

Im Spannungsfeld zwischen Blutung und Thrombose Antikoagulation bei älteren Patienten

JOB HARENBERG, RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG, KLINISCHE PHARMAKOLOGIE MANNHEIM

Ältere Patienten leiden per se unter einem erhöhten Thromboembolierisiko. Eine im Alter häufig erforderliche Antikoagulation lässt aber gleichzeitig auch das Blutungsrisiko dieser Patientengruppe steigen. Verminderte Kreatinin-Clearance und Sturzrisiko sind Faktoren, die zum Blutungsrisiko beitragen. Diese Problematik hat dazu geführt, dass Antikoagulanzen bei den Betroffenen eher zögerlich eingesetzt werden. Bisher liegen für diese Patientengruppe keine eigenen klinischen Studien vor, um evidenzbasierte Aussagen für eine angepasste Antikoagulation treffen zu können. Im Spannungsfeld zwischen Blutung und Thrombose muss der Arzt individuelle Therapieentscheidungen fällen.

Empfehlungen zur Antikoagulation im Alter sind daher selten [28]. Sie wurden von einer deutschen Expertengruppe aktualisiert [12] und sind hier in Auszügen wiedergegeben.

Thromboembolieprophylaxe im Alter in Abhängigkeit von Thromboembolie- und Blutungsrisiko

Risikofaktoren für eine Thromboembolie: Im Rahmen der Thromboembolieprophylaxe in der postoperativen Phase und bei nicht operativen Indikationen sind die Risikofaktoren für das Entstehen einer Thromboembolie und für die Entwicklung einer Blutung sehr ähnlich (Tab. 1). Sie unterscheiden sich im Wesentlichen

dadurch, dass die Operation selber das höchste Thromboembolierisiko (Odds Ratio 4–22) darstellt [9]. Zusätzliche Risikofaktoren sind angeborene oder erworbene Thrombophilie, eine Thromboembolie in der Anamnese, maligne Erkrankung, chronische Herzinsuffizienz, Body-Mass-Index über 30 kg/m², akute Infektion, eine Immobilisation länger als zwei Tage, eine Hormontherapie und andere schwere Begleiterkrankungen [modifiziert nach 3]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Thromboembolie bei nicht operativen Indikationen sind Alter über 75 Jahre, Immobilität länger als 15 Tage, Malignom, vorangegangene Thromboembolie, akute Infektion, chronische Lungenerkrankung, Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III–IV, ischämischer Schlaganfall und chronisches Ödem im Bereich der unteren Extremität zu nennen [1, 18, 19, 34].

Tabelle 1: Risikofaktoren für eine Thromboembolie in der postoperativen Medizin und bei akuten Erkrankungen mit Bettlägerigkeit

Risikofaktoren für Thromboembolie	
postoperativ	akute Erkrankungen mit Bettlägerigkeit
operativer Eingriff	–
Lebensalter >60 Jahre	Alter >75 Jahre
frühere TVT*/LE**, thrombophile Hämostasedefekte, VTE*** in der Familie	frühere VTE
maligne Erkrankung	Malignom
chronische Herzinsuffizienz	Herzinsuffizienz NYHA III–IV
BMI >30 kg/m ²	chronisches Ödem untere Extremität
akute Infektion	akute Infektion
Immobilisation >3 Tage	Immobilität >15 Tage
Hormontherapie	ischämischer Schlaganfall
andere schwere Begleiterkrankungen	chronische Lungenerkrankung

* TVT: tiefe Venenthrombose
 ** LE: Lungenembolie
 *** VTE: venöse Thromboembolie

Risikofaktoren für Blutungskomplikationen: Blutungskomplikationen durch die medikamentöse Antikoagulation sind in der postoperativen Phase durch die in Tabelle 2 genannten Risikofaktoren bedingt. Die Risikofaktoren für Blutungskomplikationen unterscheiden sich in der postoperativen Phase und in der nicht operativen Medizin nicht voneinander [9] (Tab. 2).

Abwägung der Risikofaktoren für Thromboembolie bzw. Blutung: Ein gleichzeitig sowohl eine Thromboembolie wie auch eine Blutung begünstigender Faktor ist nur das Lebensalter. Die übrigen Risikofaktoren fördern entweder die Entstehung einer Thromboembolie oder die Entwicklung von Blutungskomplikationen. Anders ist dies allerdings bei Antikoagulation mit

hoch dosierten niedermolekularen Heparinen (NMH) und mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (siehe im Folgenden).

Ein Dosierungsregime für die Thromboembolieprophylaxe mit NMH in Abhängigkeit vom individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisiko gibt Tabelle 3 wieder. Ein Thromboembolierisiko Stufe I gibt es bei älteren Patienten nicht, da Alter bereits per se

ein Risiko für Thromboembolien darstellt. In Risikostufe II fallen Patienten, die einen zusätzlichen Risikofaktor (s. Tab. 1) aufweisen. Patienten mit mehr als zwei zusätzlichen Risikofaktoren werden der Risikostufe III zugeordnet.

