

Möglichkeiten und Pitfalls

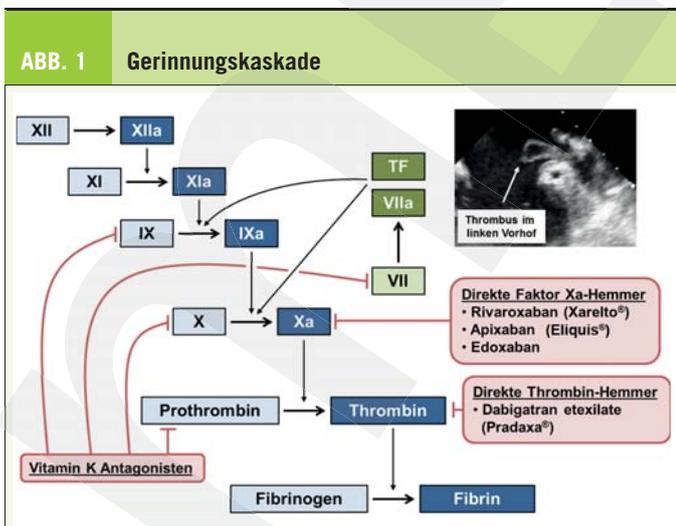
Antikoagulation im Alter

Thrombembolische Erkrankungen spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der alltäglichen medizinischen Betreuung, insbesondere in Anbetracht der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft und der somit steigenden Prävalenz betagter Patientin mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK). Beim Entscheid für oder gegen eine OAK muss der Benefit (Schutz vor einem thrombembolischen Ereignis) gegenüber dem Blutungsrisiko abgeschätzt werden, was besonders bei älteren Patienten eine grosse Herausforderung darstellt, da im Alter beides erhöht ist. Waren bis vor kurzem die Therapie der Wahl orale Vitamin K-Antagonisten, so stehen heute durch die Einführung „neuer Antikoagulantien“ („Novel Oral Anticoagulants-NOACs“) eine Vielzahl moderner therapeutischer Möglichkeiten zur Verfügung.

Dieser Artikel soll einen kurzen Überblick geben über die Problematik der Antikoagulation im Alter. Dabei möchten wir in erster Linie auf die medikamentöse Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei älteren Patienten fokussieren. Die medikamentöse Prophylaxe nach Herzklappenimplantation beziehungsweise im Rahmen seltener Indikationen (linksventrikulärer Thrombus, Herzwandaneurysma) wird hier explizit nicht näher eingegangen, da der Stellenwert der modernen Antikoagulantien in diesen Situationen bisher nicht untersucht wurde. Ebenso haben wir die Behandlung venöser thromboembolischer Ereignissen ausgeklammert, da hier in aller Regel die Antikoagulation als Therapiemethode ohnehin alternativlos ist, und zu Differentialtherapie älterer Patienten hinsichtlich der NOACs noch zu wenige Daten und Erfahrungen vorliegen.

Wirkungsmechanismen

Das Gerinnungssystem ist eine komplexe Kaskade nacheinander geschalteter Enzyme, welche durch Spaltung ihre Targets aktivie-



Dr. med.
Alexander Breitenstein
Zürich



PD Dr. med. Jan Steffel
Zürich

ren (Abb. 1) (1, 2). Die Vitamin K-Antagonisten hemmen die hepatische Synthese der inaktiven Faktoren II, VII, IX und X. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die in der Schweiz erhältlichen Substanzen.

Im Gegensatz dazu inhibieren die NOACs selektiv, rasch und reversibel einen Gerinnungsfaktor an seinem aktiven Zentrum (1). Der direkte Thrombin-Hemmer Dabigatran etexilate (Pradaxa®) bewirkt eine Inhibition am Faktor II (Thrombin), das Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), oder das Edoxaban (in der Schweiz noch nicht erhältlich) sind Hemmer des aktivierten Faktors Xa. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die durchgeführten Phase III Studien mit diesen Substanzen, Tabelle 3 fasst die Pharmakokinetik zusammen.

Wieso braucht es neue Antikoagulantien?

Die Problematik der Vitamin K-Antagonisten liegt in der engen therapeutischen Breite. Durch Interaktion mit anderen Medikamenten wie auch bei Änderung der Ernährung kann sich die Intensivität der Blutverdünnung rasch ändern, weshalb ein regelmässiges und lebenslanges Monitoring notwendig ist. Dies spielt besonders bei älteren Personen eine Rolle, da im höheren Alter häufig eine Polypharmazie vorliegt.

