

Herausforderung: Antikoagulation bei älteren Patienten mit Polypharmazie

M. WEHLING, INSTITUT FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE, MEDIZINISCHE FAKULTÄT MANNHEIM, UNIVERSITÄT HEIDELBERG, MANNHEIM, DEUTSCHLAND

Ältere Patienten leiden häufig unter Multimorbidität, die zur Multimedikation führt. 80-Jährige weisen durchschnittlich etwas über drei relevante Diagnosen auf und erhalten bei uns im Schnitt acht Arzneimittel. Dies begünstigt vor allem vor dem Hintergrund eingeschränkter Organfunktionen und einer häufig zunehmenden Gebrechlichkeit schwere Nebenwirkungen, sogar eine Übersterblichkeit. Hauptursache hierfür sind medikamentös ausgelöste Stürze, Verwirrheitszustände, aber auch zunehmende Niereninsuffizienz und andere Organleistungsschwächen.

Eine der im Alter stark zunehmenden Erkrankungen ist das Vorhofflimmern: Größte Bedeutung kommt dabei der antithrombotischen Therapie zu, die auch bei Hochbetagten eine große Effektstärke in der Senkung thrombembolischer Komplikationen, vor allem von Schlaganfällen, aufweist. Hier hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise mit den sogenannten Nicht-Vitamin-K-Oral-Antikoagulanzen (NOAK) insofern ein Fortschritt eingestellt, als diese Substanzen im Gegensatz zu den traditionellen Vitamin-K-Antagonisten zumindest das häufig problematische Interaktionsrisiko erheblich reduzieren.

Außerdem ist in sehr ungewöhnlicher Weise in den Zulassungsstudien das Alterspektrum der Patienten mit Vorhofflimmern erstaunlich gut abgebildet; betagte und hochbetagte Patienten sind jeweils für die vier einzelnen NOAKs mit über 5.000 Patienten vertreten. In diesen Studien haben sich unter NOAK seltenere intrazerebrale

Blutungen und meist seltenere schwere Blutungen bei einer gleichzeitig teilweise stärkeren Schlaganfallreduktion im Vergleich zu Warfarin gezeigt.

Ein allgemeines System zur Beurteilung der Alterstauglichkeit von Arzneimitteln, die FORTA-Klassifikation, wurde ebenfalls auf diese Antikoagulanzen angewandt (OAC-FORTA): Hierbei wurde Apixaban aufgrund einer überzeugenden, auch im hohen Alter nachweislichen Endpunktlage als einzige Substanz mit der besten Kategorie A belegt, die übrigen NOAKs mit der zweitbesten Kategorie B, zu der auch das gut untersuchte Warfarin gehört. Die bisher nicht untersuchten Vitamin-K-Antagonisten, wie Phenprocoumon wurden in die Risikogruppe C eingeordnet.

Das FORTA-Konzept ist in der FORTA-Liste für die wesentlichen altersrelevanten Erkrankungen angewandt und in einer App frei zugänglich. Ihre Anwendung hat in einer Interventionsstudie zu eindeutig positiven klinischen Effekten geführt. Vorhofflimmern ist auch bei betagten und hochbetagten Patienten erfolgreich therapierbar. Die NOAKs stellen eine Schrittinnovation in Bezug auf die Versorgung gerade älterer Patienten dar.

Multimorbidität und Polypharmazie

Hochbetagte Patienten werden in unseren westlichen Industrienationen immer häufiger: In der Europäischen Union wird der Anteil der über 65-Jährigen von 19,8% im Jahr 2017 auf 29,1% im Jahr 2080 ansteigen, der Anteil der Menschen über 80 Jahre wird sich in diesem Zeitraum verdoppeln (von 5,5 auf 12,7%) [1]. Hiermit verbunden ist ein Anstieg der Prävalenz von Multimorbidität und der damit verbundenen Polypharmazie: Ein 80-jähriger Patient hat im Schnitt etwas mehr als drei relevante Diagnosen [2].

Die Polypharmazie führt zu einer erheblichen Morbidität, zum Beispiel durch Stürze, aber auch zu tödlichen Komplikationen [3,4]. Dies wird unter anderem auch dadurch begünstigt, dass alle wichtigen Organfunktionen mit dem höheren Lebensalter abnehmen und hier insbesondere auch die Nierenfunktion zu Ausscheidungsstörungen mit entsprechendem Anstieg der Anzahl von Nebenwirkungen führen kann. Insgesamt schauen wir hier also auf eine vulnerable Population mit steigender Morbidität und der größer werdenden Last von Arzneimitteln.