Ein Blutungsrisiko Stufe I wird durch die Operation selbst verursacht. Bei nicht operativen Patienten unter einer Thromboembolieprophylaxe stellt das Alter ein erhöhtes Blutungsrisiko dar,

so dass alle Patienten mindestens einen Risikofaktor für Blutungskomplikationen haben. In Risikostufe II fallen Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor für Blutungskomplikationen und in Risikostufe III Patienten mit einem dritten Risikofaktor für Blutungen.

Aus der Kombination dieser Risikoeinteilungen resultiert das in Tabelle 3 dargestellte Dosierungsregime.

Tabelle 2:
Risikofaktoren für Blutungskomplikationen in der postoperativen Medizin und bei akuten Erkrankungen mit Bettlägerigkeit

Risikofaktoren für Blutungen	
postoperativ	akute Erkrankungen mit Bettlägerigkeit
Operationsgebiet	-
Alter über 75 Jahre	Alter über 75 Jahre
Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min und vermehrt bei < 30 ml/min	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
eingeschränkte Leberfunktionsstörung	schwere Leberfunktionsstörung
Thrombozytopenie < 100.000 c/µl	Thrombozytopenie < 100.000 c/µl
schwere Blutung vor 3 Monaten	schwere Blutung vor 3 Monaten
gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern	gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern

Tabelle 3:
Dosierung der Antikoagulation mit NMH zur Thromboembolieprophylaxe postoperativ und bei akuten Erkrankungen mit Bettlägerigkeit bei Patienten im Alter in Abhängigkeit von den Risikostufen für Thromboembolie und Blutung [12]

Risikostufe	Stufe I: niedriges und mittleres Blutungsrisiko	Stufe II: hohes Blutungsrisiko	Stufe III: sehr hohes Blutungsrisiko*
Stufe I: niedriges und mittleres VTE-Risiko	Entfällt, da alle stationär aufgenommenen Patienten ein hohes VTE-Risiko aufweisen		
Stufe II: hohes VTE-Risiko	100%	100%	Pause***
Stufe III: sehr hohes** VTE-Risiko	100–150%	100–150%	Pause***

* Blutungskomplikation unter Antikoagulation
 ** thromboembolisches Ereignis oder Rezidiv
 *** angepasste Kompressionsstrümpfe oder andere Form der mechanischen VTE-Prophylaxe

Tabelle 4: Behandlungsstrategien zur Akuttherapie und Rezidivprophylaxe der venösen Thromboembolie bei älteren Patienten

Physikalische / medikamentöse Therapie	Dosisanpassung
angepasste Kompressionsstrümpfe an der betroffenen Extremität	–
NMH ohne Monitoring des gerinnungshemmenden Effekts in körperrgewichtsadjustierter Dosierung	körperrgewichtsadjustiert (Gewichtsklassen in 10-kg-Stufen) 1–2 x tgl. s.c. oder in fixer Dosierung 2 x tgl. s.c.
Fondaparinux	körperrgewichtsadjustiert nach 3 Gewichtsklassen 1 x tgl. s.c.
UFH i.v.	aPTT-adjustiert: 2–3-fache Verlängerung der aPTT
UFH s.c.	aPTT-adjustiert: 2–3-fache Verlängerung der aPTT ca. 4 h nach s.c.-Gabe, 2–3 x tgl. s.c. fixe Dosierung: 2 x 200 I.E./kg KG tgl. s.c.
Hirudin und Argatroban i.v.	aPTT-adjustiert: 1,5–2,5-fache Verlängerung der aPTT
Danaparoid i.v. oder s.c.	aXa-Aktivität auf 0,4–1,0 I.E./ml 4 h nach s.c.-Gabe

Bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko kann die medikamentöse auf eine mechanische Thromboembolieprophylaxe umgestellt werden. Das Blutungsrisiko ist jedoch täglich neu zu bestimmen, um so früh wie möglich die medikamentöse Prophylaxe wieder fortführen zu können.

Thromboembolieprophylaxe bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (NMH), Danaparoid, Hirudine und neue orale direkte Faktor-Xa-Inhibitoren sowie Thrombininhibitoren werden in unterschiedlichem Ausmaß renal ausgeschieden. In Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance lässt sich die Verabreichung von UFH über die aPTT (activated partial thromboplastin time) leicht adjustieren.

Der gerinnungshemmende Effekt von NMH kann routinemäßig nicht in allen Kliniken anhand der spezifischen Antifaktor-Xa-Tests überprüft werden. Eine Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min stellt für einige NMH eine Anwendungsbeschränkung dar. Für Tinzaparin besteht aufgrund des höheren Molekulargewichts keine Anwendungsbeschränkung bei Niereninsuffizienz. Fondaparinux ist bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min kontraindiziert.

