

**Einfluss des akuten Nierenversagens  
auf eine vorbestehende orale Antikoagulation  
mit Vitamin-K-Antagonisten**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Luisa Catrice Süfling  
geboren am 20.05.1991 in Heidelberg

Betreuer: Herr Prof. Dr. med. M. Girndt

Gutachter\*innen: Frau Prof. Dr. med. S. Stracke, Greifswald  
Herr Prof. Dr. med. G. Heine, Frankfurt

12.07.2021

12.09.2022

*„Alles Wissen und alles Vermehren unseres Wissens endet nicht mit einem  
Schlusspunkt, sondern mit einem Fragezeichen.“*

Hermann Hesse

Für meine Mutter

## **Referat und bibliographische Beschreibung**

**Hintergrund:** Obwohl Vitamin-K-Antagonisten primär über die Leber metabolisiert werden und nur ein sehr kleiner Teil unverändert renal ausgeschieden wird, scheint der INR-Wert bei Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten Einnahme während eines akuten Nierenversagens (acute kidney injury, AKI) anzusteigen.

**Zielsetzung:** Es soll untersucht werden, ob bei Patienten, die an AKI erkranken und zeitgleich mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, ein signifikanter INR-Anstieg zu verzeichnen ist. Weiterhin sollen patientenspezifische Einflussfaktoren für eine solche INR-Veränderung herausgearbeitet werden.

**Methoden:** Dazu wurden 100 Patienten, die zwischen 2009 und 2016 im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle aufgrund von AKI stationär behandelt wurden und eine vorbestehende Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten hatten, retrospektiv in diese Studie eingeschlossen. Mithilfe der digitalisierten Akten wurde für jeden dieser Patienten zwei Zeitpunkte identifiziert, zu denen der INR-Wert erfasst wurde: Referenzzeitpunkt mit stabiler Nierenfunktion und AKI. Zahlreiche Patientenmerkmale wurden in uni- und multivariaten Analysen darauf untersucht, ob sie einen Einfluss auf die Veränderung des INR-Wertes bei AKI haben.

**Ergebnis:** Während des AKI kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der INR. Für die Entgleisung der INR konnten drei Risikofaktoren herausgearbeitet werden: Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht und niedriger BMI. Der Effekt war am stärksten bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ( $p=0,013$ ), gefolgt von Frauen im Vergleich zu Männern ( $p=0,018$ ) und bei Patienten mit einem BMI unter  $25\text{kg/m}^2$  im Vergleich zu adipösen Patienten ( $p=0,049$ ).

**Schlussfolgerung:** AKI hat einen relevanten Einfluss auf eine vorbestehende Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten. Dieser Effekt muss gezielt beachtet werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. Bei Risikopatienten sollte eine langfristige Umstellung auf DOAKs in Erwägung gezogen werden.

Süfling, Luisa Catrice: Einfluss des akuten Nierenversagens auf eine vorbestehende orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2021

## Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG .....	- 1 -
1.1	Akutes Nierenversagen .....	- 1 -
1.1.1	Epidemiologie .....	- 1 -
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren .....	- 5 -
1.1.3	Sonderform: akut auf chronisch .....	- 6 -
1.1.4	Klinik .....	- 7 -
1.1.5	Bestimmung der stabilen Nierenfunktion .....	- 8 -
1.1.6	AKI-Diagnostik und Stadieneinteilung .....	- 10 -
1.1.7	Therapie und Prävention .....	- 13 -
1.1.8	Prognose .....	- 15 -
1.2	Vitamin-K-Antagonisten .....	- 16 -
1.2.1	Aufbau .....	- 16 -
1.2.2	Unterguppen .....	- 17 -
1.2.3	Wirkprinzip .....	- 18 -
1.2.4	Indikation und Kontraindikationen .....	- 20 -
1.2.5	Pharmakokinetik .....	- 21 -
1.2.6	Nebenwirkungen und Wechselwirkungen .....	- 23 -
1.2.7	Laborparameter .....	- 24 -
1.3	Zusammenhänge zwischen AKI und INR bei Patienten mit VKA-Therapie ...	- 25 -
1.4	Zusammenhänge zwischen CKD und VKA .....	- 26 -
2	ZIELSETZUNG .....	- 28 -
3	METHODEN .....	- 29 -
3.1	Studienaufbau .....	- 29 -
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	- 29 -
3.3	Datenerhebung .....	- 30 -
3.4	Berechnete Werte .....	- 31 -
3.5	Statistik .....	- 32 -
4	ERGEBNISSE .....	- 33 -
4.1	Deskriptive Statistik .....	- 33 -

4.1.1 Altersverteilung.....	- 33 -
4.1.2 Geschlechts- und Ethnizitätverteilung.....	- 34 -
4.1.3 Diabetes mellitus .....	- 34 -
4.1.4 Albumin .....	- 34 -
4.1.5 CRP .....	- 35 -
4.1.6 Dichotome Patientencharakteristika.....	- 36 -
4.1.7 AKIN-Stadium.....	- 36 -
4.1.8 Ursache des AKI .....	- 37 -
4.1.9 Vorbestehende chronische Niereninsuffizienz und KDIGO Stadium .....	- 38 -
4.1.10 Größe, Gewicht und BMI.....	- 38 -
4.1.11 Indikationen der oralen Antikoagulation .....	- 39 -
4.1.12 Weitere Medikamente .....	- 40 -
4.2 Zielgröße: INR bei AKI .....	- 40 -
4.3 Erreichen des Zielbereichs der INR zum Referenzzeitpunkt bei dem gesamten Kollektiv sowie bei einzelnen Untergruppen.....	- 41 -
4.4 Ergebnis der multivariaten logistischen Regression.....	- 45 -
4.5 Sonstige Ergebnisse .....	- 47 -
5 DISKUSSION.....	- 48 -
5.1 Patientenpopulation.....	- 48 -
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	- 49 -
5.2.1 INR Anstieg während des AKI.....	- 49 -
5.2.2 Risikofaktoren für den INR-Anstieg.....	- 51 -
5.2.3 Einstellung des INR bei cumarinpflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.....	- 52 -
5.3 Stärken der Studie.....	- 58 -
5.4 Begrenzungen der Studie und methodische Einschränkungen .....	- 59 -
5.5 Ausblick .....	- 60 -
6 ZUSAMMENFASSUNG .....	- 61 -
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	- 62 -
8 THESEN .....	- 77 -

9	ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHEN UND SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG .....	ix
10	VERÖFFENTLICHUNGEN .....	ix
11	DANKSAGUNG .....	x

## Verzeichnis der Abkürzungen

Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ACRN	Anticoagulant-related nephropathy
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ANV	Akutes Nierenversagen
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network, Namensgeber für Stadieneinteilung des ANV
ASS	Acetylsalicylsäure
ATN	Akute Tubulusnekrose
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BPH	Benigne Prostata Hyperplasie
CKD	Chronic Kidney Disease
CK	Kreatinkinase
Cox-2-Hemmer	Cyclooxygenase-2-Hemmer
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
dl	Deziliter
DOAKs	Direkte orale Antikoagulantien
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Geschätzte GFR
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESRD	End-stage renal disease
ESC	European Society of Cardiology
FFP	Fresh Frozen Plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HWZ	Halbwertszeit

ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	Intensive care unit
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
kcal	Kilokalorien
KDIGO	Kidney Disease - Improving Global Outcome
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LAE	Lungenarterienembolie
LDH	Lactatdehydrogenase
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
μmol	Mikromol
NSAR	Nichtsteroidalen Antirheumatika
OAK	Orale Antikoagulantien
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PR	Prothrombin Ratio
PT	Prothrombinzeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TPZ	Thromboplastinzeit
TTR	Time in the therapeutic range



TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
UKH	Universitätsklinikum Halle (Saale)
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
WRN	Warfarin-related nephropathy

## Verzeichnis der Abbildungen, Formeln und Tabellen

Abbildung 1: Inzidenz des AKI bei stationären Patienten in Deutschland in den Jahren 2000 - 2018; Stand 10/2020 .....	- 2 -
Abbildung 2: Sterbefälle durch AKI in Deutschland in den Jahren 2000-2018; Stand 10/2020 .....	- 3 -
Abbildung 3: Altersverteilung des AKI im Jahr 2018; Stand 10/2020 .....	- 4 -
Abbildung 4: Die GFR in Abhängigkeit des Serumkreatinins.....	- 10 -
Abbildung 5: 4-Hydroxycumarin (C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> ).....	- 16 -
Abbildung 6: Phenprocoumon (C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> ).....	- 16 -
Abbildung 7: Warfarin (C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> ).....	- 17 -
Abbildung 8: $\gamma$ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren und deren Hemmung durch Cumarine .....	- 19 -
Abbildung 9: Serumkreatinin- und INR-Werte in Abhängigkeit der Zeit.....	- 27 -
Abbildung 10: Altersverteilung der Patienten.....	- 34 -
Abbildung 11: CRP-Werte.....	- 35 -
Abbildung 12: AKIN-Stadium .....	- 37 -
Abbildung 13: Verteilung der Ätiologie des AKI .....	- 37 -
Abbildung 14: KDIGO Stadium der Patienten.....	- 38 -
Abbildung 15: Verteilung der INR-Werte zum Referenzzeitpunktes und während des AKI .....	- 41 -
Abbildung 16: Verteilung der INR-Werte in Bezug auf das therapeutische Ziel bei der gesamten Studienpopulation vor und während des AKI .....	- 42 -
Abbildung 17: Verteilung der INR-Werte in Bezug auf das therapeutische Ziel bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vor und während des AKI .....	- 43 -
Abbildung 18: Verteilung der INR-Werte in Bezug auf das therapeutische Ziel bei Nicht-Diabetikern und Diabetikern vor und während des AKI .....	- 44 -
Abbildung 19: Verteilung der INR-Werte in Bezug auf das therapeutische Ziel bei niedrigem und hohem BMI vor und während des AKI .....	- 45 -
Abbildung 20: Konfidenzintervall und OR der Prädiktoren für den Anstieg des INR-Wertes bei Patienten mit AKI .....	- 47 -
Abbildung 21: TTR in Abhängigkeit der GFR.....	- 54 -
Formel 1: Cockcroft-Gault-Formel .....	- 8 -
Formel 2: MDRD-Formel.....	- 9 -
Formel 3: Kreatinin-Clearance .....	- 9 -
Formel 4: INR Bestimmung mithilfe von Thromboplastinzeit.....	- 24 -
Formel 5: BMI Berechnung.....	- 31 -

Formel 6: eGFR Berechnung mittels CKD-EPI Formel bei Frauen (Kreatinin $\leq$ 62 $\mu\text{mol/l}$ ) .....	- 31 -
Formel 7: eGFR Berechnung mittels CKD-EPI Formel bei Frauen (Kreatinin $>$ 62 $\mu\text{mol/l}$ ) .....	- 31 -
Formel 8: eGFR Berechnung mittels CKD-EPI Formel bei Männern (Kreatinin $\leq$ 80 $\mu\text{mol/l}$ ) .....	- 32 -
Formel 9: eGFR Berechnung mittels CKD-EPI Formel bei Männern (Kreatinin $>$ 80 $\mu\text{mol/l}$ ) .....	- 32 -
Tabelle 1: Ursachen den ambulanten und stationären AKI im Vergleich.....	- 5 -
Tabelle 2: RIFLE Klassifizierung des AKI .....	- 11 -
Tabelle 3: KDIGO Klassifizierung des AKI .....	- 13 -
Tabelle 4: Wirkprofil von Phenprocoumon und Warfarin .....	- 17 -
Tabelle 5: Statistische Daten zur Altersverteilung .....	- 33 -
Tabelle 6: Statistische Daten des Serumalbumins .....	- 34 -
Tabelle 7: Statistische Daten des CRP .....	- 35 -
Tabelle 8: Dichotome Merkmale der Studienpopulation .....	- 36 -
Tabelle 9: Ursache des AKI .....	- 38 -
Tabelle 10: Statistische Daten des BMI .....	- 39 -
Tabelle 11: Indikation der OAK.....	- 39 -
Tabelle 12: Medikation der Patienten .....	- 40 -
Tabelle 13: SPSS Output - Wilcoxon Test zum Anstieg der INR.....	- 40 -
Tabelle 14: Prädiktoren für den Anstieg des INR-Wertes bei Patienten mit AKI .....	- 46 -

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Akutes Nierenversagen

Die ersten Hinweise über das AKI findet man bereits in der Antike. Damals beschrieb Galen (geboren 129 oder 131 in Pergamon, einer griechischen Stadt nahe der Westküste Kleinasiens, in der heutigen Türkei) die Differenzialdiagnosen des Harnverhalts in Abhängigkeit von einer bei der körperlichen Untersuchung tastbaren vollen Harnblase (The Origins of Nephrology – Galen, the Founding Father of Experimental Renal Physiology).

Er war der Erste, der erkannte, dass Urin in der Niere durch die Filtration von Blut gebildet wird und nicht in der Harnblase entsteht (Kellum 2015).

Im 18. Jahrhundert differenzierte Batista Morgagni weiter zwischen verschiedenen Arten des Harnverhaltes, nämlich Ischuria urethralis, vesicalis, ureterica und renalis (Eknoyan 2002).

In der heutigen Zeit umfasst das AKI definitionsgemäß sowohl die Nierenschädigung als auch die renale Funktionseinschränkung und stellt keine einzelne Entität dar, sondern ist eine heterogene Gruppe von Zuständen, die durch einen Serumkreatininanstieg und/oder Oligurie gekennzeichnet sind (Levey und James 2017; Makris und Spanou 2016).

Abzugrenzen ist das AKI von der chronischen Niereninsuffizienz, welche durch eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) über mindestens drei Monate definiert ist (Vučak J, Vučk E, Balint I.). Das AKI kann allerdings durch ein Kontinuum in eine chronic kidney disease (CKD) übergehen.

### 1.1.1 Epidemiologie

Weltweit betrifft das AKI mehrere Millionen Menschen und ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden (Singbartl und Kellum 2012; Susantitaphong et al. 2013).

Es zählt außerdem zu den häufigsten und kostspieligsten Erkrankungen der Nephrologie (Zuk und Bonventre 2016).

Die Ergebnisse verschiedener Studien zur Epidemiologie des AKI variieren und hängen unter anderem davon ab, ob Patienten auf Intensiv- oder Normalstationen berücksichtigt wurden, wann der Endpunkt gewählt wurde (noch während des stationären Aufenthaltes oder Monate später) und ob die Diagnostik nur über das Serumkreatinin oder auch über die ausgeschiedene Urinmenge stattfand (Srisawat et al. 2010).

In Deutschland wurden laut Statistischem Bundesamt im Jahre 2018 (77.602 Diagnosen) im Vergleich zu 2000 (11964 Diagnosen) fast siebenfach so häufig die Diagnose AKI gestellt. Der jährliche Zuwachs liegt somit bei durchschnittlich 30%. Während in den ersten Jahren der Statistik beide Geschlechter ungefähr gleich betroffen waren, überwog in den letzten Jahren die Anzahl der männlichen Patienten (Statistisches Bundesamt 2020b).

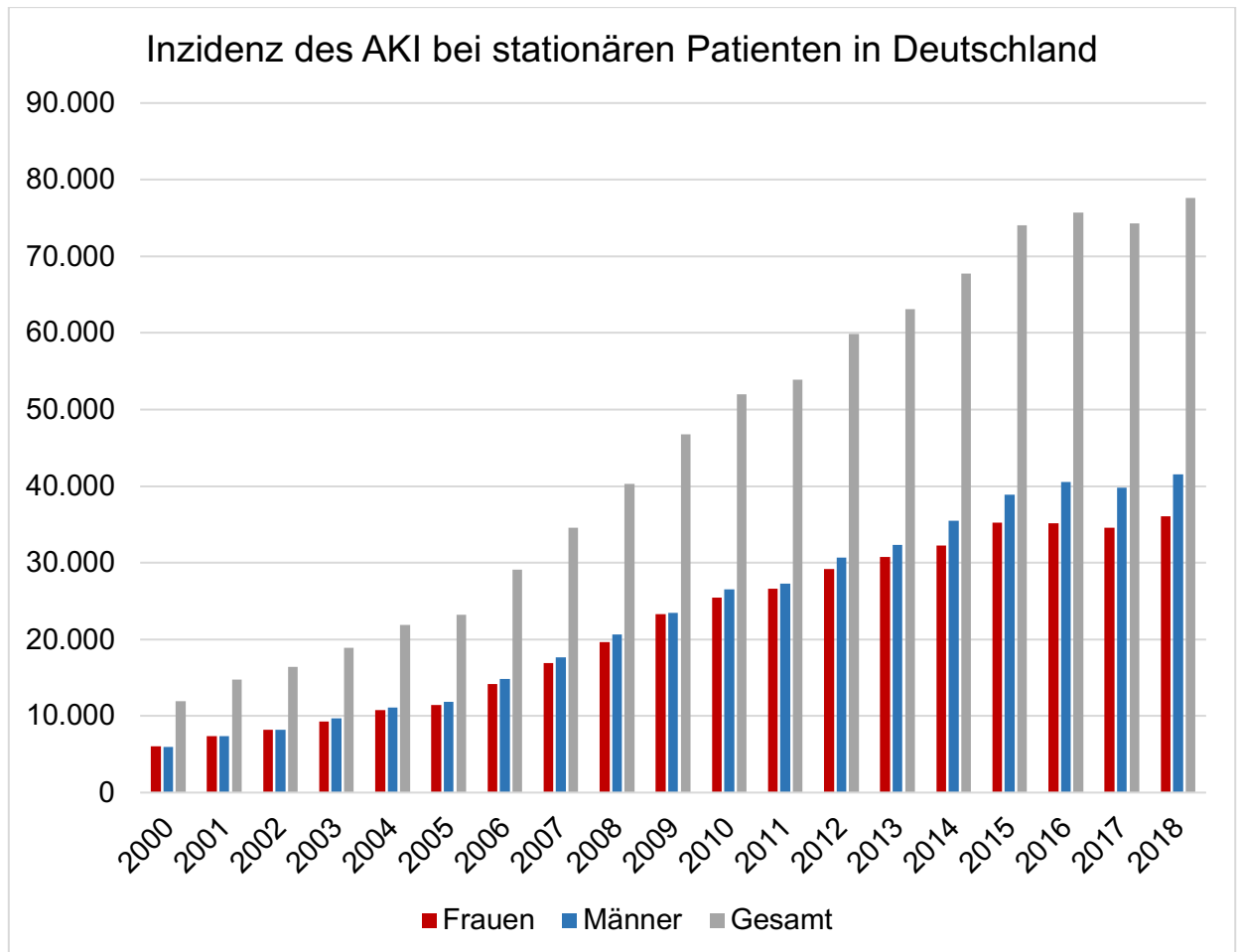


Abbildung 1: Inzidenz des AKI bei stationären Patienten in Deutschland in den Jahren 2000 - 2018; Stand 10/2020

(Statistisches Bundesamt 2020b)

Ebenfalls angestiegen ist die Anzahl der Sterbefälle von 2000 bis 2018. Jedoch hat sich die Zahl lediglich um das 2,5-fache in diesem Zeitraum vermehrt (im Jahr 2000 waren es 1144 Tote, im Jahr 2018 waren es 2947 Tote) und ist somit prozentual knapp ein Drittel so stark angestiegen wie die Erkrankungsfälle (Statistisches Bundesamt 2020c).

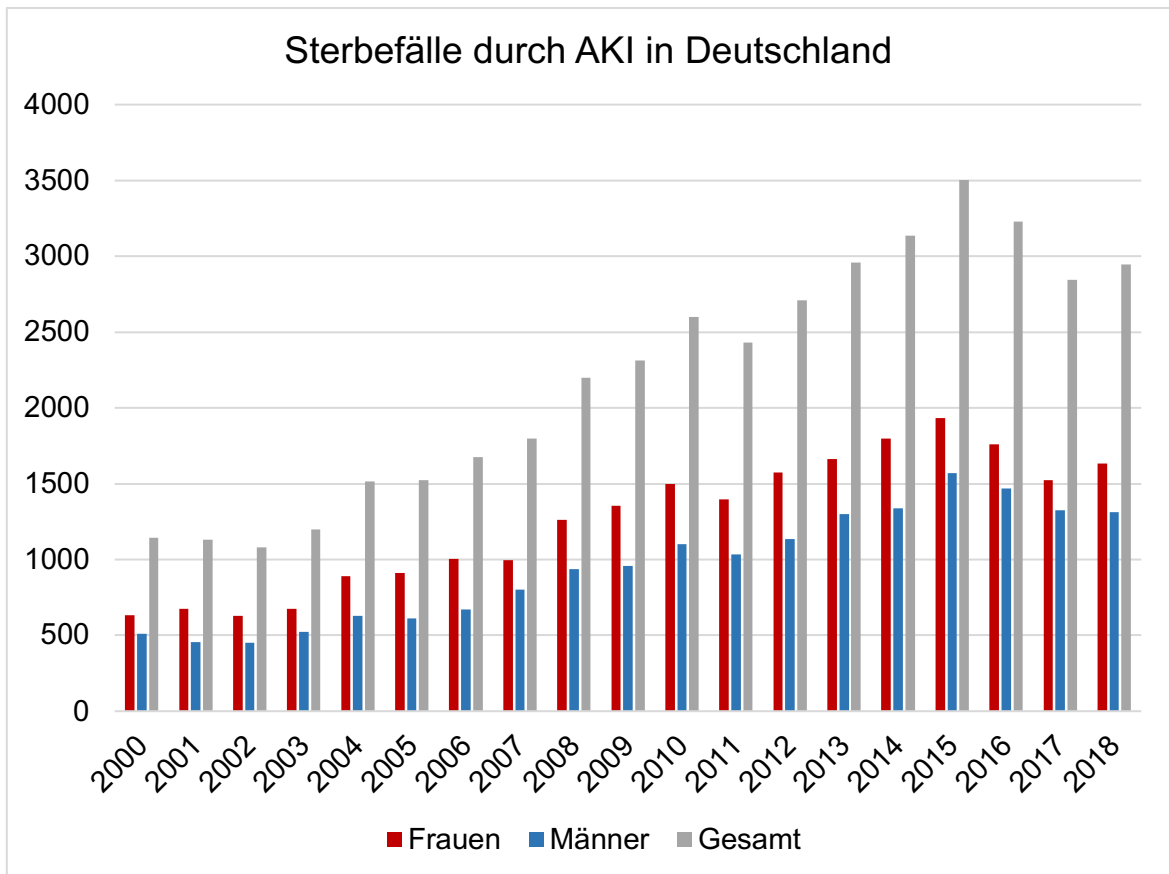


Abbildung 2: Sterbefälle durch AKI in Deutschland in den Jahren 2000-2018; Stand 10/2020

(Statistisches Bundesamt 2020c)

Da mehr als 80% der erkrankten Patienten über 65 Jahre alt sind, kann man allein wegen des in Deutschlands vorhandenen demographischen Wandels und der begleitenden Multimorbidität davon ausgehen, dass es in den nächsten Jahren zu einer weiteren Zunahme kommen wird.

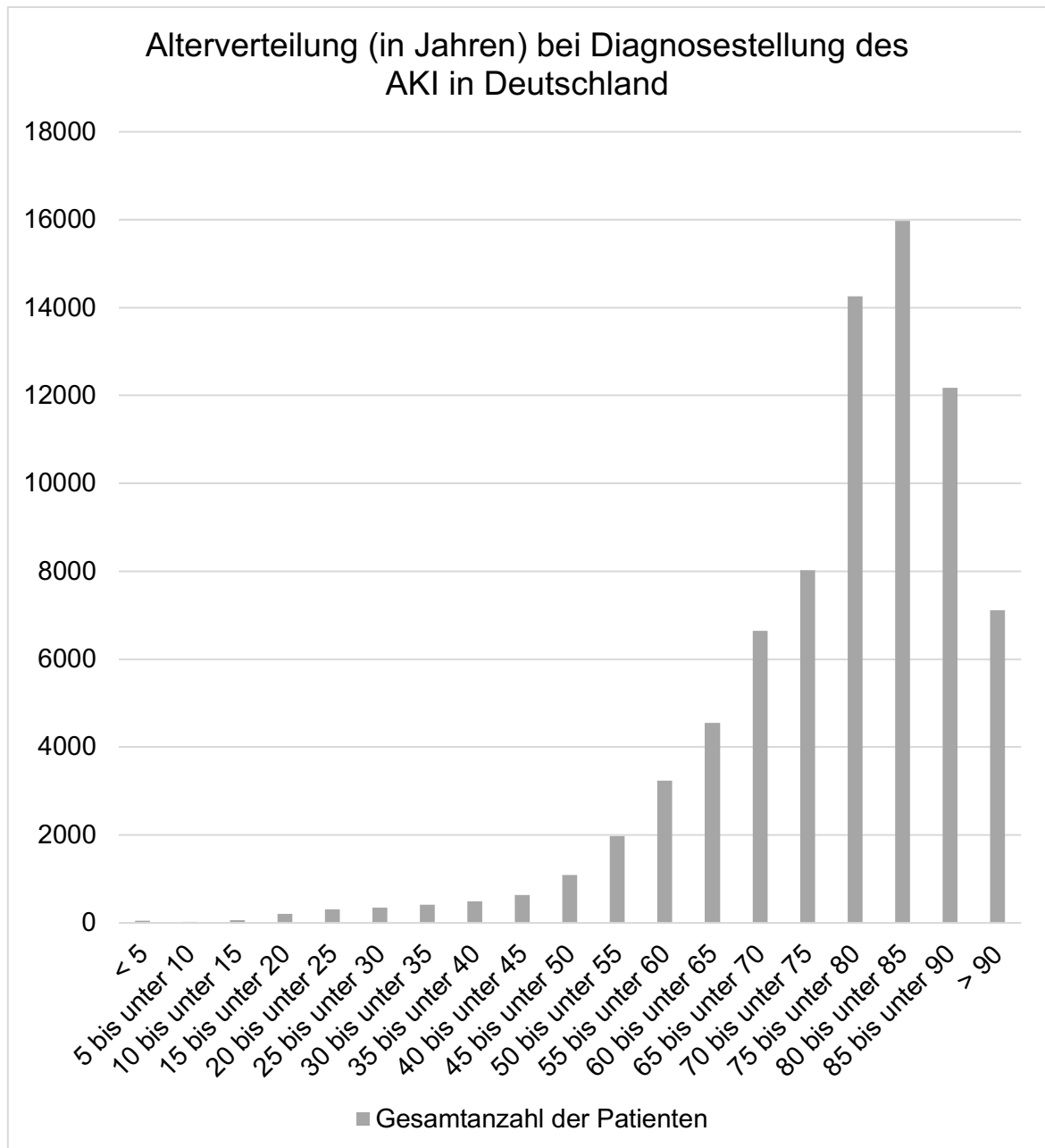


Abbildung 3: Altersverteilung des AKI im Jahr 2018; Stand 10/2020

(Statistisches Bundesamt 2020a)

Ein weiterer Grund, der für eine Zunahme der Inzidenz spricht, ist darin begründet, dass es durch die steigende Zahl an komplexen Operationen kontinuierlich mehr postoperative AKI geben wird.

In einer Studie aus der jüngsten Vergangenheit liegt die Inzidenz bei ambulant erworbenem AKI bei 4,3%, (Mortalität 45%) während sie bei stationär erworbenem AKI bei 2,1% liegt (Mortalität 62,9%) (Wonnacott et al. 2014).

Bei intensivmedizinisch versorgten Patienten liegt die Inzidenzrate laut einer Studie mit 15724 Patienten in der Altersgruppe 16-55 Jahre bei circa 50%. Bei den jüngeren

Patienten (16-25 Jahre) ist die Inzidenz niedriger und liegt bei knapp 40% (Fuhrman et al. 2018).

72% der an AKI erkrankten Patienten einer intensive care unit (ICU) benötigen eine Nierenersatztherapie, es besteht eine Mortalität von 40-60% und knapp 14% der Patienten waren nach ihrer Entlassung noch dialysepflichtig (Uchino et al. 2005; Lo et al. 2009; Coca 2010; Wald et al. 2015).