Die Vorteile im alltäglichen Umgang mit den NOACs sind die fixe Dosierung und somit der Wegfall des Monitorings. Des Weiteren existieren deutlich weniger Interaktion mit anderen Medikamenten. Andererseits gibt es bisher kein spezifisches, rasch wirkendes Antidot.

Aktuelle Guidelines zur oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (3)

Die Indikation zur Durchführung einer OAK wird unabhängig von der Dauer beziehungsweise der Häufigkeit des Auftretens des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. persistierend vs. permanent) gestellt. Grundsätzlich wird das Thromboembolierisiko mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores bestimmt; ab einem Wert von ≥ 2 ist eine OAK empfohlen (IA), bei fehlenden Risikofaktoren (CHA₂DS₂-VASc-Score = 0) wird vorgeschlagen, von einer OAK abzusehen. Bei

einem Wert von 1 muss individuell entschieden werden, wobei sich die Guidelines im Gegensatz zu den früheren Empfehlungen tendenziell eher für eine OAK aussprechen (IIa). Eine Therapie mit Aspirin wird de facto bei keiner der Risikostufen mehr als Antikoagulationsoption empfohlen! Ausschliesslich bei Patienten, welche keine OAK (auch kein NOAC) vertragen, kann Aspirin + Clopidogrel erwogen werden – nicht jedoch, um das Blutungsrisiko zu vermindern. Der früher gebräuchliche CHADS₂-Score wurde in den ESC 2012 Guidelines durch den CHA₂DS₂-VASc ersetzt; darin widerspiegelt sich auch die Bedeutung des Alters, für welches neu ab 75 Jahren bereits 2 Punkte gegeben und somit eine OAK empfohlen wird.

Generelle Herausforderung und Probleme im Alter

Der Entscheid zur oralen Antikoagulation ist immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung (4). Im Alter steigt die Prävalenz des Vorhofflimmerns deutlich an, wobei sich die Problematik zusätzlich dadurch verstärkt, dass im Alter das Risiko des emboliebedingten Schlaganfalls erhöht ist. Auf der anderen Seite stellt das Alter per se einen Risikofaktor dar für Blutungskomplikationen (selbst bei Antikoagulation im therapeutischen INR-Bereich von 2.0–3.0). Darüber hinaus können ältere Menschen deutlich leichter überantikoaguliert werden, und sie benötigen längere Zeit, um wieder in den Zielbereich zurück zu kommen. Daher besteht grundsätzlich das therapeutische Dilemma, dass sowohl eine Durchführung wie auch eine Unterlassung der oralen Antikoagulation mit einem höheren Risiko für Komplikationen vergesellschaftet ist.

Darüber hinaus spielt insbesondere bei betagten Patienten die Kommedikation und ihre Interaktion mit den oralen Antikoagulantien eine wichtige Rolle. Insbesondere nicht-steroidale Antirheumatika, welche aufgrund der hohen Prävalenz der Osteoarthritis und Osteoporose mit entsprechenden Schmerzen im Bewegungsapparat in dieser Bevölkerungsgruppe häufig eingesetzt werden, sind von Bedeutung, da sie sowohl mit der Proteinbindung und der cytochromalen Metabolisierung von Phenprocoumon interagieren, als auch selber die Thrombozytenaggregation hemmen und so die Blutungsneigung weiter verstärken können. Zahlreiche weitere Präparate, welche in dieser Altersklasse regelmässig zum Einsatz kommen (z.B. Antibiotika, trizyklische Antidepressiva, Kortikoide, Diuretika und andere) führen ebenfalls zu signifikanten Interaktionen. Aus Furcht vor dieser Komplikation wird vielen unserer betagten Patienten eine notwendige Antikoagulation vorenthalten.

