

Antikoagulation bei älteren Menschen

Anticoagulation de la personne âgée

Jürgen Bauer, Cornel C. Sieber

Quintessenz

- Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Anzahl der Patienten, für welche eine Indikation zur Einleitung einer oralen Antikoagulation besteht. Vorhofflimmern sowie das Vorliegen einer venösen Thromboembolie stellen dabei häufige Indikationen dar.
- Tatsächlich erhalten aber ältere Menschen trotz gegebener Indikation und Fehlen von Kontraindikationen insbesondere bei nicht valvulärem Vorhofflimmern nur in der Minderheit ein orales Antikoagulans. Bei adäquater Berücksichtigung der individuellen Patientensituation kann jedoch eine orale Antikoagulation auch im höheren Lebensalter als eine sichere Therapiemassnahme mit günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis betrachtet werden.
- Die Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern und bei venöser Thromboembolie wird im Mittelpunkt der folgenden Ausführungen stehen. Es schliessen sich allgemeine Bemerkungen zu den Besonderheiten der oralen Antikoagulation beim älteren Menschen an. Bezüglich weiterer Indikationen zur oralen Antikoagulation sei auf aktuelle Übersichtsarbeiten verwiesen [1].
- In den angloamerikanischen Ländern ist Warfarin (Halbwertszeit 36 bis 42 h) die am häufigsten eingesetzte Substanz zur oralen Antikoagulation. Die überwiegende Mehrzahl relevanter Studien wurde daher mit dieser Substanz durchgeführt. Nur eine relativ geringe Anzahl von Publikationen beschäftigt sich mit der Verordnung von Phenprocoumon (Halbwertszeit 105 bis 144 h) und Acenocoumarol (Halbwertszeit 9 bis 24 h).
- Die aufgrund der Warfarin-Studien erhaltenen Aussagen müssen daher im Analogieschluss auf Phenprocoumon/Acenocoumarol übertragen werden.

Quintessence

- *Du au vieillissement de la population le nombre de patients pour lesquels une anticoagulation est indiquée augmente. La fibrillation auriculaire (FA) ou une thrombose veineuse profonde en sont les indications principales.*
- *Pourtant, malgré une indication reconnue et l'absence de contre-indications (en particulier pour la FA isolée) seule une minorité de patients éligibles sont anticoagulés. Un bon suivi permet une anticoagulation même chez le patient très âgé avec un rapport bénéfice/risque favorable.*
- *L'anticoagulation de la FA isolée sera le thème traité. Puis sera abordé le cas particulier de l'anticoagulation de la personne âgée. Pour s'informer plus complètement il est conseillé de se référer aux revues actuelles sur ce sujet [1].*
- *Dans la littérature et les pays anglo-saxons, c'est la warfarine ($1/2$ -vie de 36 à 42 heures) qui est le plus largement utilisée. Une minorité d'études ont été conduites avec le phenprocoumon (Marcoumar[®], $1/2$ -vie 105–144 heures) ou l'acénocoumarol (Sintrom[®], $1/2$ -vie 9–24 heures).*
- *Les résultats des études conduites avec la warfarine doivent donc être extrapolés par analogie pour être appliqués au Marcoumar ou au Sintrom.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 837 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 838 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Antikoagulation bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Arrhythmie des Erwachsenen und doppelt so häufig wie alle anderen Arrhythmien zusammengenommen. Das mittlere Alter des Patienten mit VHF beträgt gegenwärtig 75 Jahre. Die Prävalenz des VHF nimmt mit dem Alter rasch zu. So zeigte die Framingham-Studie, dass sie von 0,5% bei Personen zwischen 50 und 59 Jahren auf 8,8% bei Personen zwischen 80 und 89 Jahren steigt [2]. Aufgrund der sich verändernden Altersstruktur westlicher Industrienationen wird sich der Anteil älterer Patienten mit VHF an der Gesamtbevölkerung in den nächsten Jahrzehnten deutlich erhöhen.