Kritisch zu betrachten bei epidemiologischen Statistiken, die über einen längeren Zeitraum hinweg durchgeführt wurden, ist die Tatsache, dass es erst seit der jüngsten Vergangenheit eine einheitliche Definition und Stadieneinteilung des AKI gibt (siehe 1.1.5).

### 1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Auf Grundlage verschiedener pathophysiologischer Prozesse lassen sich die Ursachen des AKI in die Kategorien „prä-, intra-, postrenal“ einteilen.

Bei einer nationalen Erfassung in China von Wang verhält sich die Verteilung der verschiedenen Ursachen wie folgt:

*Tabelle 1: Ursachen den ambulanten und stationären AKI im Vergleich*

<u>Ursache</u>	<u>Stationär erworbenes AKI</u>	<u>Ambulant erworbenes AKI</u>
prärenal	49%	39%
intrarenal	27%	58%
postrenal	12%	2%
nicht klassifiziert	12%	2%

(Wang et al. 2017)

Die Ursache des prärenalen AKI ist eine renale Minderperfusion, wobei die tubulären und glomerulären Strukturen initial nicht geschädigt sind. Die verminderte Perfusion kommt meist durch einen Volumenmangel zustande, welcher wiederum durch Erbrechen, Diarrhö, verminderte orale Flüssigkeitsaufnahme, intensives Schwitzen, Blutverlust, Salzverlust oder Exazerbation anderer Organerkrankungen verursacht werden kann. Ein weiterer Grund für die renale Minderperfusion ist Hypotension.

Als gegenregulatorische Maßnahme zur Hypovolämie wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert und Antidiuretische Hormon (ADH) sowie Katecholamine ausgeschüttet.



Ein seltener Grund ist eine bilaterale Stenose der Aa. renalis beispielsweise durch ein Aortenaneurysma bedingt.

Üblicherweise kommt es bei der prärenalen Form nach einer Flüssigkeitszufuhr zu einer Besserung des klinischen Bildes.

Das prärenale AKI ist reversibel (Andrew S. Levey und Matthew T. James 2017).

Das intrarenale Nierenversagen entsteht durch Schädigungen der Niere selbst.

Zwei große Gruppen an Erkrankungen werden dabei unterschieden: die akute Tubulusnekrose (ATN), welche die häufigste intrarenale Ursache ausmacht, und andere parenchymale Nierenerkrankungen. Zweites umfasst glomeruläre, interstitielle und Pyelonephritiden, Mikro- und Makroangiopathien (Andrew S. Levey und Matthew T. James 2017; Liaño et al. 1996).

Bei der intrarenalen Genese spielen die iatrogenen Schädigungen durch nephrotoxische Substanzen eine große Rolle und Inflammation kommt als Ursache in Betracht (Hanif und Ramphul 2018).

Das postrenale Nierenversagen wird durch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege verursacht. Angeborene Fehlbildungen, maligne Tumoren, gynäkologische Erkrankungen, Urolithiasis oder benigne Prostatahyperplasie (BPH) sind häufige Gründe hierfür. Auch diese Form des akuten Nierenversagens ist häufig reversibel (Andrew S. Levey und Matthew T. James 2017).

Zu den allgemeinen Risikofaktoren des AKI zählen: hohes Alter, Diabetes mellitus, Adipositas, chronische Niereninsuffizienz, AKI in der Anamnese, mechanische Beatmung, Einnahme von Vasopressoren und nephrotoxischen Substanzen (Trongtrakul et al. 2017; Varrier und Ostermann 2014; Bienholz und Kribben 2016; Chawla und Kimmel 2012).

Nachweisen lässt sich ein geographischer Unterschied bei der relativen Häufigkeit der Ursachen des AKI: In Entwicklungsländern kommt es häufiger zu einem prärenalen Nierenversagen bedingt durch Hypovolämie aufgrund von Durchfallerkrankungen, in entwickelten Ländern ist das AKI häufiger postoperativ verursacht (Bellomo et al. 2004). Dies ist bei der Ursachenabklärung zu berücksichtigen.

### **1.1.3 Sonderform: akut auf chronisch**

Hierbei handelt es sich um das Auftreten eines AKI bei bereits bestehender chronischer Niereninsuffizienz.

Die CKD ist ein potenter Risikofaktor für das AKI und umgekehrt kann AKI zu einer Verschlechterung der chronischen Niereninsuffizienz führen (Andrew S. Levey und

Matthew T. James 2017; Chawla et al. 2014; Venkatachalam et al. 2010; Chawla und Kimmel 2012; Hsu et al. 2008).

Bei einer Kohortenstudie mit postoperativen Patienten zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Langzeitmortalität und Dialysepflichtigkeit bei Patienten mit AKI-on-CKD gegenüber bei Patienten nur mit AKI (Wu et al. 2011).

#### **1.1.4 Klinik**

Die Symptome des AKI sind sehr unspezifisch und reichen von gänzlicher Beschwerdefreiheit über geringe Einschränkungen der Nierenfunktion bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen der Volumen-, Elektrolyt-, und Säure-Base-Homöostase.

Ebenso variiert die Dauer der Symptome stark. So gibt es kurze Verläufe beispielsweise nach Kontrastmittelgabe und lange Verläufe zum Beispiel im Rahmen einer Infektion.

Unabhängig von Ausprägung und Dauer gibt „vier Phasen des akuten Nierenversagens“:

- 1) Initialphase: Es treten noch keine Symptome auf.
- 2) Phase des manifesten Nierenversagens: Ein oligurischer und ein nicht oligurischer Verlauf ist möglich. Davon abhängig kann es zur Hyperhydratation kommen.
- 3) Diuretische oder polyurische Phase: Ein teilweise massiver Flüssigkeitsverlust sowie eine dadurch verursachte Dehydratation treten auf.
- 4) Regenerationsphase: Idealerweise kommt es zu einer Restitutio ad integrum (Rossaint et al. 2012).

Mögliche Symptome des AKI sind:

- Elektrolytentgleisungen: Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypermagnesiämie, Hypokalziämie und Hyponatriämie.  
Da die Veränderungen akut auftreten, werden sie schlechter toleriert als chronische Veränderungen. Zu beachten ist insbesondere das Risiko einer Herzrhythmusstörung bei Kaliumschwankungen.
- Hyperhydratation, was zu Lungenödem, Pleuraerguss, Ödemen und Blutdruckanstieg führen kann.
- Urämie, welche wiederum Enzephalitis, Perikarditis mit Perikarderguss verursachen kann.
- Eine Metabolische Azidose kann Blutdruckabfall und Bewusstlosigkeit hervorrufen.
- Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

- Allgemeine Symptome: Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit, Appetitlosigkeit

(Keller und Geberth 2007; Makris und Spanou 2016; Andrew S. Levey und Matthew T. James 2017)

Beim prärenalen AKI können zusätzlich Hinweise für eine Exsikkose vorliegen.

Bei postrenal verursachtem AKI steht meist zusätzlich Flankenschmerzen, Dysurie, suprapubische Schmerzen, häufiger Harndrang mit gleichzeitigem langsamen Urinfluss und Hämaturie im Vordergrund (Andrew S. Levey und Matthew T. James 2017).

### 1.1.5 Bestimmung der stabilen Nierenfunktion

Zur Einschätzung der stabilen Nierenfunktion zieht man die GFR heran. Diese kann jedoch nicht direkt gemessen werden, sondern wird indirekt über das Serum-Kreatinin bestimmt.

Kreatinin ist ein Stoffwechselprodukt, welches im Skelettmuskelgewebe aus Kreatin und Phosphokreatin gebildet wird (Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. 1999).

Es ist eine harnpflichtige Substanz, was bedeutet, dass es mit dem Urin ausgeschieden werden muss. Dabei wird Kreatinin glomerulär frei filtriert, nicht resorbiert und zu einem kleinen Teil tubulär sezerniert, wodurch die Kreatinin-Clearance die echte GFR um 10-15% überschätzt. Da jedoch das Serumkreatinin durch Nicht-Kreatinin-Chromogene selbst um 15-20% überschätzt wird, gleicht sich dieser Unterschied wieder weitgehend aus.

Die estimated GFR (eGFR), welche im Klinikalltag benutzt wird, um die Nierenfunktion zu beurteilen, kann annäherungsweise mithilfe verschiedener Formeln abgeschätzt werden (Stevens et al. 2006; Steffl et al. 2012).

Die Cockcroft-Gault-Formel und die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) basieren lediglich auf einer Schätzung des Sammelurins. Beide sind daher nur für Personen mit stabiler Nierenfunktion gültig (Banfi et al. 2012; Steffl et al. 2012).

Cockcroft-Gault-Formel:

$$eGFR = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Serumkreatinin [mg/dL]} \times 72} (\times 0,85 \text{ falls weiblich})$$

*Formel 1: Cockcroft-Gault-Formel*

(Steffl et al. 2012)

Vereinfachte MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease):

$$eGFR \left[ \frac{ml}{min/1,73m^2} \right] = 186,3 \times (Serumkreatinin[mg/dl]^{-1,154}) \times (Alter[a]^{0,203})$$

( $\times 0,742$  falls weiblich), ( $\times 1,212$  falls schwarze Hautfarbe)

*Formel 2: MDRD-Formel*

(Steffl et al. 2012)

Es lässt sich aus beiden Formeln ableiten, dass sich die GFR umgekehrt proportional zum Serumkreatinin verhält.

Physiologische Serumkreatininwerte liegen je nach Labor, Patientenalter und -geschlecht bei 44 - 80  $\mu\text{mol/l}$  für Frauen (entspricht circa 0,5 – 0,9 mg/dl) und 62 -106  $\mu\text{mol/l}$  (entspricht circa 0,7 – 1,2 mg/dl) bei Männern (Grenzwerte des Labors des Universitätsklinikum Halle).

Eine physiologische GFR liegt bei  $> 90\text{ml/min/1,73m}^2$  und Werte  $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$  gelten als sicher pathologisch (National Kidney Foundation 2020).

Ein Serumkreatinin von 115  $\mu\text{mol/l}$  entspricht ungefähr einer GFR von 70 ml/min.

Eine weitere, aufwändigere Möglichkeit die GFR zu bestimmen ist mithilfe von 24h Sammelurin, einer Blutentnahme (am Ende der Sammelzeit) und folgender Formel:

$$GFR \left[ \frac{ml}{min/1,73m^2} \right] = \frac{U \times V}{P \times A} \times 1,73$$

*Formel 3: Kreatinin-Clearance*

(Kher und Mistry 2014)

Mit U = Kreatininkonzentration im Urin (mg/dl)

P = Kreatininkonzentration im Plasma (mg/dl)

A = Körperoberfläche in  $\text{m}^2$

V = Urinfluss in ml/min

Ein allgemeiner Nachteil von Kreatinin ist, dass es erst bei einem Filtrationsverlust der Niere von circa 50% ansteigt. Nierenfunktionsverluste im Bereich unter 50% liegen im sog. „Kreatinin-blinden-Bereich“, was bedeutet, dass bereits eine leichte Veränderung

des Serumkreatinins eine größere Nierenschädigung als Ursache haben kann (Uchino 2010).

In der folgenden Grafik sind der Kreatinin-blinde-Bereich sowie das reziproke, exponentielle Verhältnis von Serumkreatinin und GFR dargestellt:

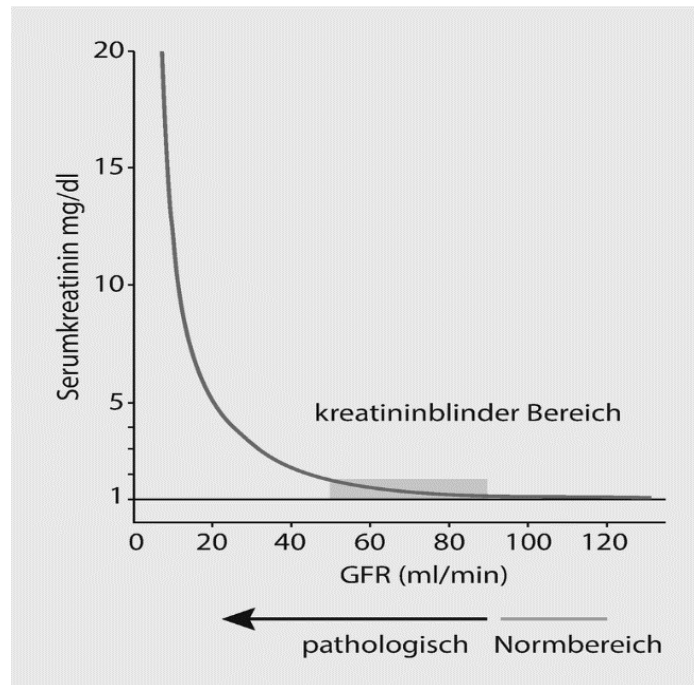


Abbildung 4: Die GFR in Abhängigkeit des Serumkreatinins

(Liebau et al. 2019)

Die Nachteile des Kreatininwerts sind, dass er vielen äußeren Einflussfaktoren unterliegt, wie beispielweise Ernährung, zeitgleicher Steroidtherapie, Muskelmasse, Alter, Geschlecht und keine Aussage über den Schädigungsort und die Schädigungsursache liefern kann. Vorteilhaft ist, dass es sich um einen Marker handelt, der neben der genannten äußerer Einflussfaktoren alleinig für die Nierenfunktion charakteristisch und leicht bestimmbar ist (Bellomo et al. 2004).

#### 1.1.6 AKI-Diagnostik und Stadieneinteilung

Das AKI gilt als multifaktoriell verursacht, zunächst asymptomatisch verlaufend und schwer vorhersehbar. Eine umso wichtigere Rolle spielt deshalb eine geeignete Diagnostik. Um diese zu gewährleisten sind Definitionen und Klassifikationen notwendig. Im 20. Jahrhundert gab es jedoch keine allgemeingültige biochemische Definition des AKI, stattdessen existierten über 60 verschiedene Definitionen (Kellum 2015).

In den letzten 15 Jahren haben sich Klassifikationsmodelle zum AKI etabliert, die die Erkennung von Nierenerkrankungen und Forschung und Kommunikation darüber verbessert haben (Palevsky et al. 2013; Srisawat et al. 2010).

Dies geschah schrittweise und begann im Jahr 2004, als es von der „Acute Dialysis Quality Initiative“ (ADQI) die ersten Bemühungen zu einer einheitlichen Klassifikation des AKI gab. Das Ergebnis war RIFLE, ein Akronym: Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease. AKI ist hierbei definiert durch einen mindestens 1,5-fachen Anstieg des Kreatinins und/oder einen Abfall der Urinausscheidung auf unter 0,5 ml/kg Körpergewicht (KG) für mindestens sechs Stunden. „Risk“, „Injury“ und „Failure“ sind drei Grade der Nierenfunktionseinschränkung und „Loss“ und „End Stage Renal Disease“ sind klinische Grade (Bellomo et al. 2004).

*Tabelle 2: RIFLE Klassifizierung des AKI*

	Serumkreatinin	Urinausscheidung
<b>Risk</b>	Anstieg um das mindestens 1,5-fache des Ausgangswerts	< 0,5 ml/kg KG/h für 6–12 h
<b>Injury</b>	Anstieg um das mindestens zweifache des Ausgangswerts	< 0,5 ml/kg KG/h für ≥12 h
<b>Failure</b>	Anstieg um das mindestens dreifache des Ausgangswerts	< 0,3ml/kg/h über 24 h oder Anurie über 12h
<b>Loss</b>	Verlust der Nierenfunktion > 4 Wochen	
<b>ESRD</b>	Verlust der Nierenfunktion > 3 Monate	

Drei Jahre später wurde auf dieser Basis vom „Acute Kidney Disease Network“ ein angepasstes dreistufiges System geschaffen, welches unter dem gleichen Namen wie auch die Expertengruppe selbst bekannt ist: AKIN.

Die beiden klinischen Grade „Loss“ und „End Stage Renal Disease“ entfallen. Es besagt zusätzlich, dass ein Kreatininanstieg von 0,3 mg/dl bzw. 26,4 µmol/l innerhalb 48h ein AKI sichert und ist numerisch (Stadium 1-3) aufgebaut (Mehta et al. 2007).

Im Jahre 2012 hat die KDIGO-Arbeitsgruppe (Kidney Disease - Improving Global Outcomes) das bis heute gültige, sensitive Klassifikationssystem definiert, welches auch auf Serumkreatininanstieg und ausgeschiedener Urinmenge basiert (KDIGO).

Auch bei der KDIGO-Klassifikation muss der Serumkreatininspiegel entweder um eine definierte Konzentration (gemessen in mg/dl oder  $\mu\text{mol/l}$ ) ansteigen oder sich um einen bestimmten Faktor vervielfachen, beides in einer definierten Zeitspanne.

Die absolute Höhe des Kreatininspiegels (und die GFR) spielen hierbei im Gegensatz zu den KDIGO-Stadien der chronischen Niereninsuffizienz keine Rolle.

Die zweite Möglichkeit, ein akutes Nierenversagen nach der KDIGO-Klassifikation zu diagnostizieren, geschieht auch hier über die ausgeschiedene Urinmenge (gemessen in ml/kg Körpergewicht), die unter einer definierten Höchstmenge in einer definierten Zeitspanne liegen muss.

Macedo und Mitarbeiter kritisieren hierbei, dass Oligurie zwar ein Leitsymptom des AKI, aber weder hoch sensitiv noch hoch spezifisch ist (Macedo et al. 2011).

Außerdem fallen bis zu 30% der Patienten mit einem polyurischen Verlauf auf. Bei diesen kann die Diagnose nur über das Serumkreatinin gestellt werden (Keller und Geberth 2007).

Die Diagnose ist im Übrigen unabhängig von der Notwendigkeit des Nierenersatzverfahrens und berücksichtigt außer Oligurie keine klinischen Symptome.

In konkreten Zahlen liegt laut KDIGO ein AKI vor, wenn innerhalb von 48h mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- 1) ein absoluter Serumkreatininanstieg um 0,3 mg/dl (26,5  $\mu\text{mol/l}$ )
- 2) Prozentualer Serumkreatininanstieg um das 1,5-fache des Ausgangswertes
- 3) Verminderung der Urin-Ausscheidung  $<0,5$  ml/kg Körpergewicht/h über mindestens 6 Stunden

Die Schweregradeinteilung erfolgt anhand der Ausprägung des Serumkreatininanstiegs bzw. der ausgeschiedenen Urinmenge und wird in Form von 3 Graden angegeben. In der nachfolgenden Tabelle sind die Kriterien der einzelnen Stadien gemäß KDIGO aufgeführt. Es genügt, wenn der Serumkreatininspiegelanstieg oder die Werte der Urinausscheidung zutreffen, es müssen nicht beide Kriterien erfüllt sein.

Tabelle 3: KDIGO Klassifizierung des AKI

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg über 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) oder um das mindestens 1,5-fache des Ausgangswerts	< 0,5 ml/kg KG/h für 6–12 h
2	Anstieg um das mindestens zweifache des Ausgangswerts	< 0,5 ml/kg KG/h für ≥12 h
3	Anstieg um das mindestens dreifache des Ausgangswerts oder Anstieg auf 353,6 µmol/l (≥4,0 mg/dl) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patienten unter 18 Jahren Abnahme der eGFR auf <35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg KG/h für ≥24 h oder Anurie für ≥12 h

(KDIGO)

Ein prozentualer Anstieg des Serumkreatinin bezogen auf den Ausgangswert ist für die Diagnosestellung besser geeignet als ein definierter Schwellenwert, da wie bereits erwähnt (Kapitel 1.1.5) das Serumkreatinin von Geschlecht, Alter, Muskelmasse, Ernährung und gegebenenfalls vorhandener zeitgleicher Steroidtherapie abhängt.

Falls kein Verlauf der Serumkreatininwerte vorliegt, gelingt eine Abgrenzung zur chronischen Niereninsuffizienz durch eine ausführliche Anamnese mit Beachtung der Risikofaktoren von CKD und klinischen Hinweisen wie das Vorliegen einer normozytären Anämie oder eines sekundären Hyperparathyreoidismus und sonographisch sichtbare verkleinerte Nieren (alle drei Kriterien sprechen für eine chronische Nierenerkrankung) (Keller und Geberth 2007).

Die Forschung arbeitet außerdem seit Jahren an der Evaluation neuer Biomarker für die Diagnosestellung des AKI. Diese Biomarker sollen das AKI früher erkennen, das damit verbundene Risiko gezielter abschätzen und zwischen Funktionsverlust und strukturellem Schaden differenzieren (Keyes und Bagshaw 2008; Kim et al. 2017; Kashani et al. 2017; Wasung et al. 2015; Bienholz und Kribben 2016).

### 1.1.7 Therapie und Prävention

Grundlegend lassen sich Therapie der Grunderkrankung und symptomatische Therapie, darunter Nierenersatztherapie, nennen, gemäß dem Grundsatz „Primum nihil nocere“ – zuerst einmal nicht schaden. Es gibt keine Therapie zur „Heilung“ eines AKI, nur



Behandlungen, die die Regeneration der Nieren nach einer Schädigung unterstützen. Daher steht die Vermeidung des AKI im Zentrum aller Bemühungen.

Die internationale Arbeitsgruppe der KDIGO veröffentlichte 2012 Leitlinien mit dem Ziel einer besseren Patientenversorgung. Es wird empfohlen zunächst die Ätiologie des AKI zu ermitteln und eine Risikostratifizierung durchzuführen.

Bei Patienten ohne Schock wird eine isotonische kristalloide Flüssigkeitssubstitution, bei Patienten mit Schock die Gabe von Vasopressoren und Flüssigkeit empfohlen.

Eine Proteinrestriktion soll bei nicht dialysepflichtigen Patienten nicht durchgeführt werden und die Patienten sollen möglichst enteral ernährt werden.

Diuretika sollen nur bei Hyperhydratation, nicht zur Behandlung des AKI verabreicht werden.

Zur Prävention und Therapie des AKI soll möglichst auf Dopamin, atriales natriuretisches Peptid (ANP), Fenoldopam und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) verzichtet werden.

Die Indikation zur Kontrastmittelgabe soll beim erhöhten Risiko ein AKI zu erleiden streng gestellt werden.

Des Weiteren sollen Blutglukosewerte von 110–149 mg/dl (6,1–8,3 mmol/l) angestrebt werden, bei Bedarf mittels Insulintherapie, und eine Energiezufuhr von 20–30 kcal/kg KG/Tag erreicht werden.

Die Indikation zur Dialyse soll bei lebensbedrohlichen Veränderungen des Wasser-, Elektrolyt-, Säure-Base-Haushaltes gestellt und nicht von einzelnen Kreatininwerten abhängig gemacht werden. Hierbei soll, wenn es keine Kontraindikationen gibt, unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin oder eine Citratantikoagulation gegeben werden (Bienholz und Kribben 2013).

Die Therapie der Grunderkrankung beinhaltet wie auch bei anderen Krankheiten die Beseitigung reversibler Auslöser. Dazu zählt bei AKI Volumengabe bei Volumenmangel, Thrombolyse bei Nierenarterienstenose, Absetzen oder Dosisanpassung nephrotoxischer Medikamente und Beseitigung einer vorliegenden Obstruktion bei postrenalem AKI (Baenkler et al. 2015).

Bis zu 10 Jahren nach einem stattgehabten AKI soll eine nephrologische Nachbetreuung der Patienten stattfinden, da die Gefahr der Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung und damit auch die Mortalität erhöht ist (Bucaloiu et al. 2012).

Das Grundprinzip der Prävention besteht in der Vermeidung der Ursachen des AKI. Zusätzlich dienen regelmäßige GFR- und Serumkreatininbestimmungen bei ambulanten Patienten und zusätzliche Urinausscheidungsüberprüfungen bei stationären Patienten der Kontrolle. Falls diese Werte sich verschlechtern, sollten diese nach einer angemessenen Zeit erneut erhoben werden.

Als Maßnahmen sollte bei allen gefährdeten Patienten eine Flüssigkeitssubstitution durchgeführt werden, falls eine Dehydratation vorliegt. Darüber hinaus sollten nephrotoxische Substanzen wie beispielsweise NSAR und iodhaltige Kontrastmittel vermieden werden. Falls möglich sollten alternative bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen. Das Risiko für Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen ist bei arterieller Gabe höher als bei venöser Gabe. Bei beiden Verfahren, aber erst recht bei arterieller Gabe, sollte vor, während und nach der Injektion des Kontrastmittels isotonische Flüssigkeit intravenös verabreicht werden. Generell ist ein isoosmolares, nichtionisches Kontrastmittel zu bevorzugen.

Auch sollten nach Möglichkeit Medikamente vermieden werden, wenn sie eine Hypotonie und Mangel durchblutung der Niere hervorrufen, wie es bei Diuretika möglich ist (Andrew S. Levey und Matthew T. James 2017).

### **1.1.8 Prognose**

Wie in 1.1.1 bereits beschrieben, beträgt die Mortalität zwischen 45% (ambulant erworbenes AKI) und 62,9% (stationär erworbenes AKI).

Bis zu 13,8 % der überlebenden Patienten mit AKI bleiben nach dem Krankenhausaufenthalt langfristig dialysepflichtig (Uchino et al. 2005).

Patienten, die sowohl unter steigenden Serumkreatininwerten, als auch unter Oligurie leiden, haben im Vergleich zu Patienten, die nur eines von beiden Diagnostikkriterien aufweisen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Kellum 2015).

Bei einer prospektiven Studie von Coca und Mitarbeitern mit Diabetikern nach einer nichtkardialen Operation wurde gezeigt, dass die Dauer und das Stadium des AKI signifikanten Einfluss auf die Mortalität haben. Umso länger die Dauer, desto höher die Mortalitätsrate. Und umso höher das Stadium, desto höher die Mortalitätsrate. Auch andere Studien zeigen, dass ein höheres Stadium mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht (Coca et al. 2010; Lafrance und Miller 2010).

Bemerkenswert ist, dass laut einer Registerstudie in England über die Hälfte der Patienten mit AKI keine suffiziente nephrologische Therapie erhält (MacLeod 2009).

Diese oft fehlende nephrologische Mitbetreuung würde jedoch zu einer niedrigeren Mortalität und geringeren Folgekosten beitragen (Chertow et al. 2005; Ponce et al. 2011).

## 1.2 Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin K ist 1920 als Koagulationsvitamin entdeckt worden. Es wurde beobachtet, dass Rinder, die mit schimmligem Heu aus Süßklee gefüttert wurden, tödliche Blutungen erlitten (Schofield 1984).

Karl Link wies in Wisconsin nach, dass die Blutungen der Rinder mit einer verlängerten Prothrombinzeit korrelierten. Es gelang ihm die hämorrhagische Substanz Dicoumarol aus dem schimmligen Klee zu isolieren. In weiteren Forschungen konnte er zeigen, dass das chemisch verwandte 4-Hydroxycumarin-Antikoagulan Nummer 42 eine stärkere Wirkung und bessere Pharmakokinetik als Dicoumarol besaß. Diese Substanz ist heute unter dem Namen Warfarin bekannt, wobei „Warf“ für Wisconsin Alumni Research Foundation steht und „arin“ von Cumarin stammt (LINK 1959).

Warfarin ist weltweit der am häufigsten benutzte Vitamin-K-Antagonist (VKA) (Beinema et al. 2008).

### 1.2.1 Aufbau

Die Cumarine Phenprocoumon und Warfarin leiten sich von 4-Hydroxycumarin ab.

