Matthias Frank

Stellenwert der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) in der Altersmedizin

Ein Beitrag vom KHM-Kongress 2014, zusammen mit Dr. Annemarie Martin Vogt

NOAK sind ein therapeutischer Fortschritt und erleichtern bei vielen Patienten die Durchführung einer oralen Antikoagulation.

Die Behandlung thrombembolischer Erkrankungen mit Vitamin-K-Antagonisten 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®) und Apixaban (Eliquis®) neue Substanzen verfügbar geworden, die dabei sind, Marcoumar® & Co. den Rang streitig zu machen. Allen drei Substanzen ist gemeinsam, dass mit ein- oder zweimaliger oraler Einnahme einer fixen Dosis und ohne Gerinnungskontrollen eine therapeutische Antikoagulation erzielt wird.

Bei mit NOAK behandelten Patienten sollte die Nierenfunktion regelmässig, insbesondere aber bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, kontrolliert werden.

Indikationen

Alle drei genannten Substanzen sind zugelassen für die Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Wichtig ist, dass Patienten mit Mitralstenose und Vorhofflimmern, v.a. aber mit mechanischen Herzklappen weiterhin mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden müssen [2. Nur Rivaroxaban ist darüber hinaus auch zugelassen zur Behandlung und Rezidivprophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien. Auf die Indikation «Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen» wird in diesem Artikel nicht eingegangen.

Studienlage

Die Prävention von Hirnschlägen bei Vorhofflimmern wurde in Studien mit über 70000 eingeschlossenen Patienten untersucht. In der neuesten Metaanalyse [3] konnte gezeigt werden, dass NOAK 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. Für Rivaroxaban wurde im EINSTEIN-Studienprogramm eine der Standardtherapie vergleichbare Wirksamkeit bei Venenthrombosen und Lungenembolien nachgewiesen bei ebenfalls signifikant weniger «major bleedings» [4]. Alle diese Daten wurden ganz überwiegend an zwar älteren, aber nichtgeriatrischen Patienten erhoben. So lag z.B. in den Studien zur Hirnschlagprävention bei Vorhofflimmern das mediane Alter zwischen 70 und 73 Jahren, aber weniger als 20% der Patienten hatten eine Kreatininclearance von <50 ml/min und eine schwere Niereninsuffizienz (<25 bzw. 30 ml/min) war in allen Studien eine Kontraindikation. Eine Zusammenfassung aller Daten über 75-jähriger Patienten aus randomisierten Studien mit NOAK (n = 25031) ergab eine mindestens gleiche Wirksamkeit ohne Zunahme des Blutungsrisikos [5]. Andererseits traten in einer australischen Untersuchung zwei Drittel aller Blutungen unter Dabigatran bei Personen über 80 Jahren auf. 58% der Patienten mit Blutungskomplikation litten an einer mässigen oder schweren Niereninsuffizienz [6].

Bedeutung der Nierenfunktion

Alle NOAKs werden zumindest partiell renal eliminiert, wobei zwischen den Substanzen leichte Unterschiede bestehen.
Zuwenig 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 der MDRD-Formel aber erheblich und klinisch relevant, wie Abbildung 1 zeigt [7]. 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

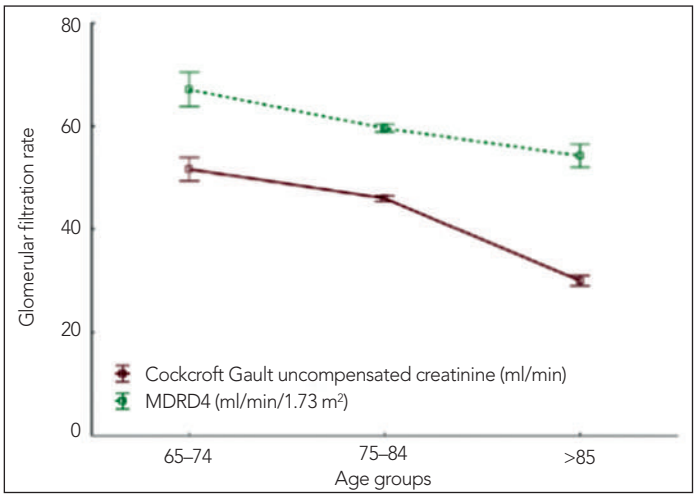

Abbildung 1
Signifikante Unterschiede in der Einschätzung der Nierenfunktion älterer Personen bei Verwendung verschiedener Schätzformeln.
Reproduced from [7] with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel hingewiesen, ein Hinweis, der in der Schweiz bisher vergebens gesucht wird.
In der klinischen Praxis sollten daher bei mit NOAK behandelten Patienten 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.

In amerikanischen Richtlinien wird ausdrücklich auf die Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel hingewiesen.

Viele geriatrische Patienten reagieren bei interkurrenten Erkrankungen mit deutlich schwankender Nierenfunktion. Für diese Patientengruppe wäre es dringend wünschenswert, den Effekt der NOAK auf die Blutgerinnung monitorisieren zu können, analog der INR-Messung bei Vitamin-K-Antagonisten. Solange diese Möglichkeit nicht besteht, sollten bei dieser Patientengruppe keine NOAK eingesetzt werden.

