

NOAK und Geriatrie

# Stellenwert der neuen Antikoagulantien (NOAK) in der Altersmedizin

Die Probleme der Vitamin-K-Antagonisten sind langsamer Wirkungseintritt, Interaktionen mit Medikamenten und Lebensmitteln, ein enges therapeutisches Fenster (INR 2-3), die Notwendigkeit eines Monitorings und ein unsicheres individuelles Ansprechen. Diese Nachteile entfallen bei der Antikoagulation mit den NOAK.

Die drei zugelassenen NOAK Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban reduzieren das Risiko für Schlaganfall/Embolie, Tod und intrakranielle Blutung signifikant, wie Dr. med. Matthias Frank, Basel, erläuterte (Tab. 1).

Die NOAK sind in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern den Vitamin-K-Antagonisten überlegen, wie eine Meta-Analyse der Studien RELY (Dabigatran), ROCKET AF (Rivaroxaban), ARISTOTLE (Apixaban) und ENGAGE-TIMI 48 (Edoxaban) ergab (Ruff et al, Lancet 2014;383:955).

## Indikationen für NOAK

### Dabigatran (Pradaxa®) 110mg und 150 mg

► Vorbeugung gegen Schlaganfall und systemische Embolie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren.

### Rivaroxaban (Xarelto®) 10, 15 und 20 mg

- Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an unteren Extremitäten
- Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe rezidivierender TVT und LE
- Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe systemischer Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

### Apixaban (Eliquis®) 2.5 und 5 mg

- Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation
- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

## Geriatrische Aspekte

Geriatrische Patienten sind in den randomisierten Studien nicht repräsentiert. Dosisreduktionen sind häufig notwendig. Bislang hat sich kein Vorteil gegenüber Vitamin-K-Antagonisten gezeigt. Marcumar ist das „forgiving drug“ wegen der langen Halbwertszeit. Das fehlende Monitoring ist für diese Patienten problematisch. Bei geriatrischen Patienten stellen sich Probleme mit der rasch wechselnden Nierenfunktion ein. Die NOAK ergeben zudem Probleme bei Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht.

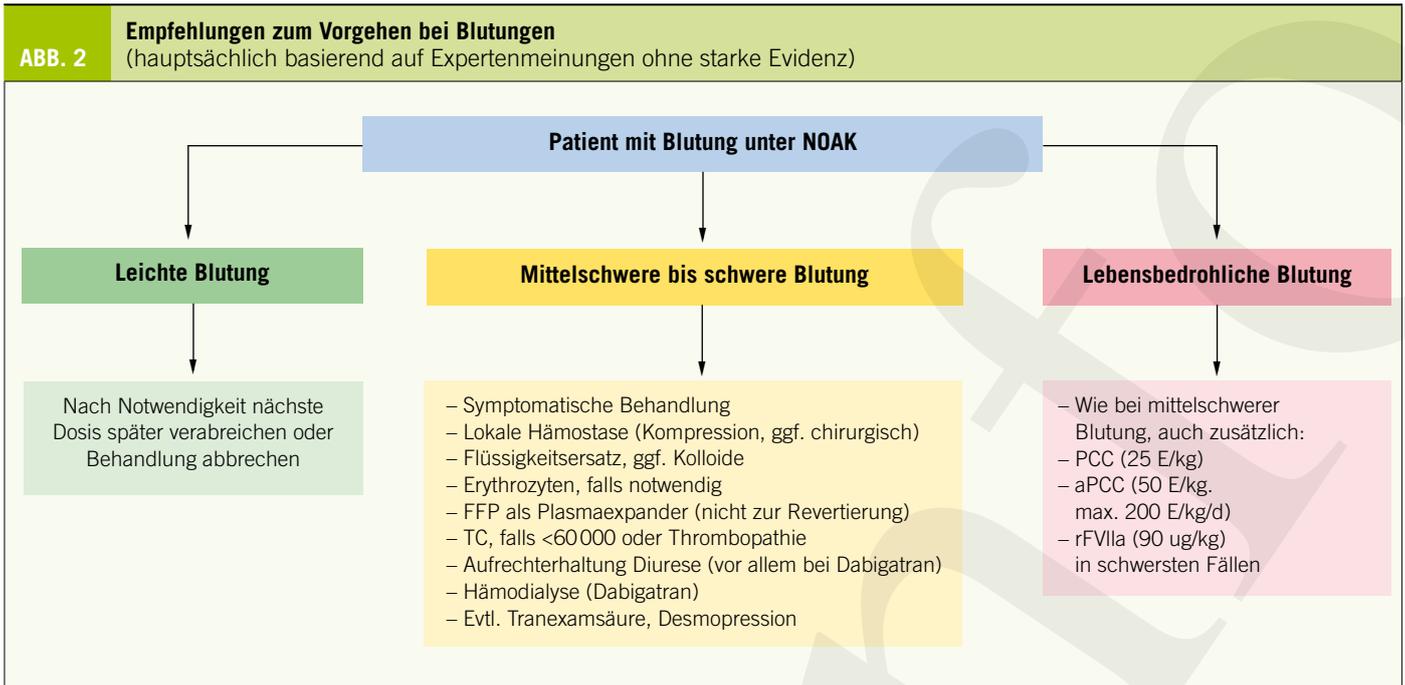
Der Wegfall der INR-Kontrolle könnte sich möglicherweise auf das Arzt-Patienten-Verhältnis negativ auswirken (Berthold. Z. Gerontol. Geriat. 2012:498).