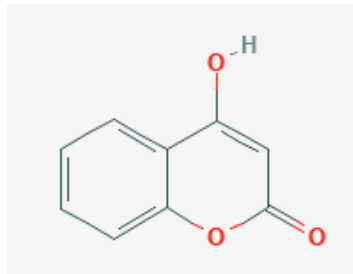


Abbildung 5: 4-Hydroxycumarin ( $C_9H_6O_3$ )

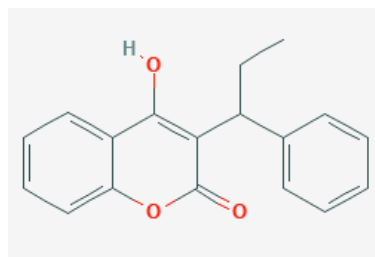


Abbildung 6: Phenprocoumon ( $C_{18}H_{16}O_3$ )

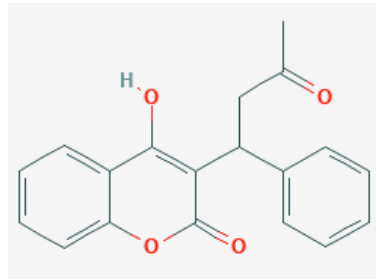


Abbildung 7: Warfarin (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>)

(National Center for Biotechnology Information, 4-Hydroxycoumarin; National Center for Biotechnology Information, Phenprocoumon; National Center for Biotechnology Information, Warfarin)

Sie haben ein chirales Zentrum, zwei enantiomere Formen (S- und R-Enantiomer) und werden oral als Racemat verabreicht, das zu 50% aus jedem der beiden Enantiomere besteht. Das S-Enantiomer hat bei allen eine stärkere gerinnungshemmende Wirkung (Ufer 2005; Schalekamp und Boer 2010; Ageno et al. 2012).

### 1.2.2 Unterguppen

In Deutschland sind zwei Coumarin-Derivate zugelassen: Warfarin (Coumadin®, Marevan®) und Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®), beide sind verschreibungspflichtig (Rote Liste 2020). Acenocoumarol (Sintrom®) ist in der Schweiz und Österreich zugelassen, nicht aber in Deutschland.

Warfarin und Phenprocoumon unterscheiden sich in ihrem Wirkprofil wie folgt:

Tabelle 4: Wirkprofil von Phenprocoumon und Warfarin

Wirkprofil	Phenprocoumon	Warfarin
Eliminations-HWZ	100-150 h	40-50 h
Normalisierung der Gerinnung nach letzter Einnahme	7-14 Tage	3-5 Tage
Lebermetabolisierung	CYP3A4 > CYP2C9	CYP2C9 > CYP3A4
Plasmaproteinbindung	99%	90%
Elimination	hepatisch und renal	hepatisch
Muttermilch	10% Übertritt	kein Übertritt
Länderspezifischer Einsatz	Deutschland	USA

(Ufer 2005; Herdegen 2014; Bristol-Myers Squibb; MEDA Pharma GmbH & Co. KG)

Weitere Coumarine sind Brodifacoum und Coumatetralyl, welche als Rodentizide ausschließlich zur chemischen Bekämpfung von Nagetieren zum Einsatz kommen. Die Tiere sterben Stunden bis Tage nach der Aufnahme an inneren Blutungen (Mosterd und Thijssen 1991; L Brooke et al. 2013).

### **1.2.3 Wirkprinzip**

Im menschlichen Körper herrscht ein Gleichgewicht zwischen Thrombusbildung und -auflösung. Diese Homöostase wird durch eine Wechselwirkung zwischen Blutplättchen und Endothel, Gerinnungskaskade und fibrinolytischen System aufrechterhalten (Harter et al. 2015). VKA verschieben dieses Gleichgewicht zugunsten der Thrombusauflösung, indem sie die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und die Vitamin-K-Chinon-Reduktase irreversibel blockieren, wodurch in der Leber keine aktiven Formen der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) gebildet werden können und ein antithrombotischer Effekt entsteht (Harter et al. 2015).

Dies geschieht wie folgt: Die Gerinnungsfaktoren sind Glykoproteine und tragen einen Glutaminsäurerest („Glu“). Diese Reste werden durch  $\gamma$ -Carboxylierung in  $\gamma$ -Carboxyglutaminreste („Gla“) umgewandelt. Wenn Calcium an „Gla“ bindet, ändert sich die Konformation, was für die Gerinnungskaskade notwendig ist. Für den Carboxylierungsschritt wird als Cofaktor die reduzierte Form von Vitamin K (Vitamin K-Hydrochinon) benötigt und dabei zu Vitamin K-2,3-Epoxid oxidiert. Das Epoxid muss anschließend wieder reduziert werden, was durch die Vitamin-K-Reduktase katalysiert wird. Dieses Enzym wird wie bereits beschrieben durch die VKA blockiert und weniger biologisch wirksames Vitamin K kann regeneriert werden. Zusätzlich kommt es zu einer Anhäufung von inaktiven Vorstufen der Gerinnungsproteine (Wallin und Hutson 2004; Schalekamp und Boer 2010; Ageno et al. 2012; Fachinformation Marcumar 2020; MEDA Pharma GmbH & Co. KG).

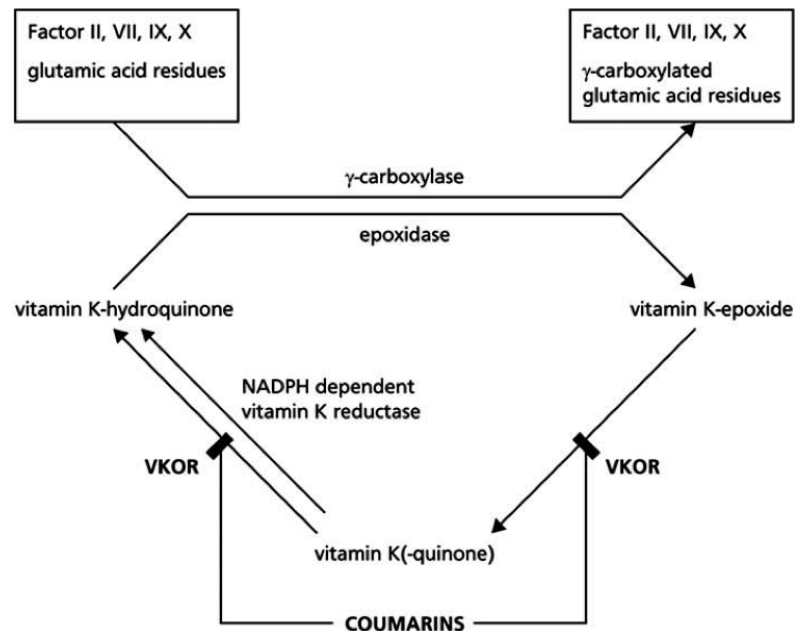


Abbildung 8:  $\gamma$ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren und deren Hemmung durch Coumarine

(Schalekamp und Boer 2010)

Eine ungewünschte Wirkung, die schneller als die Antikoagulation eintritt, ist ein gerinnungsfördernder Effekt durch die Hemmung der Proteine C und S.

Deshalb sollte zu Beginn der Therapie mit VKA mehrere zusätzliche Heparinabgaben erfolgen, bis der therapeutische Spiegel von VKA stabil und der antithrombotische Effekt erreicht ist. Dieses Verfahren wird als Bridging bezeichnet (Harter et al. 2015; Marlar und Gausman 2011; Ageno et al. 2012).

Aufgehoben werden kann die gerinnungshemmende Wirkung durch die Gabe von Vitamin K, Fresh Frozen Plasma (FFP) oder Prothrombinkomplex (PPSB). Die beiden Letzteren wirken schneller und werden im Notfall zuerst substituiert. Anschließend sollte auch im Notfall Vitamin K gegeben werden, um eine anhaltende Antagonisierung zu erreichen. Vitamin K kann oral, subkutan oder intravenös verabreicht werden.

Dies wird bei einer zu stark erhöhten International Normalized Ratio (INR) oder vor operativen Eingriffen genutzt, wenn es nicht ausreicht die VKA abzusetzen (Harter et al. 2015; Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung 2014; Yasaka et al. 2002; Ageno et al. 2012; Fachinformation Marcumar 2020; MEDA Pharma GmbH & Co. KG) Cholestyramin beschleunigt zusätzlich die Ausscheidung von VKA (Ratiopharm).

#### 1.2.4 Indikation und Kontraindikationen

Der Nutzen der Antikoagulation sollte gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden, besonders bei Patienten nach Krankenhausentlassung, die vor dem Aufenthalt keine VKA eingenommen hatten.

Die wichtigsten Indikationen sind:

- Prophylaxe einer venösen Thrombose oder Embolie
- Behandlung einer venösen Thrombose oder Embolie
- Langzeitbehandlung eines Herzinfarktes, wenn erhöhtes thromboembolisches Risiko vorhanden ist
- Vorhofflimmern
- Künstliche Herzklappen (bei biologischen Herzklappen temporär, bei mechanischen Herzklappen lebenslang)
- Herzklappenerkrankungen

(Hirsh et al. 2001; Harter et al. 2015; Fachinformation Marcumar 2020; MEDA Pharma GmbH & Co. KG)

Vorhofflimmern (VHF) ist eine der häufigsten Indikationen, da seine Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung 1,5 – 2% beträgt (Camm et al. 2012).

Laut einer Studie von Mok und Mitarbeitern ist Warfarin zur Prophylaxe von Thrombembolien besser geeignet als Acetylsalicylsäure (ASS) (Mok et al. 1985), eine Kombination aus Cumarinderivaten und ASS senkt das Risiko jedoch am stärksten (Little und Massel 2003).

Die individuell benötigte Cumarindosis, um eine INR innerhalb des therapeutischen Bereichs zu erlangen, hängt von mehreren Faktoren ab. Hierzu zählt unter anderem Alter, Gewicht, Größe, Komorbiditäten, Geschlecht und Begleitmedikation. Schwerere und größere Patienten benötigen mehr VKA, ältere Patienten weniger (Torn et al. 2005; Demirkan et al. 2000; van Schie et al. 2011; James et al. 1992).

Zu den wichtigsten Kontraindikationen zählen:

- Erhöhte Blutungsneigung
- Läsionen des Gastrointestinaltraktes
- Läsionen des Gefäßsystems
- Ausgeprägte Hypertonie (> 200/105 mmHg)
- Schwangerschaft, da Cumarine teratogen sind. Schwangere sollen stattdessen heparinisiert werden.

- Bei Stillenden sollte nach Möglichkeit auf VKA verzichtet werden. Falls dies nicht möglich ist, muss dem Säugling Vitamin K1 verabreicht werden (relative Kontraindikation).
- Kavernöse Lungentuberkulose
- Operationen
- Große Wunden

(MEDA Pharma GmbH & Co. KG)

### 1.2.5 Pharmakokinetik

VKA zählen neben den DOAKs (direkte orale Antikoagulantien, z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) zu den oralen Antikoagulantien (OAK) und werden, wie es der Name verrät, oral verabreicht (Cohen et al. 2015).

Bis auf S-Acenocoumarol werden alle Cumarine gut im Gastrointestinaltrakt resorbiert und weisen eine hohe orale Bioverfügbarkeit auf (Ufer 2005; Ageno et al. 2012).

Im Blutkreislauf ist fast das komplette Cumarin (98-99%) an Plasmaalbumin gebunden (Schalekamp und Boer 2010).

Die Wirkung der VKA tritt nach 2-3 Tagen ein und erreicht nach fünf Tagen ihre volle Ausprägung, da die aktiven Gerinnungsfaktoren erst noch abgebaut werden müssen. Nach Absetzen dauert es circa 3-5 Tage bei Warfarin und 7-14 Tage bei Phenprocoumon bis sich die Gerinnung wieder normalisiert hat (Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung 2014).

Angekommen in der Leber werden die VKA durch Cytochrom P450 Enzyme zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und eliminiert; ein unbedeutenderer Anteil (ca. 15%) wird unverändert renal ausgeschieden (Kaminsky und Zhang 1997; Fachinformation Marcumar 2020; MEDA Pharma GmbH & Co. KG).

Das Cytochrom P2C9 (CYP2C9) in der Leber ist für die S-Warfarin (potentere Form) Clearance am bedeutendsten, gefolgt von der Acenocoumarol Clearance. Phenprocoumon wird neben CYP2C9 auch durch das Cytochrom P3A4 (CYP3A4) hydroxyliert und im Gegensatz zu den anderen beiden teils unverändert zu einem Drittel über Galle und zu circa zwei Dritteln über den Urin ausgeschieden (Thijssen et al. 2000; Shaik et al. 2016; Toon et al. 1985; Herdegen 2014; Ufer et al. 2004; Ufer 2005; Ageno et al. 2012)

In zwei wichtigen Genen des VKA Metabolismus wurden Polymorphismen gesichert und die sich daraus ergebene genetische Variabilität korreliert mit Schwankungen der Enzymaktivität und ist die Hauptursache für die interindividuellen Unterschiede bei der Dosierung von VKA:



- Das Gen des bereits erwähnten Cytochrom CYP2C9, welches an der Metabolisierung beteiligt ist.  
Die beiden Allelvarianten \*2 und \*3 führen zu einer verringerten Enzymaktivität des CYP2C9. Dadurch benötigen Patienten mit dieser Variation im Vergleich zum Wildtyp \*1 eine niedrigere Warfarin und Acenocoumarol Dosis und haben bei standardisierter Dosis ein erhöhtes Blutungsrisiko.
- Das Gen VKORC1, das für die Vitamin K-Expoxydoreduktase codiert.  
Bei Allelvarianten ist eine niedrigere Warfarin, Acenocoumarol und Phenprocoumon Dosis notwendig und das Blutungsrisiko ist erhöht.

(Bodin et al. 2005; Wadelius et al. 2009; Aithal et al. 1999; Schalekamp et al. 2004; Visser et al. 2004; Yang et al. 2010; Reitsma et al. 2005; Lund et al. 2012; Montes et al. 2008; Beinema et al. 2008; Ageno et al. 2012; Stehle et al. 2008)

Da die Auswirkung von CYP2C9-Polymorphismen auf die Pharmakokinetik bei Phenprocoumon am wenigsten ausgeprägt ist, ist dies bei fehlenden genetischen Tests vorzuziehen (Ufer 2005; Beinema et al. 2008; Ageno et al. 2012).

Basierend auf diesem Wissen wurden etliche Dosierungsalgorithmen erschaffen, die zusätzlich zu den beiden Genotypen unter anderem auf Alter, Geschlecht, Ethnizität, Körperoberfläche, Ziel-INR, Raucherstatus und Komedikation basieren und eine Wirkungsvorhersagekraft vor der Behandlung bis zu 59% hatten (Verhoef et al. 2014). Manolopoulos und Mitarbeiter schlugen vor, Genotypisierungen bei VKA Therapie in Zukunft zur klinischen Routine werden zu lassen (Manolopoulos et al. 2010).

Weiterhin gibt es zusätzliche Ursachen für eine erhöhte oder erniedrigte Wirkung von VKA.

Verstärkt wird die Wirkung von VKA durch:

- Vitamin-K-Mangel
- Medikamente (z.B. Schilddrüsenhormone, ASS, Cyclooxygenase-2-Hemmer, Antibiotika, Chinidin, Propafenon, Fibrate, trizyklische Antidepressiva)
- CYP2C9 poor metabolizer
- verminderter Abbau durch CYP3A4- und/oder -2C9-Inhibitoren

Abgeschwächt wird die Wirkung von VKA durch:

- hohe Vitamin-K-Aufnahme
- Medikamente (z.B. Barbiturate, Kortikosteroide, Diuretika, Glutethimid, Rifampicin, Carbamazepin, 6-Mercaptopurin, Thiouracil, Colestyramin)
- Hypoproteinämie
- verstärkter Abbau durch CYP3A4- und/oder -2C9-Induktoren

(Ufer 2005; Fachinformation Marcumar 2020; Fachinformation Coumadin 2020; MEDA Pharma GmbH & Co. KG; Bristol-Myers Squibb)

### **1.2.6 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen**

Die bedeutendste Nebenwirkung sind Blutungen. Diese können überall auftreten. Häufige Orte sind Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Haut, Nase, Zahnfleisch, Gehirn, Netzhaut und Perikard (Bristol-Myers Squibb; MEDA Pharma GmbH & Co. KG).

Risikofaktoren für VKA abhängige Blutungen sind: schwere Komorbiditäten, CKD, Leberfunktionsstörungen, Hypertonie, Schlaganfall in der Anamnese, Alkoholmissbrauch und die gleichzeitige Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (Harter et al. 2015).

Bei INR-Werten > 3 verdoppelt sich pro Anstieg um 1 das Blutungsrisiko und bei INR-Werten > 5 ist das Blutungsrisiko äußerst stark erhöht (Harter et al. 2015; Dentali und Ageno 2004).

Laut einer Register-Studie in USA werden jährlich knapp 30000 Notfälle aufgrund von Blutungskomplikationen durch Warfarin in den Ambulanzen verbucht (Wysowski et al. 2007).

Weitere Nebenwirkungen sind:

- Osteoporose
- Haarausfall
- Gastrointestinale Störungen
- Lebererkrankungen, vorallem Hepatitiden
- Hautreaktionen (Dermatitis, Exanthem, Pruitus)
- Teratogene und embryotoxische Effekte
- Verstärkung der medialen und intimalen Verkalkung, was kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigt
- Cumarinnekrosen in Haut und Unterhautfettgewebe, ausgelöst durch die anfängliche Hyperkoagulabilität

(van Gorp und Schurgers 2015; Mac-Way et al. 2014; Fachinformation Marcumar 2020; MEDA Pharma GmbH & Co. KG)

Vitamin-K-Antagonisten zählen zu den Medikamenten mit den häufigsten Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln. Laut Hersteller sind über 200 Mittel bekannt. (Wysowski 2007; Beinema et al. 2008; van Gorp und Schurgers 2015; Ageno et al. 2012).

Die Wechselwirkungen entstehen durch verschiedene Mechanismen, darunter eine verminderte Resorption, Verdrängung aus der Proteinbindestelle und Steigerung oder Abschwächung des Metabolismus (Wells et al. 1994).

Bei Polymedikation, die vor allem bei älteren Menschen oft der Fall ist, liegen häufig Wechselwirkungen zwischen Vitamin-K-Antagonisten und anderen Medikamenten vor, was meist zu einem höheren Blutungsrisiko führt.

Falls risikoreiche Medikamentenkombinationen unausweichlich sind, müssen die Patienten engmaschig kontrolliert werden (Graf und Korte 2015).

Nahrungsmittel, die einen hohen Vitamin K Gehalt haben (Brokkoli, Grünkohl, Rosenkohl, Spinat, Weizenkeime und Zwiebeln), dürfen nur in Maßen verzehrt werden, da sie die Wirkung der VKA abschwächen. Alkohol kann die Wirkung von VKA sowohl verstärken (akuter Genuss oder Leberinsuffizienz) als auch abschwächen (chronischer Genuss) und sollte deshalb komplett vermieden werden (MEDA Pharma GmbH & Co. KG).

### 1.2.7 Laborparameter

Da VKA eine schmale therapeutische Breite haben und es intra- und interindividuelle Unterschiede bei der Dosis-Wirkungs-Beziehung gibt, müssen sie streng kontrolliert werden (van Gorp und Schurgers 2015; Verhoef et al. 2014; Ufer 2005).

Als Überwachungsparameter wird weltweit die INR verwendet, die auf Basis der Prothrombin-Zeit (PT) gebildet wird und die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X berücksichtigt (Harter et al. 2015; Ansell et al. 2008).

$$INR = \left( \frac{TPZ \text{ Patient}}{TPZ \text{ Normalplasma}} \right)^{ISI} = PR^{ISI}$$

*Formel 4: INR Bestimmung mithilfe von Thromboplastinzeit*

Mit TPZ Patient = Thromboplastinzeit nach Quick des Patienten

TPZ Normalplasma = Normale Thromboplastinzeit nach Quick

ISI = Internationale Sensitivitätsindex (festgelegt für Prothrombinase; liegt zwischen 1,0 und 1,4)

PR = Prothrombinratio

(Hallbach 2011)

Die INR ist eine dimensionslose Zahl und sein Referenzbereich liegt bei 1 (Verhoef et al. 2014). Durch die Einnahme von VKA steigt die INR an (Ignjatovic 2013).

INR und Quick (Referenzwert 100%) verhalten sich gegenläufig (Siegert 2014).

Ist die TPZ des Patienten verlängert, steigen die INR und das Blutungsrisiko.

Ist die TPZ verkürzt, sinkt die INR und die Thrombosegefahr steigt.

Bei mechanischem Herzklappenersatz wird gemäß der ESC Guideline eine INR von 3 bis 4 angestrebt, bei allen anderen Indikationen für VKA liegt der Zielwert bei 2 bis 3 (European Society of Cardiology).

Patienten mit Thrombose und Antiphospholipidsyndrom können ebenfalls eine höhere INR als 2-3 benötigen (Hirsh et al. 2001).

Eine INR von 3 bedeutet, dass die in-vitro-Koagulation dreimal so lange dauert wie bei einem Menschen, der kein Cumarinderivat einnimmt (INR 1) (Reynolds et al. 2004).

Bei Therapiebeginn wird initial eine höhere Dosis VKA (2 - 3 Tabletten, entsprechend 6 - 9 mg Phenprocoumon) eingenommen, im Verlauf werden täglich 0,5 - 1,5 Tabletten (1,5 bis 4,5 mg Phenprocoumon) empfohlen. Bei stabil eingestellten Patienten reicht es aus die INR alle 3 bis 4 Wochen zu kontrollieren. In den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn, bei Komedikation, anderen Begleiterkrankungen oder Veränderung der Essgewohnheit, sollte die INR engmaschiger kontrolliert werden (MEDA Pharma GmbH & Co. KG).

Die Zeitspanne, in der sich die INR des Patienten innerhalb des gewünschten Zielkorridors befindet, wird als time in the therapeutic range (TTR) bezeichnet (Rosendaal et al. 1993).

Die regelmäßigen INR-Kontrollen werden im Normalfall ambulant vom Hausarzt durchgeführt. Es ist auch möglich, dass die Patienten die INR selbst messen und das Ergebnis entweder von einem Arzt kontrolliert wird oder sie selbst die Cumarindosis anpassen. Dazu bedarf es einer intensiven Patientenschulung (Connock et al. 2007).

Bei einer Langzeittherapie mit VKA sollte in regelmäßigen Abständen eine Leberfunktionsprüfung durchgeführt werden, da wie bereits erwähnt ein Parenchymschaden möglich ist (MEDA Pharma GmbH & Co. KG).

### **1.3 Zusammenhänge zwischen AKI und INR bei Patienten mit VKA-Therapie**

Arnason und Mitarbeiter beobachteten, dass ein einzelner Patient, der stabil mit VKA eingestellt war, während eines erlittenen AKI einen sehr hohen INR-Wert zeigte.

Als multifaktorielle Ursache vermuteten sie eine Anhäufung aktiver Metaboliten, welche den hepatischen Stoffwechsel vermindern sowie einen Genotyp mit einem instabilen Metabolismus von Warfarin (Arnason et al. 2009).

Weitere Forschungen zu diesem Zusammenhang wurden bislang nicht veröffentlicht.

#### **1.4 Zusammenhänge zwischen CKD und VKA**

Da chronisch nierenkranke Patienten besonders häufig an VHF leiden, ist bei dieser Patientengruppe oft eine Antikoagulation notwendig (Bhatia et al. 2018; Turakhia et al. 2018).

VKA werden über die Leber metabolisiert, es gibt keine Dosierungsempfehlung zur Anpassung an die Nierenfunktion. Nur bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist ihre Anwendung nicht empfohlen.

Es gibt zwar langjährige Erfahrungswerte, jedoch sind Nierenfunktionseinschränkungen häufig ein Ausschlusskriterium für klinische Studien, sodass Antikoagulantien bei diesem Patientenkontext wenig untersucht sind (Holden und Clase 2009; Bhatia et al. 2018; Charytan und Kuntz 2006).

Bekannt ist, dass bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz kleinere Dosen zur Erreichung des angestrebten INR-Werts sowie eine intensivere Überwachung notwendig sind (Chan et al. 2009).

Es kommt bei Patienten mit CKD häufiger zu einer supratherapeutischen INR, die VKA steigern das Blutungsrisiko und beschleunigen die Gefäßkalzifikation bei diesem Patientenkontext (Jegatheswaran et al. 2019; Heine et al. 2018; Ketteler 2015).

Brodsky und Mitarbeiter beschrieben 2009 das gleichzeitige Auftreten von AKI und erhöhter INR bei Patienten mit Warfarintherapie. Sie vermuteten, dass Warfarin durch eine glomeruläre Blutung und eine Obstruktion der Nierentubuli das AKI auslösen kann, insbesondere bei älteren Patienten mit vorbestehender chronischer Niereneinschränkung (Brodsky et al. 2009).

Im folgenden Jahr veröffentlichte er mit seinen Mitarbeitern eine Studie mit dem Ergebnis, dass eine übermäßige Antikoagulation mit Warfarin das Fortschreiten der CKD beschleunigt. Hierfür zeichnete er Serumkreatinin und INR über mehrere Jahre auf. Dies ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Brodsky et al. 2010).

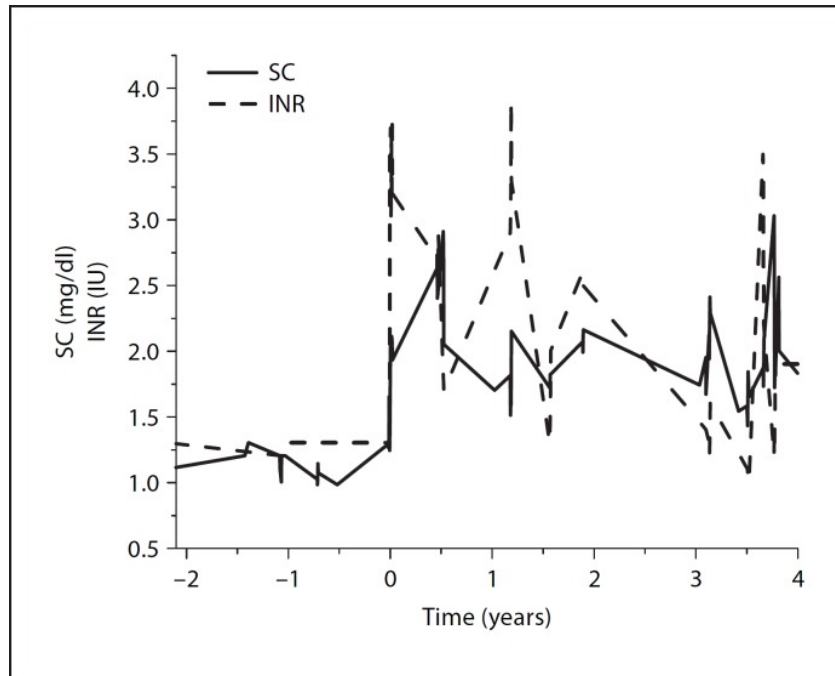


Abbildung 9: Serumkreatinin- und INR-Werte in Abhängigkeit der Zeit

(Brodsky et al. 2010)

Weiterhin konnten Brodsky und seine Mitarbeiter zeigen, dass die von ihnen bezeichnete „Warfarin-related nephropathy“ (WRN), ebenso bekannt als „anticoagulant-related nephropathy“ (ACRN), auch bei Patienten ohne CKD vorkommt, jedoch weniger häufig (Brodsky et al. 2011).

## **2 ZIELSETZUNG**

Es soll untersucht werden, ob zwischen dem Auftreten eines AKI und der Entgleisung einer vorbestehenden Therapie mit VKA ein systematischer Zusammenhang besteht. Falls sich dies bestätigt, soll analysiert werden, ob der Schweregrad des AKI eine Bedeutung für die Antikoagulation mit VKA hat.

Als weiteres Ziel sollen Risikogruppen herausgearbeitet werden, bei denen das AKI die INR besonders stark beeinflusst.

Als mögliche Einflussfaktoren werden Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, eine vorbestehende Nieren-, Herzinsuffizienz und Lebererkrankungen untersucht.

Abschließend soll durch diese Arbeit ein möglicher Ausblick auf neue Einschränkungen der VKA bei Risikopatienten geliefert werden. Es soll gezeigt werden inwieweit weiterführende Untersuchungen, die beispielsweise zwischen den einzelnen VKA unterscheiden, richtungsweisend wären.

### **3 METHODEN**

#### **3.1 Studienaufbau**

Diese retrospektive Studie schließt 100 Patienten anhand der in Kapitel 3.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien ein und basiert auf einer vollständigen Analyse der elektronisch archivierten Krankenakten.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde die Durchführung der Doktorarbeit von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Sachsen-Anhalt genehmigt (Antrag 2017-41).

