

Neue orale Antikoagulanzen bei älteren Patienten

Besser nicht oder erst recht?

Es vergeht aktuell kein Jahr, in dem nicht NOAKs für neue Indikationen zugelassen werden oder weitere Substanzen zu dieser Gruppe dazukommen. Interessanterweise bleiben die Fragen für die Praktiker beinahe dieselben wie in der Ära, als es ausschliesslich Vitamin K Antagonisten (VKAs) als orale Antikoagulanzen gab. «Darf man ältere Patienten antikoagulieren?» «Trotz der meist bestehenden zahlreichen Komorbiditäten und der Tatsache, dass sie häufiger bluten und stürzen als die jungen?» Dieser Artikel soll eine Übersicht über die aktuelle Datenlage geben und eine Verbesserung der aktuell suboptimalen Verordnungspraxis erreichen.

Alter als Risikofaktor

Haben ältere Patienten mehr oder weniger Nutzen durch eine Therapie mit NOAKs zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern im Vergleich zu VKAs? Oder überwiegt das im Alter zunehmende Risiko für Blutungen? Zu dieser Frage wurden mehrere Subgruppenanalysen durchgeführt die folgendes zeigen (1, 2):

1. Ältere Patienten erleiden allgemein häufiger Blutungen, sowohl unter VKAs als auch unter NOAKs. Schwere Blutungen sind aber auch bei älteren Patienten häufiger unter VKAs als unter NOAKs.
2. Ältere Patienten erleiden häufiger Schlaganfälle, sowohl unter VKAs als auch unter NOAKs. Die Vorteile von NOAKs gegenüber VKAs bei der Prävention von Schlaganfällen sind jedoch auch bei älteren Patienten konsistent.

Diese Daten legen nahe, dass auch ältere Patienten von einer Antikoagulation mit NOAKs im Vergleich zu VKAs profitieren. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass gerade diese Patientengruppe einen sehr hohen Anteil an relevanten Komorbiditäten und Komedikationen aufweist, was die Planung und Durchführung einer oralen Antikoagulationstherapie anspruchsvoller macht.

Eine wichtige Hilfe neben dem inzwischen sehr gut etablierten CHADsVasc Score ist der HAS-BLED Score. Dieser hilft das durchschnittliche Blutungsrisiko einzuschätzen und bietet dabei gleichzeitig eine Checkliste welche Faktoren durch eine erfolgreiche Therapie reduziert werden können.

So ist zum Beispiel gerade bei antikoagulierten Patienten eine optimale Blutdruckeinstellung essentiell. Gleichzeitig sollte die Komedikation auf Substanzen wie beispielsweise nicht-steroidale Antirheuma-



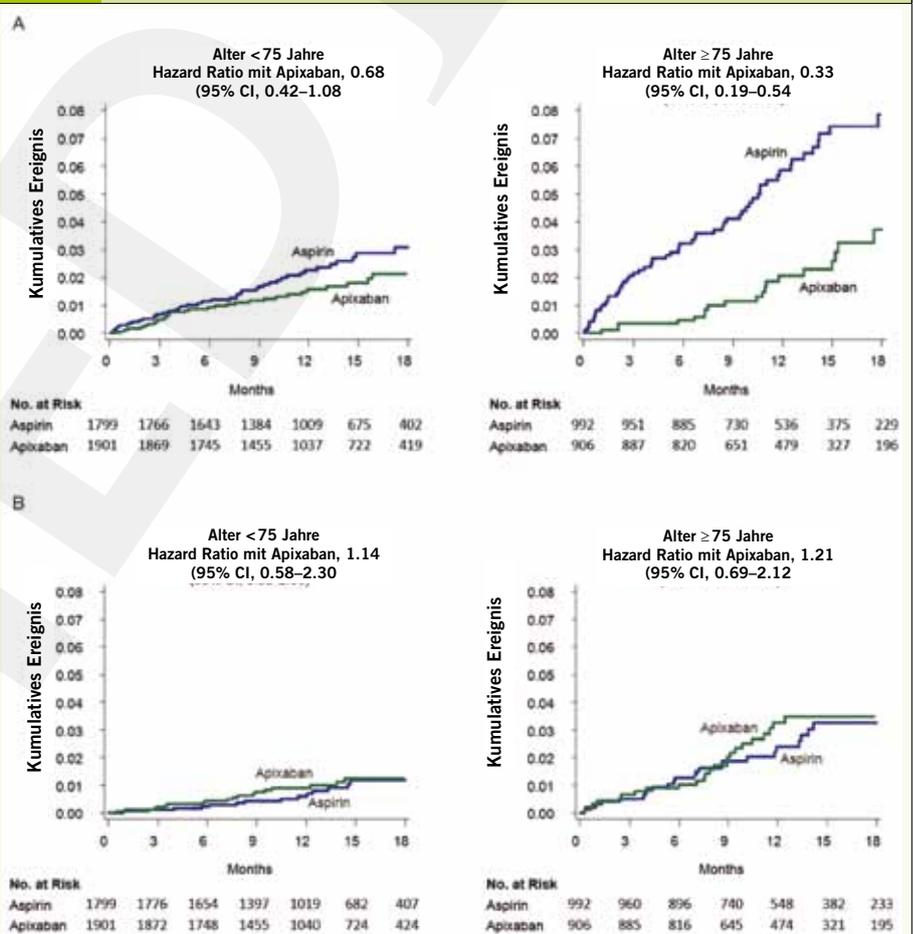
PD Dr. med. Dr. phil.
Jens Eckstein
Basel

