

Frailty-Konzept in die Antikoagulation-Entscheidung einbeziehen

Stellenwert der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) in der Altersmedizin

Die Behandlung thromboembolischer Erkrankungen mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) ist seit den 1960er Jahren etabliert, jedoch mit vielen Schwierigkeiten behaftet. Der Wirkungseintritt ist langsam, das therapeutische Fenster eng, es bestehen zahlreiche Interaktionen mit Medikamenten und Abhängigkeit von der schwankenden Zufuhr von Vitamin K mit der Nahrung. Das individuelle Ansprechen ist unsicher und ein Monitoring erforderlich, wobei auch unter Studienbedingungen weniger als 70% der gemessenen INR-Werte im therapeutischen Bereich liegen (1). In den letzten Jahren sind mit dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa®) und den Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und zuletzt Edoxaban (Lixiana®) neue Substanzen verfügbar geworden, die dabei sind, den VKA den Rang streitig zu machen. Die Medikamente werden unter der Bezeichnung direkte orale Antikoagulantien DOAK zusammengefasst. Allen vier Substanzen ist gemeinsam, dass mit ein- oder zweimaliger oraler Einnahme einer fixen Dosis und ohne Gerinnungskontrollen eine therapeutische Antikoagulation erzielt wird. Mittlerweile ist ein spezifisches Antidot für eines der DOAK (Dabigatran) soweit entwickelt, dass in absehbarer Zeit mit einer Zulassung gerechnet werden kann (2).

Die Indikationen für die DOAK wurden im letzten Jahr erweitert und sind nun weitgehend einheitlich:

- ▶ Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Wichtig ist, dass Patienten mit rheumatischer Mitralstenose und Vorhofflimmern sowie Patienten mit mechanischen Herzklappen weiterhin mit VKA behandelt werden müssen (3).
- ▶ Behandlung und Rezidivprophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE). Edoxaban und Dabigatran wurden allerdings nicht in der Akuttherapie geprüft und sind daher nur nach 5-tägiger Behandlung mit (niedermolekularem oder unfraktioniertem) Heparin einsetzbar. Auf die Indikation Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen (für Rivaroxaban und Apixaban) wird in diesem Artikel nicht eingegangen.

Studienlage

Die Prävention von Hirnschlägen bei Vorhofflimmern wurde in Studien mit über 70 000 eingeschlossenen Patienten untersucht. In der neuesten Metaanalyse (4) konnte gezeigt werden, dass DOAK gegenüber Warfarin das Risiko eines Hirnschlages um 19% senken, wobei insbesondere hämorrhagische Schlaganfälle und intrakranielle Blutungen (um ca. 50%!) abnehmen. Auch die Gesamtmortalität nahm signifikant ab. Hingegen nahm die Zahl gastrointestinaler Blutungen knapp signifikant zu. Die Daten in den Studien mit Indikation TVT zeigten ähnliche Ergebnisse. So wurde z.B. für Rivaroxaban im EINSTEIN-Studienprogramm eine der Standardtherapie vergleichbare Wirksamkeit nachgewiesen, bei ebenfalls signifikant weniger „major bleedings“ (5). Eine Zusammenfassung aller Daten über 75-jähriger Patienten aus randomisierten Studien mit DOAK (n=25031) ergab eine mindestens gleiche Wirksamkeit ohne Zunahme des Blutungsrisikos (6). Somit ist das biologische Alter sicher kein Grund, auf eine Therapie mit DOAK zu verzichten. Andererseits wurden in die Studien zwar ältere, aber nicht multidimensional eingeschränkte geriatrische Patienten eingeschlossen. Weniger als 20% der Patienten hatten eine Kreatinin-clearance von < 50 ml/min, und eine schwere Niereninsuffizienz (< 25 bzw. 30 ml/min) war in allen Studien eine Kontraindikation. In den grossen DOAK-Studien zum Vorhofflimmern fehlen Angaben darüber, wieviele Patienten gescreent, aufgrund einer Niereninsuffizienz oder anderer Ausschlusskriterien aber nicht in die Studien aufgenommen wurden. Die Bedeutung der Patientenauswahl zeigt sich in einer australischen Untersuchung, in der zwei Drittel aller Blutungen unter Dabigatran bei Personen über 80 Jahren auftraten. 58% der Patienten mit Blutungskomplikation litten an einer mässigen oder schweren Niereninsuffizienz (7). Daten aus laufenden Registererfassungen werden in den nächsten Jahren die derzeit bestehenden Wissenslücken über die Sicherheit der Therapie mit DOAK bei älteren Patienten ausserhalb von Studien schliessen.