Für jeden Patienten wurden zwei Zeitpunkte definiert: Zeitpunkt 1 als Referenzzeitpunkt, der möglichst gut die dauerhafte Nierenfunktion des Patienten ohne das akute Nierenversagen abbildet und Zeitpunkt 2 als Zeitpunkt des AKI.

Zeitgleich zu Zeitpunkt 1 und 2 wurde jeweils ein INR-Wert des Patienten erfasst und die Differenz der beiden ermittelten Werte gebildet.

#### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterium für die Studienteilnehmer war ein im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2016 kurzzeitig vor oder während der stationären Behandlung in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Halle aufgetretenes AKI und gleichzeitige Einnahme von VKA. Von den Patienten wurde ausschließlich das in Deutschland übliche Phenprocoumon eingenommen. Warfarin und Falithrom waren nicht vertreten.

Zur Identifikation der Patienten wurden die für die Dokumentation verwendeten ICD-10-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) benutzt. So kamen zunächst alle Patienten mit dem Code N17.x (akutes Nierenversagen, N=1.401) in Betracht. Aus dieser Gruppe wurden Patienten mit den Codes Z92.1 (Dauertherapie mit Antikoagulantien), D68.33 (Blutung bei Vitamin-K-Antagonisten) oder T45.5 (Vergiftung durch Antikoagulantien) extrahiert (N=143). Von diesen Patienten wurden die Krankenunterlagen individuell analysiert und auf das Vorliegen von Ausschlusskriterien untersucht.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die vor oder bei dem Auftreten des Nierenversagens auf niedermolekulares Heparin umgestellt wurden, sowie Patienten die mit „Nicht-Vitamin-K-antagonistische Orale Antikoagulantien“ (DOAKs) statt Vitamin-K-Antagonisten therapiert wurden. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen der Verdacht auf ein AKI gestellt wurde, dieses laborchemisch jedoch nicht zweifelsfrei anhand der KDIGO-Kriterien nachgewiesen werden konnte. Wurde ein Patient im Beobachtungszeitraum mehrfach mit AKI stationär aufgenommen, wurde nur der jeweils erste Aufenthalt in die Studie aufgenommen. Falls ein Patient mehrmals an AKI während eines stationären Aufenthalts erkrankte, wurde nur das erst aufgetretene gewertet.



Überdies konnten keine Patienten teilnehmen, bei denen zu wenige dokumentierte Blutwerte vorhanden waren und man die Entwicklung des INR-Wertes nicht ausreichend nachvollziehen konnte. Unter Anwendung dieser Ausschlusskriterien blieben 100 Patienten zur Analyse in dieser Studie.

### **3.3 Datenerhebung**

Die Krankenunterlagen der Patienten waren vollständig in Form von elektronischen Akten im Klinikinformationssystem Orbis (Fa. AGFA Medical) dokumentiert. Alle nach Studienprotokoll vorgesehenen Daten wurden daraus in Microsoft Excel Tabellen extrahiert.

Alter und Geschlecht sowie Größe und Körpergewicht wurden erfasst, der BMI wurde errechnet.

Die Indikation des Vitamin-K-Antagonisten wurde anhand der Vorerkrankungen ermittelt. Die Ätiologie des AKI wurde in prä-, intra- oder postrenal eingeteilt. Bei multifaktoriellen Ursachen, wurde nur die wahrscheinlich schwerwiegendste Ursache gewertet.

Das AKIN-Stadium wurde ausschließlich anhand des Serumkreatininwerts zum Zeitpunkt des akuten Nierenversagens bewertet. Gemäß KDIGO Definition hätte auch das Urinvolumen als Kriterium herangezogen werden können. Da dies jedoch nicht zuverlässig dokumentiert war, wurde auf eine Bewertung verzichtet. Das AKIN-Stadium ergab sich somit aus der Differenz des Serumkreatininwerts bei AKI und des Referenz-Serumkreatininwerts. Der Referenz-Serumkreatininwert sollte möglichst gut die Nierenfunktion des Patienten ohne das Nierenversagen abbilden. Wann immer möglich, wurden dazu Werte aus der Patientendokumentation herangezogen, die vor Auftreten des AKI (bis zu 6 Monate vorher) gemessen worden waren. Dies war möglich, da viele der Patienten ambulant oder stationär im Universitätsklinikum vorbehandelt worden waren. Bei 41 von 100 Patienten lagen solche Vorwerte nicht vor. Hilfsweise wurde daher das beste in den Krankenunterlagen dokumentierte Serumkreatinin nach Abklingen des AKI verwendet.

Es wurden jeweils zeitgleich zum Kreatininwert auch zwei INR-Werte erfasst. Dies geschah nach Möglichkeit aus dem Blut der gleichen Blutentnahme der Kreatininwerte, also zum Referenzzeitpunkt und während des AKI. Als Zielbereich der INR wurde gemäß der Leitlinien 3-4 bei mechanischen Herzklappenprothesen und 2-3 bei den restlichen Indikationen gewertet.

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde möglichst am Tag des AKI erfasst. Es gab wenige Ausnahmen, bei denen ein CRP-Wert für die Auswertung genommen wurde, der zwar zeitlich nah am hohen Kreatininwert lag, nicht jedoch am gleichen Tag, sondern mitunter bis 24 Stunden zeitlicher Distanz.

Das Vorliegen einer Blutung, einer schweren Blutung (diese wurde definiert als Blutung, welche die Gabe von Erythrozytenkonzentrat (EK) notwendig machte), einer Lebererkrankung, einer Herzinsuffizienzerkrankung, eines Diabetes mellitus, einer chronischen Niereninsuffizienz und einer neu aufgetretenen Dialyseindikation wurden den Dokumentationen in Orbis entnommen.

Des Weiteren wurde mithilfe der Anordnungsberichte ermittelt, ob eine ärztliche Maßnahme bezüglich der Gerinnung vorgenommen wurde (Umstellung auf Heparin, Gabe von PPSB, Gabe von Vitamin K, Aussetzen von Vitamin-K-Antagonisten).

Laborchemische Werte wie Albumin, Proteinurie, CRP, Kreatinin und INR wurden ebenfalls dem Klinikinformationssystem entnommen.

### 3.4 Berechnete Werte

Folgende Werte wurden mittels Formeln für jeden Patienten berechnet: BMI und eGFR.

$$\text{Body-Mass-Index (BMI) [kg/m}^2\text{]} = \text{Gewicht [kg]} / \text{Größe [m]}^2$$

*Formel 5: BMI Berechnung*

Die geschätzte GFR wurde zur Klassifikation der Nierenfunktion ohne das AKI in CKD-Stadien verwendet.

Frauen:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 144 \times (\text{Serumkreatinin (mg/dl)} / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Alter}},$$

wenn Kreatinin  $\leq$  62  $\mu\text{mol/l}$  (0,7 mg/dl)

Für ethnische Zugehörigkeit mit schwarzer Hautfarbe jeweils  $\times$  1,159

*Formel 6: eGFR Berechnung mittels CKD-EPI Formel bei Frauen (Kreatinin  $\leq$  62  $\mu\text{mol/l}$ )*

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 144 \times (\text{Serumkreatinin (mg/dl)} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Alter}},$$

wenn Kreatinin  $>$  62  $\mu\text{mol/l}$  (0,7 mg/dl)

Für ethnische Zugehörigkeit mit schwarzer Hautfarbe jeweils  $\times$  1,159

*Formel 7: eGFR Berechnung mittels CKD-EPI Formel bei Frauen (Kreatinin  $>$  62  $\mu\text{mol/l}$ )*

Männer:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 141 \times (\text{Serumkreatinin (mg/dl)} / 0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Alter}},$$

wenn Kreatinin  $\leq$  80  $\mu\text{mol/l}$  (0,9 mg/dl)

Für ethnische Zugehörigkeit mit schwarzer Hautfarbe jeweils x 1,159

*Formel 8: eGFR Berechnung mittels CKD-EPI Formel bei Männern (Kreatinin ≤ 80 µmol/l)*

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 141 \times (\text{Serumkreatinin (mg/dl) / 0,9})^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Alter}},$$

wenn Kreatinin > 80 µmol/l (0,9 mg/dl)

Für ethnische Zugehörigkeit mit schwarzer Hautfarbe jeweils x 1,159

*Formel 9: eGFR Berechnung mittels CKD-EPI Formel bei Männern (Kreatinin > 80 µmol/l)*

### **3.5 Statistik**

Die erhobenen Daten wurden zunächst tabellarisch erfasst.

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme IBM SPSS Statistics Version 24.0 und 25.0 und Microsoft Excel 2019 verwendet.

Als erstes wurden die vorliegenden Daten mithilfe deskriptiver Methoden veranschaulicht. Median, Minimum, Maximum und Konfidenzintervall wurden hierzu gebildet. Zur anschließenden Visualisierung wurden Block- und Kreisdiagramme benutzt.

Mithilfe des Wilcoxon-Tests wurde überprüft, ob die zentrale Tendenz der beiden Stichproben (INR bei Zeitpunkt 1 und INR bei Zeitpunkt 2) verschieden ist. Die Berechnung beruht hierbei auf den Paardifferenzen der verbundenen Gruppen. Die Paardifferenzen wurden gebildet, indem jede INR des ersten Zeitpunktes eine entsprechende INR des zweiten Zeitpunktes zugeordnet wurde. So ließ sich herausfinden, ob sich die INR der Patienten vor und während des nachgewiesenen AKI aussagekräftig verändert haben und die Nullhypothese „der Pseudomedian der Paardifferenzen ist gleich null“ verworfen werden konnte. Dieser nichtparametrische Test wurde ausgewählt, da er keine Normalverteilung erfordert und es sich um gepaarte ordinal skalierte Einflussgrößen handelte.

Im Anschluss wurde mit dem Datenanalyse-Programm SPSS eine logistische Regression durchgeführt, um eventuelle Effekte bezüglich der einzelnen Patientengruppen darzustellen. Als unabhängige Variablen wurden hierbei Alter, Geschlecht, AKIN-Stadium, Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus und BMI und als abhängige Variable der Quotient der INR-Differenz der beiden Zeitpunkte und dem physiologischeren INR-Wert eingesetzt.

P-Werte ≤ 0,05 gelten als statistisch signifikant.

Die graphische Darstellung dieser Arbeit wurde mit Microsoft Excel 2019 erstellt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Deskriptive Statistik

In die hier dargestellte Studie sind 100 Patienten eingeschlossen. Aufgrund dieser Grundgesamtheit wird auf die Angabe von Prozentzahlen für die relativen Häufigkeiten verzichtet.

Die deskriptive Statistik soll in den einzelnen Unterpunkten die Verteilung der Patienten bezüglich der laut Studienprotokoll festgelegten potenziellen Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Lebererkrankung und vorbestehende Niereninsuffizienz) untersuchen.

Zusätzlich untersuchte Patientencharakteristika sind: Ethnizität, Größe, Gewicht, Serumalbumin, CRP, die Ursache des AKI, das AKIN-Stadium, das Vorliegen von Proteinurie, Ödemen, Blutung und schwerer Blutung, Komedikation, die Notwendigkeit einer Dialysetherapie bei bisher nicht dialysepflichtigen Patienten und die Indikation für die antikoagulative Therapie.

#### 4.1.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung gemessen in Jahren ist wie folgt:

*Tabelle 5: Statistische Daten zur Altersverteilung*

Median	76,0
Minimum	37,9
Maximum	93,1
95% Konfidenzintervall	73,0 - 77,0

In der folgenden Abbildung ist die Altersverteilung mithilfe eines Balkendiagramms dargestellt.

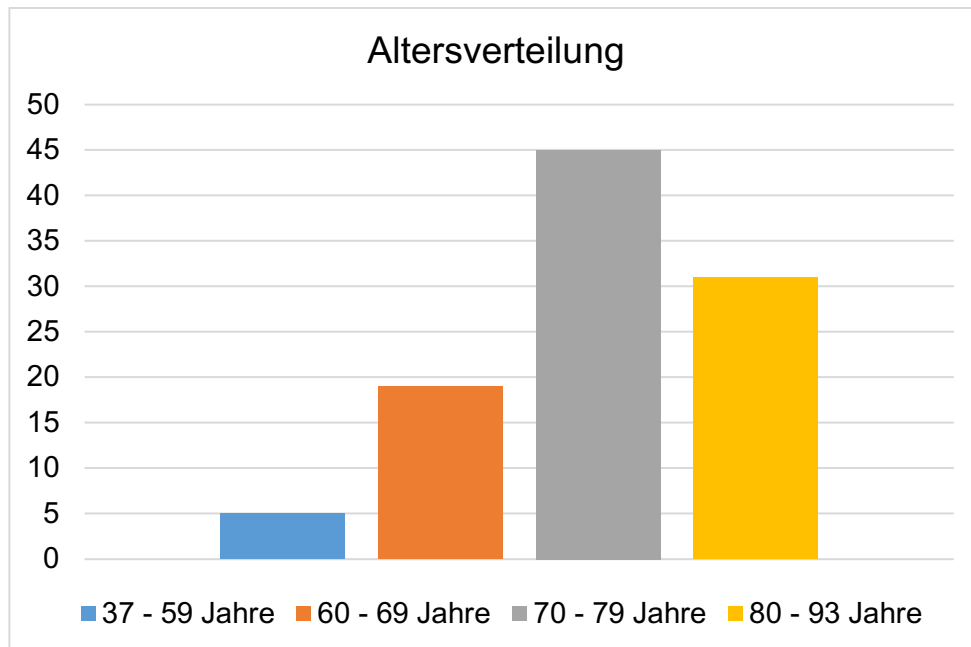


Abbildung 10: Altersverteilung der Patienten

Legende: X-Achse: Kategorisierung nach Altersklassen; Y-Achse: Absolute Häufigkeiten der Personen

#### 4.1.2 Geschlechts- und Ethnizitätverteilung

Von den 100 Patienten sind 44 weiblichen und 56 männlichen Geschlechts.

Alle 100 Patienten sind kaukasischer Abstammung. Dass keine afrikanischen Patienten in der Studiengruppe sind, ist für die GFR-Berechnung relevant, weil für Menschen schwarzer Hautfarbe ein Korrekturfaktor berücksichtigt werden muss.

#### 4.1.3 Diabetes mellitus

57 der 100 Patienten sind an Diabetes mellitus erkrankt. Es wird bei dieser Studie nicht zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 differenziert. Insgesamt 39 der 57 an Diabetes mellitus erkrankten Patienten werden mit Insulin therapiert.

#### 4.1.4 Albumin

Die Höhe des Serumalbumin gemessen in g/l ist wie folgt:

Tabelle 6: Statistische Daten des Serumalbumins

Median	33,0
Minimum	20,0
Maximum	47,0
95% Konfidenzintervall	16,6 - 48,5

Die Grenzwerte des Referenzbereichs des Labors im Universitätsklinikum Halle liegen zwischen 35 g/l und 52 g/l. 29 Patienten liegen innerhalb dieses Bereichs, kein Patient über- und 37 Patienten unterhalb. Von 34 Patienten liegt kein Serumalbuminwert vor.

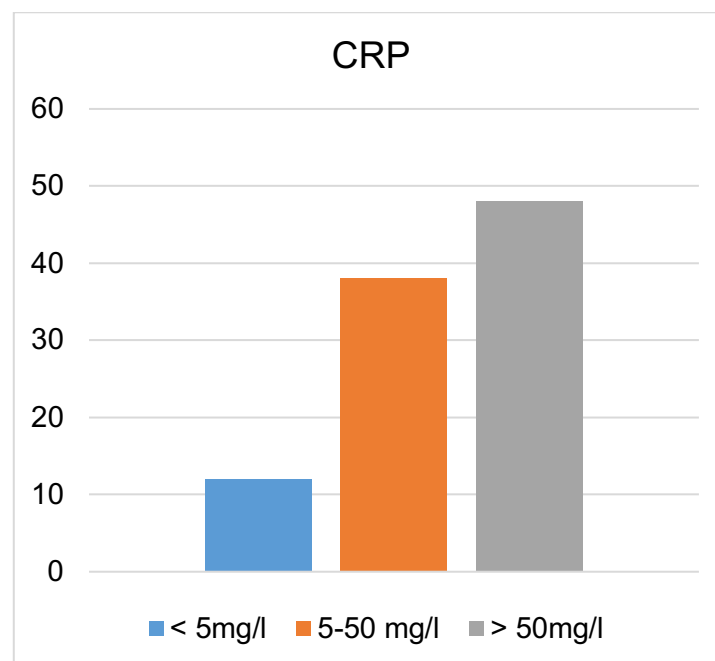
#### 4.1.5 CRP

Die Höhe des CRP gemessen in mg/l ist wie folgt verteilt:

*Tabelle 7: Statistische Daten des CRP*

Median	41,0
Minimum	1,0
Maximum	398,6
95% Konfidenzintervall	63,8 - 103,3

Der Grenzwert des Referenzbereichs des Labors im Universitätsklinikum Halle liegt bei unter 5 mg/l. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten liegt oberhalb dieses Bereichs.



*Abbildung 11: CRP-Werte*

Legende: X-Achse: Kategorisierung nach CRP-Werten; Y-Achse: Absolute Häufigkeiten der Personen

#### 4.1.6 Dichotome Patientencharakteristika

*Tabelle 8: Dichotome Merkmale der Studienpopulation*

<b>Merkmal</b>	Vorhanden (Anzahl Patienten)	Nicht vorhanden (Anzahl Patienten)	Unbekannt (Anzahl Patienten)
Lebererkrankung	32	68	0
Herzinsuffizienz	56	44	0
Proteinurie	66	27	8
Blutung	24	76	0
Schwere Blutung	9	91	0
Neue Dialyseindikation	18	82	0
Ödeme	54	44	2

Von den Patienten mit Blutungen haben 9 (37,5%) eine Komedikation mit ASS und 12 (50%) einen INR-Wert über dem Zielbereich.

Eine schwere Blutung, welche bei 9 Patienten vorliegt (bei 7 Patienten handelt es sich um eine gastrointestinale Blutung, bei einem Patienten blutet es stark aus einer arteriellen Kanüle und bei einem Patienten liegt ein ausgeprägtes Weichteilhämatom vor), bedeutet, dass eine Bluttransfusion erforderlich ist.

#### 4.1.7 AKIN-Stadium

Das Stadium des AKI wird gemäß KDIGO in 1, 2 und 3 eingeteilt.

49 der Patienten haben ein AKI des AKIN-Stadiums 1, 18 Patienten des Stadiums 2 und 33 Patienten des Stadiums 3.

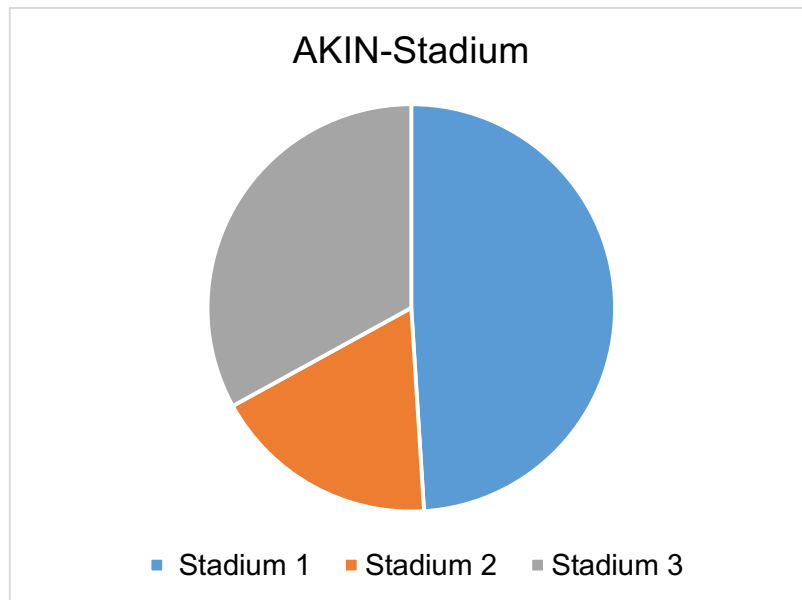


Abbildung 12: AKIN-Stadium

#### 4.1.8 Ursache des AKI

Die Ätiologie des AKI wird in prä-, intra- und postrenal eingeteilt.

Abbildung 12 zeigt die Verteilung (prärenal: 61, intrarenal: 36, postrenal: 3).

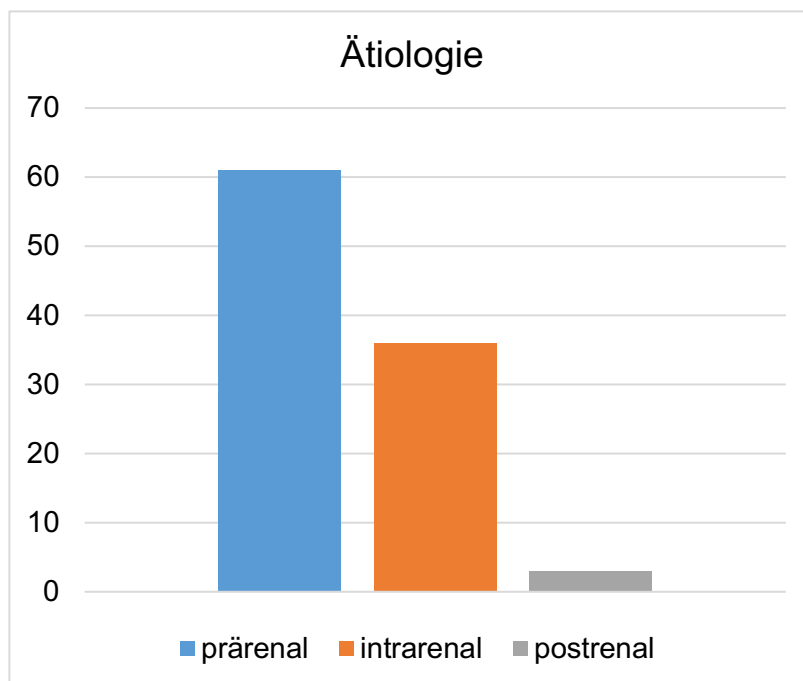


Abbildung 13: Verteilung der Ätiologie des AKI

Legende: X-Achse: Kategorisierung nach der Ätiologie; Y-Achse: Absolute Häufigkeiten der Personen



Die Ursache lässt sich weiter differenzieren:

*Tabelle 9: Ursache des AKI*

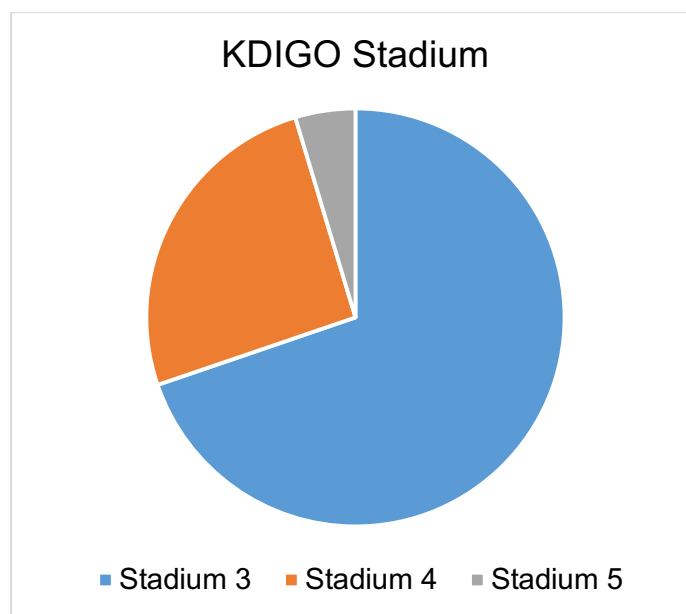
Ursache	Anzahl der Patienten
Prärenales Nierenversagen bei Hypovolämie	43
Septische Nierenschädigung	22
Dekompensierte Herzinsuffizienz	18
Toxische Nierenschädigung	11
Primäre Nierenerkrankung	3
Postrenales Nierenversagen	3

Von den 43 Patienten mit Hypovolämie litten insgesamt 12 zuvor an Diarrhoe.

#### **4.1.9 Vorbestehende chronische Niereninsuffizienz und KDIGO Stadium**

81 der 100 Patienten leiden an chronischer Niereninsuffizienz, die restlichen 19 Patienten haben keine nephrologischen Vorerkrankungen.

Der Großteil der Patienten hat bereits ein fortgeschrittenes KDIGO Stadium, wie folgende Abbildung zeigt:



*Abbildung 14: KDIGO Stadium der Patienten*

#### **4.1.10 Größe, Gewicht und BMI**

Die Patienten haben eine Größe von 148 cm bis 188 cm. Der Median der Größe beträgt 169 cm. Das Gewicht liegt zwischen 45,0 kg und 137,2 kg mit einem Median von 82,0

kg. Der Body-Mass-Index, der sich aus diesen Daten ergibt, reicht von Untergewicht bis Adipositas Grad III und verhält sich wie folgt:

*Tabelle 10: Statistische Daten des BMI*

Median	27,7
Minimum	17,2
Maximum	48,4
95% Konfidenzintervall	27,7 - 30,4

22 der insgesamt 100 Patienten haben einen BMI im physiologischen Bereich zwischen 20 und 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### **4.1.11 Indikationen der oralen Antikoagulation**

Die Indikationen sind in Tabelle 9 gezeigt.

*Tabelle 11: Indikation der OAK*

<b>Indikation</b>	<b>Anzahl (Patienten)</b>
Vorhofflimmern	82
TVT/LAE	7
Herzklappenersatz	6
Herzunterstützungssystem	2
Linksventrikulärer Thrombus	1
Arteriovenöser Bypass	1
Schlaganfall mit unbekannter Ursache	1

Der Großteil (82 Patienten) wird aufgrund von Vorhofflimmern mit OAK therapiert. Weitere Gründe für die Einnahme sind Herzklappenersatz (6 Patienten), tiefe Beinvenenthrombose (TVT) bzw. Lungenarterienembolie (LAE) (7 Patienten) und 5 weitere seltene Umstände wie beispielsweise ein Kunstherz.

63 der Patienten sind bei Entlassung immer noch oder wieder auf OAK eingestellt, während die restlichen Teilnehmer entweder mit Heparin therapiert sind, gar keine Antikoagulation erhalten oder verstorben sind.

#### 4.1.12 Weitere Medikamente

Häufig eingenommene Medikamente sind in folgender Tabelle abgebildet.

*Tabelle 12: Medikation der Patienten*

<b>Medikament</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Betablocker	89
Diuretika	82
ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker	81
Protonenpumpeninhibitor	69
Statin	48
Digitalis	30
Allopurinol	29
Calcium-Antagonist	28
ASS/Clopidogrel	27

Antibiotika wurden während des AKI nur von 5 Patienten eingenommen. Die restlichen Patienten erhielten kein Antibiotikum oder erst nach der Diagnosestellung des AKI.

#### 4.2 Zielgröße: INR bei AKI

Es kommt bei den Studienteilnehmern während des AKI zu einem statistisch signifikanten Anstieg der INR im Vergleich zum Referenzzeitpunkt. Nachgewiesen wird dieser Effekt mithilfe des Wilcoxon-Tests. Dieser Test versichert, dass sich die Differenz der Mediane, die sogenannten zentralen Tendenzen (INR-Wert vor AKI und INR-Wert während des AKI), unterscheiden. Die Ergebnisse hiervon sind in folgender Tabelle dargestellt:

*Tabelle 13: SPSS Output - Wilcoxon Test zum Anstieg der INR*

<b>INR Referenzzeitpunkt – INR Zeitpunkt AKI</b>	
Z	-5,840
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000

Die Differenz zwischen den Medianen der INR vor und während des AKI beträgt 0,93, was einer Zunahme von 42 % entspricht. Dies ist ein statistisch signifikanter Anstieg (3,17 [1,10 - 13,0] vs. 2,24 [1,07 - 5,17], mit  $p < 0,0001$ ), der mithilfe der folgenden Abbildung veranschaulicht ist.

Die dazugehörige Effektstärke ( $r = 0,584$ ) entspricht einem starken Effekt.

Was die Anzahl der Patienten betrifft kommt es bei 73 von ihnen zu einem Anstieg der INR, bei den restlichen 27 Patienten fällt sie ab. Bei keinem ist der Wert gleichbleibend.