In diesem Zusammenhang sind verschiedene Versuche unternommen worden, um die Arzneitherapie in solch komplexen Situationen unter ungünstigen Rahmenbedingungen, insbesondere dem Zeitmangel in der hausärztlichen Praxis, zu optimieren. Listenansätze werden schon seit etwa 25 Jahren angeboten, mit denen die Arzneitherapie überprüft und entsprechend angepasst werden kann. Die älteste dieser Listen ist die amerikanische Beers-Liste [5]. Sie stellt eine Negativliste dar, die also im Wesentlichen besagt, was ein älterer Patient nicht bekommen soll. Demgegenüber stehen Positiv-Negativ-Ansätze, wie zum Beispiel die FORTA-Liste, die also auch positiv bei bestimmten Krankheiten vorschlagen, welche Arzneimittel gegeben werden sollen [6].

In einem kürzlich von uns durchgeführten Review wurden insgesamt 73 Listenansätze beurteilt, von denen allerdings nur neun die Kriterien eines patientenorientierten Listenansatzes (patient-in-focus listing approach PILA) und 63 die Kriterien eines arzneimittelorientierten Ansatzes (drug-oriented listing approach DOLA) [7] aufwiesen. In dieser Übersicht wurde auch nach Validierungsstudien gesucht, die die

klinische Nützlichkeit dieser Listenansätze feststellten. Insgesamt fanden sich nur 13 Studien zu allen Instrumenten, die meisten Listenansätze sind also nicht untersucht.

Es fiel aber auf, dass PILA eine überwiegende Zahl von positiven Studien, d.h. mit für den Patienten klinisch nützlichem Studienausgang aufwies, während die Mehrzahl der Anwendungsstudien von DOLA einen negativen Ausgang nahm. Eine positive Validierungsstudie zur FORTA-Liste ist VALFORTA [8], in der gezeigt werden konnte, dass sich nicht nur die Zahl der Arzneimittelnebenwirkungen mit einer Number-needed-to-treat von fünf reduzieren ließ, sondern auch eine Befindungsverbesserung erkennbar am Barthel-Index gegenüber der Kontrollgruppe auftrat.

Vor diesem Hintergrund ist auch eine typische Alterserkrankung zu diskutieren, nämlich das Vorhofflimmern, dessen Häufigkeit steil mit zunehmendem Alter ansteigt. Eine Säule der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmerns ist die antithrombotische Therapie, die zu einer der erfolgreichsten konservativen Ansätze in der gesamten Medizin mit Effektstärken

von bis zu 70% (Senkung der Schlaganfallhäufigkeit) einhergeht.

Altersgerechte antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern

Mit höherem Lebensalter steigen bei Patienten mit Vorhofflimmern sowohl die Raten von thrombembolischen Schlaganfällen als auch die Blutungsgefahr unter Antikoagulation. Es gab unter den Vitamin-K-Antagonisten eine ausgeprägte Unterversorgung [9]. Hierbei spielte vor allem die Sorge vor den zunehmenden Blutungen im höheren Alter eine Rolle, so dass sogar oft von einer Antikoagulation bei über 80-Jährigen abgesehen wurde. Obschon damals nicht indiziert, haben doch die Neuen oder Nicht-Vitamin-K-Oral-Antikoagulantien (NOAKs) hier diese Sorge deutlich reduziert und zu einer erfreulichen Zunahme des Versorgungsgrades geführt.

Die heute auf dem Markt befindlichen vier NOAKs Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban haben in den Zulassungsstudien in unterschiedlicher Weise Überlegenheit gegenüber Warfarin gezeigt und zwar sowohl im Sicherheitsbereich

(Blutungen) als auch im Effizienzbereich (Schlaganfallhäufigkeit) [10]. Bemerkenswert in Bezug auf alle Zulassungsstudien ist der Umstand, dass ältere Patienten anders als in den meisten anderen Studien nicht von vorne herein ausgeschlossen wurden, sondern jeweils mehrere Tausend ältere oder gar hochbetagte Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen waren. Daher liegen im Bereich der NOAKs eigentlich erst zum zweiten Mal im Bereich der Primärzulassungen von Arzneimitteln auch altersrelevante Daten vor; dies war vorher nur bei der Einführung der Antidementiva vor über 20 Jahren der Fall.