## Blutungen

Blutungen stellen die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung bei Antikoagulation dar. Im Vergleich zur konventionellen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten schneiden die NOAK besser ab. Die intrazerebralen Blutungen sind deutlich geringer, hingegen sind gastrointestinale Blutungen eher leicht erhöht (Ruff et al Lancet 2014;383:955) (Abb. 1). Das Vorgehen bei Blutungen unter NOAK ist in der Abb. 2 (nach J. Steffel 2014) dargestellt:

TAB. 1	Kumulierte Daten der 3 zugelassenen NOAK (Rasmussen BMJ 2012; e7097)			
	Dabigatran 2 x 110 mg, Rivaroxaban, Apixaban		Dabigatran 2 x 150 mg, Rivaroxaban, Apixaban	
	HR	p	HR	p
Schlaganfall/Embolie	0.84(0.73-0.97)	0.019	0.74(0.63-0.85)	<0.001
Tod	0.91(0.84-0.99)	0.03	0.88(0.81-0.96)	0.003
Intrakranielle Blutung	0.44(0.34-0.58)	<0.001	0.47(0.36-0.6)	<0.001
Gastrointestinale Blutung	1.0(0.83-1.21)	0.99	1.17(0.97-1.41)	0.09

TAB. 2	Wichtige Interaktionen von Marcoumar	
Marcoumar		
Wirkung verstärkt u.a.		Wirkung vermindert u.a.
Allopurinol		Barbiturate
Amiodaron		Carbamazepin
Fibrate		Colestyramin
Simvastatin		Kortikoide
Tamoxifen		Rifampicin
Carbimazol und Thyroxin		Diuretika
Trizyklika		Hypericum
Antibiotika (Antinykotika):		
– Cephalosporine		
– Fluorchinone		
– Erythromycin und Derivate		



**Bridging**

In der Abbildung ist die letzte Medikamenteneinnahme vor einer elektiven chirurgischen Intervention in Abhängigkeit von Risiko und Nierenfunktion für die neuen Antikoagulantien dargestellt (nach Heidbüchel Europace 2013).

**Gerinnungstest und NOAK**

Die Intensität der Antikoagulation kann noch nicht zuverlässig monitorisiert werden. Hinweise auf Überdosierung können zum Teil abgeschätzt werden.

**Dabigatran:** aPTT oder Thrombinzeit > 2 x Norm bzw > 65s (12 nach Einnahme)

**Rivaroxaban:** Prothrombinzeit /INR deutlich verlängert (24 h nach Einnahme)

**Apixaban:** Die Compliance/Non-Compliance kann abgeschätzt werden, wobei der Zeitpunkt der Testung relevant ist.

**Dabigatran:** aPTT; Thrombinzeit; wenn normal, ist eine Einnahme unwahrscheinlich

**Rivaroxaban:** Prothrombinzeit/INR (peak!); anti-FX-Aktivität

**Apixaban:** anti-FXa-Aktivität

Die Bestimmung der Plasmakonzentration ist noch nicht kommerziell verfügbar. Spezifische Tests (Hemoclot, ECT) sind in der Pipeline.

**Der Referent fasst die wichtigsten Punkte wie folgt zusammen:**

- NOAK sind ein therapeutischer Fortschritt, auch für ältere und alte Patienten
- Vor allem ist eine Reduktion intrazerebraler Blutungen deutlich, gastrointestinale Blutungen sind eher leicht vermehrt, das Bridging ist stark vereinfacht
- Eine Dosisreduktion ist bei mässiger Niereninsuffizienz zu beachten
  - Bei Kreatininclearance < 30ml/min ist Dabigatran kontraindiziert, Rivaroxaban und Apixaban sind problematisch

**TAB. 3 Interaktionen von NOAK mit P-gp- und CYP-3A4-Hemmern bzw. Induktoren**

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Dosisreduktion:</b> – Amiodaron – Verapamil – Makrolide (Clarithromycin)	<b>Dosisreduktion:</b> – Dronedaron, Amiodaron – Verapamil – Makrolide (Clarithromycin) – Ciclosporin, Tacrolimus – Rifampicin – Johanneskraut – Phenytoin	<b>Dosisreduktion:</b> – Diltiazem
<b>Kontraindiziert:</b> – Dronedaron – HIV-Proteaseinhibitoren – Ciclosporin – Azolantimykotika – Rifampicin – Johanneskraut – Phenytoin, Carbamazepin	<b>Kontraindiziert:</b> – HIV-Proteaseinhibitoren – Azolantimykotika	<b>Kontraindiziert:</b> – HIV-Proteaseinhibitoren – Azolantimykotika – Rifampicin – Johanneskraut – Phenytoin, Carbamazepin

- Bei geriatrischen Patienten ist die Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel empfohlen (Gewicht nur bei dieser Formel)
- Wenn NOAK verwendet werden, ist eine regelmässige Kontrolle der Nierenfunktion wichtig:
  - alle 3 bis 6 Monate
  - bei AZ-Verschlechterung bzw. interkurrenten Erkrankungen
- Die Therapiekontrolle ist noch nicht praxistauglich gelöst

➤ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: KHM 2014, Luzern, 26. Juni 2014