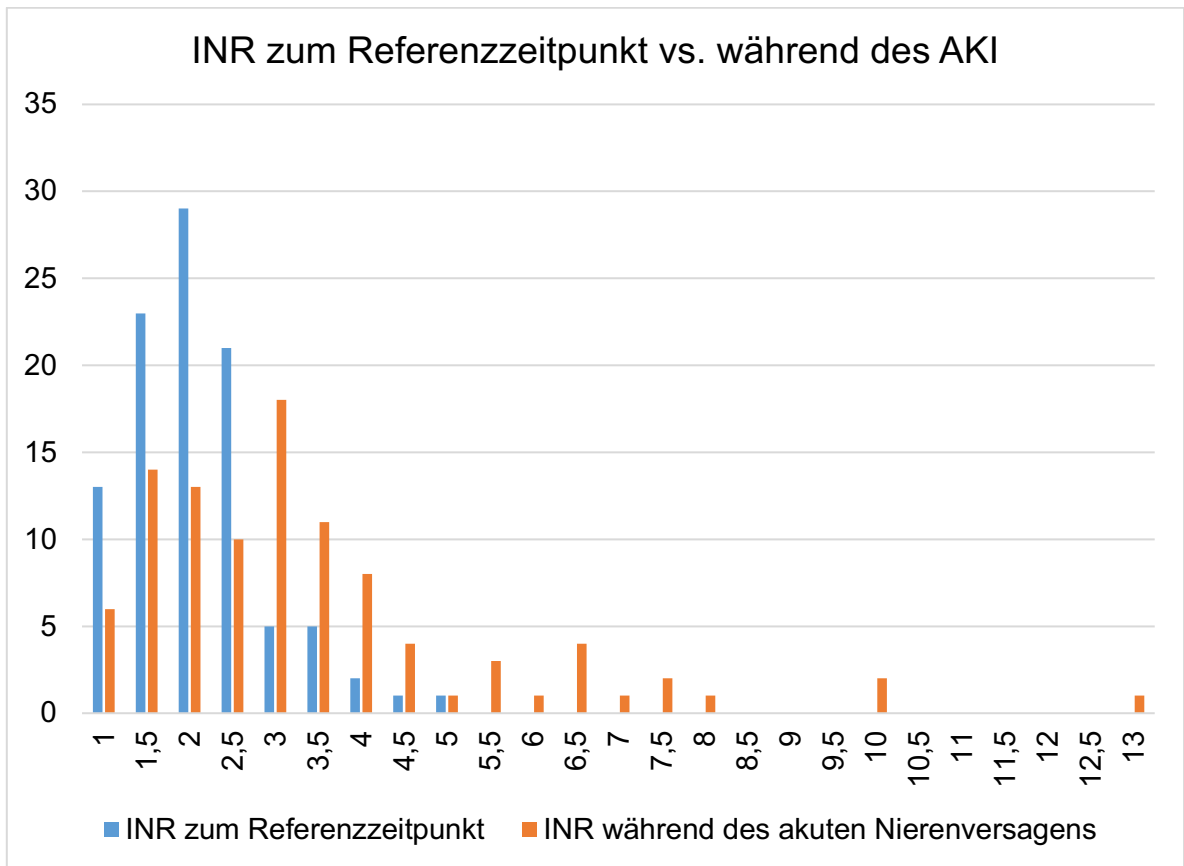


Abbildung 15: Verteilung der INR-Werte zum Referenzzeitpunktes und während des AKI

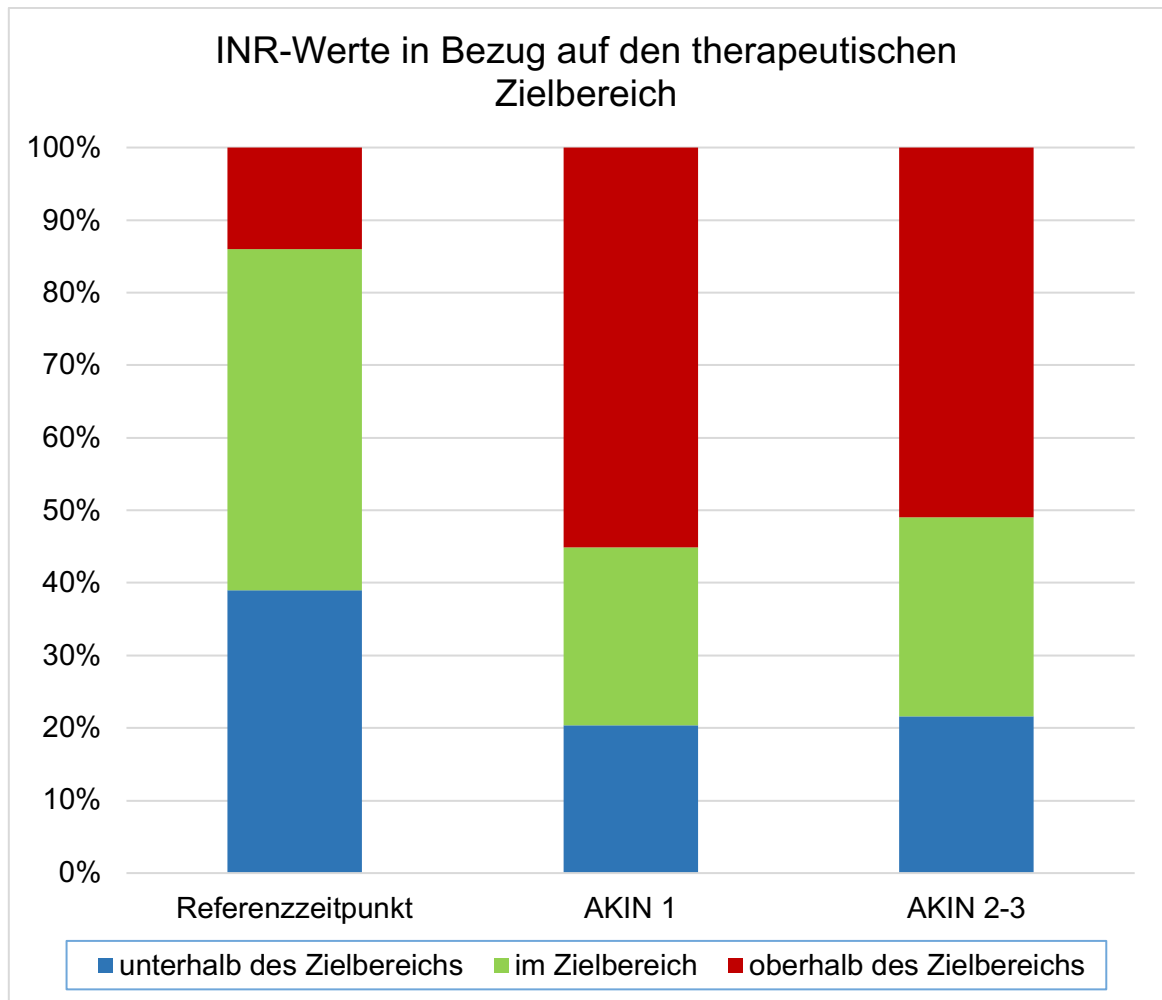
Legende: X-Achse: Kategorisierung nach INR-Wert zum Referenzzeitpunkt (blau) und während des AKI (orange); Y-Achse: Absolute Häufigkeiten der Personen

#### 4.3 Erreichen des Zielbereichs der INR zum Referenzzeitpunkt bei dem gesamten Kollektiv sowie bei einzelnen Untergruppen

Der therapeutische Zielbereich der INR wird leitliniengerecht abhängig der Indikation zwischen 2 und 4 festgelegt.

Es zeigt sich, dass selbst vor dem AKI nur knapp die Hälfte der Patienten (47%) einen INR-Wert innerhalb des therapeutischen Zielbereichs aufzeigt, 39% der INR-Werte sind zu niedrig und 14% zu hoch.

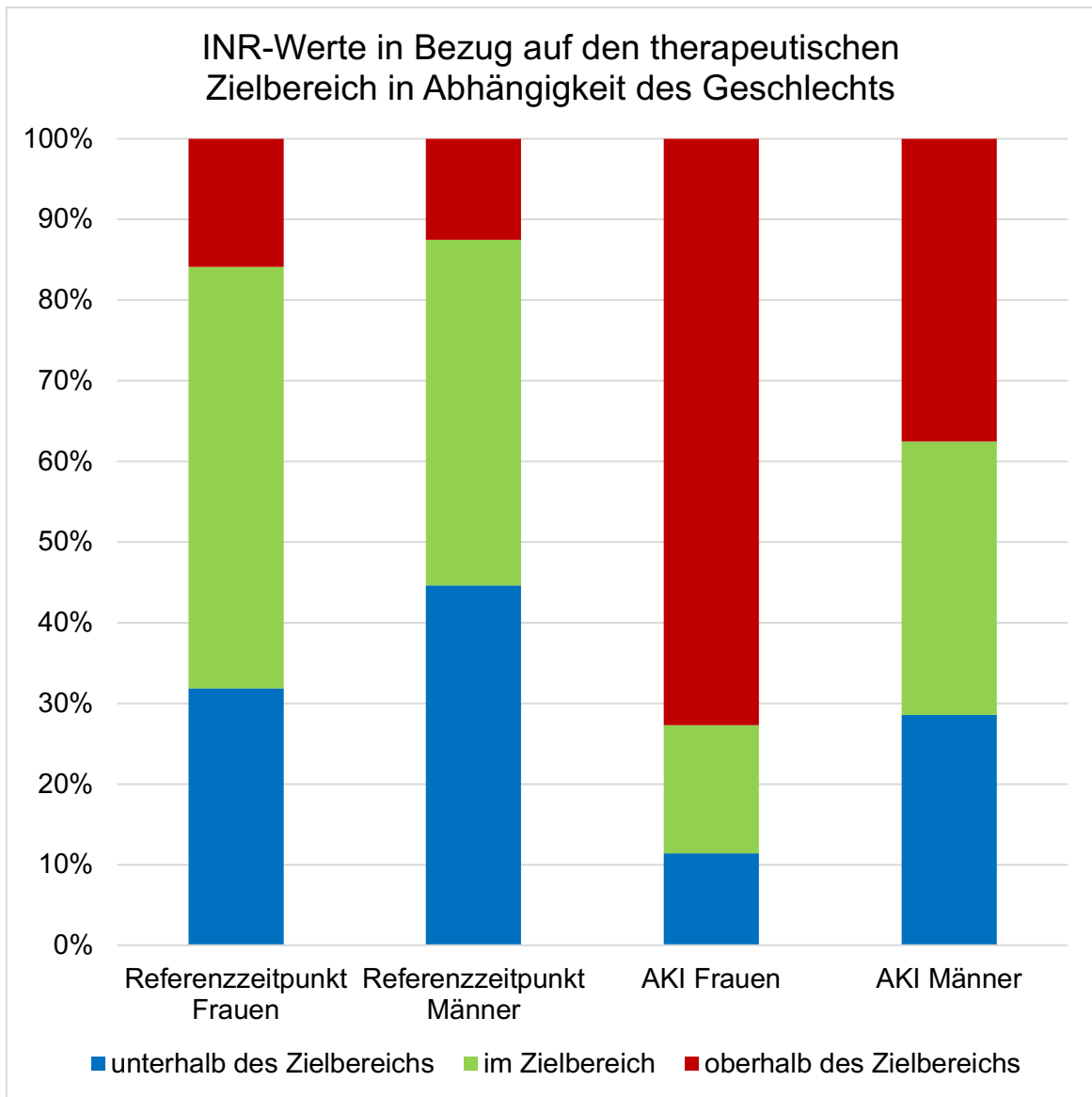
Die INR-Werte während des AKI verschieben sich sowohl bei der Patientengruppe mit AKIN-Stadium 1 als auch bei der Gruppe mit Stadium 2 oder 3 zugunsten der erhöhten Werte und zu Lasten der niedrigen und der erwünschten Werte.



*Abbildung 16: Verteilung der INR-Werte in Bezug auf das therapeutische Ziel bei der gesamten Studienpopulation vor und während des AKI*

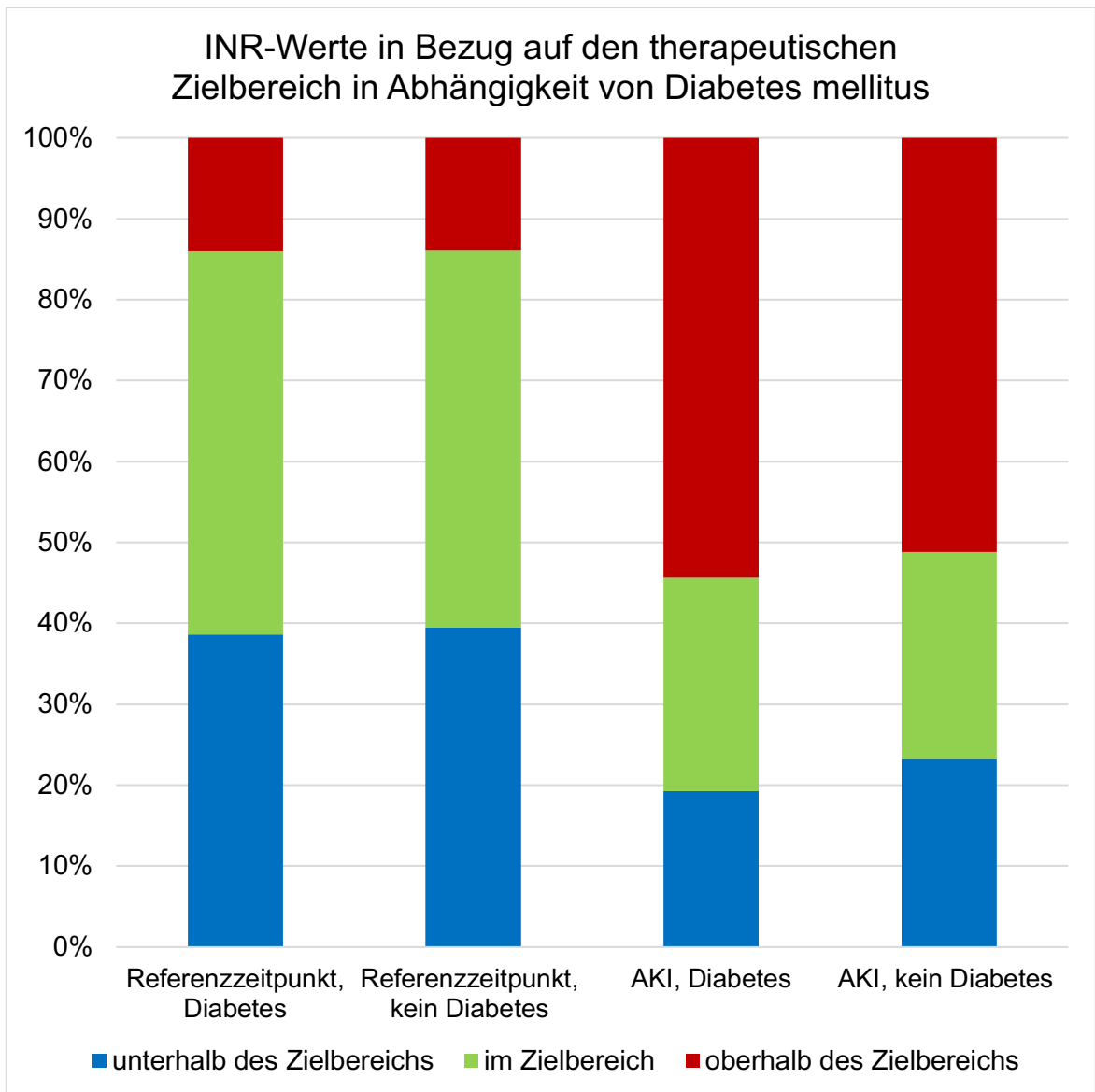
Legende: X-Achse: Kategorisierung nach Zeitpunkten und AKIN-Stadien; Y-Achse: Studienpopulation, blau: INR-Wert unterhalb des therapeutischen Zielbereichs, grün: INR-Wert innerhalb therapeutischen Zielbereichs, rot: INR-Wert oberhalb des therapeutischen Zielbereichs

Die Zunahme der zu hohen INR-Werte während des AKI ist im Folgenden graphisch bei den zuvor bestimmten drei Prädiktoren (weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus und niedriger BMI ( $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ )) dargestellt. Am stärksten ist dieser Effekt bei der Gegenüberstellung der beiden Geschlechter vorhanden.



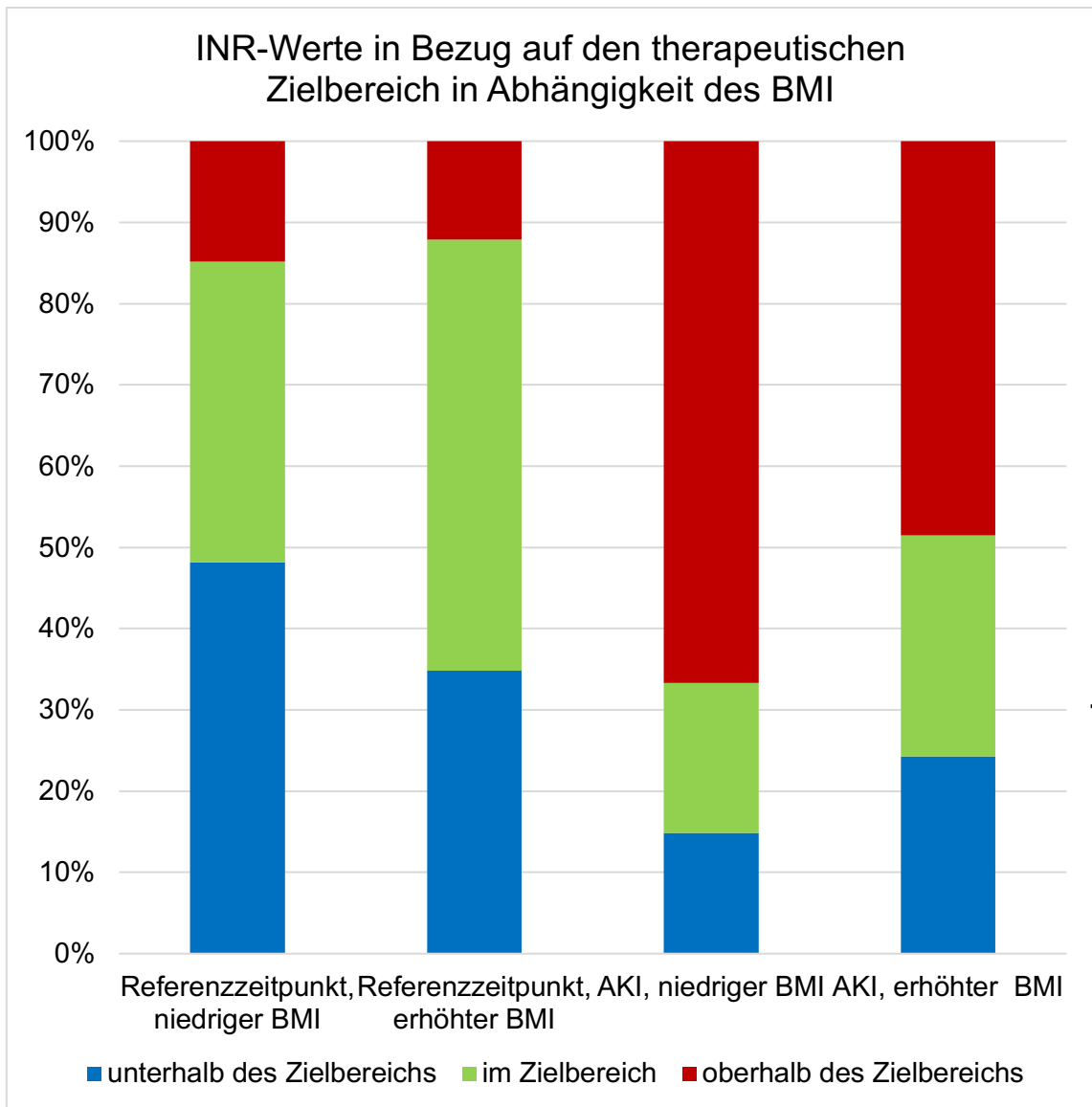
*Abbildung 17: Verteilung der INR-Werte in Bezug auf das therapeutische Ziel bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vor und während des AKI*

Legende: X-Achse: Kategorisierung nach Zeitpunkten und Geschlecht; Y-Achse: Studienpopulation, blau: INR-Wert unterhalb des therapeutischen Zielbereichs, grün: INR-Wert innerhalb therapeutischen Zielbereichs, rot: INR-Wert oberhalb des therapeutischen Zielbereichs



*Abbildung 18: Verteilung der INR-Werte in Bezug auf das therapeutische Ziel bei Nicht-Diabetikern und Diabetikern vor und während des AKI*

Legende: X-Achse: Kategorisierung nach Zeitpunkten und Diabetes mellitus; Y-Achse: Studienpopulation, blau: INR-Wert unterhalb des therapeutischen Zielbereichs, grün: INR-Wert innerhalb therapeutischen Zielbereichs, rot: INR-Wert oberhalb des therapeutischen Zielbereichs



*Abbildung 19: Verteilung der INR-Werte in Bezug auf das therapeutische Ziel bei niedrigem und hohem BMI vor und während des AKI*

Legende: X-Achse: Kategorisierung nach Zeitpunkten und BMI; Y-Achse: Studienpopulation, blau: INR-Wert unterhalb des therapeutischen Zielbereichs, grün: INR-Wert innerhalb des therapeutischen Zielbereichs, rot: INR-Wert oberhalb des therapeutischen Zielbereichs

#### **4.4 Ergebnis der multivariaten logistischen Regression**

Als mögliche Einflussfaktoren, sogenannte Prädiktoren oder unabhängige Variablen, auf den Anstieg des INR-Werts wurden, wie bereits im Methodenteil beschrieben, folgende Merkmale untersucht: Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Lebererkrankung und Niereninsuffizienz. Dies erfolgte mithilfe einer logistischen Regression.



Als ersten Schritt zeigt (Chi-Quadrat (3) = 17,21 mit  $p = 0,016$ ,  $n = 100$ ), dass das Modell als Ganzes signifikant ist.

Ebenso konnten drei Einflussfaktoren gefunden werden, die eine statistische Signifikanz aufweisen: das weibliche Geschlecht (OR 3,339 [1,226 - 9,092],  $p = 0,018$ ), ein optimal bis niedriger BMI definiert als Wert  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$  (OR 0,315 [0,100 – 0,994],  $p = 0,049$ ) und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus (OR 3,614 [1,308 – 9,986],  $p = 0,013$ ).

Anhand der einzelnen Odds Ratio (OR) ist weiterhin eine Aussage über die verschiedenen Effektstärken der drei Prädiktoren möglich: Diabetes mellitus > weibliches Geschlecht > niedriger BMI.

Es besteht kein relevant ausgeprägter Zusammenhang zwischen dem Anstieg der INR und Alter, Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen sowie bereits bestehender chronischer Nierenschädigung.

Die folgende Tabelle zeigt die Prädiktoren mit  $\text{Exp}(B)$ , zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert.

*Tabelle 14: Prädiktoren für den Anstieg des INR-Wertes bei Patienten mit AKI*

<b>Variable</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (70+ Jahre vs. jünger)	1.245	0.402 – 3.852	0.704
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	3.339	1.226 – 9.092	<b>0.018</b>
BMI (>25 vs. $\leq 25$ )	0.315	0.100 – 0.994	<b>0.049</b>
Diabetes mellitus (ja vs. nein)	3.614	1.308 – 9.986	<b>0.013</b>
Chronische Herzinsuffizienz (ja vs. nein)	1.023	0.399 – 2.627	0.962
Lebererkrankung (ja vs. nein)	1.884	0.664 – 5.345	0.234
Vorbestehende CKD (eGFR <60 vs. $\geq 60 \text{ ml/min } 1.73\text{m}^2$ )	0.482	0.126 – 1.841	0.286

$\text{Exp}(B)$  und Konfidenzintervall sind zusätzlich in folgender Abbildung veranschaulicht.

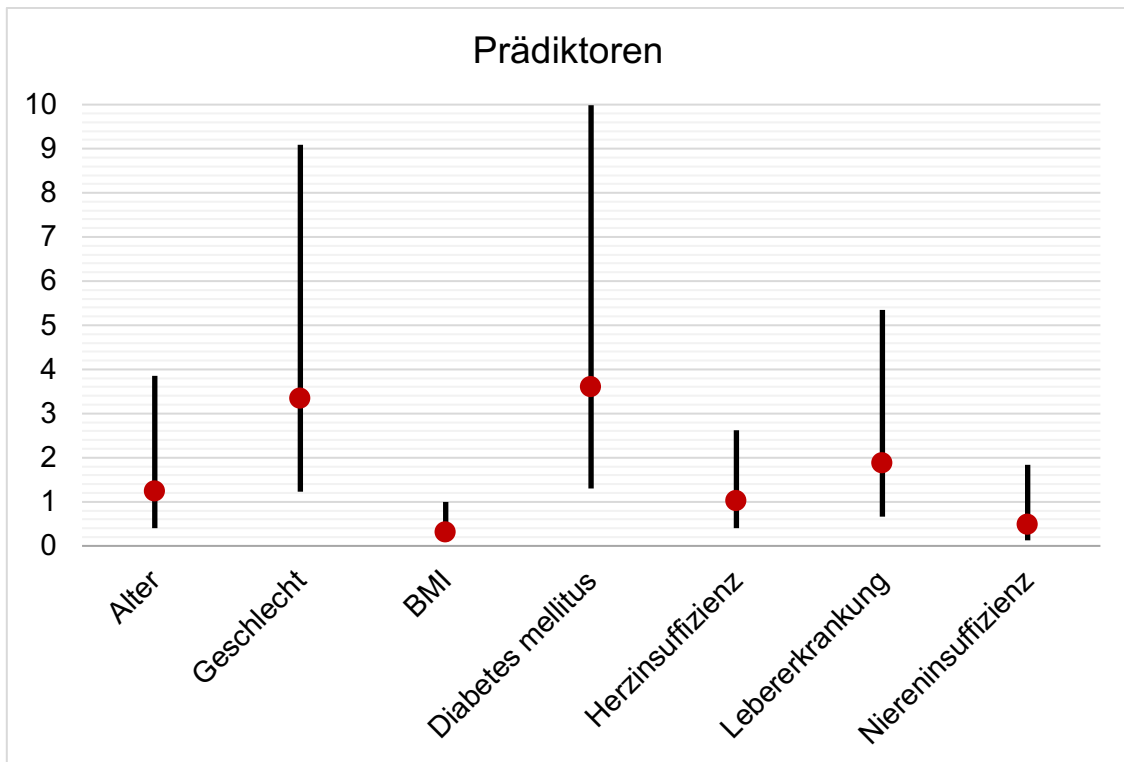


Abbildung 20: Konfidenzintervall und OR der Prädiktoren für den Anstieg des INR-Wertes bei Patienten mit AKI

Legende: X-Achse: Kategorisierung der verschiedenen Prädiktoren; Y-Achse: Konfidenzintervalle und OR

#### 4.5 Sonstige Ergebnisse

Weitere Parameter wie zum Beispiel die echokardiographisch gemessene Ejektionsfraktion, der laborchemische Wert des Brain Natriuretic Peptide (BNP) und das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion sind ebenso ausgewertet worden.

Das BNP liegt durchschnittlich bei 1648 pg/ml. Bei circa einem Drittel der Patienten erfolgt eine Echokardiographie, die hierbei durchschnittlich vorliegende Ejektionsfraktion beträgt 52 % (Minimum 22%, Maximum 70%). Eine diastolische Dysfunktion wird bei 10 Patienten festgestellt.

Die Anzahl der vorliegenden Daten ist jedoch zu gering, um statistisch relevante Aussagen treffen zu können.

## 5 DISKUSSION

Diese Arbeit befasst sich mit dem Einfluss des AKI auf die Einstellung der Blutgerinnung bei vorbestehender oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon.