Der Vergleich der Altersdaten, also der Daten bei über 80-Jährigen, hat jedoch Unterschiede ergeben: Apixaban hatte bei den Hochbetagten einen Vorteil sowohl bei den schweren Blutungen als auch bei den intrazerebralen Blutungen und einen Trend hin zu einer geringeren Anzahl von Schlaganfällen/systemischer Embolie gezeigt. Bei den anderen NOAKs waren die Verhältnisse nicht ganz so klar; hier verlor zum Beispiel Rivaroxaban bei den intrazerebralen Blutungen den Vorteil bei über 75-Jährigen. Dabigatran und Edoxaban hatten je nach Dosierung entweder einen

Vorteil bezogen auf Schlaganfälle oder Blutungsauslösung.

Die NOAKs unterscheiden sich in altersrelevanter Weise auch durch die Ausscheidungssituation: Nur Dabigatran wird vorwiegend renal eliminiert (80%). Daher treten bei Anwendung bei Patienten mit stärkerer Niereninsuffizienz Akkumulationen und eine erhöhte Blutungsneigung auf. Diese Substanz ist daher nierenkritischer als die übrigen NOAKs [11]. Eine Rolle spielt das auch in Bezug auf die Pausierung vor operativen Eingriffen, die laut Fachinformationen bei Dabigatran und stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion bis zu vier Tage betragen muss, während bei den anderen NOAKs ein bis zwei Tage ausreichen. Dies ist natürlich auch für den Zeitraum der relativen Unterdosierung relevant.

Auf der Basis eines systematischen Reviews wurden die oralen Antikoaganzien einer Detailbewertung nach dem FORTA-Prinzip unterzogen [12]: Hierbei war bemerkenswert, dass es keinerlei Altersdaten zu Phenprocoumon (und Acenocoumarol und Fluindion, in Frankreich gebräuchlich) gab, während für Warfarin

über 20.000 ältere Patienten in randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien untersucht worden waren. Für die NOAKs waren in den Studien jeweils mehrere Tausend eingeschlossen, so dass die Gutachter im Delphi-Prozess, der zur FORTA-Bewertung notwendig ist, hier auf die schon genannten Daten zurückgreifen konnten.

Tabelle 1: Ergebnis des systematischen Reviews zu Altersdaten für orale Antikoagulanzen

	Abstracts	Separate Studien die die Kriterien erfüllen	Patienten >65/70y	Patienten >75/80 y
Acenocoumarol	9	0	0	0
Phenprocoumon	8	0	0	0
Warfarin	237	25	16443	24621
Dabigatran	37	1	5256	5318
Edoxaban	11	1		5654
Rivaroxaban	42	4	2366	6581
Apixaban	35	2	4519	5005

Modifiziert nach: Wehling M et al. [12]

Das Ergebnis ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Die wesentliche Botschaft ist, dass etliche orale Antikoagulanzen nicht nur für ältere Patienten zugelassen sind, sondern dass ihr Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt, sie also positiv bewertet wurden. Dies ist bemerkenswert, da wir etliche Erkrankungen kennen, die wir im hohen Alter nicht oder nicht gut mit den zur Verfügung stehenden Arzneimitteln behandeln können (z.B. Schlafstörungen).

In der FORTA-Kategorisierung wurden die OACs Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran und Edoxaban mit der zweitbesten Kategorie B (also positiv) bewertet, nur das Apixaban aufgrund einer noch besseren Endpunktwirksamkeit wurde mit A, der besten Kategorie, beurteilt (Tab. 2). Die bisher in keinen kontrollierten Untersuchungen an älteren Patienten getesteten Vitamin-K-Antagonisten wurden der kritischen Kategorie C zugeordnet, da für sie keine genauen Blutungsrisiken oder Effizienzdaten bei in diesem speziellen Patientengut bekannt sind. Wir wissen daher nicht, ob die jährliche Rate schwerer Blu-

tungen 1,2 oder 1,6% beträgt, eben den Unterschied, der bei NOAK-Studien beobachtet wurde.

Die Gabe dieser Substanzen sollte daher eigentlich vermieden werden und ggf. durch Warfarin, das eine hervorragende Datenlage aufweist, ersetzt werden. Derzeit wird eine Überprüfung der OAC-FORTA-Ergebnisse aus dem Jahr 2016 vorbereitet, deren Publikation noch für 2019 vorgesehen ist.