TAB. 1 Pharmakokinetik der therapeutisch eingesetzten Vitamin K-Antagonisten				
Wirkstoff	Halbwertszeit	Bioverfügbarkeit	Ausscheidung	Wirkungseintritt
Phenprocoumon (Marcoumar®)	120–16 h	60%	40% unverändert, 60% über Cytochrom P450 (CYP2C9, CYP 3A4)	2–4 d
Acenocoumarol (Sintrom®)	9 h	90%	Cytochrom P450 (CYP2C9)	1 d
Warfarin (Coumadin®)	30–40 h	100%	Cytochrom P450 (CYP3A4)	2–4 d

TAB. 2 Studien zu den neuen, direkten Antikoagulantien				
Wirkstoff	Vorhofflimmern	Venöse Thrombembolie		Akutes Koronaryndrom
		Prävention	Therapie	
Dabigatran (Pradaxa®)	RE-LY RE-LY-ABLE	Orthopädie:	RE-NOVATE RE-MODEL RE-MOBILIZE	RE-COVER RE-COVER II
		Langzeit:	RE-MEDY	RE-SONATE
Rivaroxaban (Xarelto®)	ROCKET-AF	Orthopädie:	RECORD I-IV	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE
		Medizin:	MAGELLAN	
		Langzeit:	EINSTEIN-Ext	
Apixaban	AVERROES ARISTOTLE	Orthopädie:	ADVANCE 1 ADVANCE 2 ADVANCE 3	AMPLIFY
		Medizin:	ADOPT	
		Langzeit:	AMPLIFY-Ext	
Edoxaban	ENGAGE-TIMI 48	Orthopädie:	STARS E-3 STARS J-V	HOKUSAI-VTE
Grün:		Erreichte vordefinierten Endpunkt der Studie		
Gelb:		Endpunkte nur intermediär erreicht		
Rot:		Erreichte vordefinierten Endpunkt nicht oder wurde vorzeitig beendet		
Grau:		Noch nicht beendete, laufende Studien		

(modifiziert nach Steffel und Braunwald, European Heart Journal 2011)

TAB. 3 Pharmakokinetik von Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban				
Wirkstoff	Wirkungseintritt	Halbwertszeit	Bioverfügbarkeit	Ausscheidung
Dabigatran (Pradaxa®)	1–3 h	14–17 h	6%	80% renal, 20% biliär
Rivaroxaban (Xarelto®)	0.5–4 h	7–11 h	80%	33% renal, 66% biliär
Apixaban	0.5–3.0 h	8–15 h	66%	25% renal, 75% biliär

In der Tat gibt es inzwischen jedoch gute Daten, dass der Benefit einer Antikoagulation dem Risiko auch bei betagten Patienten überwiegt. Die im Jahr 2007 im Lancet publizierte BAFTA-Studie (5) konnte bei knapp tausend geriatrischen Patienten (Durchschnittsalter 81.5 Jahre!) nachweisen, dass mittels einer OAK (Ziel-INR 2.0–3.0) eine deutliche Reduktion der Schlaganfälle um 48% im Vergleich zur Monotherapie mit Aspirin erreicht werden konnte, und dies bei gleicher Häufigkeit an schweren Blutungen (die Häufigkeit schwerer Blutungen lag bei 1.9% unter Warfarin-Therapie und bei 2.0% bei Patientin, welche mit Aspirin behandelt wurden).

Natürlich empfiehlt es sich bei allen antikoagulierten, insbesondere jedoch bei der älteren Population, gewisse soziale und praktische Aspekte zu beachten. Ein guter Patienten-Arzt-Kontakt verbessert die Compliance ebenso wie eine gute Schulung des Pa-

TAB. 4

Aspekte im Umgang mit Patienten unter oraler Antikoagulation

- Optimale Compliance
- Regelmässige Kontrollen müssen durchgeführt werden
- Bei Vitamin K-Antagonisten gleichmässige Ernährung
- Evaluation der Sturzrisiken
- Unterrichtung des Patienten
- Anpassung der Dosis je nach aktueller Komedikation wie auch an akute Erkrankung (Infektion, kardiale Dekompensation, ...)
- Regelmässige Reevaluation der Indikation bzw. Kontraindikation

tienten, und eine regelmässige Kontrolle möglicher Komorbiditäten (chronische Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit) welche gegebenenfalls Kontraindikationen darstellen können, ist von essentieller Bedeutung (Tab. 4).

NOACs bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Anhand mehrerer grosser Studien (RE-LY (6), Rocket-AF (7), ARISTOTLE (8)) (Tab. 2) an Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die NOACs zur Thrombembolieprophylaxe gegenüber den Vitamin K-Antagonisten nicht nur gleichwertig, sondern de facto sogar überlegen sind (Apixaban, Dabigatran in der höheren Dosierung (2x150 mg), Rivaroxaban in der „on-treatment“-Analyse). Gleichzeitig, und potentiell mindestens gleichermassen entscheidend, war eine Reduktion intra- und extrakranieller Blutung nachweisbar.