Hirudin wird hauptsächlich renal eliminiert. Die Dosisadjustierung kann jedoch über die aPTT erfolgen. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min muss die Dosis von Hirudin zum Teil bis auf 10% oder weniger der Dosis von nierengesunden Patienten reduziert werden.

Argatroban wird hepatisch eliminiert. Bei Niereninsuffizienz ist daher kaum eine Dosisreduktion erforderlich. Die Wirksamkeit von Argatroban lässt sich leicht anhand der aPTT überprüfen.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sind die neuen oralen Antikoagulanzen Dabigatran (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Rivaroxaban (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) kontraindiziert.

Danaparoid kann anhand der Antifaktor-Xa-Methode laborchemisch adjustiert werden. Eine verminderte Nierenfunktion stellt somit kein relevantes Ausschlusskriterium für diese Substanz dar.

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) werden hepatisch metabolisiert, so dass die Nierenfunktion der Patienten bei dieser Substanzklasse keine Rolle spielt.

Akuttherapie und Rezidivprophylaxe der venösen Thromboembolie bei alten Patienten

Ältere Patienten mit akuten tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien werden ebenso behandelt wie jüngere Personen. Zu berücksichtigen sind allerdings Einschränkungen der Nierenfunktion, die bei älteren Patienten häufig auftreten [3, 12, 14]: Die physikalischen Maßnahmen zur Beinvenenkompression und die Antikoagulation stellen die Basis der Behandlung in diesem Kollektiv dar (Tab. 4).

Man unterscheidet als Auslöser für thromboembolische Ereignisse persistierende und passagere Risikofaktoren. Zu den persistierenden Risikofaktoren gehören eine angeborene Gerinnungsstörung, eine eigene oder familiäre Thromboembolie oder ein progredientes Malignom. Passagere Risikofaktoren sind Frakturen der unteren Extremität, immobilisierender Gips, Schwangerschaft sowie chirurgisch sanierte Malignome.

Die Gabe von Heparinen und anderen Antikoagulanzen sowie die Langzeitantikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) können mit Blutungskomplikationen einhergehen.

Die Risikofaktoren für Thromboembolierезидиве und Blutungsereignisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Alter stellt einen Risikofaktor sowohl für ein thromboembolisches Rezidiv wie auch für Blutungsereignisse dar. Die übrigen Risikofaktoren begünstigen unter der Antikoagulation mit Heparinen oder Vitamin-K-Antagonisten entweder thromboembolische Ereignisse oder Blutungskomplikationen.

Risikofaktoren für Thromboembolierезидиве: Patienten nach einem stattgehabten thromboembolischen Ereignis und mit persistierendem Risikofaktor haben ein erhöhtes Rezidivrisiko. Weitere Risikofaktoren für ein

Thromboembolierезидив sind [12, 27]: Alter über 60 Jahre (OR 2,26), postthrombotisches Syndrom (OR 3,04), ein Body-Mass-Index über 30 kg/m² (OR 2,33), erhöhte D-Dimer-Werte über 250 µg/l (OR 3,02), gering verlängerte aPTT unter einer Therapie mit Heparinen und eine INR unter 2,0 (zwischen 1,5 und 2,0) (Tab. 5).

Risikofaktoren für Blutungen:

Schwere Blutungen kommen unter NMH seltener vor als unter aPTT-adjustierter Gabe von UFH (1,2% vs. 2,0%; OR 0,57) [11, 29]. Unter VKA steigt die Rate intrazerebraler Blutungen bei älteren Patienten insbesondere ab einer INR über 3 an [6].

Tabelle 5:

Nach einer akuten Thromboembolie:
Risikofaktoren für Thromboembolierезидиве bzw. für Blutungskomplikationen unter Antikoagulation mit Heparinen oder VKA

Risikofaktoren für Thromboembolierезидиве mit Odds Ratio (OR)	Risikofaktoren für Blutungen unter Heparinen	Risikofaktoren für Blutungen unter VKA-Therapie mit Odds Ratio (OR)
Alter ≥ 60 Jahre (OR 2,26)	Alter > 75 Jahre	Alter > 75 Jahre
postthrombotisches Syndrom (OR 3,04)	Kreatinin-Clearance 60–30ml/min	ungenügende Aufklärung des Patienten über seine Antikoagulation (OR 8,8) Polypharmakotherapie (OR 6,1)
BMI > 30 kg/m ² (OR 2,33)	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min	Hypertonus, zerebrovaskuläre Erkrankung, ischämischer Schlaganfall, Diabetes
Dimer > 250 µg/l (OR 3,02)	Verabreichung von Heparin > 5 Tage	Nieren- oder Leberzellinsuffizienz, Alkoholabusus
aPTT < 2–3-Fache der Norm	aPTT > 2–3-Fache der Norm	INR > 3 bei Alter > 85 (OR 2,5) INR 3,5 bis 3,9 versus INR 2,0 und 3,0 (OR 4,6)
	vorausgegangene Operation oder Trauma	anamnestisch schwere Blutungs-erkrankung
	gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenhemmern	schwere Herzerkrankung