Das jährliche Schlaganfallsrisiko bei Vorliegen von Vorhofflimmern liegt bei 5% und damit fünf-fach höher als bei Personen ohne Vorhofflimmern. Es steigt von 1,5% für Personen zwischen 50 und 59 Jahren auf 23,5% für Personen zwischen 80 und 89 Jahren an. Dieses Risiko ist unabhängig davon, ob das VHF dauerhaft oder intermittierend auftritt. Beachtung verdient ferner auch das Auftreten «stiller» zerebraler Infarkte, welche zu einer kognitiven Dysfunktion und subtilen neurologischen Defiziten führen können. So ist die vaskuläre Demenz – unabhängig von Demenzen vom Mischtyp – mit etwa 20% die zweithäufigste Ursache von Demenzen.

Effektivität der oralen Antikoagulation bei VHF

In der Primärprävention reduziert eine orale Antikoagulation das Schlaganfallsrisiko bei Vorhofflimmern bei einer erstrebten INR zwischen 2 und 3 um 68% [3]. Für Acetylsalicylsäure liegt diese Reduktion bei 36%. In den relevanten Arbeiten waren die meisten Teilnehmer zwischen 66 und 75 Jahren alt. Bei lediglich 24% lag das Alter über 75 Jahren.

In der Sekundärprävention gelingt eine 66%ige Reduktion des Risikos für einen erneuten zerebralen Insult – gegenüber 21% bei Verordnung von Acetylsalicylsäure (ASS) [4].

Fällt die INR anhaltend unter einen Wert von 2, kommt es jedoch auch bei oraler Antikoagulation zu einer signifikanten Risikozunahme für das Auftreten eines Schlaganfalles (Abb. 1) [5].

Es kann gegenwärtig keine Empfehlung für eine Kombination aus niedrigdosierter Warfaringabe (INR 1,2–1,5) und 325 mg ASS gegeben werden, da hierunter eine deutlich erhöhte Insultrate gegenüber einer alleinigen effektiven oralen Antikoagulation nachweisbar war [6].

Indikationen zur Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei älteren Menschen

Die Entscheidung zur Einleitung einer oralen Antikoagulation bei VHF basiert bei Abwesenheit von Kontraindikationen im wesentlichen auf

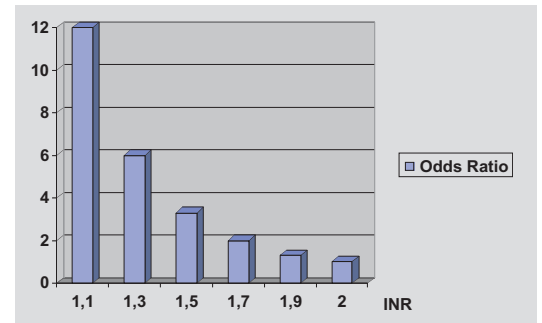


Abbildung 1.

Odds-Ratio für das Auftreten eines ischämischen zerebralen Insultes bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern in Abhängigkeit von der INR, wobei die Odds-Ratio für eine INR von 2 mit 1 gesetzt wurde [5].

dem Alter des Patienten sowie dem Nachweis klinischer und/oder echokardiographischer Risikofaktoren. Diese sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Besonders bedeutsame Risikofaktoren sind das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung, eine arterielle Hypertonie, weibliches Geschlecht, ein Alter >75 Jahre sowie eine positive Anamnese für eine zerebrale Ischämie oder eine TIA.

Für Patienten unter 65 Jahren ohne Risikofaktoren ist eine Therapie mit ASS ausreichend.

Für Patienten zwischen 65 und 75 Jahren kann bei Abwesenheit von Risikofaktoren wahlweise zwischen einer oralen Antikoagulation und einer Therapie mit ASS entschieden werden.