Dabigatran (Pradaxa®) bei älteren Patienten

Eine Subgruppen-Analyse der RELY-Studie (9), welche die Effektivität beziehungsweise die Häufigkeit von Blutungskomplikationen unter Dabigatran bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern untersucht hat, konnte zeigen, dass beide Dosierungen (150 mg und 110 mg) bei den unter 75-Jährigen bei gleicher Effektivität mit weniger intra- und extrakraniellen Blutungen einhergingen, während bei den über 75-Jährigen vermehrte extrakranielle Blutungen auftraten. Daher sollte in dieser Patientengruppe Dabigatran in der niedrigeren Dosierung (2x110 mg) verwendet werden. Da Dabigatran zu 80% renal eliminiert wird, muss die Nierenfunktion regelmässig kontrolliert werden – insbesondere da im Alter eine Niereninsuffizienz eine häufig vorkommende Komorbidität darstellt. Bei mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–50 ml/min) sollte Dabigatran in niedriger Dosierung angewendet werden (2x110 mg pro Tag anstatt 2x150 mg pro Tag). Grundsätzlich empfehlen wir, bei der Kombination (Alter >75 Jahre und mittelschwere Niereninsuffizienz) auf eine Behandlung mit Dabigatran zu verzichten, und auf ein anderes NOAC zu wechseln, da die Kumulationsgefahr – und somit das Risiko von Blutungen – bei diesen Patienten deutlich erhöht ist. Bei einer GFR unter 30 ml/min existieren keine Daten und Dabigatran ist in diesen Patienten in Europa und der Schweiz kontraindiziert.

Rivaroxaban (Xarelto®) bei älteren Patienten

In der ROCKET AF Studie konnte nachgewiesen werden, dass Rivaroxaban gegenüber dem Warfarin überlegen war in der Reduktion thrombembolischer Ereignisse (in der „on treatment“ Analyse) und dies bei gleichzeitig niedriger schweren Blutungskomplikationen (7). In der Hauptstudie, sowie in einer bisher noch nicht veröf-

fentlichten Subgruppen-Analyse, welche als Abstract am American Heart Association Meeting 2012 vorgestellt wurde, konnte gezeigt werden, dass das Alter insgesamt keinen Einfluss auf die Effizienz und Sicherheit von Rivaroxaban hat. Rivaroxaban wird zu einem Drittel über die Niere ausgeschieden, weshalb auch hier eine Dosisanpassung bei einer GFR unter 50 ml/min notwendig ist (von 20 mg auf 15 mg pro Tag). Fällt die Niereninsuffizienz unter 30 ml/min ist Rivaroxaban entsprechend des 2012 ESC Guidelines kontraindiziert.

Apixaban bei älteren Patienten

Apixaban ist wie Rivaroxaban ein FXa-Hemmer, welcher in den USA und der EU zugelassen ist und in der CH für Herbst 2013 erwartet wird. Auch bei Apixaban konnte eine Überlegenheit gegenüber Warfarin zur Reduktion thrombembolischer Ereignisse nachgewiesen werden, und auch dies bei gleichzeitiger Reduktion intra- und extrakranieller Blutungsereignisse (ARISTOTLE Studie) (5). In der Analyse der Subgruppen war Apixaban der klassischen Therapie auch bei den über 75-Jährigen überlegen; es sollte jedoch bei gleichzeitigem Vorliegen von 2 der 3 folgenden Kriterien (Alter \geq 80 Jahre, Kreatinin \geq 133 μ mol/l, Gewicht \leq 60 kg) in halber Dosis, also 2x2.5 mg, eingenommen werden (5, 10).

Zusammenfassung

Entsprechend den neuen Guidelines stellen die neuen oralen Antikoagulantien die bevorzugte Therapieform dar, und sollten wann immer möglich primär zum Einsatz kommen. Gerade ältere Patienten profitieren grundsätzlich potentiell mehr als Junge von einer Antikoagulation. Das Alter sollte also per se vor allem eine Indikation, und keine Kontraindikation, darstellen. In den grossen Zulassungsstudien waren die Ergebnisse grösstenteils konsistent für die Subgruppe älterer Patienten, so dass NOACs auch bei betagten Patienten zum Einsatz kommen können. Naturgemäss ist eine individuelle sorgfältige Risiko-Nutzen immer notwendig, speziell bei alten Patienten. Daneben sollten auch „flankierende Massnahmen“ zum Einsatz kommen, um die Therapie so effizient und sicher wie möglich zu gestalten.