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass die FORTA-Bewertung über die Dosierungsvorschriften oder mögliche Interaktionen keine detaillierte Auskunft gibt. Die zum Teil recht komplizierten Dosierungsvorschriften der NOAKs, die in der Regel zwei Dosisstufen in der Therapie des Vorhofflimmerns aufweisen, muss im Einzelfall dringend überprüft werden. Leider scheint es in diesem Bereich eine Neigung zur Unterdosierung zu geben, die ebenfalls zu vermeiden ist.

Tabelle 2: Ergebnis des Delphiprozesses zur Bewertung der oralen Antikoagulanzen nach FORTA. Außer der FORTA-Klasse ist auch die Zahl der Stimmen in den einzelnen Kategorien angegeben worden. Die Maximalzahl betrug zehn, was der Zahl der Bewerter entspricht.

Arzneimittel	FORTA Kategorie	FORTA A	FORTA B	FORTA C	FORTA D
Acenocoumarol	C		2	5	
Fluindione	C			5	1
Phenprocoumon	C		2	6	
Warfarin	B		7	3	
Dabigatran niedrig	B	3	7		
Dabigatran hoch	B	3	7		
Edoxaban hoch	(A) B	5 4 ^c	5 6 ^c		

Allgemeine Empfehlungen zur altersgerechten Arzneitherapie

Die Bewertung einer Arzneimittelliste von zum Beispiel 15 Positionen in acht Minuten – das ist die Zeit, die einem Hausarzt pro Patient und Kontakt bezahlt wird – stellt eine schier unlösbare Herausforderung dar.

Die Unterstützung durch Listenansätze ist daher ein wichtiger Beitrag für die schnelle Orientierung insbesondere der Hausärzte. Allerdings sollten auch Fachärzte eine schon bestehende Therapie schnell beurteilen können, da sie in der Regel noch weitere Medikamente hinzufügen wollen und daher mögliche Medikamenten-Interaktionen prüfen müssen.

Unter den geschilderten Listenansätzen sind die PILAs den DOLAs vorzuziehen. Das wiederum erfordert jedoch eine genaue Kenntnis der Diagnosen, der Schweregrade der Erkrankung und der Patientenwünsche. Die reine Beurteilung von Arzneimittellisten (DOLA) ist sicher einfacher, wird aber den Ansprüchen und Besonderheiten der gerade im Alter sehr verschiedenen Patienten nicht gerecht.

Die Anwendung einer Positiv-Negativ-Liste (PILA) wie FORTA hat sich im klinischen Versuch als erfolgreich erwiesen. Allerdings sollte beachtet werden, dass die reine Auswahl von geeigneten und die Benennung ungeeigneter Arzneimittel allein keine ausreichende Medikationsvoraussetzung darstellen [13]: Der Prozess der Therapiefindung startet immer mit der genauen Bedarfsermittlung einer Medikation, indem die Diagnosen hinsichtlich ihrer Bedeutung für den Patienten gewichtet werden. Prognostische Interventionen werden im hohen Alter zunehmend weniger wichtig gegenüber symptomatischen Interventionen. Die Begleitumstände, Komorbiditäten und das Vorliegen von geriatrischen Syndromen wie der Gebrechlichkeit sowie der Patientenwunsch

(Was ist für diesen Patienten am wichtigsten?) müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

Erst so kann entschieden werden, ob beispielsweise der Blutdruck weiter gesenkt und der Zucker intensiver eingestellt werden muss oder nicht. Erst dann kann mit Hilfe einer Arzneimittel-Positiv-Negativ-Liste wie FORTA analysiert werden, welches Arzneimittel in dieser Situation das geeignetste ist. Dieses als Erstvorschlag zu verstehende Ergebnis der Listenanwendung muss dann aber noch zu weiteren Anpassungsvorgängen („Fitting“) führen, zu der vor allem die richtige Dosierung (renale Dosierung!), aber auch eine Interaktionsanalyse, eine Wahl des richtigen Applikationswegs und vor allem eine Beurteilung der Adhärenzprobleme des Patienten gehören.

Nach dieser initialen und angepassten Medikation ist die Überwachung des klinischen Ergebnisses in der Folge von größter Bedeutung: Das heißt, der Patient muss wieder einbestellt werden, um die Erfolge oder auch die Nebenwirkungen einer Therapie rechtzeitig zu erfassen und darauf reagieren zu können. Wenn also in

diesem oder im vorhergehenden Schritt (Fitting) ein von FORTA empfohlenes Medikament sich als ungeeignet oder unverträglich erweist, wird die FORTA-Liste erneut befragt und das nächste auf der Liste priorisierte Arzneimittel gewählt.

