wurden bei den CKD-Patienten in Q2 2017 keine dokumentiert. Die Verschreibung von Eisenpräparaten unterscheidet sich jedoch deutlich zwischen Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt wurden und solchen, die keine Vitamin K-Antagonisten erhalten haben: Sowohl die Verschreibung von oralem als auch intravenösem (IV) Eisen lag jeweils etwa doppelt so hoch bei mit Vitamin K-Antagonisten behandelten Patienten (oral 4,7% vs. 10,3%, IV 2,4% vs. 5,1%, je $p < 0,01$).



Verschreibung von Eisen bei CKD-ND-Patienten unter Medikation mit Vitamin K-Antagonisten.

Entwicklung der Hämoglobin (Hb)- und Eisen (Fe)-Spiegel

Es ist keine auffällige Veränderung der Hämoglobin- und Eisenwerte bei Patienten unter Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten zu beobachten. Aufgrund der häufigeren Behandlung mit Eisenpräparaten liegt es nahe, dass eventuelle Defizite durch diese Behandlung erfolgreich ausgeglichen werden. Für diese Übersicht wurden alle 1,057 Patienten untersucht, die in den Jahren 2014-2017 mit Vitamin K-Antagonisten behandelt wurden.



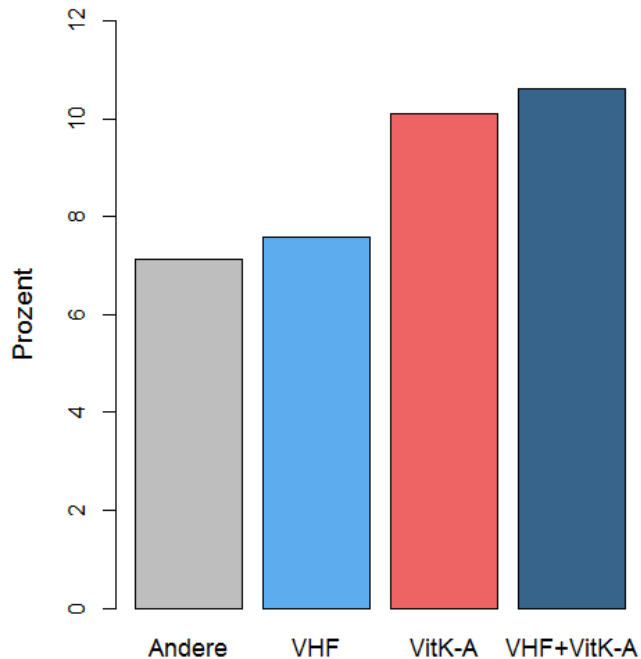
**Veränderung der Hämoglobin- und Eisenspiegel nach Beginn einer Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten:
Differenz zum ersten dokumentierten Wert nach Beginn der Behandlung mit Vitamin K-Antagonist.**

Nebenwirkungen

Seltene Nebenwirkungen von Vitamin K-Antagonisten sind Urtikaria, Ekzeme und diffuser Haarausfall. In einzelnen Fällen sind Leberschädigung (Transaminasen), Erbrechen und Diarrhö nach Einnahme beschrieben. Sehr selten kann es zu Nekrosen der Haut, sogenannten Cumarinnekrosen und/oder differentialdiagnostisch Calciphylaxie, kommen.

Daher haben wir die ICD10-codierten Komorbiditäten aller prävalenten Patienten dieses Quartals genauer betrachtet. Tatsächlich sind mit der Haut assoziierte ICD-10-Codes häufiger mit Vitamin K-Antagonisten zusammen anzutreffen ($p=0.001$).

Haut ICD L-XX



Häufigste Diagnosen innerhalb der Diagnosegruppe Haut:

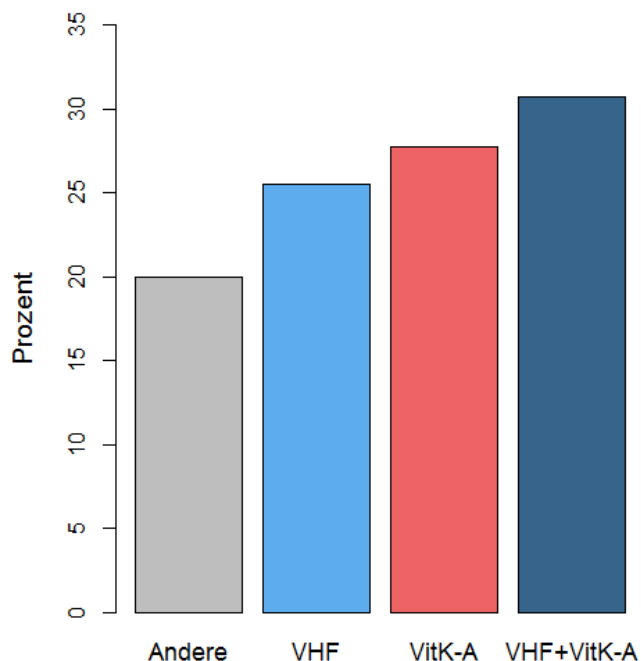
Häufigkeit (%)				Diagnose
Alle	Kein VHF, kein VitK-A	VHF	VitK-A	
59	56	67	74	L89 Dekubitalgeschwür und Druckzone
12	13	7	7	L40 Psoriasis
4	4	5	1	L93 Lupus erythematodes
3	3	4	-	L29 Pruritus
3	3	4	1	L50 Urtikaria
2	2	5	6	L97 Ulcus cruris

Diagnosen die Haut betreffend (ICD-10-Codierung L-XX).