tika durchsucht werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko beinhalten, um diese nach Möglichkeit zu ersetzen oder zumindest einen Protonenpumpeninhibitor zu ergänzen.

Die häufig als Argument gegen eine Antikoagulation aufgeführte «Fallneigung» älterer Patienten sollte primär durch unterstützende Massnahmen wie Gehhilfen, Gangtraining und Orthopädisches Schuhwerk angegangen werden und nicht zu einem Vorenthalten der Antikoagulation führen. Statistisch gesehen müssten Patienten gut 300 Mal stürzen damit das damit verbundene Risiko schwerer Blutungen den Nutzen der Antikoagulation aufhebt.

ABB. 1

Kumulative Hazard-Ratio für Schlaganfall (A), schwere Blutung (B) bei Behandlungsgruppen mit Aspirin und Apixaban, bei Patienten <75 Jahre oder ≥75 Jahre alt (6)



Niereninsuffizienz als Risikofaktor

Die vermutlich wichtigste Komorbidität älterer Patienten in Hinsicht auf eine Therapie mit NOAKs ist das Vorliegen einer Niereninsuffizienz. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion generell häufiger bluten und häufiger Schlaganfälle erleiden. Dies gilt für Patienten unter VKA und unter NOAKs. Auch zu dieser Fragestellung wurden Subgruppenanalysen durchgeführt (1, 3, 4) bei denen sich Folgendes zeigte:

1. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bluten häufiger. Schwere Blutungen sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter NOAKs aber seltener als unter VKAs.
2. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erleiden häufiger Schlaganfälle. Die Vorteile von NOAKs gegenüber VKAs bei der Prävention von Schlaganfällen sind jedoch auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion konsistent.

Nun gilt es, bei Subgruppenanalysen die Interpretationen der Daten und die daraus abzuleitenden Handlungsempfehlungen entsprechend kritisch zu werten. Die Datenlage für Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) ist bislang noch ungenügend und die Empfehlungen stützen sich grösstenteils auf plausible Extrapolationen. Umso bemerkenswerter, dass die Schweizer Zulassungsbehörde einzelne Substanzen bis zu einer GFR von 15 ml/min zugelassen hat, während die Europäische Gesellschaft für Kardiologie von einer Verwendung bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min derzeit noch abrät. Klarheit werden hier erst aktuell laufende Registerstudien und möglicherweise weitere Dosierungsschemata bringen.

Komedikation

Eine weitere Herausforderung bei der Verwendung von NOAKs besteht in der Berücksichtigung von Wechselwirkungen mit bestehender Komedikation. Bei VKAs konnte der therapeutische Effekt durch die INR Bestimmung sehr genau dokumentiert und die Dosis entsprechend adaptiert werden. Zudem bestand aufgrund jahrelanger Erfahrung zuletzt bei den meisten Praktikern ein sehr gutes Hintergrundwissen zu Wechselwirkungen mit häufig kombinierten Medikamenten wie z.B. Amiodarone.