Für Patienten über 75 Jahren empfiehlt sich unabhängig vom Vorliegen der erwähnten Risikofaktoren generell eine orale Antikoagulation. Falls Kontraindikationen vorhanden sind, sollte eine Medikation mit Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 325 mg/Tag verordnet werden.

Diese Empfehlungen gelten in gleicher Weise für Patienten mit permanentem wie auch für solche

Tabelle 1. Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen zerebralen Insultes bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern.

Klinische Risikofaktoren
<i>Alter >75 Jahre</i>
<i>Weibliches Geschlecht</i>
<i>Positive Anamnese für TIA oder ischämischen zerebralen Insult</i>
<i>Arterielle Hypertonie (>160/90 mm Hg)</i>
<i>Manifeste Herzinsuffizienz in den letzten 3 Monaten</i>
<i>Koronare Herzerkrankung</i>
<i>Diabetes mellitus</i>
<i>Hyperthyreose</i>
Echokardiographische Risikofaktoren
<i>Linksventrikuläres Fractional Shortening <25%</i>
<i>Vergrößerung des linken Vorhofs</i>
<i>Globale linksventrikuläre systolische Dysfunktion</i>
<i>Thrombus im linken Herzohr</i>
<i>Dichter spontaner Echokonstrast im TEE</i>
<i>Komplexe aortale Plaques</i>
<i>Mitralringverkalkungen</i>

Kursiv = wichtigste Risikofaktoren.

mit paroxysmalem Vorhofflimmern (Abb. 2 ☺). Die erforderliche Intensität der Antikoagulation liegt mit einer Ziel-INR von 2,5 sowie einem tolerablen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 auf dem gleichen Niveau wie für jüngere Altersgruppen. Bezüglich der routinemässigen Anwendung einer niedrigdosierten oralen Antikoagulation in Kombination mit ASS nach akutem Myokardinfarkt muss die Datenlage für eine Patientenpopulation >75 Jahre als unzureichend betrachtet werden, so dass diesbezüglich gegenwärtig keine Empfehlung ausgesprochen werden kann. Auf die Antikoagulation nach Implantation einer oder mehrerer Herzklappenprothesen kann in diesem Rahmen nicht detailliert eingegangen werden. Es sei lediglich erwähnt, dass auch für ältere Patienten mit Herzklappenprothesen das Niveau der Antikoagulation bei einer INR zwischen 2,5 und 3,5 liegen sollte. Für Patienten mit zweiflügeligen Prothesen in aortaler Position

scheint eine INR zwischen 2 und 3 ausreichend zu sein – eine normale Vorhofgrösse, einen stabilen Sinusrhythmus und eine normale Auswurf-fraktion vorausgesetzt.

Antikoagulation zur Prophylaxe und Therapie bei venöser Thromboembolie

Epidemiologie der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Es findet sich eine deutlich steigende Inzidenz der symptomatischen tiefen Beinvenenthrombose (TBVT) und Lungenembolie (LE) mit dem Alter.

In einer Querschnittuntersuchung aus Frankreich bei ambulanten Menschen betrug die Inzidenz für das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose beziehungsweise Lungenembolie 1,83 pro 1000 Einwohner. Bei gesonderter Betrachtung der Einwohner über 75 Jahren fand sich jedoch eine deutlich höhere Inzidenz von 10 auf 1000 [7]. Die Worcester-Studie zeigte eine vergleichbare Ergebniskonstellation für ein stationäres Patientengut. So lag die Häufigkeit einer TBVT/LE bei 24 auf 1000 Fällen für 40- bis 49jährige, bei 43 für 50- bis 59jährige, bei 144 für 60- bis 69jährige und schliesslich bei 265 für 70- bis 79jährige [8].

Neben dem Alter lassen sich weitere Risikofaktoren ermitteln. So findet sich bei neurologischen Erkrankungen, insbesondere bei einer Parese im Bereich der unteren Extremitäten, eine deutlich erhöhte Thromboseeraterate. Die Thrombose findet sich in der Regel im paretischen Bein und ist überwiegend asymptomatisch. Das Thrombose-risiko besteht über einen längeren Zeitraum nach dem akuten Ereignis fort. Im Mittel ist mit einer Verdreifachung des Thrombose-risikos über das gesamte Leben zu rechnen. Ein erhöhtes Thrombose-risiko ist auch für Patienten mit Morbus Parkinson nachweisbar.

