

Risikobeurteilung strukturiert durchführen

Antikoagulation bei polymorbiden Patienten und im Alter

Auf Grund der mit steigendem Alter zunehmenden Häufigkeit des Vorhofflimmerns (über 15% bei über 80-Jährigen) ist das paroxysmale oder chronische Vorhofflimmern die häufigste Indikation für die orale Antikoagulation im Alter. Weniger häufig ist die Indikationsstellung aufgrund stattgehabter venöser thromboembolischer Erkrankungen, künstlicher Herzklappen oder anderer Indikationen.

Da aufgrund der verbesserten Lebensumstände und des medizinischen Fortschritts immer noch eine kontinuierliche Erhöhung der Lebenserwartung zu verzeichnen ist, ergibt sich daraus auch die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Multimorbidität im Verlauf eines Menschenlebens. Da generell in jeder Altersgruppe der Grundsatz des «nil nocere» zu beachten ist, bedeutet dies, dass eine allfällige (poly-)pharmakologische Therapie in der Gesamtschau gut überdacht sein muss. Denn schlussendlich muss für den Patienten ein Netto-Benefit resultieren, da ansonsten das Prinzip des «nil nocere» verletzt würde.

Zusätzliche Risikobelastung des Patienten

Bei älteren Patienten, die eine Indikation für eine orale Antikoagulation zeigen, ist die Befürchtung einer zusätzlichen Risikobelastung des Patienten durch potentielle Blutungsereignisse nicht selten ein Grund dafür, dass die orale Antikoagulation nicht oder allenfalls in reduzierter Intensität durchgeführt wird.

Diese Befürchtung ist im Alter auch nicht unbegründet, da rezidivierende Stürze oder eine bestehende Sturzgefahr, stattgehabte oder potentielle (zum Beispiel bei unkontrollierter arterieller Hypertension) viszerale oder gastrointestinale Blutungen, demenzielle Veränderungen und allfällige vermehrte Non-Compliance sowie Interaktionen mit anderen als relevant angesehenen Medikationen das Risiko für klinisch relevante Nebenwirkungen erhöht.

Daher ist es wichtig, dass man sich in diesem Zusammenhang neben den theoretisch bestehenden, zu beachtenden Gefahren auch die tatsächlich verfügbaren klinischen Daten zur Indikation sowie Effizienz und Toxizität der oralen Antikoagulation im Alter bzw. bei Polymorbidität bewusst hält.

Indikationen für die Antikoagulation

Wie erwähnt ist die häufigste Indikation für die orale Antikoagulation das chronische oder intermittierende Vorhofflimmern, das epidemiologisch relevant ist, weil es ein beträchtliches Schlaganfallrisiko birgt: rund 30 % aller Schlaganfälle bei über 75-Jährigen entstehen in der Folge eines Vorhofflimmerns, gesamthaft sind rund 15 % aller Schlaganfälle mit einem Vorhofflimmern assoziiert. Die orale Antikoagulation reduzierte das Schlaganfallrisiko um ca. 2/3 und das Mortalitätsrisiko um ca. 1/4. Die Thrombozytenaggregationshemmung reduziert das Schlaganfallrisiko dage-



Prof. Dr. med. Wolfgang Korte
St. Gallen

gen nur geringfügig und könnte daher nur bei Patienten mit geringem Risiko (niedrigem Risikoscore) eingesetzt werden; in dieser Population erhöht sich dadurch jedoch das Blutungsrisiko relevant, sodass kein Netto-Benefit mehr resultiert. Ausserdem ist die Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS im direkten Vergleich der oralen Antikoagulation unterlegen. Daher besteht für die alleinige Schlaganfallprophylaxe mittels ASS beim Vorhofflimmern keine Indikation mehr. Die Risikoscores (sowohl zur Indikationsstellung (CHA₂DS₂-VASc score) als auch zur möglichen Risikobeurteilung (HAS-BLED score)) sollten auch bei betagten Menschen zur Indikationsstellung bzw. -überprüfung herangezogen werden, denn frühere Studien haben gezeigt, dass die klinische, nicht strukturierte Risikobeurteilung häufig zur Unterbehandlung der entsprechenden Patientenpopulation führt. Diese Aussage unterstreicht die Regel, dass beim älteren, polymorbiden Patienten die Dosierung der DOACs nur mit gutem Grund reduziert werden sollte.

Therapievorzüge der DOACs

In früheren Untersuchungen zum Blutungsrisiko unter Vitamin-K-Antagonisten zeigte sich für ein «major bleeding» ein Risiko von ca. 0.35-0.5%/Jahr, das der intrazerebralen Blutungen lag bei rund 0.2%/Jahr. Zu bemerken ist diesbezüglich, dass bei den Zulassungstudien der neuen oder direkten oralen Antikoagulantien das Risiko für intrazerebrale Blutungen tiefer als das der Vitamin-K-Antagonisten war, wenn auch in einzelnen Studien die gesamte Blutungsrate bei einzelnen neuen Substanzen geringfügig höher war. Dies zeigte sich auch im Gesamt-Benefit der neuen Substanzen, welcher positiv war; zum Teil zeigte sich sogar eine Verminderung der Sterberate.