Tabelle 6: Dauer und Intensität der Rezidivprophylaxe mit VKA oder mit NMH in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko bei alten Patienten [12]

			Niedriges Blutungsrisiko	Mittleres Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko
		Dauer der VKA-Rezidivprophylaxe	INR oder NMH in % der therapeutischen Dosierung		
Passagere Risikofaktoren	distal	3 Monate	INR 2,0–3,0	INR 1,5–2,0	- 33–50 %
	proximal und LE	6 Monate	INR 2,0–3,0	INR 1,5–2,0	- 33–50 %
Persistierende Risikofaktoren	hereditäre Thrombophilie	2 Jahre oder länger	INR 2,0–3,0	INR 1,5–2,0	- 33–50 %
	idiopathisch, Rezidiv	2 Jahre oder länger	INR 2,0–3,0	INR 1,5–2,0 50 %	- 33–50 %
	rezidivierende VTE unter VKA/NMH	lebenslang	INR 2,5–3,5 66–100 %	INR 2,0–3,0 66 %	- 33–50 %

Alte Patienten erleiden häufiger Blutungskomplikationen, wenn sie unzureichend über ihre Antikoagulation informiert sind oder wenn sie mehrere Medikamente gleichzeitig einnehmen müssen [13]. Viele Substanzen beeinflussen die VKA-Wirkung, d.h. sie verstärken den Effekt oder schwächen ihn ab [2, 16].

Die Empfehlungen der ACCP-Guidelines bezüglich Dosierung und Dauer der Antikoagulation gelten auch für Patienten im Alter unverändert [15].

Rezidivprophylaxe bei Niereninsuffizienz: Bei alten Patienten, die Risikofaktoren für Blutungen aufweisen, macht eine auf Werte unter 50 ml/min oder unter 30 ml/min ver-

minderte Kreatinin-Clearance in der Regel eine Dosisreduktion erforderlich. So können die Dosierungen für Certoparin und Nadroparin bei alten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion um 33% herabgesetzt werden. Liegen mehr als zwei Risikofaktoren für Blutungen vor, sollte eine Dosisreduktion um 33 bis 50% erwogen werden.

Für Tinzaparin gibt es keine Einschränkungen bei Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitig bestehendem sehr hohem Blutungsrisiko mit mehr als zwei Risikofaktoren kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Therapeutische Dosierungen von Fondaparinux sollten bei einer Krea-

tinin-Clearance von 30 bis 50 ml/min um ca. 50% reduziert werden. Für Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko liegen keine Empfehlungen vor.

Der gerinnungshemmende Effekt von Hirudin und Argatroban wird über die aPTT kontrolliert. Diese sollte bei einem gleichzeitig bestehenden erhöhten Blutungsrisiko nur auf das 1,5- bis 2-Fache verlängert sein.

Unter Danaparoid in therapeutischer Anwendung dürfen bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko nur 50% der Anti-Xa-Zielspiegel erreicht werden, d.h. statt 0,4 bis 1,0 aXa I.E./ml sollten 0,25 bis 0,5 aXa I.E./ml als Zielwert gelten [modifiziert nach 12].

Die in diesem Beitrag vorgestellten Vorschläge für eine angepasste Dosierung der Antikoagulanzen bei alten Patienten mit zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren für Blutungen gehen über die Angaben in den Leitlinien hinaus.

Dauer der VTE-Rezidivprophylaxe:

Die Dauer der Rezidivprophylaxe hängt von den folgenden Faktoren ab:

- Ausprägung der Risikofaktoren
- Ausdehnung der Thromboembolie
- Auftreten rezidivierender Thromboembolien

Bei Patienten mit einem passage-rem Risikofaktor (postoperativ oder immobilisierender Gips) sollte die Antikoagulation nach distaler Venenthrombose für drei Monate und bei proximaler Venenthrombose oder Lungembolie für sechs Monate fortgeführt werden. Mindestens zwei Jahre erfolgt die Rezidivprophylaxe bei Patienten mit persistierenden Risikofaktoren, einem Thromboembolierезidiv oder bei heterozygoten Vererbungen mit Thrombophilie-Neigung.

Liegen vererbte homozygote oder kombinierte heterozygote thrombophile Gerinnungsstörungen oder ein Antiphospholipid-Syndrom vor, ist eine lebenslange Rezidivprophylaxe erforderlich [3, 5, 14].