Bekanntermassen bedeuten auch Tumorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Thrombose, insbesondere bei Durchführung einer Chemotherapie. Bei bereits abgelau-fenem thromboembolischem Ereignis ist für Tumorpatienten das Risiko eines erneuten Ereignisses wesentlich höher als in anderen Pa-tientengruppen.

Weitere Risikoerkrankungen sind ein akuter Myo-kardinfarkt, eine COPD sowie das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Für die Varikosis findet sich eine abnehmende Bedeutung mit dem Alter.

Aus der Tabelle 2 ☺ sind die wichtigsten Risiko-faktoren für eine perioperative Thromboseent-stehung in einer älteren Population zu entneh-men.

Klinische Studien legen gegenwärtig den Schluss nahe, dass eine Thromboseprophylaxe bislang nicht im erforderlichen Umfang bei stationären Patienten durchgeführt wird. So erhielten in

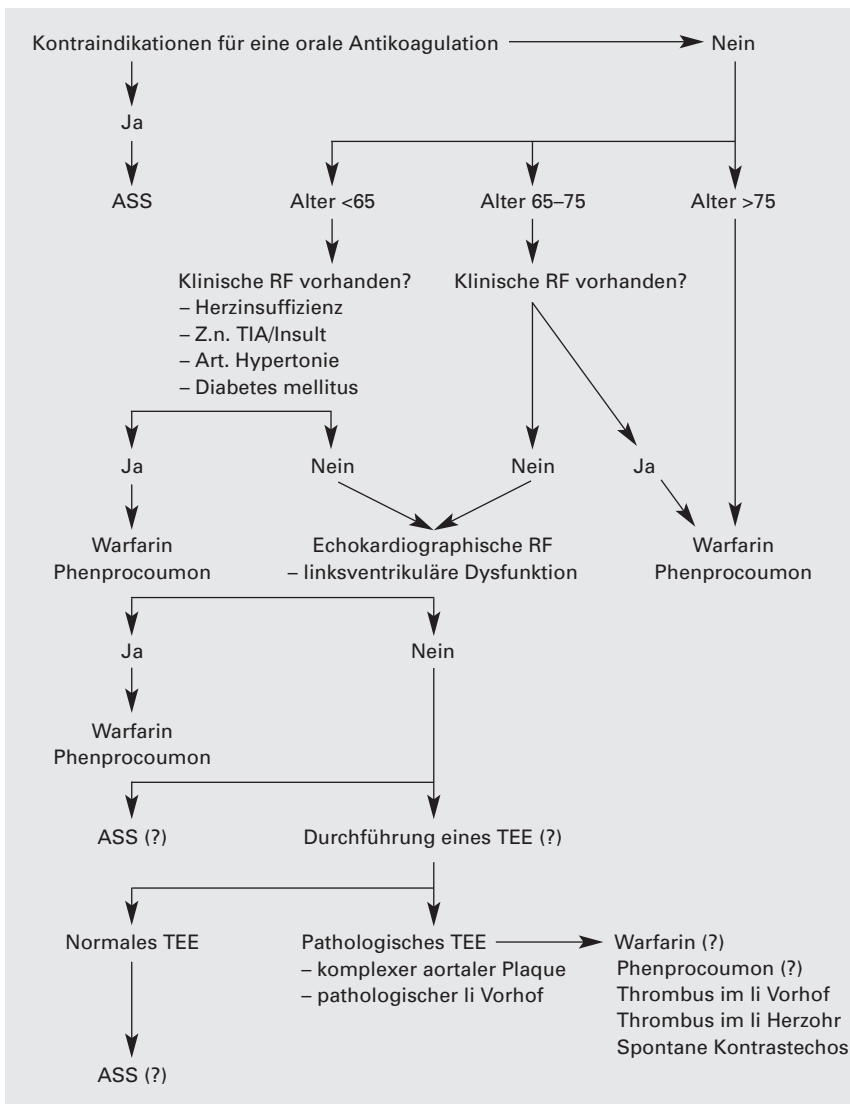


Abbildung 2. Behandlungsalgorithmus für Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern. (?) bedeutet Existenz offener Fragen für diesen Aspekt der Empfehlung (nach Sebastian JL, Tresch DD. Use of oral anticoagulants in older patients. Drugs and Aging 2000;16;409–35).

Tabelle 2. Risikofaktoren für eine perioperative Thromboseentstehung in einer älteren Population.

Alter
Längere Immobilisation
Zerebraler Insult
Lähmungen
Thromboseanamnese
Tumoren und ihre Behandlung
Grössere chirurgische Eingriffe (insbesondere im Bereich des Abdomens, des Beckens sowie der unteren Extremitäten)
Traumata (insbesondere im Bereich des Beckens, der Hüfte sowie des Oberschenkels)
Übergewicht/Adipositas
Varizen der unteren Extremitäten
Herzinsuffizienz
Zentralvenöse Zugänge
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Nephrotisches Syndrom
Östrogeneinnahme

einer Arbeit 48% der Patienten, die eine TBVT oder eine LE während eines stationären Aufenthaltes entwickelten, keine Thromboseprophylaxe. 60% hiervon waren Patienten internistischer Abteilungen [9].