Dr. med. Alexander Breitenstein

PD Dr. med. Jan Steffel

Rhythmologie, Klinik für Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
jan.steffel@usz.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ NOACs stellen für die Mehrzahl der Patienten die bessere Alternative dar, und werden in den neuen Guidelines bevorzugt empfohlen
- ◆ Ältere Patienten profitieren grundsätzlich relativ gesehen potentiell mehr von einer Antikoagulation, so dass das Alter vor allem als Indikation und nicht als Kontraindikation für eine Antikoagulation gesehen werden sollte
- ◆ Gleichwohl ist, speziell bei alten Patienten, eine sorgfältige Risiko-Nutzen Abwägung notwendig

Literatur:

1. J. Steffel, E. Braunwald, Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism, *Eur Heart J* 32 (2011) 1968–1976, 1976a
2. J. Steffel, T.F. Luscher, Vitamin K antagonists. Ready to be replaced?, *Hamostaseologie* 32 (2012) 249–257
3. A.J. Camm, G.Y. Lip, R. De Caterina, I. Savelieva, D. Atar, S.H. Hohnloser, G. Hindricks, P. Kirchhof, E.S.C.C.f.P. Guidelines, J.J. Bax, H. Baumgartner, C. Cecconi, V. Dean, C. Deaton, R. Fagard, C. Funck-Brentano, D. Hasdai, A. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, T. McDonagh, C. Moulin, B.A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P.A. Sirnes, M. Tendera, A. Torbicki, A. Vahanian, S. Windecker, R. Document, P. Vardas, N. Al-Attar, O. Alfieri, A. Angelini, C. Blomstrom-Lundqvist, P. Colonna, J. De Sutter, S. Ernst, A. Goette, B. Gorenek, R. Hatala, H. Heidbuchel, M. Heldal, S.D. Kristensen, P. Kolh, J.Y. Le Heuzey, H. Mavrakis, L. Mont, P.P. Fi-lardi, P. Ponikowski, B. Prendergast, F.H. Rutten, U. Schotten, I.C. Van Gelder, F.W. Verheugt, 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, *Eur Heart J* 33 (2012) 2719–2747
4. Steffel J., Luscher T.F. (2009): Antikoagulation bei betagten Patienten – Schmalere Grat zwischen Nutzen und Risiko. *MMW-Fortschr. Med.* 2009 (Nr. 16); 33–6
5. J. Mant, F.D. Hobbs, K. Fletcher, A. Roalfe, D. Fitzmaurice, G.Y. Lip, E. Murray, B. investigators, N. Midland Research Practices, Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial, *Lancet* 370 (2007) 493–503
6. S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, J. Pogue, P.A. Reilly, E. Themeles, J. Varrone, S. Wang, M. Alings, D. Xavier, J. Zhu, R. Diaz, B.S. Lewis, H. Darius, H.C. Diener, C.D. Joyner, L. Wallentin, R.-L.S. Committee, Investigators, Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 361 (2009) 1139–1151
7. M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D.E. Singer, W. Hacke, G. Breithardt, J.L. Halperin, G.J. Hankey, J.P. Piccini, R.C. Becker, C.C. Nessel, J.F. Paolini, S.D. Berkowitz, K.A. Fox, R.M. Califf, R.A. Investigators, Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, *N Engl J Med* 365 (2011) 883–891
8. C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray, R.D. Lopes, E.M. Hylek, M. Hanna, H.R. Al-Khalidi, J. Ansell, D. Atar, A. Avezum, M.C. Bahit, R. Diaz, J.D. Easton, J.A. Ezekowitz, G. Flaker, D. Garcia, M. Gerasides, B.J. Gersh, S. Golitsyn, S. Goto, A.G. Hermosillo, S.H. Hohnloser, J. Horowitz, P. Mohan, P. Jansky, B.S. Lewis, J.L. Lopez-Sendon, P. Pais, A. Parkhomenko, F.W. Verheugt, J. Zhu, L. Wallentin, A. Committees, Investigators, Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 365 (2011) 981–992
9. J.W. Eikelboom, L. Wallentin, S.J. Connolly, M. Ezekowitz, J.S. Healey, J. Oldgren, S. Yang, M. Alings, S. Kaatz, S.H. Hohnloser, H.C. Diener, M.G. Franzosi, K. Huber, P. Reilly, J. Varrone, S. Yusuf, Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial, *Circulation* 123 (2011) 2363–2372
10. J. Steffel, G. Hindricks, Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis, *Eur Heart J* 33 (2012) 2766–2768