Abbildung 1:

Zerebrale und nicht zerebrale systemische Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom CHADS₂-Score [aus 30, mit freundlicher Genehmigung des Verlags]

Bei mittlerem oder hohem Blutungsrisiko kann eine Anpassung der VKA-Therapie auf eine niedrigere Ziel-INR (1,5 bis 2,0) erfolgen oder die Medikation auf niedermolekulare Heparine umgestellt werden. Hinweise zu den Dosierungen sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

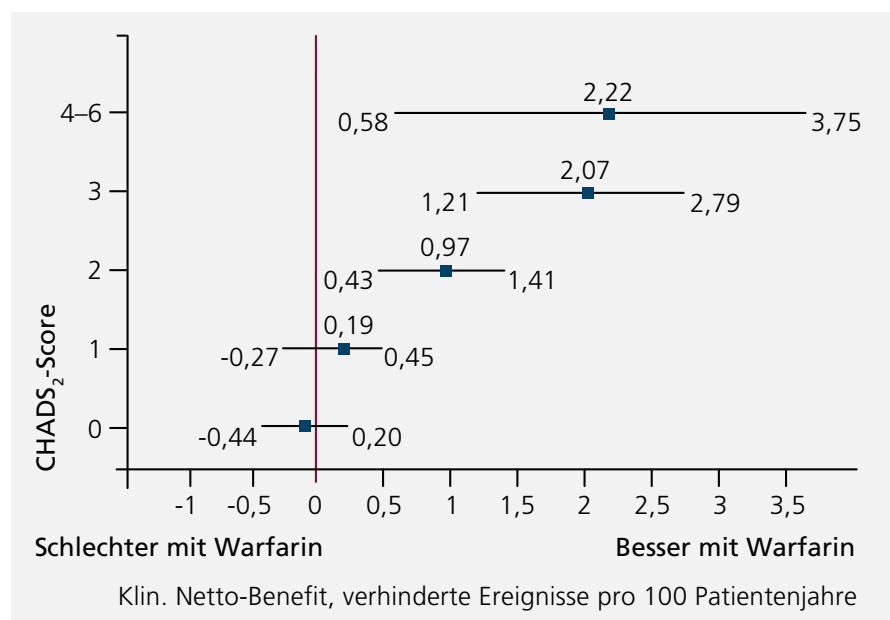
Therapieunterbrechung/Bridging:

Ist ein operativer Eingriff bei Patienten unter einer oralen Antikoagulation geplant, wird Warfarin drei bis vier Tage und Phenprocoumon fünf bis zehn Tage vorher abgesetzt. Ab einer INR unter 2,0 erhält der Patient 60% der therapeutischen Dosierung von NMH. Postoperativ wird die VKA-Therapie erneut überlappend mit NMH aufgenommen. Erreicht die INR Werte von 2,0, wird die NMH-Gabe eingestellt [17, 24, 31]. Bei alten Patienten reichen 50% der therapeutischen Dosierung von NMH als Bridging-Maßnahme aus.

Patienten mit prothetischen Herzklappen erhalten die volle therapeutische Dosierung. Am Morgen des operativen Eingriffs wird die NMH-Gabe einmal ausgesetzt.

Ältere Patienten mit Vorhofflimmern

Die Inzidenz des Vorhofflimmerns verdoppelt sich ab dem 55. Lebensjahr mit jeder Dekade; sie beträgt bei Patienten im Alter über 80 Jahre etwa 10%. Vorhofflimmern erhöht die Mortalität und Morbidität der Betroffenen sowie ihr Risiko für thromboembolische Ereignisse. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren nach dem CHADS₂-Score ist die Rate zerebraler Embolien bis zu 18-fach erhöht [2, 16]. Der Benefit einer oralen Antikoagulation in Abhängigkeit des CHADS₂-Scores ist in Abbildung 1 dargestellt.



JOB HARENBERG, RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG, KLINISCHE PHARMAKOLOGIE MANNHEIM

CHADS₂ steht für „congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke“. Die Ziffer 2 bedeutet zwei Punkte bei stattgehabtem embolischem Stroke, die anderen Risikofaktoren werden mit jeweils einem Punkt bewertet.

Risikostratifizierung mit dem CHADS₂-Score: Anhand des CHADS₂-Scores kann das Schlaganfallrisiko von Patienten mit Vorhofflimmern abgeschätzt werden. Je kleiner der ermittelte Score-Wert ist, desto geringer ist das Schlaganfallrisiko und desto größer ist das Blutungsrisiko des betreffenden Patienten (Abb. 1).

Mit einer Zunahme des CHADS₂-Scores von 0 auf 4 bis 6 nimmt das Risiko für thromboembolische Ereignisse zu. Die Gabe von VKA reduziert die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle, wenn sich 70% der INR-Werte innerhalb des therapeutischen Bereichs befinden. Erreichen nur 40% der INR-Werte den therapeutischen Zielbereich, verbessert sich nur die Überlebensrate der Patienten [23].