Bei positiver Anamnese für ein abgelaufenes thromboembolisches Ereignis steigt das Rezidivrisiko mit dem Alter sowie dem Gewicht, bei einer Extremitätenlähmung im Bereich der Beine sowie – wie bereits erwähnt – besonders ausgeprägt mit der Tumordiagnose.

Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie (nach der American Geriatrics Society)

Für ältere Patienten mit internistischen Erkrankungen, die einen oder mehrere der obigen Risikofaktoren aufweisen, sowie für ältere Patienten mit ischämischem zerebralem Insult und beeinträchtigter Mobilität wird eine Thromboseprophylaxe mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin in niedriger Dosis empfohlen. Diese Empfehlung gilt in gleicher Weise für Patienten mit allgemein chirurgischen, gynäkologischen oder urologischen Eingriffen.

Für Patienten nach Hüftgelenk- oder Kniegelenkersatz sollte der Einsatz von niedermolekularem Heparin bevorzugt werden.

Für die Initialbehandlung einer neu diagnostizierten tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie sollte unverzüglich mit der Gabe von unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin begonnen werden, wobei zahlreiche Autoren mittlerweile die niedermolekularen Heparine als Standardtherapie ansehen [10]. Ausgenommen vom Einsatz der niedermolekularen Heparine ist im allgemeinen die Patientengruppe mit Niereninsuffizienz.

Sowohl für unfraktioniertes Heparin als auch für niedermolekulares Heparin sollte eine auf das Körpergewicht bezogene Dosis verordnet wer-

den (Tab. 3 ↻), um den Beginn der Antikoagulation zuverlässiger und sicherer für die Patienten zu gestalten.

Mit dem Auftreten einer Blutung muss in etwa 5% aller Verordnungen von Heparin zur therapeutischen Antikoagulation gerechnet werden. Dieser Prozentsatz liegt für ältere Menschen etwas höher. Die PTT bedarf insbesondere bei älteren Patienten der engmaschigen Überwachung, da diese verstärkt zu erhöhten Werten tendieren.

Eine orale Antikoagulation sollte möglichst bald nach Beginn der Heparintherapie begonnen werden. Warfarin und Phenprocoumon wirken über die Inhibierung der Vitamin-K-abhängigen

Tabelle 3. Gewichtsbezogene Dosierung von intravenösem Heparin.