Dr. med. Matthias Frank
Basel

Bedeutung der Nierenfunktion

Alle DOAKs werden zumindest partiell renal eliminiert, wobei zwischen den Substanzen leichte Unterschiede bestehen. Zu wenig beachtet wird, dass in den Zulassungsstudien ausschliesslich die Cockcroft-Gault-Formel zur Abschätzung der Nierenfunktion herangezogen wurde. Gerade für hochbetagte Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht ist der Unterschied zu anderen, mittlerweile weiter verbreiteten Schätzformeln wie der CKD-EPI oder insbesondere der MDRD-Formel aber erheblich und klinisch relevant, wie Abb. 1 zeigt (8). In der Untersuchung von Hellden in einer typischen Population geriatrischer Patienten hätten bei der Verwendung der MDRD-Formel 58% der Patientinnen die hohe Dosis von Dabigatran erhalten, obwohl korrekterweise nur 18% für diese Dosis qualifizierten! In amerikanischen Richtlinien wird daher ausdrücklich auf die Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel hingewiesen, ein Hinweis, der in der Schweiz bisher fehlt. In der klinischen Praxis sollten daher bei mit DOAK behandelten Patienten

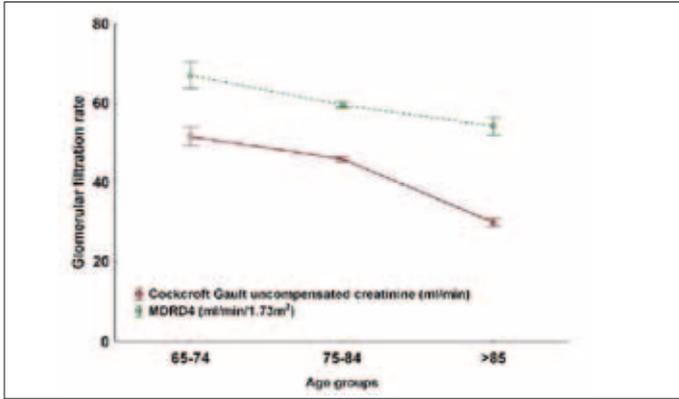


Abb. 1: Signifikante Unterschiede in der Einschätzung der Nierenfunktion älterer Personen bei Verwendung verschiedener Schätzformeln

an die Stelle der INR-Kontrollen regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion treten. Empfohlen werden diese in mindestens 3-6 monatigem Abstand sowie bei jeder Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Viele geriatrische Patienten reagieren bei interkurten Erkrankungen mit deutlich schwankender Nierenfunktion. Für diese Patientengruppe wäre es dringend wünschenswert, den Effekt der DOAK auf die Blutgerinnung monitorisieren zu können, analog der INR-Messung bei VKA. Obwohl daran intensiv gearbeitet wird, ist diese Möglichkeit noch nicht gegeben. Viele Experten schlagen daher einen Sicherheitspuffer vor und verschreiben DOAK nur oberhalb einer Kreatinin-clearance von ≥ 40 ml/min (9).

Dosisfindung

Erschwert wird die Behandlung mit DOAK durch die für jede Substanz unterschiedlichen Vorgaben zur Dosisreduktion. Diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst und gelten nur für die Indikation Vorhofflimmern. In den EINSTEIN-Studien wurde keine Dosisanpassung bei älteren Personen für Rivaroxaban durchgeführt, so dass für Behandlung und Sekundärprävention der Venenthrombose/Lungenembolie nur die Dosis 20mg getestet wurde. Auch für Apixaban gelten die Vorgaben zur Dosisreduktion nur für die Indikation Vorhofflimmern, bei TVT bzw. LE soll bis zu einer Kreatinin-clearance von 15 ml/min die volle Dosis gegeben werden. Aus geriatrischer Sicht problematisch und verwirrend ist der Kompendiumstext für Apixaban, der wechselweise die Einschätzung der Nierenfunktion mit Serumkreatinin (für geriatrische Patienten ungeeignet) und mit Kreatinin-clearance vorgibt.