Der CHADS₂-Score wurde kürzlich modifiziert, indem das Alter und die vaskulären Komponenten stärker berücksichtigt wurden (Tab. 7). Eine Validierung dieses CHA₂DS₂-VASc-

Scores steht jedoch aus ((VASc=vascular disease, age and sex-category). Der Vorteil besteht in der Vergleichbarkeit der Punktzahl mit einem gleichzeitig entwickelten Score für das Risiko von Blutungen (siehe im Folgenden) [25].

Risikostratifizierung mit dem HAS-BLED-Score: Zunehmendes Alter, Gebrechlichkeit, Fallneigung oder Sturzgefahr sind mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden [4]. Häufig wird den Betroffenen daher eine VKA-Therapie vorenthalten [10]. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse ohne orale Antikoagulation ist bei alten und gebrechlichen Patienten 3,5-fach höher. Schwere Blutungskomplikationen treten bei ihnen 1,5-fach häufiger auf [32].

Tabelle 7: CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Score zur Bewertung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern [26]

CHADS ₂	Score	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Score
Kongestive Herzinsuffizienz	1	Kongestive Herzinsuffizienz/ Dysfunktion des linken Ventrikels	1
Hochdruck	1	Hochdruck	1
		Alter 65–74 Jahre	1
Alter ≥ 75 Jahre	1	Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/transiente ischämische Attacke /Thromboembolie	2	Schlaganfall/ transiente ischämische Attacke /Thromboembolie	2
		Gefäßerkrankung (früherer Herzinfarkt oder periphere arterielle Erkrankung oder Aorten-Plaques)	1
		Geschlecht (weiblich)	1
Maximaler Score-Wert	6		9

In der Literatur ist die Unterlegenheit von Acetylsalicylsäure gegenüber Warfarin zur Prophylaxe zerebraler und nicht zerebraler Embolien auch bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern eindeutig belegt [22, 26]. Die Kombination von Warfarin mit Acetylsalicylsäure erhöht insbesondere bei alten Patienten das Blutungsrisiko und sollte daher vermieden werden [21].

Zeitgleich mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score wurde der HAS-BLED-Score entwickelt, mit dem das Blutungsrisiko für Patienten mit Vorhofflimmern eingestuft werden kann (Tab. 8) [20].

Abwägung von Thromboembolie- und Blutungsrisiko bei alten Patienten mit Vorhofflimmern: Zur Abschätzung des Blutungsrisikos werden einige Faktoren herangezogen, die mit den Risikofaktoren für Thromboembolien identisch sind: Alter ≥ 65 Jahre, Hypertonus, Schlaganfall. Die

Klinische Charakteristika	Score
Bluthochdruck	1
veränderte Nieren- und Leberfunktion (je 1 Punkt)	1 oder 2
Schlaganfall	1
Blutung	1
große Streuung der INR-Werte	1
Alter \geq 65 Jahre	1
Drogen- oder Alkoholmissbrauch	1 oder 2
Maximaler Score	9

Tabelle 8: HAS-BLED-Score zur Beurteilung des Blutungsrisikos von Patienten mit Vorhofflimmern [20]

übrigen Kriterien unterscheiden sich jedoch von den Thromboembolie-Risikofaktoren: eingeschränkte Nierenfunktion oder Leberfunktion, Blutung, labile INR-Werte, gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern oder Alkoholabusus.

Die meisten dieser Faktoren lassen sich durch medizinische Maßnahmen beeinflussen. Ein erhöhter Blutdruck ist medikamentös einzustellen, Leber- und Nierenfunktion können durch Flüssigkeitszufuhr, Flüssigkeitsrestrik-

Abbildung 2:

Wirkung von Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Alter auf die Prävention zerebraler und nicht zerebraler systemischer Embolien [aus 30, mit freundlicher Genehmigung des Verlags]

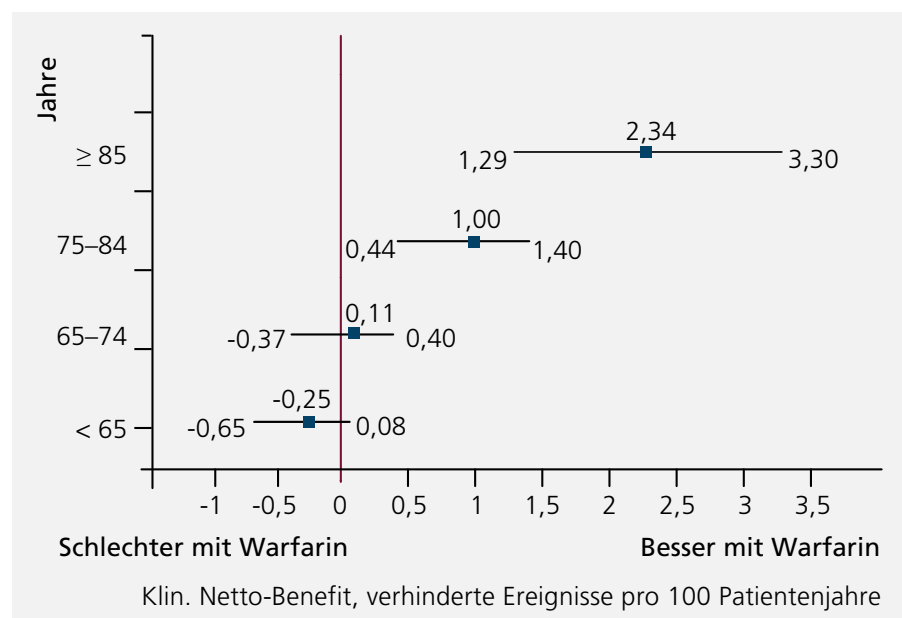
tion oder Diät korrigiert werden, labile INR-Werte lassen sich durch häufigere Kontrollen und eine verbesserte Compliance der Patienten ausgleichen. Medikamenteninteraktionen oder Medikamentenabhängigkeit sowie Alkoholkonsum sind ebenfalls medizinischen Maßnahmen zugänglich.