Das Studienkollektiv umfasst 100 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2009 und 2016 im Universitätsklinikum Halle mit AKI und gleichzeitiger vorbestehender oraler Antikoagulation mit VKA stationär behandelt wurden.

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung entwickeln häufig ein Vorhofflimmern und werden zur Schlaganfallprophylaxe häufig mit VKA behandelt. Gleichzeitig sind diese Patienten eine Risikogruppe, um an AKI zu erkranken (Yang et al. 2017). Hier soll erforscht werden, ob das AKI die Gerinnungseinstellung unter VKA beeinflusst.

Das besondere Interesse lag auf der Frage, ob es während des AKI zu einer Veränderung des INR-Werts, insbesondere zu einem Anstieg, kommt.

Weiterhin wurde untersucht, ob es Risikomerkmale bei den Patienten gibt, die einen vermehrten Anstieg bedingen.

Diese beiden Fragestellungen waren vor allem deshalb so interessant, weil derzeit noch keine Studien hierzu existieren.

Die diagnostischen Laborparameter Serumkreatinin und INR werden, wie bereits im Methodenteil beschrieben, hierzu verwendet.

Serumkreatinin ist der im klinischen Alltag gängige Marker zur Erfassung der Nierenfunktion und stellt ebenso die Grundlage der aktuellen diagnostischen Kriterien des AKI (AKIN-Kriterien) dar (Vanmassenhove et al. 2013).

Die INR wird zur Überwachung und Einstellung der Therapie mit VKA verwendet. Der hierfür früher ebenfalls verwendete Quick Wert ist wegen unterschiedlicher Reagenzien und dadurch fehlender Standardisierung nicht mehr gebräuchlich (Dugina 2004; Opartkiattikul 1999).

### 5.1 Patientenpopulation

Die Patienten für diese Studie wurden über die Diagnose des AKI selektiert. Aus dieser Stichprobe wurden diejenigen ausgewählt, bei denen eine chronische Antikoagulationsbehandlung bestand. Diese beiden Kriterien konnten anhand der ICD-Codierung selektioniert werden. Aus der so entstandenen Patientengruppe wurden durch individuelle Krankenblattanalyse diejenigen gewählt, bei denen die diagnostischen Kriterien des AKI anhand der AKIN-Definition und die Einnahme von VKA bestätigt werden konnten. Es besteht somit eine hohe Sicherheit, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten exakt die Krankheitskonstellation aufweisen, die hier untersucht werden soll. Die Untersuchung wurde als retrospektive Studie über einen

vordefinierten Zeitraum durchgeführt. Nach Beachtung der in Kapitel 3.3 genannten Ausschlusskriterien verblieben 100 Patienten in der Studie. Dies ist eine ausreichend große Anzahl, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, für die Grundgesamtheit repräsentative Aussagen zu treffen und eine Diskussion zu ermöglichen.

Für diese Studie wurde keine formale Fallzahlschätzung durchgeführt, weil es uns um die Beschreibung eines Phänomens geht, das bisher in der Literatur unzureichend dokumentiert ist und für das keine Annahmen hinsichtlich der Effektstärken existierten.

Die Population spiegelt eine im klinischen Alltag relevante Patientengruppe mit hohem Risiko für eine INR-Entgleisungen unter VKA wider und ist daher praktisch relevant.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

In den folgenden Abschnitten sollen die steigende INR während des AKI bei bestehender oraler Antikoagulation, die Risikomerkmale hierfür und die hohe Anzahl an INR-Werten außerhalb des therapeutischen Zielkorridors mit der aktuellen Studienlage verglichen und anschließend bewertet werden.

### **5.2.1 INR Anstieg während des AKI**

In dieser Arbeit konnte erstmalig durch systematische Analysen gezeigt werden, dass eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion bei mit VKA behandelten Patienten mit dem Risiko einer Überantikoagulation verbunden ist. Nämlich kam es bei 73% unserer Patienten zu einem Anstieg der INR während des AKI.

Nun soll in Analogie zu verschiedenen Studien diskutiert werden, welche Auswirkungen Nierenerkrankungen auf eine orale Antikoagulation haben und inwieweit es dabei zu einem Anstieg der INR kommt.

Eine Falldarstellung von Arnason und Mitarbeitern aus dem Jahr 2009 beschäftigt sich wie diese systematische Serie mit der Auswirkung des AKI auf eine vorbestehende orale Antikoagulation. Sie berichten über einen Patienten mit stabiler Warfarintherapie, der plötzlich eine stark erhöhte INR und ein AKI aufweist. Ihre Überlegung ist, dass die Ursachen ein Genotyp mit instabilem Warfarinmetabolismus und hemmende Metaboliten im urämischen Blut, welche den Leberstoffwechsel reduzieren, sind (Arnason et al. 2009).

Unsere Patienten erhielten ausschließlich Phenprocoumon. Bei diesem Medikament ist im Vergleich zu Warfarin und Acenocumarol neben der hepatischen Clearance eine geringe renale Ausscheidung bekannt. Bei der Dosierungsempfehlung werden allerdings nur Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung berücksichtigt. Wie

kann es aber zu einem INR-Anstieg kommen, wenn die renale Elimination nicht relevant ist?

Ähnlich wie Arnason vermuten wir, dass die urämischen Toxine an der Pathogenese beteiligt sind, denn diese interagieren mit den gleichen Leberenzymen wie VKA.

Genauer gesagt geht es um die von urämischen Toxinen verursachten Hemmung der Cytochrom P450 Aktivität (Elston et al. 1993). So kann eine fortgeschrittene Nierenfunktionsstörung zu einer Aktivitätsminderung des CYP 2C9-Isoenzym führen (Dreisbach et al. 2003) und auch eine verminderte Aktivität des CYP 3A4-Isoenzym, welches am Metabolismus von Phenprocoumon hauptbeteiligt ist, wird durch Urämie ausgelöst (Dowling 2003).

Wahrscheinlich ist also, dass ein reduzierter Leberstoffwechsel der Vitamin-K-Antagonisten während einem AKI zu einer Überantikoagulation führt.

Hinzu kommt, dass VKA hoch eiweißgebunden sind und Urämie und Azidose die Eiweißbindung vermindern können. Dies resultiert in einer Erhöhung der freien (biologisch wirksamen) Fraktion der VKA (Dreisbach und Lertora 2008). Der Effekt konnte bei Tierversuchen mit Warfarin belegt werden (Bowmer und Lindup 1979; Belpaire et al. 1977; Bachmann et al. 1976) und ist auch bei anderen Medikamenten erforscht (Dreisbach und Lertora 2008).

Hepatische Vorerkrankungen haben sich bei unserer Studie zwar nicht als statistisch signifikanter Risikofaktor herausgestellt, sie sind für eine akute hepatische Stoffwechselstörung jedoch keine zwingende Voraussetzung und wurden meist nur anamnestisch, nicht laborchemisch oder bildgebend abgefragt.

In Anbetracht der in Kapitel 4 vorgestellten Ergebnisse sowie der Aussagen der aufgeführten Autoren, scheint es nun eine gerechtfertigte These zu sein, dass ein Zusammenhang zwischen AKI und INR Wert existiert.

Mehrere Autoren haben in der Vergangenheit aufgezeigt, dass eine übermäßige OAK-Gabe zeitgleich die INR erhöht und die Niere schädigt. Dieses Krankheitsbild wurde als warfarin related nephropathy, betitelt. Bei einer WRN tritt die Überantikoagulation als Hauptereignis zeitlich gefolgt von dem AKI auf (Brodsky et al. 2009; Brodsky et al. 2010; Brodsky et al. 2011; Brodsky 2014; Brodsky et al. 2018).

Bei unseren Patienten ist die Pathogenese des AKI nachvollziehbar und es gibt keinen Hinweis für ein durch VKA induziertes AKI. Hier wurde hingegen erstmals in einer systematischen Serie die umgekehrte Wirkung nachgewiesen, nämlich dass das AKI Einfluss auf den INR-Wert hat.

Der Beweis des von uns vermuteten pathophysiologischen Hintergrunds bleibt kommenden Studien vorbehalten.

### 5.2.2 Risikofaktoren für den INR-Anstieg

Es werden bei dieser Studie drei Risikomerkmale herausgearbeitet, bei denen es zu einem vermehrten INR-Anstieg kommt: Patienten mit Diabetes mellitus ( $p= 0,013$ ), weiblichen Geschlechts ( $p= 0,018$ ) oder niedrigem BMI ( $p= 0,049$ ).

Von den 100 Studienteilnehmer sind 44 weiblichen und 56 männlichen Geschlechts. Dies entspricht einer Verteilung von 1:1,27 (W:M) und ähnelt der deutschlandweiten Geschlechterverteilung von 1,03: 1 (W:M) (Statista GmbH).

Der Median des BMI unserer Studie ist  $27,7 \text{ kg/m}^2$ , was leicht über dem deutschen Durchschnitt von  $25,7 \text{ kg/m}^2$  liegt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

57 der 100 Patienten sind an Diabetes mellitus erkrankt. Dieser Wert liegt wesentlich über dem der durchschnittlichen deutschen Bevölkerung mit 7% Erkrankten (Robert-Koch-Institut).

Laut verschiedener Autoren gibt es Risikofaktoren für eine wafarinbedingte Nephropathie, welche wiederum zu einer INR-Erhöhung führt. Zu den Faktoren zählen Alter, Bluthochdruck, niedriges Serumalbumin, hohe Serum-Aspartat-Transaminase, chronische Herzinsuffizienz und die mit unserer Studie übereinstimmende Erkrankung Diabetes mellitus (Rizk und Warnock 2011; An et al. 2013; Brodsky et al. 2011).

Eine erhöhte Empfindlichkeit für überschießende INR-Reaktionen lässt sich erklären bei Hypoalbuminämie und chronischer Herzinsuffizienz, welche eine Verdünnungshypoalbuminämie verursachen kann. Ein verminderter Albuminspiegel im Serum führt zu einem erhöhten freien (=wirksamen) Anteil von VKA, da diese im Normalfall zum Großteil an Albumin gebunden sind (Rawala et al. 2019).

Der Serumalbuminwert der Patienten dieser Studie lag zu circa einem Drittel (29%) im Normbereich, ein weiteres Drittel (37%) lag unterhalb davon und von 34% der Patienten existierte kein Wert. Dennoch findet sich in der aktuellen Studie kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Serumalbumin und dem Risiko einer überschießenden Gerinnung.

Für die restlichen Faktoren, über die die oben genannten Autoren berichten, gibt es derzeit noch keinen bekannten Wirkmechanismus.

Auch wurden in der Vergangenheit bis auf diese Arbeit bislang noch keine Risikofaktoren für die Auswirkung des AKI auf den INR-Anstieg erforscht.

Möglicherweise führt die zu erwartende niedrigere Muskelmasse bei Frauen und Menschen mit normal bis niedrigem BMI dazu, dass es zu einem geringeren Anstieg des Serumkreatinin kommt und das AKIN-Stadium dadurch unterschätzt wird. Diese Patientengruppen könnten in Wirklichkeit ein ausgeprägteres Nierenversagen haben als

die laborchemischen Parameter anzeigen. Dieser Effekt könnte weiterhin dafür sorgen, dass es bereits frühzeitig während des AKI zu einem INR-Anstieg kommt.

Eine von Froom und Mitarbeitern aufgezeigte positive Korrelation zwischen steigendem Alter und supratherapeutischen INR-Werten, konnte bei unserer Studie nicht nachgewiesen werden, obwohl zwei Drittel der Patienten mindestens 70 Jahre alt sind (Froom et al. 2003).

In vorherigen Studien konnte zudem eine Komedikation mit Antibiotika, insbesondere Cephalosporine, als Risikofaktor für eine Überantikoagulation bei Patienten mit VKA, identifiziert werden (Clark et al. 2014). Von unseren Patienten erhielten zum Zeitpunkt des AKI nur 5 eine antibiotische Therapie, sodass eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch diese Komedikation sehr unwahrscheinlich ist.

Und auch der Krankenhausaufenthalt selbst konnte auf Grundlage von veränderter Komedikation und Ernährung in Studien als Risikofaktor identifiziert werden (van Walraven und Forster 2007). Da unsere Patientin das AKI bereits bei der stationären Aufnahme vorweisen, ist dieser Faktor hier nicht von Bedeutung.

Zusammenfassend wird festgehalten, dass es Risikomerkmale gibt, die den INR-Wert während einer akuten Nierenschädigung beeinflussen. Während wir eine Hypothese für die Pathogenese der festgestellten INR-Erhöhung bei erniedrigtem BMI und bei Frauen haben, ist die Ursache bei Patienten mit Diabetes mellitus bislang unbekannt.

Unter Umständen spielt zusätzlich der Serumalbuminwert eine nicht unbedeutende Rolle. Dies lässt sich anhand der erhobenen Daten jedoch nicht verifizieren.

### **5.2.3 Einstellung des INR bei cumarinpflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz**

Die mit Abstand häufigste Indikation für VKA in dieser Studie ist Vorhofflimmern (n=82). Laut Literatur sind mehrere Zusammenhänge zwischen chronischer Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern bekannt:

- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere Dialysepatienten, entwickeln häufig ein Vorhofflimmern und haben damit ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle (Marinigh et al. 2011; Winkelmayr et al. 2011; Bhatia et al. 2018; Turakhia et al. 2018). Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht dialysepflichtig sind, liegt die Prävalenz von Vorhofflimmern bei bis zu 20%, bei Dialysepatienten sogar bei bis zu 40% (Soliman et al. 2010; Ananthapanyasut et al. 2010; Genovesi et al. 2005; Zimmerman et al. 2012).

- Das Risiko für Schlaganfälle ist bei Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlicher Niereneinschränkung höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Carrero et al. 2014).
- Vorhofflimmern kann das Fortschreiten der Niereninsuffizienz beschleunigen und es ist bewiesen, dass Patienten mit Vorhofflimmern dadurch durchschnittlich eine höhergradige Niereninsuffizienz aufweisen (Hawkins et al. 2016; Eisen et al. 2017; Tapoi et al. 2019).
- Beide Erkrankungen teilen sich viele Risikofaktoren (Liao et al. 2015).
- Nach anerkannten Blutungsrisikobewertungssystemen wie HASBLED, HEMOR2RHAGES, ORBIT und ATRIA zählt eine eingeschränkte Nierenfunktion isoliert bereits als Prädiktor für eine Blutung (Salim et al. 2013; Zhang et al. 2019; Tapoi et al. 2019). Dieses Risiko beruht auf einem Defekt in der Blutplättchenfunktion und -aggregation sowie veränderten Wechselwirkungen zwischen den Blutplättchen und der Gefäßwand (Sohal et al. 2006; Benigni et al. 1993). Zusätzlich haben Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion unter OAK-Therapie im Vergleich zu Patienten unter OAK-Therapie aber ohne chronische Niereninsuffizienz ein erhöhtes Blutungsrisiko, was daran liegt, dass es bei ihnen eine große Herausforderung ist, den INR-Wert innerhalb des Zielkorridors zu halten (Yang et al. 2017; Hart et al. 2012; Szummer et al. 2017). Somit zählt sowohl die chronische Niereninsuffizienz als solche, als auch die Kombination mit einer OAK Therapie als Risikofaktor für eine Blutung.

Bei dieser Studie liegt bei 81 Patienten eine CKD vor und circa ein Viertel der Patienten (n = 24) erlitten während des stationären Aufenthaltes eine Blutung. Bei 9 davon musste ein oder mehrere EKs transfundiert werden. Unsere Patientengruppe weist die in der Literatur beschriebenen Komorbiditäten sowie ein Blutungsrisiko auf.

Da die Gerinnung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion häufig pathologisch ist, scheint es umso wichtiger die INR innerhalb des therapeutischen Fensters zu halten. In welchem Ausmaß dies erreicht wird, untersuchen Yang und Szummer mit ihren Studien (Yang et al. 2017; Szummer et al. 2017).

Bei der umfassenden retrospektiven Studie mit 123.188 Patienten zur INR-Kontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern und chronischer Niereninsuffizienz von Yang und Mitarbeitern wurden die Patienten nach dem Schweregrad ihrer Niereninsuffizienz eingeteilt und anschließend wurde erfasst, wie viel Prozent der INR-Werte innerhalb des anvisierten Therapiebereichs lagen.

Das international anerkannte Verfahren dahinter wurde von Rosendaal generiert, wird als time-in-therapeutic range, bezeichnet und versichert bei hohen Werten indirekt die



klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Warfarin. So ist eine TTR > 60% sowohl mit einer besseren Schlaganfallprävention als auch mit einer Minderung des Blutungsrisikos verbunden. Die TTR gibt jedoch keine Auskunft darüber, ob die INR-Werte, die außerhalb des Zielbereichs liegen, sub- oder suprathérapeutisch sind (Connolly et al. 2008; Rosendaal et al. 1993).

Die Intensität der Überwachung war in allen Gruppen der Studie von Yang und Mitarbeiter vergleichbar und es zeigte sich, dass eine positive Korrelation zwischen Schweregrad der Niereninsuffizienz und Anzahl der INR-Werte außerhalb des Zielbereichs bestand: Die TTR bei Patienten mit einer GFR > 120 ml/min lag mit 49,9% überraschend ähnlich hoch wie bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min (54,2%), sank aber bei Dialysepatienten auf 42,4% (Yang et al. 2017).

Szummer und Mitarbeiter, die im gleichen Jahr eine vergleichbare Studie mit 7738 Teilnehmern in Schweden durchführte, bestätigte dieses Ergebnis. Die TTR lag bei den Stockholmer Patienten mit einer GFR < 30 ml/min zwar bei 70%, aber dennoch 10% unter der TTR von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Und auch hier sank, wie in Abbildung 23 dargestellt, mit steigender Nierenfunktionseinschränkung die TTR. Unerwünschte Ereignisse (intrakranielle Blutung, ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod) traten bei Patienten mit TTR < 75% vermehrt auf, korrelierten dabei jedoch nicht mit der Nierenfunktion.

Der Verlauf der TTR-Werte ist in Abbildung 23 dargestellt (Szummer et al. 2017).

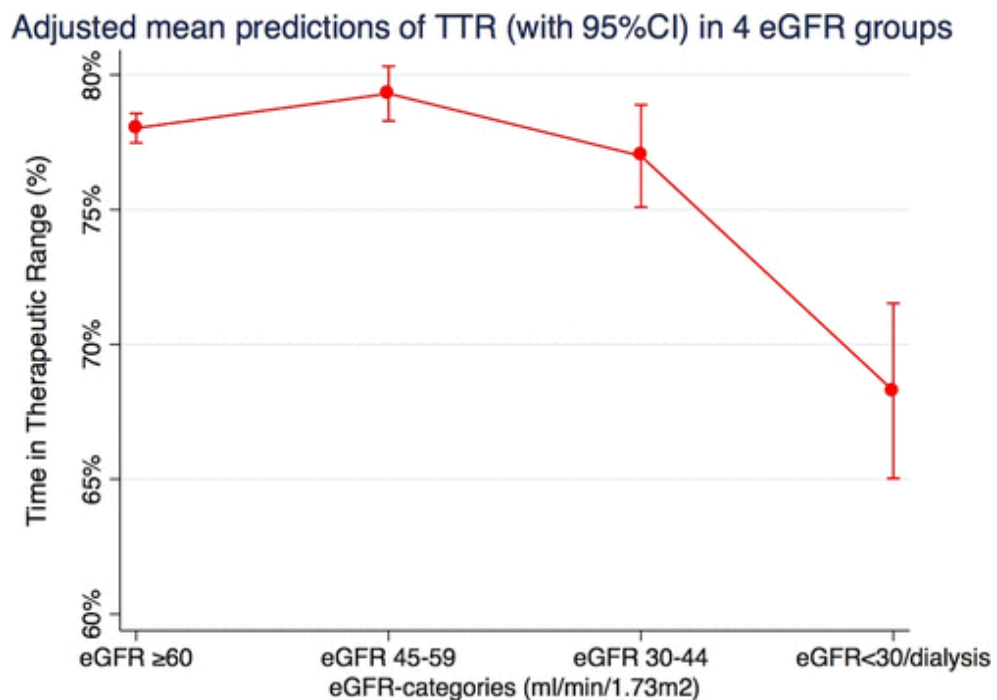


Abbildung 21: TTR in Abhängigkeit der GFR

(Szummer et al. 2017)

Die Endpunkte dieser beiden Autoren zeigen, dass die TTR bei Patienten mit CKD schlechter ist und ein erhöhtes Schlaganfall- und Blutungsrisiko vorliegt (Winkelmayer und Turakhia 2014).

Wir konnten mit unserer Studie erstmals nachweisen, dass es auch durch das Vorliegen eines AKI zu einer Verschlechterung der INR-Einstellung kam. Es lag zwar bereits bei über der Hälfte der Patienten (n = 53) zum Referenzzeitpunkt, also zeitlich unabhängig vom erlittenen AKI, ein INR-Wert vor, der sich außerhalb des persönlichen therapeutischen Zielbereichs befand. Allerdings war während des AKI eine noch größere Anzahl an INR-Werten (n = 74) außerhalb des gewünschten Bereichs.

Es kann die Aussage getroffen werden, dass sich bei unseren Patienten wie in etlichen anderen Studien die Einstellung der INR bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung als problematisch erwiesen hat.

Weitere Autoren haben ähnliche Werte veröffentlicht. Körtke und Mitarbeiter untersuchte in der ESCAT I Studie 1155 Patienten unabhängig deren Nierenfunktion und fand, dass von den Patienten, die sich ihre INR nicht selbst messen, nur 65% der Werte im Zielbereich lagen (Körtke et al. 2001).

Und auch in einer groß angelegten Meta-Analyse, die 67 Studien umfasst, wurden die INR-Werte von 50.298 Patienten untersucht und es zeigte sich, dass sich auch hier nur 57% der Werte, der nicht selbst messenden Patienten, im Therapiekorridor befanden. Vergleichsweise sind bei Patienten, die ihre INR eigenhändig messen, 64% der Werte im Zielbereich (van Walraven et al. 2006).

Es lässt sich resümieren, dass die hohe Anzahl der Patienten, deren INR-Wert sich zum Referenzzeitpunkt dieser Studie außerhalb des therapeutischen Zielbereichs befindet, im Vergleich zu zahlreichen Untersuchungen der Vergangenheit bei Patienten sehr ähnelt und keinen Ausreißer darstellt.

Es wurde in der Vergangenheit bereits von mehreren Autoren gezeigt, dass die INR-Einstellung bei CKD schwierig ist. Yang und Mitarbeiter bewiesen, dass diese Patienten signifikant niedrigere Warfarindosen benötigen, um eine therapeutische Antikoagulation zu erreichen, dadurch häufiger überantikoaguliert sind und die INR bei ihnen schwerer einzustellen ist (Yang et al. 2017). Im Detail wies eine retrospektive Kohortenstudie nach, dass bei Patienten mit Nierenerkrankung eine 24% niedrigere Warfarindosis, 10% mehr Anpassungen der Warfarindosis und signifikant kürzere Intervalle zwischen den INR-Kontrollen notwendig sind (Kleinow et al. 2011). Dieser Trend wurde von einer weiteren Studie bestätigt, die besagt, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne Niereneinschränkung 20% niedrigere Warfarindosen

benötigen und sie den therapeutischen Zielbereich vermutlich schneller erreichen (Sakaan et al. 2014). In der Studie von Limdi und Mitarbeitern hatten dementsprechend 24,2% der Patienten mit einer GFR unter 30 ml/min eine INR über 3, bei den Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 60 ml/min waren es 20,6% und bei Patienten mit einer GFR über 60ml/min waren es nur 18% (Limdi et al. 2009).

Bei unserer Studie wurde ebenfalls eine insgesamt schlechte Einstellung der INR gezeigt, jedoch hat gegensätzlich zu Limdi und Mitarbeitern der größere Anteil der Patienten (39%) einen zu niedrigen INR-Wert und nur 14% waren überantikoaguliert. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass aufgrund der bekannten Blutungsrisiken bei Patienten mit CKD eine zurückhaltende INR-Einstellung durch die betreuenden Ärzte erfolgt ist. Weiter können durch eine übermäßige Korrektur einer anfänglichen Überantikoagulation subtherapeutische Werte resultieren.

Und auch bei der schwedischen Studie von Szummer und Mitarbeitern gab es mehr sub- als supratherapeutische INR-Messungen (Szummer et al. 2017).

Der zugrundeliegende Mechanismus der Beeinflussung des INR-Spiegels durch eine chronische Niereninsuffizienz ist nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch zwei bekannte Tatsachen, die dies zumindest ansatzweise erklären können: Die nicht-renale Clearance von Warfarin bei nierenkranken Patienten ist signifikant verringert und des Weiteren kommt es bei dialysepflichtigen Patienten zu einer Verschiebung, genauer gesagt zu einem Anstieg, des Plasma-Warfarin-S-Enantiomer / R-Enantiomer-Verhältnisses. Da das S-Enantiomer fünffach so stark wie das R-Enantiomer ist, würde dies den niedrigeren Warfarinbedarf bei Dialysepatienten erklären (Dreisbach et al. 2003; Rose et al. 2013; Holden und Clase 2009).

Darüber hinaus gibt es Medikamente, die mit OAK interagieren und dadurch die notwendige Dosis beeinflussen. Hierzu zählen unter anderem Statine, NSAR, PPI und Amiodaron. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung mit Cumarinen bestenfalls zu vermeiden oder engmaschig zu überwachen (Holbrook et al. 2005; Kleinow et al. 2011).

Von den insgesamt 100 Patienten dieser Studie nehmen 45 Statine und 69 PPI ein. Es ist denkbar, dass diese zwei Wirkstoffgruppen Auswirkung auf die INR haben. Die Medikamente wurden von den Patienten jedoch bereits über längere Zeit eingenommen und haben somit keinen relevanten Einfluss auf den akuten INR-Anstieg während des AKI.

Bei dem schwedischen Programm „Auricula“ werden antikoagulierte Patienten mit INR-Werten außerhalb des Zielbereichs systematisch enger überwacht. Und auch in Kanada gab es einen erfolgreichen Versuch mit einem Programm, das auf einem Feedback-

Bericht basiert, zur Qualitätsverbesserung der Warfarintherapie. Der TTR-Basismittelwert  $\pm$  SD bei Dialysepatienten verbesserte sich innerhalb eines Jahres signifikant von 40%  $\pm$  5% auf 61%  $\pm$  8% (Blum et al. 2020; Carrero et al. 2014).

Ein vergleichbares Programm, das insbesondere auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zugeschnitten ist, wäre auch in Deutschland wünschenswert.

In einer amerikanischen Studie wurden darüber hinaus Patientenmerkmale herausgearbeitet, die dazu beitrugen, dass Patienten die empfohlene monatliche Kontrolle der INR nicht einhielten. Dies waren psychische Erkrankungen, Armut, lange Fahrstrecken und nicht weiße Hautfarbe (Rose et al. 2013). Auch diese Patientengruppen sollten zusätzlich in einem Monitoring-Programm berücksichtigt werden.

Als mögliches weiteres Werkzeug könnte man den SAME-TT2R2-Score nutzen, um gefährdete Patienten bereits im Voraus zu erkennen. Esteve-Pastor und Mitarbeiter kreierten in jüngster Vergangenheit diesen klinischen Score, um die Qualität der Antikoagulation bei Patienten mit VKA vorherzusagen. Er beinhaltet das weibliche Geschlecht, Alter  $<$ 60 Jahre, mehr als zwei Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, pAVK, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankung), interagierende Medikamente, Tabakkonsum und nicht kaukasische Ethnizität. Ein erhöhter SAME-TT2R2-Wert  $\geq 2$  konnte in der prospektiven Registerstudie mit einer hohen Spezifität eine mangelhafte TTR vorhersagen und gibt die Empfehlung, die Therapie mit OAK zu optimieren oder auf ein DOAK umzustellen (Esteve-Pastor et al. 2018).

Da wir zeigen konnten, dass AKI zu einer INR-Erhöhung führt, sollte dies als weiteres Merkmal in einen Score zur Risikoabschätzung einfließen.