Startdosis	80 Einheiten/kg KG als Bolus, dann 18 Einheiten/kg KG/h
PTT <35 sec	80 Einheiten/kg KG als Bolus, Steigerung der Infusionsrate um 4 Einheiten/kg KG/h
PTT 35–45 sec	40 Einheiten/kg KG als Bolus, Steigerung der Infusionsrate um 2 Einheiten/kg KG/h
PTT 46–70 sec	Keine Veränderung erforderlich
PTT 71–90 sec	Verringerung der Infusionsrate um 2 Einheiten/kg KG/h
PTT >90 sec	Infusionspause für 1 Stunde, dann Verringerung der Infusionsrate um 3 Einheiten/kg KG/h

PTT = Partielle Thromboplastin Zeit (nach Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. *Ann Intern Med* 1993;119:875).

Tabelle 4. Risikofaktoren für das Auftreten einer Blutung unter Antikoagulantientherapie.

<i>Patientenbezogene Risikofaktoren</i>	
Alter >75 Jahre	
Weibliches Geschlecht (?)	
Indikation zur Antikoagulation	
Ernste Komorbiditäten	
Gastrointestinale Blutung	
Arterielle Hypertonie	
Niereninsuffizienz	
Vorausgegangener zerebraler Insult und Zerebralsklerose	
Malignom	
Wiederholte Stürze	
Noncompliance	
Umfangreiche Komedikation	
Einnahme von Medikamenten, welche die Hämostase beeinflussen	
<i>Therapiebezogene Risikofaktoren</i>	
Dauer der Therapie	
Erhöhtes Risiko in den ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn	
Kumulative Risikoerhöhung mit der Gesamttherapiedauer	
Intensität der Antikoagulation	
Stark schwankende INR unter Therapie	
Zuverlässigkeit der Überwachung	

Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Sie hemmen jedoch auch die Proteine C und S, welche antikoagulatorische Eigenschaften aufweisen.

Als Folge kann zu Beginn einer oralen Antikoagulation temporär ein hyperkoagulatorischer Zustand auftreten. Daher wird empfohlen, die Heparin-gabe, fraktioniert oder unfraktioniert, fortzusetzen bis unter oraler Antikoagulation zweimalig im Abstand von 24 Stunden stabile INR-Werte im therapeutischen Bereich (INR 2,0 bis 3,0) dokumentiert sind. Die orale Antikoagulation führt bezüglich Rezidivembolien zu einer über 90%igen Risikoreduktion.

Eine Langzeitantikoagulation mit niedermolekularem Heparin ist angezeigt, wenn Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation bestehen oder ernsthafte Probleme bezüglich Medikamenteninteraktionen vorliegen. Bei älteren Menschen muss in diesen Fällen jedoch auch die Möglichkeit der Verstärkung einer vorbestehenden Osteopenie als potentielle Nebenwirkung in Betracht gezogen werden.

Empfohlene Dauer der Antikoagulation nach Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses

- 3 Monate bei bekannten und reversiblen Risikofaktoren. Dies umfasst Patienten mit vorübergehender Immobilisation, pharmakologischer Östrogeneinnahme, chirurgischem Eingriff oder Trauma.
- 6 Monate bei erstmaligem thromboembolischem Ereignis ohne erkennbaren Auslöser.
- 12 Monate oder länger für Patienten mit wiederholten idiopathischen thromboembolischen Ereignissen oder bekannten chronischen Risikofaktoren wie Tumorerkrankung, Antithrombin-III-Mangel oder Antikardiolipin-Antikörper-Syndrom.
- Lebenslang bei Patienten mit mehreren thrombophilen Konditionen oder bei Homozygotie für eine Faktor-V-Leiden-Mutation.
- Nach einem ersten Ereignis bei Heterozygotie für Faktor-V-Leiden oder Prothrombin 20210 sollte zunächst eine Antikoagulation für wenigstens 3 Monate erfolgen [11].