Fazit: Der neue Schlaganfallscore und der neue Blutungsscore weisen jeweils eine mögliche Gesamtpunktzahl von neun erreichbaren Punkten auf und können dadurch miteinander verglichen werden. Durch medizinische Maßnahmen lassen sich die Blutungsrisiken reduzieren.

Entsprechend den internationalen Empfehlungen zur Prävention von zerebralen und nicht zerebralen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern wird in drei Altersgruppen eingeteilt ($<$ 65 Jahre, 65–75 Jahre und $>$ 75 Jahre) [7].

Bestimmt man jeweils Thromboembolie- und Blutungsrisiken, kann aus der Kombination dieser Risiken eine differenzierte Form der Antikoagulation mit VKA für ältere Patienten abgeleitet werden (Tab. 9). Patienten mit ischämischem Insult unter oraler Antikoagulation fallen beispielsweise in die Risikostufe III für Thromboembolie. Sie sollten auf eine INR von 3,0 bis 3,5 eingestellt werden, sofern kein hohes Blutungsrisiko besteht [8].

Unter anderem wird Alter als ein Risikofaktor für Blutungen definiert. Es hat sich jedoch gezeigt, dass auch bei Patienten in vorgerücktem Alter der Vorteil einer oralen Antikoagulation größer ist als das Risiko einer zerebralen Blutung. Daher erhöht sich der beschriebene Netto-Benefit unter einer oralen Antikoagulation auch mit steigendem Alter der Patienten (Abb. 2). So ist der Nutzen einer oralen Antikoagulation in allen Altersdekaden unter Berücksichtigung sowohl



JOB HARENBERG, RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG, KLINISCHE PHARMAKOLOGIE MANNHEIM

des Embolierisikos wie auch des Blutungsrisikos belegt (Abb. 2).

Welchen Vorteil eine Warfarin-Behandlung für die Betroffenen mit sich bringt, kann man aus dem Quotienten der Inzidenzen thromboembolischer Ereignisse dividiert durch die Inzidenzen der Blutungskomplikationen berechnen. Dieser Netto-Benefit wird mit zunehmendem Wert des CHADS₂-Scores größer. Dies bedeutet, dass auch Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und einer hohen Anzahl von Risikofaktoren für Embolien bei Vorhofflimmern von einer oralen Antikoagulation profitieren.

Ausblick

Nebenwirkungen durch die VKA-Behandlung und Probleme bei der INR-Adjustierung führen dazu, dass orale Antikoagulanzen insbesondere bei älteren Patienten (> 80 Jahre) mit Vorhofflimmern zurückhaltend eingesetzt

werden [33]. Für den oralen Thrombininhibitor Dabigatran (2 x 150 mg tgl. oral) wurde eine überlegene Wirksamkeit bei vergleichbarer Verträglichkeit und in der Dosierung 2 x 110 mg täglich eine vergleichbare Wirksamkeit, aber bessere Verträglichkeit (weniger leichte, schwere und intrazerebrale Blutungen) im Vergleich zur Therapie mit INR-adjustiertem Warfarin belegt [5].

Derzeit werden mehrere Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener direkter Faktor-Xa-Inhibitoren an definierten Patientengruppen mit Vorhofflimmern durchgeführt. Neue orale direkte Gerinnungsinhibitoren sind in der Entwicklung, um in fixer Dosierung und ohne Monitoring eine gleiche oder bessere Verträglichkeit und Wirksamkeit im Vergleich zu VKA zu gewährleisten. Damit könnten sich zukünftig der Einsatz von Acetylsalicylsäure bei dieser Indikation reduzieren und die

Unterversorgung dieser Patienten mit Antikoagulanzen vermindern lassen.