Ein weiteres Ergebnis einer spanischen Studie war, dass Patienten mit einem TTR  $<$  70% signifikant häufiger Diabetes mellitus, CDK, pAVK und ein niedrigeres Bildungsniveau vorwiesen (Esteve-Pastor et al. 2018).

Diabetes mellitus ist also, trotz nicht vergleichbarem Studiendesign, analog zu unserer Beobachtung eine Ursache für eine Verschiebung des INR-Werts.

Die INVOR-Studie (Study of Incident Dialysis Patients in Vorarlberg) untersuchte den Einfluss der OAK-Therapie auf das Überleben bei Dialysepatienten mithilfe einer Fall-Kontroll-Studie in Österreich, wobei insgesamt 235 Patienten eingeschlossen waren. Es wurden insgesamt vier Gruppen gebildet: 1. eine Referenzgruppe ohne Cumarine und ohne Vorhofflimmern, 2. eine Gruppe mit Cumarinen und mit Vorhofflimmern, 3. eine Gruppe ohne Vorhofflimmern, aber mit einer alternativen Indikation für Cumarine und 4. eine Gruppe mit Vorhofflimmern, aber einer Kontraindikation für Cumarine.

Das signifikant höchste Mortalitätsrisiko zeigte sich in Gruppe 4. Das Überleben der Gruppe 2 und 3 war geringfügig besser als bei Gruppe 1, jedoch nicht statistisch signifikant. Die TTR (INR 1,8 - 3,5) der Patienten in Gruppe 2 und 3 betrug durchschnittlich 61%. Es wird vermutet, dass Cumarine bei Dialysepatienten unabhängig von der Indikation weniger schädlich sind als gedacht, solange die Therapie gut kontrolliert wird (Knoll et al. 2012).

Von den Patienten dieser Arbeit starben während des Krankenhausaufenthaltes 6 Patienten, was prozentual gesehen weniger als bei der Gruppe 2 und 3 von Knoll und Mitarbeitern ist. Man muss jedoch beachten, dass alle Patienten der INVOR-Studie im Gegensatz zu unserer Studie dialysepflichtig waren.

Die Bedeutung des Zusammenhangs von CKD und Vorhofflimmern und die derzeit bestehenden offenen Fragen zeigen sich in der Tatsache, dass die KDIGO 2018 eine Konferenz hierzu initiierte. Da es Hinweise gibt, dass DOAKs ein günstigeres Sicherheitsprofil bezüglich Blutungen haben, sind Studien geplant, VKA mit DOAKs bei eingeschränkter Nierenfunktion zu vergleichen und Therapieempfehlungen abzuleiten (Turakhia et al. 2018).

Eine junge Arbeit vergleicht bereits etliche bestehende Studien und differenziert dabei zwischen Warfarin bei moderater CKD und bei end-stage renal disease. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass bei der zuerst genannten Gruppe Warfarin vom Aspekt des Nutzens und Risikos vorteilhaft ist, während es bei ERDS gegenteilige Meinungen und mangelhafte Daten gibt und es damit weiter unklar bleibt (Zhang et al. 2019).

Es lässt sich resümieren, dass die INR-Einstellung bei CKD kompliziert ist. Programme, die die Überwachung sowohl von dieser Patientengruppe als auch anderer Gruppen verbessern, sollten im klinischen Alltag vermehrt angewendet werden. Welche Merkmale hierbei berücksichtigt werden sollen, muss noch weiter erforscht werden.

### **5.3 Stärken der Studie**

Diese Arbeit beschreibt erstmals systematisch an einer größeren Patientenserie, dass das AKI mit einer Entgleisung der INR bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten assoziiert ist.

Als Stärken lassen sich die hohe Effektstärke ( $r = 0,584$ ) der INR-Veränderung (Kapitel 4.2), die für eine praktische Relevanz spricht, sowie die dazugehörige statistische Signifikanz ( $p = 0,000$ ) hervorheben.

Dies leitet zur Hauptstärke dieser Auswertung, nämlich dass es sich um ein relevantes, aber bislang kaum erforschtes Gebiet handelt. Bisher fanden sich in der Literatur

lediglich Fallbeschreibungen, die als Hinweis auf dieses Phänomen gedeutet werden konnten.

Die Population der Studie spiegelt eine im klinischen Alltag relevante Patientengruppe, mit hohem Risiko für eine INR-Entgleisungen unter VKA, wider und ist somit relevant. Weiterhin ist erwähnenswert, dass die Blutproben in einem engen zeitlichen Abstand entnommen wurden. Bei vielen Studien liegt zwischen den beiden Entnahmen ein längerer Zeitraum und somit mehr Möglichkeiten potenzieller Beeinflussung.

#### **5.4 Begrenzungen der Studie und methodische Einschränkungen**

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Arbeit handelt, können Daten bekannterweise unvollständig sein. Dies war neben der pausierten antikoagulativen Therapie ein Hauptgrund für das Ausscheiden einiger Patienten. Bei wenigen eingeschlossenen Patienten fehlten Merkmale wie beispielsweise bei 7 Patienten der BMI.

Eine potenzielle Quelle für Verzerrung stellt die Tatsache dar, dass nicht alle zusammengehörigen INR- und Kreatininwerte aus der gleichen Blutprobe stammen, sondern in seltenen Fällen bis zu maximal 24h zeitliche Differenz besteht. Ein Über- sowie Unterschätzen der Ergebnisse ist dadurch möglich.

Die allgemeine Dosisanforderung zur INR-Einstellung unterscheidet sich bei verschiedenen Ethnizitäten aufgrund von Genetik, Ernährung und Umweltfaktoren.

Bei der dieser Arbeit zugrunde liegende Studie werden, trotz nicht vorhandener Ausschlusskriterien die Ethnizität betreffend, nur kaukasische Patienten eingeschlossen, sodass einerseits diesbezüglich keine Verzerrungen zu erwarten sind, andererseits die Aussagekraft auf diese Patienten beschränkt bleibt.

Bei den Studienteilnehmern handelt sich um Patienten einer nephrologischen Station, was nach sich zieht, dass der Großteil von ihnen bereits nephrologische Vorerkrankungen, vor allem chronische Niereninsuffizienz, aufweist. Auch wenn die Erkrankung Niereninsuffizienz bei der Regression nicht statistisch signifikant als Prädiktor hervorging, stellt sie trotzdem einen potenziellen Confounder dar.

Weiterhin kann es durch fehlerhafte ICD-Codierung bezüglich der Antikoagulation dazu gekommen sein, dass Patienten nicht eingeschlossen wurden. Dies wird vor allem Patienten mit komplikationsloser OAK betreffen, wodurch eine Überbewertung der Komplikationen möglich ist.

## **5.5 Ausblick**

Die Risiken einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind nun besser beschrieben worden, sodass in Zukunft bei den betreffenden Patienten eine optimalere Einstellung des INR-Werts erfolgen kann.

Bei Risikopatienten sollte künftig mehr Vorsicht herrschen und eventuell eine Therapie mit DOAKs in Erwägung gezogen werden.

Weiterhin könnten die vielversprechenden Ergebnisse dazu führen, dass Studien zu diesem Themengebiet folgen werden. Wünschenswert wären prospektive Untersuchungen mit hoher Fallzahl unter anderem zur Fragestellung der Häufigkeit des Einflusses des AKI auf die INR und ergänzend hierzu Ursachenforschung auf biochemischer Ebene.

Falls es zu einer Bestätigung dieser Ergebnisse kommt, wäre es sinnvoll, einen Risikoscore bezüglich des INR-Anstiegs bei AKI zu entwickeln, um Verschiebungen möglichst früh zu erfassen und Entgleisungen zu vermeiden.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

In Zeiten einer alternden Gesellschaft steigt die Anzahl an Patienten mit AKI und trotz zunehmender Verbreitung der DOAKs ist eine große Anzahl von Menschen mit Vitamin-K-Antagonisten therapiert.

Die vorliegende retrospektive Analyse setzt sich mit dem Einfluss des AKI auf den INR-Wert bei 100 stationär aufgenommenen Patienten mit einer bereits vorbestehenden Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten auseinander.

Der im Fallbericht von Arnason und Mitarbeitern bereits beobachtete Anstieg des INR-Werts während des AKI konnte mit dieser Studie, der weltweit ersten größeren systemischen Serie zu diesem Thema, bestätigt werden (Arnason et al. 2009). Im Detail kam es bei unserer Studie zu einem Anstieg der INR von 42%.

Nach Nachweis dieses laborchemischen Anstiegs galt das besondere Interesse der Ausarbeitung von Risikogruppen, da hierzu bislang keine Daten existierten.

Mithilfe der logistischen Regression konnte bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein vermehrter Anstieg der INR nachgewiesen werden ( $p = 0,013$ ). Ein schwächerer, aber ebenfalls statistisch signifikanter Anstieg lag bei Frauen im Vergleich zu Männern ( $p = 0,018$ ) und bei Patienten mit BMI von  $25 \text{ kg/m}^2$  oder weniger im Vergleich zu adipösen Patienten ( $p = 0,049$ ) vor.

Die restlichen untersuchten Faktoren (vorbestehende Nieren- oder Herzinsuffizienz, Lebererkrankung und Alter) scheinen keine Rolle zu spielen.

Weiterhin zeigte sich, wie in der Literatur bei chronischer Niereninsuffizienz bereits intensiv beschrieben, dass viele INR-Werte selbst zum Referenzzeitpunkt außerhalb des therapeutischen Zielkorridors lagen. Das Ausmaß hiervon ähnelt demjenigen vergleichbarer Untersuchungen.

Ergebnisse dieser Studie, sowie in Zukunft durchgeführte prospektive Untersuchungen zur Fragestellung der optimalen Einstellung der antikoagulativen Therapie bei Patienten mit AKI, könnten zu einer Aktualisierung der Leitlinienempfehlung führen. Die Leitlinie könnten eine Hilfestellung bieten, indem sie beispielsweise neu ausgearbeitete Risikoscores für einen INR-Anstieg miteinbeziehen.

Weiterhin könnte auf molekularer Ebene nach den Pathomechanismen für den Anstieg des INR-Wertes geforscht werden, da diese nach wie vor ungeklärt sind.



## 7 LITERATURVERZEICHNIS

Agno, Walter; Gallus, Alexander S.; Wittkowsky, Ann; Crowther, Mark; Hylek, Elaine M.; Palareti, Gualtiero (2012): Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. In: *Chest* 141 (2 Suppl), e44S-e88S. DOI: 10.1378/chest.11-2292.

Aithal, Guruprasad P.; Day, Christopher P.; Kesteven, Patrick J. L.; Daly, Ann K. (1999): Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. In: *The Lancet* 353 (9154), S. 717–719. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04474-2.

An, Jung Nam; Ahn, Shin Young; Yoon, Chang-Hwan; Youn, Tae-Jin; Han, Moon-Ku; Kim, Sejoong et al. (2013): The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in korean patients. In: *PLoS one* 8 (4), e57661. DOI: 10.1371/journal.pone.0057661.

Ananthapanyasut, Wanwarat; Napan, Sirikarn; Rudolph, Earl H.; Harindhanavudhi, Tasma; Ayash, Husam; Guglielmi, Kelly E.; Lerma, Edgar V. (2010): Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (2), S. 173–181. DOI: 10.2215/CJN.03170509.

Andrew S. Levey, M. D.; Matthew T. James, M. D. (2017): acute kidney injury. In: *JAMA*.

Ansell, Jack; Hirsh, Jack; Hylek, Elaine; Jacobson, Alan; Crowther, Mark; Palareti, Gualtiero (2008): Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). In: *Chest* 133 (6 Suppl), 160S-198S. DOI: 10.1378/chest.08-0670.

Arnason, Bjarni; Matthisson, Jakob; Madsen, Hanne (2009): Kan akut nyreinsufficiens øge effekten af warfarin? In: *Ugeskrift for læger* 171 (12), S. 1012.

Bachmann, K.; Shapiro, R.; Mackiewicz, J. (1976): Influence of renal dysfunction on warfarin plasma protein binding. In: *Journal of clinical pharmacology* 16 (10 Pt 1), S. 468–472.

Baenkler, Hanns-Wolf; Goldschmidt, Hartmut; Hahn, Johannes-Martin (2015): Kurzlehrbuch Innere Medizin. 3. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-003-104354>.

Banfi, Giuseppe; Sloand, James; Shelly, Mark; Del Fabbro, Massimo; Barassi, Alessandra; Melzi d'Eril, Gian Vico (2012): Limitations of Cockcroft-Gault and MDRD formulas in estimating GFR among top-level rugby players. In: *Journal of nephrology* 25 (6), S. 1047–1053. DOI: 10.5301/jn.5000094.

Beinema, Maarten; Brouwers, Jacobus R. B. J.; Schalekamp, Tom; Wilffert, Bob (2008): Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. In: *Thrombosis and haemostasis* 100 (6), S. 1052–1057.

Bellomo, Rinaldo; Ronco, Claudio; Kellum, John A.; Mehta, Ravindra L.; Palevsky, Paul (2004): Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. In: *Critical care (London, England)* 8 (4), R204-12. DOI: 10.1186/cc2872.

Belpaire, F. M.; Bogaert, M. G.; Mussche, M. M. (1977): Influence of acute renal failure on the protein binding of drugs in animals and in man. In: *European journal of clinical pharmacology* 11 (1), S. 27–32. DOI: 10.1007/BF00561784.

Benigni, A.; Boccardo, P.; Galbusera, M.; Monteagudo, J.; Marco, L. de; Remuzzi, G.; Ruggeri, Z. M. (1993): Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 22 (5), S. 668–676. DOI: 10.1016/s0272-6386(12)80429-x.

Bhatia, Harpreet S.; Hsu, Jonathan C.; Kim, Robert J. (2018): Atrial fibrillation and chronic kidney disease: A review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboembolism risk. In: *Clinical cardiology* 41 (10), S. 1395–1402. DOI: 10.1002/clc.23085.

Bienholz, A.; Kribben, A. (2013): KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. In: *Nephrologe* 8 (3), S. 247–251. DOI: 10.1007/s11560-013-0752-1.

Bienholz, A.; Kribben, A. (2016): Akutes Nierenversagen : Ein klinisches Syndrom. In: *Der Internist* 57 (10), S. 983–993. DOI: 10.1007/s00108-016-0138-3.

Blum, Daniel; Beaubien-Souligny, William; Battistella, Marisa; Tseng, Eric; Harel, Ziv; Nijjar, Jaspreet et al. (2020): Quality Improvement Program Improves Time in Therapeutic Range for Hemodialysis Recipients Taking Warfarin. In: *Kidney international reports* 5 (2), S. 159–164. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.10.011.

Bodin, Laurent; Verstuyft, Céline; Tregouet, David-Alexandre; Robert, Annie; Dubert, Liliane; Funck-Brentano, Christian et al. (2005): Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. In: *Blood* 106 (1), S. 135–140. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0341.

Bowmer, C. J.; Lindup, W. E. (1979): Decreased binding of drugs and dyes to plasma proteins from rats with acute renal failure: effects of ureter ligation and intramuscular injection of glycerol. In: *British Journal of Pharmacology* 66 (2), S. 275–281. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1979.tb13676.x.

Bristol-Myers Squibb: Fachinfo Coumadin. Online verfügbar unter <https://fi.b-ms.de/Coumadin>, zuletzt geprüft am 25.11.2021.

Brodsky, Sergey; Eikelboom, John; Hebert, Lee A. (2018): Anticoagulant-Related Nephropathy. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 29 (12), S. 2787–2793. DOI: 10.1681/ASN.2018070741.

Brodsky, Sergey V. (2014): Anticoagulants and acute kidney injury: clinical and pathology considerations. In: *Kidney research and clinical practice* 33 (4), S. 174–180. DOI: 10.1016/j.krcp.2014.11.001.

Brodsky, Sergey V.; Collins, Michael; Park, Edward; Rovin, Brad H.; Satoskar, Anjali A.; Nadasdy, Gyongyi et al. (2010): Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. In: *Nephron. Clinical practice* 115 (2), c142-6. DOI: 10.1159/000312877.

Brodsky, Sergey V.; Nadasdy, Tibor; Rovin, Brad H.; Satoskar, Anjali A.; Nadasdy, Gyongyi M.; Wu, Haifeng M. et al. (2011): Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. In: *Kidney international* 80 (2), S. 181–189. DOI: 10.1038/ki.2011.44.

- Brodsky, Sergey V.; Satoskar, Anjali; Chen, Jun; Nadasdy, Gyongyi; Eagen, Jeremiah W.; Hamirani, Mirza et al. (2009): Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 54 (6), S. 1121–1126. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024.
- Bucaloiu, Ion D.; Kirchner, H. Lester; Norfolk, Evan R.; Hartle, James E.; Perkins, Robert M. (2012): Acute Kidney Injury | Annals of Internal Medicine | American College of Physicians. In: *Kidney international* 81 (5), S. 477–485. DOI: 10.1038/ki.2011.405.
- Camm, A. John; Lip, Gregory Y. H.; Caterina, Raffaele de; Savelieva, Irene; Atar, Dan; Hohnloser, Stefan H. et al. (2012): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. In: *European heart journal* 33 (21), S. 2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253.
- Carrero, Juan Jesús; Evans, Marie; Szummer, Karolina; Spaak, Jonas; Lindhagen, Lars; Edfors, Robert et al. (2014): Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. In: *JAMA* 311 (9), S. 919–928. DOI: 10.1001/jama.2014.1334.
- Chan, Kevin E.; Lazarus, J. Michael; Thadhani, Ravi; Hakim, Raymond M. (2009): Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 20 (10), S. 2223–2233. DOI: 10.1681/ASN.2009030319.
- Charytan, D.; Kuntz, R. E. (2006): The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. In: *Kidney international* 70 (11), S. 2021–2030. DOI: 10.1038/sj.ki.5001934.
- Chawla, Lakhmir S.; Eggers, Paul W.; Star, Robert A.; Kimmel, Paul L. (2014): Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. In: *The New England journal of medicine* 371 (1), S. 58–66. DOI: 10.1056/NEJMra1214243.
- Chawla, Lakhmir S.; Kimmel, Paul L. (2012): Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. In: *Kidney international* 82 (5), S. 516–524. DOI: 10.1038/ki.2012.208.
- Chertow, Glenn M.; Burdick, Elisabeth; Honour, Melissa; Bonventre, Joseph V.; Bates, David W. (2005): Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 16 (11), S. 3365–3370. DOI: 10.1681/ASN.2004090740.
- Clark, Nathan P.; Delate, Thomas; Riggs, Catherine S.; Witt, Daniel M.; Hylek, Elaine M.; Garcia, David A. et al. (2014): Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. In: *JAMA internal medicine* 174 (3), S. 409–416. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13957.
- Coca, Steven G. (2010): Acute kidney injury in elderly persons. In: *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 56 (1), S. 122–131. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.12.034.
- Coca, Steven G.; King, Joseph T.; Rosenthal, Ronnie A.; Perkal, Melissa F.; Parikh, Chirag R. (2010): The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. In: *Kidney international* 78 (9), S. 926–933. DOI: 10.1038/ki.2010.259.

- Cohen, A. T.; Hamilton, M.; Mitchell, S. A.; Phatak, H.; Liu, X.; Bird, A. et al. (2015): Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: *PloS one* 10 (12), e0144856. DOI: 10.1371/journal.pone.0144856.
- Connock, M.; Stevens, C.; Fry-Smith, A.; Jowett, S.; Fitzmaurice, D.; Moore, D.; Song, F. (2007): Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 11 (38), iii-iv, ix-66.
- Connolly, Stuart J.; Pogue, Janice; Eikelboom, John; Flaker, Gregory; Commerford, Patrick; Franzosi, Maria Grazia et al. (2008): Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. In: *Circulation* 118 (20), S. 2029–2037. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000.
- Demirkan, K.; Stephens, M. A.; Newman, K. P.; Self, T. H. (2000): Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states. In: *Southern medical journal* 93 (5), 448-54; quiz 455.
- Dentali, Francesco; Ageno, Walter (2004): Management of coumarin-associated coagulopathy in the non-bleeding patient: a systematic review. In: *Haematologica* 89 (7), S. 857–862.
- Dowling, T. (2003): Characterization of hepatic cytochrome P4503A activity in patients with end-stage renal disease. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 73 (5), S. 427–434. DOI: 10.1016/S0009-9236(03)00056-0.
- Dreisbach, Albert W.; Japa, Shanker; Gebrekal, Aster B.; Mowry, Sarah E.; Lertora, Juan J. L.; Kamath, Burde L.; Rettie, Allan E. (2003): Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 73 (5), S. 475–477. DOI: 10.1016/s0009-9236(03)00015-8.
- Dreisbach, Albert W.; Lertora, Juan J. L. (2008): The Effect of Chronic Renal Failure on Drug Metabolism and Transport. In: *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 4 (8), S. 1065–1074. DOI: 10.1517/17425255.4.8.1065.
- Dugina, T. N. (2004): Mezhdunarodnoe normalizovannoe otnoshenie protrombinovogo testa: klinicheskoe znachenie i primenenie. In: *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika* (2), S. 42–45.
- Eisen, Alon; Haim, Moti; Hoshen, Moshe; Balicer, Ran D.; Reges, Orna; Leibowitz, Morton et al. (2017): Estimated glomerular filtration rate within the normal or mildly impaired range and incident non-valvular atrial fibrillation: Results from a population-based cohort study. In: *European journal of preventive cardiology* 24 (2), S. 213–222. DOI: 10.1177/2047487316676132.
- Eknoyan, Garabed (2002): Emergence of the concept of acute renal failure. In: *American journal of nephrology* 22 (2-3), S. 225–230. DOI: 10.1159/000063766.
- Elston, A. C.; Bayliss, M. K.; Park, G. R. (1993): Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. In: *British journal of anaesthesia* 71 (2), S. 282–290. DOI: 10.1093/bja/71.2.282.
- Esteve-Pastor, María Asunción; Rivera-Caravaca, José Miguel; Roldán-Rabadán, Inmaculada; Roldán, Vanessa; Muñiz, Javier; Raña-Míguez, Paula et al. (2018):

Relation of Renal Dysfunction to Quality of Anticoagulation Control in Patients with Atrial Fibrillation: The FANTASIA Registry. In: *Thrombosis and haemostasis* 118 (2), S. 279–287. DOI: 10.1160/TH17-06-0416.

European Society of Cardiology: Leitlinie DGK. Online verfügbar unter [https://leitlinien.dgk.org/files/2014\\_PLL\\_Herzklappenerkrankungen\\_Internet.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2014_PLL_Herzklappenerkrankungen_Internet.pdf), zuletzt geprüft am 25.11.2020.

Fachinformation Coumadin (2020). Online verfügbar unter <https://fi.b-ms.de/Coumadin>, zuletzt aktualisiert am 25.11.2020.

Fachinformation Marcumar (2020). Unter Mitarbeit von MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/pdf/003056>, zuletzt aktualisiert am 25.11.2020.

Froom, Paul; Miron, Ehud; Barak, Mira (2003): Oral anticoagulants in the elderly. In: *British journal of haematology* 120 (3), S. 526–528. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04110.x.

Fuhrman, Dana Y.; Kane-Gill, Sandra; Goldstein, Stuart L.; Priyanka, Priyanka; Kellum, John A. (2018): Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16-25 years of age treated in an adult intensive care unit. In: *Annals of intensive care* 8 (1), S. 26. DOI: 10.1186/s13613-018-0373-y.

Genovesi, Simonetta; Pogliani, Daniela; Faini, Andrea; Valsecchi, Maria G.; Riva, Alessandra; Stefani, Francesca et al. (2005): Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. In: *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 46 (5), S. 897–902. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.07.044.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Body-Mass-Index. Online verfügbar unter [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=58149932&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=434&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=58149932&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=434&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=), zuletzt geprüft am 19.02.2021.

Graf, Lukas; Korte, Wolfgang (2015): Direkte orale Antikoagulantien und Medikamenteninteraktionen. In: *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique* 72 (2), S. 99–104. DOI: 10.1024/0040-5930/a000650.

Hallbach, Jürgen (2011): Klinische Chemie und Hämatologie. Biomedizinische Analytik für MTLA und Studium. 3. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Online verfügbar unter [http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok\\_id/503457](http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/503457).

Hanif, Muhammad O.; Ramphul, Kamleshun (2018): StatPearls. Renal Tubular Necrosis, Acute. Treasure Island (FL).

Hart, Robert G.; Eikelboom, John W.; Ingram, Alistair J.; Herzog, Charles A. (2012): Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. In: *Nature reviews. Nephrology* 8 (10), S. 569–578. DOI: 10.1038/nrneph.2012.160.

Harter, Katherine; Levine, Michael; Henderson, Sean O. (2015): Anticoagulation drug therapy: a review. In: *The western journal of emergency medicine* 16 (1), S. 11–17. DOI: 10.5811/westjem.2014.12.22933.

Hawkins, Nathaniel M.; Jhund, Pardeep S.; Pozzi, Andrea; O'Meara, Eileen; Solomon, Scott D.; Granger, Christopher B. et al. (2016): Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. In: *European journal of heart failure* 18 (9), S. 1162–1171. DOI: 10.1002/ejhf.614.

- Heine, Gunnar H.; Brandenburg, Vincent; Schirmer, Stephan H. (2018): Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. In: *Deutsches Arzteblatt international* 115 (17), S. 287–294. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0287.
- Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung (2014). In: Thomas Herdegen (Hg.): *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Herdegen, Thomas (Hg.) (2014): *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hirsh, J.; Dalen, J.; Anderson, D. R.; Poller, L.; Bussey, H.; Ansell, J.; Deykin, D. (2001): Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. In: *Chest* 119 (1 Suppl), 8S-21S.
- Holbrook, Anne M.; Pereira, Jennifer A.; Labiris, Renee; McDonald, Heather; Douketis, James D.; Crowther, Mark; Wells, Philip S. (2005): Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. In: *Archives of internal medicine* 165 (10), S. 1095–1106. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1095.
- Holden, Rachel M.; Clase, Catherine M. (2009): Use of warfarin in people with low glomerular filtration rate or on dialysis. In: *Seminars in dialysis* 22 (5), S. 503–511. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2009.00632.x.
- Hsu, C. Y.; Ordoñez, J. D.; Chertow, G. M.; Fan, D.; McCulloch, C. E.; Go, A. S. (2008): The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. In: *Kidney international* 74 (1), S. 101–107. DOI: 10.1038/ki.2008.107.
- Ignjatovic, Vera (2013): Prothrombin time/international normalized ratio. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 992, S. 121–129. DOI: 10.1007/978-1-62703-339-8\_9.
- James, A. H.; Britt, R. P.; Raskino, C. L.; Thompson, S. G. (1992): Factors affecting the maintenance dose of warfarin. In: *Journal of Clinical Pathology* 45 (8), S. 704–706. DOI: 10.1136/jcp.45.8.704.
- Jegatheswaran, Januvi; Hundemer, Gregory L.; Massicotte-Azarniouch, David; Sood, Manish M. (2019): Anticoagulation in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease: Walking the Fine Line Between Benefit and Harm. In: *The Canadian journal of cardiology* 35 (9), S. 1241–1255. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.07.001.
- Kaminsky, L. S.; Zhang, Z. Y. (1997): Human P450 metabolism of warfarin. In: *Pharmacology & therapeutics* 73 (1), S. 67–74.
- Kashani, Kianoush; Cheungpasitporn, Wisit; Ronco, Claudio (2017): Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 55 (8), S. 1074–1089. DOI: 10.1515/cclm-2016-0973.
- KDIGO:  
[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf).
- Keller, Christine; Geberth, Steffen (2007): *Praxis der Nephrologie (German Edition)*. Dordrecht: Springer. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=417808>.
- Kellum, John A. (2015): Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future. In: *Critical care clinics* 31 (4), S. 621–632. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.06.001.
- Ketteler, Markus (2015): Orale Antikoagulation bei Niereninsuffizienz – Aktuelle Datenlage zu einem wesentlichen Entscheidungsdilemma. In: *Klinikerarzt* 44 (S 01), S. 40–44. DOI: 10.1055/s-0035-1550625.