Dass die sprechende und denkende Medizin in Deutschland völlig unterfinanziert ist im Vergleich zur technischen Medizin, ist allgemein bekannt. Der Aufwand der Arzneimittelverordnung wird zum Beispiel gar nicht vergütet. Solange dieses so ist, ist mit einer nachhaltigen Verbesserung der Versorgungsqualität nicht zu rechnen.

Die Entwicklungen im Bereich der antithrombotischen Therapie, die vor allem die Patienten mit Vorhofflimmern im höheren Lebensalter betreffen, sind erfreulich. Es hat sich schon gezeigt, dass die Unterversorgungsproblematik durch die Einführung der altersgeprüften NOAKs geringer geworden ist. Weiterhin gilt, dass Alter keine Kontraindikation gegen Antikoagulation darstellt und hier die Chancen und Risiken der Innovationen eindeutig positiv zu bewerten sind. Ähnliches gilt für die Therapie von Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen bzw. Lungenembolien, Erkrankun-

gen, die aber auch bei Jüngeren häufiger auftreten. Grundsätzlich sind die Sicherheitsbewertungen der NOAKs im Vergleich zum Warfarin auch in diesem Anwendungsbereich günstig zu beurteilen. Beispielsweise entfällt die Überwachungspflicht durch regelmäßige INR-Kontrollen. Die NOAKs beginnen sich auch im Bereich der Tumorthrombose-Prophylaxe zu etablieren und sind daher bei verschiedenen altersrelevanten Erkrankungen auf dem Vormarsch. Die Daten von Real-Life-Erfahrungen scheinen diese positiven Bewertungen der NOAKs zu unterstützen, wenngleich nicht in jedem Falle.

Fazit

Die thrombembolischen Erkrankungen, insbesondere das Vorhofflimmern, sind typische Alterserkrankungen. Alter ist keine Kontraindikation gegen eine Antikoagulation. Die NOAKs stellen eine Schrittinno- vation in Bezug auf die verbesserte Ver- sorgung gerade älterer Patienten dar, bei denen sie eine positive Bewertung hin- sichtlich Risiko und Nutzen in den aller- meisten Fällen aufweisen. Die orale An- tikoagulation sollte daher auch bei Hoch-

betagten unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Beachtung individueller Besonderheiten (z.B. Nierenfunktion) genutzt werden.

Literatur

1. EUROSTAT Statistics explained. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Population structure by major age groups, EU-28, 2017-80 \(%25 of total population\).png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Population_structure_by_major_age_groups_EU-28_2017-80_(%25_of_total_population).png) Zuletzt besucht: 13.08.2019
2. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA: Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. In: J Clin Epidemiol. 51 (1998) 367-75.
3. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER: Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opin Drug Saf. 13 (2014) 57–65.
4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al.: Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 380 (2012) 37–43.
5. Steinman MA, Fick DM: Using Wisely: A Reminder on the Proper Use of the American Geriatrics Society Beers Criteria. Journal of the American Geriatrics Society, 67 (2019) 644-646.
6. Pazan F, Weiß C, Wehling M: The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2018: Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. Drugs Aging, 36 (2019) 481-484.
7. Pazan F, Kather J, Wehling M: A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. Eur J Clin Pharmacol; 75 (2019) 619-625.
8. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C., Weiss C. Frohnhofen H: VAL-FORTA: arandomized trial to validate the FORTA (FitfORThe Aged) classification. Age Ageing 45 (2016) 262-267.
9. Srivastava A, Hudson M, Hamoud I, Cavalcante J, Pai C, Kaatz S: Examining warfarin underutilization rates in patients with atrial fibrillation: Detailed chart review essential to capture contraindications to warfarin therapy. Thromb J. 3 (2008) 6.
10. 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. 15;383 (2013):955-62.

11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 17 (2015) 1467-507.
12. Wehling M, Collins R, Gil VM, et al.: Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 34 (2017) 499-507.
13. Wehling M: How to use the FORTA ("Fit fOR The Aged") list to improve pharmacotherapy in the elderly. *Drug Res* 66 (2016)57-62.

Wir danken dem Autor!

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Martin Wehling

Direktor, Institut für klinische Pharmakologie Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim

Universität Heidelberg

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

martin.wehling@medma.uni-heidelberg.de

Tel: +49(0)6213839631 (Frau Meyer)

Fax: +49(0)6213839632