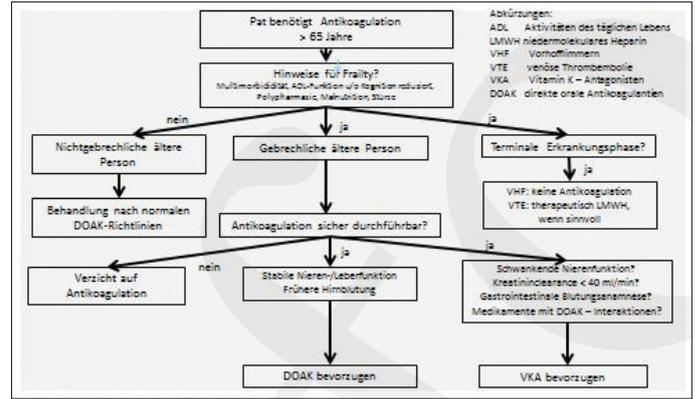


Abb. 2: Algorithmus für gebrechliche ältere Personen mit Indikation für Antikoagulation

Weitere geriatrische Aspekte und Bedeutung der Frailty

Eine eingeschränkte Therapietreue (Compliance), z.B. aufgrund kognitiver Defizite, ist häufig ein Hindernis für den Einsatz einer oralen Antikoagulation. Da die DOAK eine kurze Wirkdauer haben, ist die Wirkung zwar sofort verfügbar, bei vergessener Tabletteneinnahme aber genauso schnell verloren. Daher ist fehlende Compliance kein Argument für den Einsatz von DOAK.

Obwohl DOAK zahlenmässig deutlich weniger Interaktionen aufweisen als VKA, ist deren klinische Bedeutung nicht zu unterschätzen bzw. noch zu wenig geklärt (Übersicht bei (10)). Auch hier ist die fehlende Monitorisierbarkeit des Effektes ein Handicap.

Aus geriatrischer Sicht stellt ein erhöhtes Sturzrisiko alleine keine Kontraindikation für eine Antikoagulation dar, unabhängig davon, ob VKA oder DOAK eingesetzt werden (11). Dennoch wird erhöhtes Sturzrisiko oft als Grund genannt, auf eine Antikoagulation zu verzichten.

Dies dürfte damit zusammenhängen, dass geriatrische Syndrome wie Sturzneigung oft kombiniert auftreten und in ihrer Summe eine Antikoagulation riskant machen, insbesondere wenn der soziale Kontext keine zuverlässige Überwachung erlaubt. In den letzten Jahren ist dafür das Frailty-Konzept entwickelt worden. Einen nützlichen Vorschlag zur Verbindung des Frailty-Konzeptes mit der Entscheidung zur Antikoagulation machen Ho und Kollegen in einer kürzlich erschienen Arbeit. Sie weisen darauf hin, dass gebrechliche ältere Menschen mit multiplen Erkrankungen, evtl. Polypharmazie sowie physischen, funktionellen und häufig auch

TAB. 1 Dosisreduktion aufgrund von Alter und Nierenfunktion bei Indikation Vorhofflimmern Quelle: Kompendium

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Normaldosis	2x150mg	1x20mg	2x5mg	1x60mg
Reduzierte Dosis	2x110mg	1x15mg	2x2.5mg	1x30mg
Dosisreduktion bei:	mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min) oder Alter >80 Jahre	mittelgradiger Einschränkung Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min) schwerer Einschränkung Nierenfunktion (CrCl 15-30ml/min) mit Vorsicht	Serumkreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ + entweder Alter ≥ 80 Jahre oder Gewicht ≤ 60 kg	mittelschwer oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15-50 ml/min) Gewicht ≤ 60 kg Komedikation mit P-gp-Inhibitoren: Cyclosporin, Dronedaron, Ketoconazol, Chinidin, Verapamil
Nicht indiziert bei:	schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl <30 ml/min)	sehr schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl <15 ml/min)	sehr schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl <15 ml/min)	sehr schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl <15 ml/min)