- Keyes, Robert; Bagshaw, Sean M. (2008): Early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients. In: *Expert review of molecular diagnostics* 8 (4), S. 455–464. DOI: 10.1586/14737159.8.4.455.
- Kher, Kanwal; Mistry, Kirtida (2014): Assessment of Glomerular and Tubular Function. In: *CPR* 10 (2), S. 142–150. DOI: 10.2174/157339631002140513102352.
- Kim, Kyeong Seok; Yang, Hun Yong; Song, Hosup; Kang, Ye Rim; Kwon, JiHoon; An, JiHye et al. (2017): Identification of a sensitive urinary biomarker, selenium-binding protein 1, for early detection of acute kidney injury. In: *Journal of toxicology and environmental health. Part A* 80 (9), S. 453–464. DOI: 10.1080/15287394.2017.1299655.
- Kleinow, Megan E.; Garwood, Candice L.; Clemente, Jennifer L.; Whittaker, Peter (2011): Effect of chronic kidney disease on warfarin management in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. In: *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 17 (7), S. 523–530. DOI: 10.18553/jmcp.2011.17.7.523.
- Knoll, Florian; Sturm, Gisela; Lamina, Claudia; Zitt, Emanuel; Lins, Friederike; Freistätter, Otto et al. (2012): Coumarins and survival in incident dialysis patients. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (1), S. 332–337. DOI: 10.1093/ndt/gfr341.
- Körtke, H.; Minami, K.; Breyman, T.; Seifert, D.; Baraktaris, A.; Wagner, O. et al. (2001): INR-Selbstmanagement nach mechanischem Herzklappenersatz: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial). In: *Zeitschrift für Kardiologie* 90 (Suppl 6), S. 118–124. DOI: 10.1007/s003920170019.
- L Brooke, M. de; Cuthbert, R. J.; Harrison, G.; Gordon, C.; Taggart, M. A. (2013): Persistence of brodifacoum in cockroach and woodlice: implications for secondary poisoning during rodent eradications. In: *Ecotoxicology and environmental safety* 97, S. 183–188. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2013.08.007.
- Lafrance, Jean-Philippe; Miller, Donald R. (2010): Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 21 (2), S. 345–352. DOI: 10.1681/ASN.2009060636.
- Levey, Andrew S.; James, Matthew T. (2017): Acute Kidney Injury. In: *Annals of internal medicine* 167 (9), ITC66-ITC80. DOI: 10.7326/AITC201711070.
- Liaño, Fernando; Pascual, Julio; Group, The Madrid Acute Renal Failure Study (1996): Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. In: *Kidney international* 50 (3), S. 811–818. DOI: 10.1038/ki.1996.380.
- Liao, Jo-Nan; Chao, Tze-Fan; Liu, Chia-Jen; Wang, Kang-Ling; Chen, Su-Jung; Lin, Yenn-Jiang et al. (2015): Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. In: *Kidney international* 87 (6), S. 1209–1215. DOI: 10.1038/ki.2014.393.
- Liebau, Max C.; Habbig, Sandra; Weber, Lutz T. (2019): Nephrologie. In: Cihan Papan und Lutz T. Weber (Hg.): *Repetitorium Kinder- und Jugendmedizin*, Bd. 140. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 405–436.
- Limdi, Nita A.; Beasley, T. Mark; Baird, Melissa F.; Goldstein, Joyce A.; McGwin, Gerald; Arnett, Donna K. et al. (2009): Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 20 (4), S. 912–921. DOI: 10.1681/ASN.2008070802.

- LINK, K. P. (1959): The discovery of dicumarol and its sequels. In: *Circulation* 19 (1), S. 97–107.
- Little, S. H.; Massel, D. R. (2003): Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD003464. DOI: 10.1002/14651858.CD003464.
- Lo, Lowell J.; Go, Alan S.; Chertow, Glenn M.; McCulloch, Charles E.; Fan, Dongjie; Ordoñez, Juan D.; Hsu, Chi-yuan (2009): Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. In: *Kidney international* 76 (8), S. 893–899. DOI: 10.1038/ki.2009.289.
- Lund, Kirstin; Gaffney, Dairena; Spooner, Richard; Etherington, Anne Marie; Tansey, Patrick; Tait, Robert Campbell (2012): Polymorphisms in VKORC1 have more impact than CYP2C9 polymorphisms on early warfarin International Normalized Ratio control and bleeding rates. In: *British journal of haematology* 158 (2), S. 256–261. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09150.x.
- Macedo, Etienne; Malhotra, Rakesh; Claire-Del Granado, Rolando; Fedullo, Peter; Mehta, Ravindra L. (2011): Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26 (2), S. 509–515. DOI: 10.1093/ndt/gfq332.
- MacLeod, Alison (2009): NCEPOD report on acute kidney injury—must do better. In: *The Lancet* 374 (9699), S. 1405–1406. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61843-2.
- Mac-Way, Fabrice; Poulin, Aurélie; Utescu, Mihai Silviu; Serres, Sacha A. de; Marquis, Karine; Douville, Pierre et al. (2014): The impact of warfarin on the rate of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a longitudinal study. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 29 (11), S. 2113–2120. DOI: 10.1093/ndt/gfu224.
- Makris, Konstantinos; Spanou, Loukia (2016): Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. In: *The Clinical biochemist. Reviews* 37 (2), S. 85–98.
- Manolopoulos, Vangelis G.; Ragia, Georgia; Tavridou, Anna (2010): Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants. In: *Pharmacogenomics* 11 (4), S. 493–496. DOI: 10.2217/pgs.10.31.
- Marinigh, Ricarda; Lane, Deirdre A.; Lip, Gregory Y. H. (2011): Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (12), S. 1339–1348. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.013.
- Marlar, Richard A.; Gausman, Jana N. (2011): Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare. In: *American journal of hematology* 86 (5), S. 418–421. DOI: 10.1002/ajh.21992.
- MEDA Pharma GmbH & Co. KG: Fachinfo Marcumar. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/pdf/003056>, zuletzt geprüft am 25.11.2020.
- Mehta, Ravindra L.; Kellum, John A.; Shah, Sudhir V.; Molitoris, Bruce A.; Ronco, Claudio; Warnock, David G.; Levin, Adeera (2007): Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. In: *Critical care (London, England)* 11 (2), R31. DOI: 10.1186/cc5713.



Mok, C. K.; Boey, J.; Wang, R.; Chan, T. K.; Cheung, K. L.; Lee, P. K. et al. (1985): Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. In: *Circulation* 72 (5), S. 1059–1063.

Montes, Ramón; Nantes, Oscar; Alonso, Alvaro; Zozaya, José M.; Hermida, José (2008): The influence of polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 on major gastrointestinal bleeding risk in anticoagulated patients. In: *British journal of haematology* 143 (5), S. 727–733. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07414.x.

Mosterd, J. J.; Thijssen, H. H. (1991): The long-term effects of the rodenticide, brodifacoum, on blood coagulation and vitamin K metabolism in rats. In: *British Journal of Pharmacology* 104 (2), S. 531–535.

National Center for Biotechnology Information, 4-Hydroxycoumarin: 4-Hydroxycoumarin. Hg. v. National Center for Biotechnology Information. Online verfügbar unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Hydroxycoumarin>, zuletzt geprüft am 19.02.2021.

National Center for Biotechnology Information, Phenprocoumon: Phenprocoumon. Unter Mitarbeit von National Center for Biotechnology Information, Phenprocoumon. Online verfügbar unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenprocoumon>, zuletzt geprüft am 19.02.2021.

National Center for Biotechnology Information, Warfarin: Warfarin. Hg. v. National Center for Biotechnology Information, Warfarin. Online verfügbar unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Warfarin>., zuletzt geprüft am 19.02.2021.

NAtional Kidney Foundation (2020): National Kidney Foundation. Hg. v. NAtional Kidney Foundation. Online verfügbar unter <https://www.kidney.org/atoz/content/gfr>, zuletzt geprüft am 25.11.2020.

Opartkiattikul, N. (1999): Standardization of coagulation tests. In: *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 30 Suppl 3, S. 79–85.

Palevsky, Paul M.; Liu, Kathleen D.; Brophy, Patrick D.; Chawla, Lakhmir S.; Parikh, Chirag R.; Thakar, Charuhas V. et al. (2013): KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 61 (5), S. 649–672. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349.

Ponce, Daniela; Zorzenon, Caroline de Pietro Franco; dos Santos, Nara Yamane; Balbi, André Luís (2011): Early nephrology consultation can have an impact on outcome of acute kidney injury patients. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26 (10), S. 3202–3206. DOI: 10.1093/ndt/gfr359.

Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. (1999): How to assess glomerular function and damage in humans.

Ratiopharm: Fachinformation Cholestyramin. Online verfügbar unter <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Colestyramin-ratiopharm%20-%202.pdf?pzn=3740269>, zuletzt geprüft am 19.02.2021.

Rawala, Muhammad Shabbir; Ahmed, Amna Saleem; Khan, Muhammad Y.; Riaz, Muhammad Nauman; Eltoukhy, Amr (2019): Supratherapeutic International Normalized Ratio causing Nephropathy: A Rare Adverse Effect of Warfarin. In: *Cureus* 11 (7), e5201. DOI: 10.7759/cureus.5201.

- Reitsma, Pieter H.; van der Heijden, Jeroen F.; Groot, Angelique P.; Rosendaal, Frits R.; Büller, Harry R. (2005): A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. In: *PLoS medicine* 2 (10), e312. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020312.
- Reynolds, Matthew W.; Fahrbach, Kyle; Hauch, Ole; Wygant, Gail; Estok, Rhonda; Cella, Catherine; Nalysnyk, Luba (2004): Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. In: *Chest* 126 (6), S. 1938–1945. DOI: 10.1378/chest.126.6.1938.
- Rizk, Dana V.; Warnock, David G. (2011): Warfarin-related nephropathy: another newly recognized complication of an old drug. In: *Kidney international* 80 (2), S. 131–133. DOI: 10.1038/ki.2011.85.
- Robert-Koch-Institut: Gesundheitsmonitoring: Diabetes mellitus. Unter Mitarbeit von RKI. Online verfügbar unter [https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/D/Diabetes/Diabetes\\_mellitus\\_node.html;jse ssionid=74FE27BF6E1B18B9B7D14B3ED75BA7E9.internet082](https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/D/Diabetes/Diabetes_mellitus_node.html;jse ssionid=74FE27BF6E1B18B9B7D14B3ED75BA7E9.internet082), zuletzt geprüft am 19.02.2021.
- Rose, Adam J.; Miller, Donald R.; Ozonoff, Al; Berlowitz, Dan R.; Ash, Arlene S.; Zhao, Shibe et al. (2013): Gaps in monitoring during oral anticoagulation: insights into care transitions, monitoring barriers, and medication nonadherence. In: *Chest* 143 (3), S. 751–757. DOI: 10.1378/chest.12-1119.
- Rosendaal, F. R.; Cannegieter, S. C.; van der Meer, F. J.; Briët, E. (1993): A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. In: *Thrombosis and haemostasis* 69 (3), S. 236–239.
- Rossaint, Rolf; Werner, Christian; Zwißler, Bernhard (2012): Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. 3. komplett aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-21125-6>.
- Rote Liste 2020, zuletzt geprüft am 19.02.2021.
- Sakaan, Sami A.; Hudson, Joanna Q.; Oliphant, Carrie S.; Tolley, Elizabeth A.; Cummings, Carolyn; Alabdan, Numan A.; Self, Timothy H. (2014): Evaluation of warfarin dose requirements in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. In: *Pharmacotherapy* 34 (7), S. 695–702. DOI: 10.1002/phar.1445.
- Salim, Imtiaz; Al Suwaidi, Jassim; Ghadban, Wissam; Salam, Amar M. (2013): Anticoagulation in atrial fibrillation and co-existent chronic kidney disease: efficacy versus safety. In: *Expert opinion on drug safety* 12 (1), S. 53–63. DOI: 10.1517/14740338.2013.732569.
- Schalekamp, Tom; Boer, Anthonius de (2010): Pharmacogenetics of oral anticoagulant therapy. In: *Current pharmaceutical design* 16 (2), S. 187–203.
- Schalekamp, Tom; van Geest-Daalderop, Johanna H. H.; Vries-Goldschmeding, Hanneke de; Conemans, Jean; Bernsen Mj, M. j.; Boer, Anthonius de (2004): Acenocoumarol stabilization is delayed in CYP2C93 carriers. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 75 (5), S. 394–402. DOI: 10.1016/j.clpt.2003.12.017.
- Schofield, Frank W. (1984): A Brief Account of a Disease in Cattle Simulating Hemorrhagic Septicaemia due to Feeding Sweet Clover. In: *The Canadian Veterinary Journal* 25 (12), S. 453–455.

- Shaik, Abdul Naveed; Grater, Richard; Lulla, Mukesh; Williams, David A.; Gan, Lawrence L.; Bohnert, Tonika; LeDuc, Barbara W. (2016): Comparison of enzyme kinetics of warfarin analyzed by LC-MS/MS QTrap and differential mobility spectrometry. In: *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 1008, S. 164–173. DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.11.036.
- Siegert, G. (2014): Bedeutung von Quick, partieller Thromboplastinzeit und Co. In: *Der Internist* 55 (5), 506, 508, 510-3. DOI: 10.1007/s00108-013-3420-7.
- Singbartl, Kai; Kellum, John A. (2012): AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. In: *Kidney international* 81 (9), S. 819–825. DOI: 10.1038/ki.2011.339.
- Sohal, Avtar S.; Gangji, Azim S.; Crowther, Mark A.; Treleaven, Darin (2006): Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. In: *Thrombosis research* 118 (3), S. 417–422. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.032.
- Soliman, Elsayed Z.; Prineas, Ronald J.; Go, Alan S.; Xie, Dawei; Lash, James P.; Rahman, Mahboob et al. (2010): Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). In: *American heart journal* 159 (6), S. 1102–1107. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027.
- Srisawat, Nattachai; Hoste, Eric E. A.; Kellum, John A. (2010): Modern classification of acute kidney injury. In: *Blood purification* 29 (3), S. 300–307. DOI: 10.1159/000280099.
- Statista GmbH: Bevölkerung - Einwohnerzahl in Deutschland nach Geschlecht von 1990 bis 2019. Online verfügbar unter <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/161868/umfrage/entwicklung-der-gesamtbevoelkerung-nach-geschlecht-seit-1995/>, zuletzt geprüft am 19.02.2021.
- Statistisches Bundesamt (2020a): Altersverteilung des ANV 2018. Hg. v. destatis.
- Statistisches Bundesamt (2020b): Diagnose ANV bei stationären Patienten in Deutschland 2000-2018. Hg. v. destatis, zuletzt geprüft am 15.02.2021.
- Statistisches Bundesamt (2020c): Sterbefälle durch ANV in Deutschland 2000-2018. Hg. v. destatis.
- Steffl, Jessica L.; Bennett, William; Olyaei, Ali J. (2012): The old and new methods of assessing kidney function. In: *Journal of clinical pharmacology* 52 (1 Suppl), 63S-71S. DOI: 10.1177/0091270011420260.
- Stehle, Simone; Kirchheiner, Julia; Lazar, Andreas; Fuhr, Uwe (2008): Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. In: *Clinical pharmacokinetics* 47 (9), S. 565–594.
- Stevens, Lesley A.; Coresh, Josef; Greene, Tom; Levey, Andrew S. (2006): Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. In: *The New England journal of medicine* 354 (23), S. 2473–2483. DOI: 10.1056/NEJMra054415.
- Susantitaphong, Paweena; Cruz, Dinna N.; Cerda, Jorge; Abulfaraj, Maher; Alqahtani, Fahad; Koulouridis, Ioannis; Jaber, Bertrand L. (2013): World incidence of AKI: a meta-analysis. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 8 (9), S. 1482–1493. DOI: 10.2215/CJN.00710113.
- Szummer, Karolina; Gasparini, Alessandro; Eliasson, Staffan; Ärnlov, Johan; Qureshi, Abdul Rashid; Bárány, Peter et al. (2017): Time in Therapeutic Range and Outcomes After Warfarin Initiation in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Patients With Renal

Dysfunction. In: *Journal of the American Heart Association* 6 (3). DOI: 10.1161/JAHA.116.004925.

Tapoi, Laura; Ureche, Carina; Sascau, Radu; Badarau, Silvia; Covic, Adrian (2019): Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update. In: *Journal of nephrology* 32 (6), S. 909–917. DOI: 10.1007/s40620-019-00630-1.

The Origins of Nephrology – Galen, the Founding Father of Experimental Renal Physiology.

Thijssen, H. H.; Flinois, J. P.; Beaune, P. H. (2000): Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. In: *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 28 (11), S. 1284–1290.

Toon, S.; Heimark, L. D.; Trager, W. F.; O'Reilly, R. A. (1985): Metabolic fate of phenprocoumon in humans. In: *Journal of pharmaceutical sciences* 74 (10), S. 1037–1040. DOI: 10.1002/jps.2600741003.

Torn, Marieke; Bollen, Ward L. E. M.; van der Meer, Felix J. M.; van der Wall, Ernst E.; Rosendaal, Frits R. (2005): Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. In: *Archives of internal medicine* 165 (13), S. 1527–1532. DOI: 10.1001/archinte.165.13.1527.

Trongtrakul, Konlawij; Sawawiboon, Chaiwut; Wang, Amanda Y.; Chitsomkasem, Anusang; Limphunudom, Ploynapas; Kurathong, Sathit et al. (2017): Acute Kidney Injury in Critically Ill Surgical Patients: Epidemiology, Risk Factors and Outcomes. In: *Nephrology (Carlton, Vic.)*. DOI: 10.1111/nep.13192.

Turakhia, Mintu P.; Blankestijn, Peter J.; Carrero, Juan-Jesus; Clase, Catherine M.; Deo, Rajat; Herzog, Charles A. et al. (2018): Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. In: *European heart journal* 39 (24), S. 2314–2325. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy060.

Uchino, Shigehiko (2010): Creatinine. In: *Current opinion in critical care* 16 (6), S. 562–567. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32833ea7f3.

Uchino, Shigehiko; Kellum, John A.; Bellomo, Rinaldo; Doig, Gordon S.; Morimatsu, Hiroshi; Morgera, Stanislawo et al. (2005): Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. In: *JAMA* 294 (7), S. 813–818. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.

Ufer, Mike (2005): Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. In: *Clinical pharmacokinetics* 44 (12), S. 1227–1246. DOI: 10.2165/00003088-200544120-00003.

Ufer, Mike; Svensson, Jan O.; Krausz, Kristopher W.; Gelboin, Harry V.; Rane, Anders; Tybring, Gunnel (2004): Identification of cytochromes P450 2C9 and 3A4 as the major catalysts of phenprocoumon hydroxylation in vitro. In: *European journal of clinical pharmacology* 60 (3), S. 173–182. DOI: 10.1007/s00228-004-0740-5.

van Gorp, Rick H.; Schurgers, Leon J. (2015): New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). In: *Nutrients* 7 (11), S. 9538–9557. DOI: 10.3390/nu7115479.

van Schie, Rianne M. F.; Wessels, Judith A. M.; Le Cessie, Saskia; Boer, Anthonius de; Schalekamp, Tom; van der Meer, Felix J. M. et al. (2011): Loading and maintenance dose algorithms for phenprocoumon and acenocoumarol using patient

- characteristics and pharmacogenetic data. In: *European heart journal* 32 (15), S. 1909–1917. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr116.
- van Walraven, Carl; Forster, Alan J. (2007): Anticoagulation control in the peri-hospitalization period. In: *Journal of general internal medicine* 22 (6), S. 727–735. DOI: 10.1007/s11606-006-0064-5.
- van Walraven, Carl; Jennings, Alison; Oake, Natalie; Fergusson, Dean; Forster, Alan J. (2006): Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. In: *Chest* 129 (5), S. 1155–1166. DOI: 10.1378/chest.129.5.1155.
- Vanmassenhove, Jill; Vanholder, Raymond; Nagler, Evi; van Biesen, Wim (2013): Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28 (2), S. 254–273. DOI: 10.1093/ndt/gfs380.
- Varrier, Matt; Ostermann, Marlies (2014): Novel risk factors for acute kidney injury. In: *Current opinion in nephrology and hypertension* 23 (6), S. 560–569. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000061.
- Venkatachalam, Manjeri A.; Griffin, Karen A.; Lan, Rongpei; Geng, Hui; Saikumar, Pothana; Bidani, Anil K. (2010): Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. In: *American journal of physiology. Renal physiology* 298 (5), F1078-94. DOI: 10.1152/ajprenal.00017.2010.
- Verhoef, Talitha I.; Redekop, William K.; Daly, Ann K.; van Schie, Rianne M. F.; Boer, Anthonius de; Maitland-van der Zee, Anke-Hilse (2014): Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. In: *British journal of clinical pharmacology* 77 (4), S. 626–641. DOI: 10.1111/bcp.12220.
- Visser, Loes E.; van Vliet, Martin; van Schaik, Ron H. N.; Kasbergen, A. A. Harrie; Smet, Peter A. G. M. de; Vulto, Arnold G. et al. (2004): The risk of overanticoagulation in patients with cytochrome P450 CYP2C9\*2 or CYP2C9\*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. In: *Pharmacogenetics* 14 (1), S. 27–33.
- Vučak J, Vučk E, Balint I.: DIAGNOSTIC APPROACH TO PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE.
- Wadelius, Mia; Chen, Leslie Y.; Lindh, Jonatan D.; Eriksson, Niclas; Ghori, Mohammed J. R.; Bumpstead, Suzannah et al. (2009): The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. In: *Blood* 113 (4), S. 784–792. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149070.
- Wald, Ron; McArthur, Eric; Adhikari, Neill K. J.; Bagshaw, Sean M.; Burns, Karen E. A.; Garg, Amit X. et al. (2015): Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 65 (6), S. 870–877. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.10.017.
- Wallin, Reidar; Hutson, Susan M. (2004): Warfarin and the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. In: *Trends in molecular medicine* 10 (7), S. 299–302. DOI: 10.1016/j.molmed.2004.05.003.
- Wang, Yafang; Wang, Jinwei; Su, Tao; Qu, Zhen; Zhao, Minghui; Yang, Li (2017): Community-Acquired Acute Kidney Injury: A Nationwide Survey in China. In: *American*

*journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 69 (5), S. 647–657. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.10.034.

Wasung, Michael E.; Chawla, Lakhmir S.; Madero, Magdalena (2015): Biomarkers of renal function, which and when? In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 438, S. 350–357. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.039.

Wells, P. S.; Holbrook, A. M.; Crowther, N. R.; Hirsh, J. (1994): Interactions of warfarin with drugs and food. In: *Annals of internal medicine* 121 (9), S. 676–683.

Winkelmayer, Wolfgang C.; Liu, Jun; Setoguchi, Soko; Choudhry, Niteesh K. (2011): Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 6 (11), S. 2662–2668. DOI: 10.2215/CJN.04550511.

Winkelmayer, Wolfgang C.; Turakhia, Mintu P. (2014): Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease: sins of omission or commission? In: *JAMA* 311 (9), S. 913–915. DOI: 10.1001/jama.2014.1781.

Wonnacott, Alexa; Meran, Soma; Amphlett, Bethan; Talabani, Bnar; Phillips, Aled (2014): Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 9 (6), S. 1007–1014. DOI: 10.2215/CJN.07920713.

Wu, Vin-Cent; Huang, Tao-Min; Lai, Chun-Fu; Shiao, Chih-Chung; Lin, Yu-Feng; Chu, Tzong-Shinn et al. (2011): Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. In: *Kidney international* 80 (11), S. 1222–1230. DOI: 10.1038/ki.2011.259.

Wysowski, Diane K. (2007): Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. In: *Drug safety* 30 (6), S. 533–540.

Wysowski, Diane K.; Nourjah, Parivash; Swartz, Lynette (2007): Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. In: *Archives of internal medicine* 167 (13), S. 1414–1419. DOI: 10.1001/archinte.167.13.1414.

Yang, Felix; Hellyer, Jessica A.; Than, Claire; Ullal, Aditya J.; Kaiser, Daniel W.; Heidenreich, Paul A. et al. (2017): Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. In: *Heart (British Cardiac Society)* 103 (11), S. 818–826. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309266.

Yang, Limei; Ge, Weihong; Yu, Feng; Zhu, Huaijun (2010): Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement--a systematic review and meta analysis. In: *Thrombosis research* 125 (4), e159-66. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.10.017.

Yasaka, Masahiro; Sakata, Toshiyuki; Minematsu, Kazuo; Naritomi, Hiroaki (2002): Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. In: *Thrombosis research* 108 (1), S. 25–30.

Zhang, Lane; Steckman, David A.; Adelstein, Evan C.; Schulman-Marcus, Joshua; Loka, Alfred; Mathew, Roy O. et al. (2019): Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation Thromboembolism Prophylaxis in the Chronic Kidney Disease Population: the State of the Art in 2019. In: *Cardiovascular drugs and therapy* 33 (4), S. 481–488. DOI: 10.1007/s10557-019-06885-x.

Zimmerman, Deborah; Sood, Manish M.; Rigatto, Claudio; Holden, Rachel M.; Hiremath, Swapnil; Clase, Catherine M. (2012): Systematic review and meta-analysis

of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (10), S. 3816–3822. DOI: 10.1093/ndt/gfs416.

Zuk, Anna; Bonventre, Joseph V. (2016): Acute Kidney Injury. In: *Annual review of medicine* 67, S. 293–307. DOI: 10.1146/annurev-med-050214-013407.

## 8 THESEN

1. AKI ist eine sehr häufige Diagnose, die deutschlandweit jährlich mehr als 77.000-fach gestellt wird. Überwiegend sind Patienten fortgeschrittenen Alters betroffen.
2. Sehr viele nephrologische Patienten werden mit Vitamin-K-Antagonisten therapiert. Auch hierbei handelt es sich vor allem um ältere Menschen.
3. Über die Hälfte der Patienten des Studienkollektivs (53%) verfügte bereits zum Referenzzeitpunkt über einen INR-Wert, der nicht innerhalb des indizierten Zielbereichs lag. Während des AKI erhöht sich der mediane INR-Wert unserer Patienten mit vorbestehender Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten von 2,24 um durchschnittlich 42 % auf 3,17.
4. Der INR-Anstieg lässt sich vor allem bei Frauen im Vergleich zu Männern, bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern und bei Patienten mit einem BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu adipösen Patienten beobachten. Am stärksten ausgeprägt ist dieser Effekt bei Diabetikern, gefolgt vom weiblichen Geschlecht und BMI.
5. Das Alter, sowie die Komorbiditäten Lebererkrankungen, Nieren- oder Herzinsuffizienz zeigen bei dieser Studie keinen relevant ausgeprägten Einfluss auf den INR-Anstieg.
6. In den aktuellen Leitlinien zum Management von Patienten mit AKI wird bislang keine Empfehlung zur INR-Kontrolle ausgesprochen. Dies kann vermehrt dazu führen, dass eine mögliche INR-Entgleisung erst verspätet detektiert wird.
7. Bei Patienten mit hohem Risiko, ein AKI zu erleiden, sollte erwogen werden, ob eine orale Antikoagulation besser mit einem DOAK als einem VKA durchgeführt werden sollte.



## **9 ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHEN UND SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

1. Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.
2. Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.
3. Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Heidelberg, den 12.06.2021

Unterschrift:

## **10 VERÖFFENTLICHUNGEN**

- Präsentation auf der 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGFN), Berlin, 2020
- Luisa Süfling, Daniel Greinert und Matthias Girndt, Risk of overanticoagulation during acute kidney injury in patients treated with vitamin K antagonists, 2021

## 11 DANKSAGUNG

Ich danke allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle zu erwähnen ist mein Doktorvater und Betreuer Herr Professor Girndt, Direktor der Inneren Medizin II des Universitätsklinikums Halle, welcher mir die Möglichkeit für diese Doktorarbeit gegeben hat. Er hat mich während des Entstehens der Arbeit mit vielen guten Ratschlägen, fachlichem Wissen und konstruktiver Kritik freundlich unterstützt und ermutigt. Herzlichen Dank, dass Sie stets ein zuverlässiger Ansprechpartner für mich waren!

Timo Pilz danke ich für die vielfache Unterstützung und Geduld.

Und besonders danken möchte ich meiner Mutter Karin Süfling, die mich immer unterstützt hat und genau wie Wolfgang Müsch und Marion Süfling zu jedem Zeitpunkt hinter mir stand.