Allerdings ist das Alter ein bekannter Risikofaktor für Blutungen unter oraler Antikoagulation. Zwischen 70 und 85 Jahren steigt das Blutungsrisiko, je nach untersuchter Blutungskomplikation, deutlich an, vor allem für schwere Blutungen. Verständlicherweise steigt das Risiko auch in Abhängigkeit der Intensität der Antikoagulation an, weshalb bei Medikamenten mit kleinem therapeutischem Fenster (Vitamin-K-Antagonisten) ein regelmässiges therapeutisches Medikamenten Monitoring (TDM, INR-Bestimmung) stattfinden muss. Hier sind die neuen oder direkten oralen Antikoagulantien im Vorteil, da die Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen sehr konstant ist und daher in der Regel auf ein Monitoring verzichtet werden

kann. Da die anti-Xa-Inhibitoren zu rund 1/3 und der anti-IIa Inhibitor zu rund 3/4 renal ausgeschieden werden, kommt der renalen Funktion in dieser Patientenpopulation, insbesondere im Alter, eine besondere Bedeutung zu. Denn die Nierenfunktion zeigt bei über 60-Jährigen mit zunehmenden Alter eine progrediente Verschlechterung, sodass im höheren Alter rund ein 1/4 der Bevölkerung biochemische Zeichen einer Niereninsuffizienz zeigt. Demgegenüber sind die Zeichen einer relevanten hepatischen Insuffizienz sehr selten, woraus die Wichtigkeit der Kontrolle der Nierenfunktion im Alter bei Patienten mit Antikoagulation mittels der neuen oder direkten Antikoagulantien resultiert. Bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten in diesem Alter bleibt die regelmässige, genügend häufige (bei fehlenden Komplikationen mindestens vierwöchentliche) Kontrolle der INR der wichtigste risikominimierende Faktor.

Interaktionen von Antikoagulantien

Die orale Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten ist ausserdem relativ anfällig auf Interaktionen, verständlicherweise insbesondere auf die Einnahme von Vitamin K bzw. Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln. Daneben bestehen aber viele verschiedene, insbesondere metabolische Interaktionen der Vitamin-K-Antagonisten mit anderen Medikamenten, was insbesondere bei polymorbiden und damit oft polymedizierten Patienten wichtig ist. Die neuen oder direkten oralen Antikoagulantien zeigen zwar auch entsprechende Interaktionen, jedoch quantitativ in einem geringeren Ausmass als dies bei den Vitamin-K-Antagonisten der Fall ist. Allgemein gilt, dass der Einsatz von DOACs in Kombination mit Medikamenten, die CYP3A4 und P-Glycoprotein stark hemmen, nicht empfohlen ist; und dass Medikamente, die P-Glycoprotein und/oder CYP3A4 induzieren, zu einer Reduktion des Plasmaspiegels von DOACs führen können. Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten legen nahe, bei möglichen oder fraglichen Interaktionen mit anderen Medikamenten, diese strukturiert in einer Datenbank (verschiedene freie

Datenbanken zugänglich, zum Beispiel via Kompendium) abzufragen. Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch zu wissen, dass viele Medikamente, die bei kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden, Wirkungen haben, welche die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen können.

Prof. Dr. med. Wolfgang Korte

Zentrum für Labormedizin
Frohbergstrasse 3, 9001 St. Gallen
wolfgang.korte@zlmsg.ch

+ **Interessenskonflikt:** Advisory Board Mitglied oder Vortragshonorar für Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Daichii Sankyo, DOASENSE, Pfizer

Take-Home Message

- ◆ Die häufigste Indikation für die orale Antikoagulation, die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, nimmt im Alter kontinuierlich zu
- ◆ Die Risikobeurteilung im Hinblick auf Indikationsstellung und mögliche Nebenwirkungen soll strukturiert durchgeführt werden, denn auch betagte Menschen mit Vorhofflimmern profitieren häufig von einer Schlaganfallprophylaxe mittels Antikoagulation. Bei nicht strukturierter Risikobeurteilung resultiert häufig eine Unterbehandlung
- ◆ ASS alleine hat nach gegenwärtigem Wissen in der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern keinen Platz
- ◆ Betagte Patienten zeigen eine hohe Prävalenz der Niereninsuffizienz. Neue oder direkte orale Antikoagulantien werden auch renal eliminiert, deshalb ist eine regelmässige Überprüfung der Nierenfunktion sinnvoll (bei betagten Patienten 4- bis 6-monatlich)
- ◆ Interaktionen der neuen oder direkten oralen Antikoagulantien sind eher seltener, sollten im Zweifelsfalle oder bei Fragen aber strukturiert in einer verfügbaren Datenbank abgefragt werden
- ◆ Viele Medikamente für kardiovaskuläre Erkrankungen können die Thrombozytenfunktion beeinflussen.