Dosisfindung

Erschwert wird die Behandlung mit NOAK 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 20 mg getestet wurde. Aus geriatrischer Sicht problematisch ist die Einschätzung der Nierenfunktion mit dem Serumkreatinin, wie für Apixaban vorgegeben.

Weitere geriatrische Aspekte

Eine eingeschränkte Therapietreue (Compliance), z.B. aufrgund kognitiver Defizite, ist häufig ein Hindernis für den Einsatz einer oralen Antikoagulation. Da die NOAK 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 NOAK.
Aus geriatrischer Sicht stellt ein erhöhtes Sturzrisiko alleine keine Kontraindikation für eine Antikoagulation dar, unabhängig vom Einsatz von VKA oder von NOAK [8]. 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 (Abb. 2).

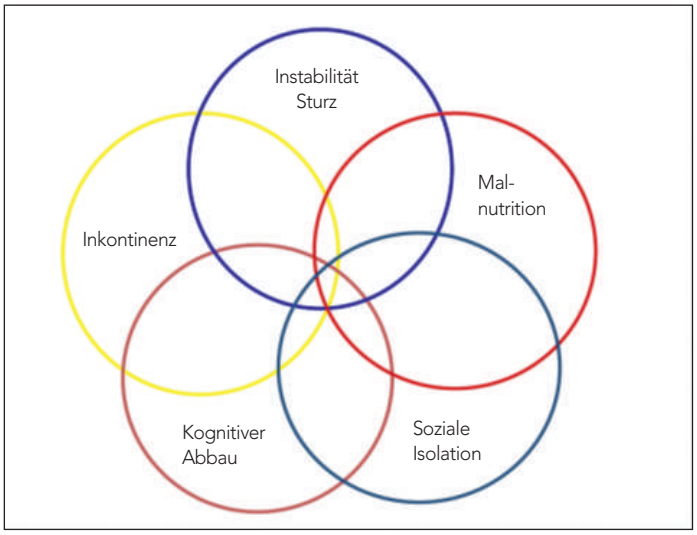

Abbildung 2
Gemeinsames Auftreten typischer geriatrischer Syndrome (geriatrische «Riesen»).

Obwohl NOAK zahlenmässig deutlich weniger Interaktionen aufweisen als Vitamin-K-Antagonisten, ist deren klinische Bedeutung nicht zu unterschätzen bzw. noch zu wenig geklärt (Übersicht bei [9]). Auch hier ist die fehlende Monitorisierbarkeit des Effekts ein Handicap.

Zusammenfassung

- NOAK sind aktuell zugelassen für die Vorbeugung von Hirnschlägen und systemischen Embolien bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern, Rivaroxaban darüber hinaus auch zur Behandlung und Sekundärprävention von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien. NOAK decken nicht alle Indikationen der oralen Antikoagulation ab.
- Nach heutigem Kenntnisstand können auch Personen über 75 Jahre ohne wesentliche Zusatzerkrankungen und mit erhaltener Nierenfunktion mit guter Wirksamkeit und Sicherheit mit NOAK antikoaguliert werden.
- Risikofaktoren für Blutungen sind hohes Alter, eingeschränkte Nierenfunktion und niedriges Körpergewicht.
- Bei mit NOAK behandelten Patienten sollte die Nierenfunktion regelmässig, insbesondere aber bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, kontrolliert werden. Zur Beurteilung der Nierenfunktion eignet sich dabei vor allem die Schätzformel nach Cockcroft und Gault.

Tabelle 1
Dosisreduktion aufgrund Alter und Nierenfunktion bei Indikation Vorhofflimmern (Quelle: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®)

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Normaldosis	2 × 150 mg	1 × 20 mg	2 × 5 mg
Reduzierte Dosis	2 × 110 mg	1 × 15 mg	2 × 2,5 mg
Dosisreduktion	Mittelgradige Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min) oder Alter >80 Jahre	Mittelgradige Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min) Bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15–30 ml/min) mit Vorsicht	Serumkreatinin ≥133 µmol/l und: entweder Alter ≥80 Jahre oder Gewicht ≤60 kg
Kontraindikation	Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl <30 ml/min)	Sehr schwere Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl <15 ml/min)	Sehr schwere Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl <15 ml/min)

– 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 NOAK behandelt werden.

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. Arch Intern Med. 2012;172(8):623–31; discussion 31–3.
2 Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. NEJM. 2013;369(13):1206–14.
3 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. 2014;383(9921):955–62.
4 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 J. 2013;11(1):21.
5 Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. J Am Geriatrics Soc. 2014;62(5):857–64.
6 Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. [Letter] NEJM. 2012366(9):864–6.
7 Hellden A, Odar-Cederlof I, Nilsson G, Sjoviker 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).
8 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;118(6):612–7.
9 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. 2013;15(5):625–51.

Korrespondenz:
Dr. Matthias Frank
Innere Medizin Schwerpunkt Geriatrie
stv. Chefarzt
Universitäres Zentrum für Altersmedizin und Rehabilitation
Felix Platter Spital
Burgfelderstrasse 101
Postfach
4012 Basel
matthias.frank[at]fps-basel.ch