Neue Antikoagulanzen werden die Perspektive zur Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern auch unter dem Aspekt der Relation des Thromboembolie- und Blutungsrisikos verbessern. Die Sicherstellung der Compliance der Patienten stellt eine Herausforderung an pharmazeutische Firmen, Wissenschaftler und medizinisches Personal dar.

Die CME-Fragen zu diesem Beitrag finden Sie auf Seite 35.

Tabelle 9: Hinweise zur Antikoagulation bei alten Patienten mit Vorhofflimmern abhängig von der Risikokonstellation [12]

		Blutungsrisiko		
		I	II	III
Thromboembolierisiko	Risikostufe			
		Ziel-INR		
	I	2,0–3,0	2,0–3,0	1,5–2,5
	II	2,0–3,0	2,0–3,0	1,5–2,5
	III	2,5–3,5	2,5–3,0	2,0–3,0

Literatur

1. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al.: Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med 164 (2004) 963–68
2. Atrial fibrillation investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Arch Int Med 154 (1994) 1149–57
3. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 003/001. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Finale Version vom 18. März 2009. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/003-001.htm
4. Bond AJ, Molnar FJ, Li M et al.: The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. Thrombosis Journal 3:doi:10.1186/1477-9560-3-1 (2005)
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 361 (2009) 1–13
6. Fang MC, Chang Y, Hylek EM et al.: Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. Ann Intern Med 141 (2004) 745–52
7. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al.: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Circulation 114 (2006) e257–e354

8. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 8 (2006) 651–745
9. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al.: Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 133 (2008) 381S–453S
10. Goto S, Bhatt DL, Rother J et al.: REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 156 (2008) 855–63
11. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL et al.: Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 130 (1999) 800–9
12. Harenberg J, Bauersachs R, Diehm C et al.: Antikoagulation im Alter. *Internist* (2010) 29 August, Epub ahead of print
13. Kagansky N, Knobler H, Rimon E et al.: Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 164 (2004) 2044–50
14. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al.: Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest* 133 (2008) 454S–545S
15. Kearon C: Balancing risks and benefits of extended anticoagulant therapy for idiopathic venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 7 (Suppl. 1) (2009) 296–300
16. Kopecky SL et al.: Lone atrial fibrillation in elderly persons: a marker for cardiovascular risk. *Arch Int Med* 159 (1999) 1118–22
17. Krahn AD, Healey JS, Simpson CS et al.: Anticoagulation of patients on chronic warfarin undergoing arrhythmia device surgery: Wide variability of perioperative bridging in Canada. *Heart Rhythm* 6 (2009) 1276–79
18. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT et al. for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group: Efficacy and Safety of Fixed Low-Dose Dalteparin in Preventing Venous Thromboembolism Among Obese or Elderly Hospitalized Patients. A Subgroup Analysis of the PREVENT Trial. *Arch Intern Med* 165 (2005) 341–45
19. Labarère J, Sevestre MA, Belmin J et al.: Low-molecular-weight heparin prophylaxis of deep vein thrombosis for older patients with restricted mobility: propensity analyses of data from two multicentre, cross-sectional studies. *Drugs Aging* 26 (2009) 263–71
20. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al.: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 137 (2) (2010) 263–72
21. Lip GY: Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 336 (2008) 614–15
22. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al.: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation in the elderly community population: the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study (BAFTA), a randomised controlled trial. *Lancet* 370 (2007) 493–503
23. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A et al.: Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 124 (2009) 37–41
24. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J et al.: Preoperative Anticoagulant Activity after Bridging Low-Molecular-Weight Heparin for Temporary Interruption of Warfarin. *Ann Intern Med* 146 (2007) 184–87
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* (2010) Mar 18. [Epub ahead of print]
26. Rash A, Downes T, Portner R et al.: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age and Ageing* 36 (2007) 151–56
27. Rodger M, Kahn SR, Wells PS et al.: Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMJA* 179 (2008) 417–26
28. Rossol-Haseroth K, Vogel CU, Reinecke F et al.: Recommendations for prevention of thromboembolism in elderly internal medicine patients. *Internist* 43 (2002) 1134–47
29. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C et al.: Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 133 (suppl) (2008) 257S–298S
30. Singer DE, Yuchiao C, Fang MC et al.: The Net Clinical Benefit of Warfarin Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 151 (2009) 297–305
31. Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J et al.: The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest* 133 (2008) 299–339S
32. Tay KH, Lane DA, Lip GY: Bleeding risks with combination of oral anticoagulation plus antiplatelet therapy: is clopidogrel any safer than aspirin when combined with warfarin? *Thromb Haemost* 100 (2008) 955–57
33. Tulner LR, Van Campen JP, Kuper IM et al.: Reasons for undertreatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging* 27 (2010) 39–50
34. Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A et al.: Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc* 52 (2004) 1299–304

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Job Harenberg
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg
Klinische Pharmakologie Mannheim
Maybachstraße 14
68169 Mannheim