kognitiven Einbussen eine eigene Patientengruppe bilden, die nicht ausreichend in Studien repräsentiert ist. Ihre Vorgehensweise zeigt modifiziert Abb. 2. Im ersten Schritt muss bei gebrechlichen Patienten die Frage geklärt werden, ob überhaupt eine Antikoagulation durchgeführt werden kann, ein Aspekt, der mittlerweile sehr selten bzw. nur als Ungenügen der Primärversorger thematisiert wird. Diese Entscheidung ist individuell zu treffen und sollte neben den Präferenzen des Patienten auf einem geriatrischen Assessment beruhen, wobei insbesondere der Schaffung eines geeigneten Umfeldes mit gesicherter Überwachung der Medikation des Patienten grosse Bedeutung zukommt. Wenn eine Antikoagulation in Frage kommt, wird im zweiten Schritt nach Faktoren gesucht werden, die die Behandlung mit DOAK problematisch machen: stark reduzierte Nieren- oder Leberfunktion, frühere gastrointestinale Blutung, Medikamenteninteraktionen. Ein Status nach Hirnblutung wäre hingegen ein Argument für den Einsatz eines DOAK.

Dr. med. Matthias Frank

Innere Medizin Schwerpunkt Geriatrie
Universitäres Zentrum für Altersmedizin und Rehabilitation
Felix Platter-Spital Basel
matthias.frank@fps-basel.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ DOAK sind ein therapeutischer Fortschritt und erleichtern bei vielen Patienten die Durchführung einer oralen Antikoagulation
- ◆ DOAK sind zugelassen für die Vorbeugung von Hirnschlägen und systemischen Embolien bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern, darüberhinaus auch zur Behandlung und Sekundärprävention von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, Rivaroxaban und Apixaban auch zur Prävention nach orthopädischen Eingriffen. DOAK decken nicht alle Indikationen der oralen Antikoagulation ab
- ◆ Personen über 75 Jahre mit erhaltener Nierenfunktion können mit guter Wirksamkeit und Sicherheit mit DOAK antikoaguliert werden
- ◆ Risikofaktoren für Blutungen sind hohes Alter, eingeschränkte Nierenfunktion und niedriges Körpergewicht. DOAK vermindern in allen Studien das Risiko von Hirnblutungen, das Risiko gastrointestinaler Blutungen ist dagegen mindestens gleich hoch wie unter VKA
- ◆ Bei mit DOAK behandelten Patienten sollte die Nierenfunktion regelmässig, insbesondere aber bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, kontrolliert werden
- ◆ Zur Beurteilung der Nierenfunktion sollte die Schätzformel nach Cockcroft und Gault verwendet werden. Solange die Monitorisierung des Effektes auf die Blutgerinnung nicht zuverlässig möglich ist, sollten Patienten mit stark eingeschränkter oder schwankender Nierenfunktion, wie sie in der Geriatrie typisch sind, nicht mit DOAK behandelt werden
- ◆ Die Entscheidung zur Antikoagulation bei älteren Personen mit hoher Frailty ist unabhängig von der Art der Antikoagulation ein individueller Prozess

Literatur:

1. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. [Meta-Analysis Review]. 2012 Apr 23;172(8):623-31; discussion 31-3.
2. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England journal of medicine*. 2015 Jun 22.
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine*. [Clinical Trial, Phase II Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Sep 26;369(13):1206-14.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. [Comparative Study Meta-Analysis]. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
5. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis journal*. 2013;11(1):21.
6. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Geriatrics Society*. [Meta-Analysis Review]. 2014 May;62(5):857-64.
7. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *The New England journal of medicine*. [Letter]. 2012 Mar 1;366(9):864-6.
8. Hellden A, Odar-Cederlof I, Nilsson G, Sjoqvist S, Soderstrom A, Euler M, et al. Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open*. 2013;3(4).
9. Ho P, Brooy BL, Hayes L, Lim WK. Direct oral anticoagulants in frail older adults: a geriatric perspective. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015 Jun;41(4):389-94.
10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. [Practice Guideline Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 May;15(5):625-51.
11. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005 Jun;118(6):612-7.