Diese beiden wichtigen Orientierungshilfen sind für NOAKs noch nicht in gleichem Masse vorhanden. Eine «Funktionstestung» wird es voraussichtlich erst Ende dieses Jahres oder nächstes Jahr geben, und Wechselwirkungen müssen, soweit sie bislang bekannt sind, von den meisten Ärztinnen und Ärzten noch aktiv nachgeschaut werden. Dennoch, oder gerade darum erscheint es wichtig, auf vorhandene Wechselwirkungen hinzuweisen um sowohl Überdosierungen als auch Unterdosierungen zu vermeiden. Wertvolle Informationen und eine sehr praktische tabellarische Übersicht hierzu finden sich in den Guideline Updates von Heidbüchel et al. (5).

Take-Home Message

- ◆ Die Vorteile von NOAKs gegenüber VKAs bleiben in Subgruppenanalysen auch bei älteren Patienten erhalten. Sie sind tendenziell sogar noch ausgeprägter
- ◆ Eine Niereninsuffizienz bedingt entsprechend der Zulassungsinformation häufig eine Dosisreduktion. Auch bei Niereninsuffizienz bleibt der Vorteil von NOAKs gegenüber VKAs bestehen
- ◆ Bestehende Komedikation sollte bei der Verordnung von NOAKs berücksichtigt werden und gegebenenfalls eine Dosisanpassung bedingen
- ◆ Acetylsalicylsäure ist als Alternative zu einer Antikoagulation ungeeignet

Acetylsalicylsäure ist kein Kompromiss

Zu guter Letzt sollte in diesem Zusammenhang noch auf Acetylsalicylsäure (ASS) eingegangen werden. ASS galt gerade bei älteren Patienten lange Zeit als «guter Kompromiss» wenn eine Antikoagulation im Grunde indiziert war, aber zu risikobehaftet erschien. Diese Überlegung wurde schon seit geraumer Zeit in den Guidelines nicht mehr empfohlen und ist, insbesondere seit der AVERROES Studie, als obsolet anzusehen. In dieser Studie wurden Schlaganfall-Patienten die eine Kontraindikation für VKA hatten, zwischen Apixaban oder ASS randomisiert. Es zeigte sich neben dem erwarteten besseren Abschneiden des NOAKs bei der Verhinderung von Schlaganfällen, KEIN Vorteil von ASS bei den Blutungskomplikationen. Dieser Effekt wurde insbesondere für ältere Patienten nochmals eindrucksvoll bestätigt (6). Demzufolge gilt es bei entsprechender Indikation entweder korrekt zu antikoagulieren oder, bei Vorliegen von relevanten Kontraindikationen, überhaupt nicht zu antikoagulieren. Die Verwendung von ASS ist, bei vergleichbarem Blutungsrisiko und signifikant schlechterer Prävention von Schlaganfällen, keine Alternative.

Trotz dieser eindeutigen Datenlage, erhalten den grossen Registerstudien zufolge noch immer ca. 30% der Patienten, die eine Antikoagulation benötigen, lediglich Thrombozytenaggregationshemmer oder gar keine Therapie (7). Rein rechnerisch könnten durch korrekte Anwendung der Guidelines bei diesen Patienten jährlich 95 000 Schlaganfälle in Europa verhindert werden. Diese Zahl stellt eine Herausforderung dar der wir uns nicht entziehen sollten.

PD Dr. med. Dr. phil. Jens Eckstein

Leitender Arzt
Klinik Innere Medizin
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
Jens.Eckstein@usb.ch

Interessenkonflikt:

National Leader (Schweiz) NAVIGATE ESUS Studie (Bayer)
Speaker Honorare, Reiseunterstützung: BMS, Pfizer, Bayer, Servier
Advisory Board Honorare: Roche, Servier, Bayer, Boehringer

Literatur:

1. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864-72.
2. Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(2):215-24.
3. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94.
4. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-70.
5. Heidbüchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eurpace*. 2015;17(10):1467-507.
6. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing*. 2016;45(1):77-83.
7. Kakkur AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63479.