Nebenwirkungen

Im Bereich des Verdauungssystems scheint Vorhofflimmern mit einer höheren Rate von Diagnosen assoziiert zu sein. Allerdings ist die am häufigsten codierte Ziffer K-76.0 (Nicht-alkoholische Fettleber). Es erscheint daher wahrscheinlich, dass Übergewicht und hohes Alter Confounder darstellen, die diese Assoziation bewirken. Unter den häufigsten Diagnosen finden sich keine relevanten Unterschiede.

Verdauungssystem ICD K-XX



Häufigste Diagnosen innerhalb der Diagnosegruppe Verdauungssystem:

Häufigkeit (%)				Diagnose
Alle	Kein VHF, kein VitK-A	VHF	VitK-A	
19	19	19	18	K76 Sonstige Krankheiten der Leber
16	16	17	18	K80 Cholelithiasis
14	14	11	11	K21 Gastroösophageale Refluxkrankheit
9	9	10	9	K29 Gastritis und Duodenitis
8	8	9	12	K57 Divertikulose des Darmes
5	5	4	5	K63 Sonstige Krankheiten des Darmes

Diagnosen das Verdauungssystem betreffend (ICD-10-Codierung K-XX).

Zusammenfassung

Euclid hat zur Zeit etwa 7.000 Patienten mit prädialytischer Niereninsuffizienz (CKD-ND) erfasst. Von diesen litten im zweiten Quartal 2017 1.016 an Vorhofflimmern, von welchen wiederum 425 mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) antikoaguliert wurden.

Die meisten Patienten unter VKA-Antikoagulation waren in den Stadien 3 und 4 der chronischen Niereninsuffizienz. Sie waren zudem häufiger in fortgeschrittenen Stadien als Patienten, die nicht unter Vorhofflimmern litten und/oder mit VKA antikoaguliert wurden. Patienten mit Vorhofflimmern und/oder unter VKA-Antikoagulation waren signifikant älter als andere Patienten.

Die Serum-Elektrolyte Natrium, Kalium, und Calcium wiesen bei Patienten unter VKA-Behandlung keine Auffälligkeiten auf. Die Patienten hatten allerdings höhere Bicarbonatspiegel und niedrigere Eisenspiegel. Patienten unter VKA-Antikoagulation wurden signifikant häufiger mit oralem und intravenösem Eisen behandelt. Vermutlich aus diesem Grund sind die Eisenspiegel nach Beginn einer VKA-Behandlung weitgehend stabil.

Fazit:

Die Relevanz des CHA₂DS₂-VAsc-Scores ist für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz noch nicht geklärt. Zudem sind auch die Blutungsscores für Patienten mit CKD nicht validiert.

Die vorliegenden Daten bestätigen, dass mit zunehmender Niereninsuffizienz die Prävalenz von Vorhofflimmern ansteigt. Korrelierend mit der Verschlechterung der Nierenfunktion führt diese zur häufigeren Verordnung von Kumarinen. (Die Anzahl der Patienten CKD-5ND ist hier aufgrund des Übergangs in die Dialysepflichtigkeit irrelevant. CKD-5D Patienten wurden in den vorliegenden Ergebnissen nicht analysiert).

Eine wesentliche Nebenwirkung der Kumin-Therapie sind kardiovaskuläre Kalzifikationen. Insbesondere Dialysepatienten weisen ausgeprägte kardiovaskuläre Kalzifikationen auf, die mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert sind (*Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V et al (2016) Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. Nephrol Dial Transplant 31:31–39*).

Unsere Daten zeigen, dass diese Patientengruppe auch unter chronischen gastrointestinalen Blutverlusten leidet. Dafür sprechen der erhöhte Eisenbedarf und die erhöhten Harnstoffwerte.

Fazit für die Praxis (nach der Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. Zeitschrift: Der Internist > Ausgabe 5/2017):

Kumarine sind zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht einsetzbar. Bei Dialysepatienten besteht ein erhöhtes Risiko der Gefäßkalzifikationen inklusive der Calciphylaxie.

Die nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien stellen eine Alternative dar. Deren Einsatz sollte aber bei einer eGFR <30 ml/min sehr kritisch betrachtet werden.

Der Vorhofverschluss bei Dialysepatienten ist ein neues Konzept, das in klinischen Studien weiter untersucht werden muss (das linke Vorhof ist möglicherweise die wesentliche Quelle kardialer Thromben bei Vorhofflimmern).

Danksagungen

Wir danken Dr. Aike Torben Schweda von der DBM Wissen schafft GmbH für die Unterstützung bei der Datenauswertung.

Innovatives Benchmarking mit EuClID®

Ihre persönliche Ansprechpartnerin:

Dr. Judith Kirchgessner

T 0 6172 609 2457

Judith.Kirchgessner@fmc-ag.de

EuClID-Hotline Dialysis-IT-Systems

T 0 6172 609 7000

Dialysis-IT@fmc-ag.com



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**