Allgemeines zum Einsatz von oralen Antikoagulantien bei älteren Patienten

Risiken und Kontraindikationen einer Antikoagulation bei älteren Patienten

Zur Bedeutung des Alters als Risikofaktor für die Erhöhung des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation liegen teilweise widersprüchliche Daten vor.

Beim Vergleich jüngerer Patientenpopulationen mit älteren zeigte sich eine Tendenz zur Verdopplung des Blutungsrisikos, wobei dieser Risikoanstieg für verschiedene Indikationen unterschiedlich ausfiel und nicht in allen Studien nachweisbar war [12].

In der Mehrzahl aller diesbezüglichen Analysen stellte das Alter jedoch einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer Blutungskomplikation dar. Das jährliche Risiko für eine relevante Blutung bei Patienten über 70 Jahren lag im Mittel bei etwa 2,3% [13, 14].

Die Intensität der Antikoagulation und ein unbeabsichtigter Anstieg der INR stellen jedoch wesentlich bedeutsamere Risikofaktoren als das Alter für das Auftreten einer Blutungskomplikation dar. So beträgt das Blutungsrisiko ohne Antikoagulation 1,6%. Bei einer Ziel-INR von 2,5 liegt es bei 5% und bei einer Ziel-INR von 4 bei 50%. Die meisten Blutungskomplikationen treten bei Abweichungen von der vorgesehenen Ziel-INR auf. Ein zusätzlicher Anstieg des Blutungsrisikos findet sich bei instabiler INR, der gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten, welche die Thrombozytenfunktion hemmen, bei schlecht eingestellter arterieller Hypertonie, bei einer gastrointestinalen Blutung oder einem zerebralen Insult in der Vorgeschichte, bei weiteren Komorbiditäten (Status nach Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz, Malignom), bei Alkoholabusus sowie in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Eine neuere Studie wies insbesondere bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko nach [12]. In dieser Arbeit zeigte sich ferner ein deutlicher Anstieg des Risikos mit der Zahl zusätzlich verordneter Medikamente. Dieser war unabhängig davon, ob für diese Medikamente eine Interaktion mit der oralen Antikoagulation bekannt war oder ob dies nicht der Fall war. Dieser Sachverhalt betont wiederum die Bedeutung der Komorbidität(en). Das höchste anteilige Risiko für das Auftreten einer Blutung findet sich in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn. Das Risiko intrakranieller Blutungen unter oraler Antikoagulation bedarf der gesonderten Betrachtung.

Tabelle 5. Mögliche Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation, die der individuellen Abwägung bedürfen.

Aktive Blutung
Florides peptisches Ulkus
Bekannte Störungen der Blutgerinnung
Thrombozytopenie <50 000 oder Thrombozytopathien
Zurückliegender hämorrhagischer zerebraler Insult
Noncompliance
Psychologische oder soziale Instabilität
Demenz oder schwere kognitive Beeinträchtigungen
Häufige Stürze (<3 innerhalb des zurückliegenden Jahres)
Alkoholabusus
Unzureichend therapierte arterielle Hypertonie (>180/100 mm Hg)
Regelmässige Einnahme von unselektiven NSAR
Geplante invasive Diagnostik oder chirurgischer Eingriff
Behandlungsbedürftige Retinopathie

In der SPAF-II-Studie fand sich eine erhöhte Rate an intrakraniellen Blutungen bei Personen über 75 Jahren. Diese lag bei 1,8% pro Jahr gegenüber 0,6% bei Personen unter 75 Jahren. Hierbei lag der zugelassene INR-Bereich mit 2,0 und 4,5 höher als in anderen Studien.

In der Mehrzahl der vorliegenden grossen randomisierten Studien fand sich jedoch kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung bei älteren Patienten (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF). Das durchschnittliche Risiko für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung lag hier um 0,8% pro Jahr und damit nicht signifikant über Placebo bzw. einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure.

Bezüglich des durch eine arterielle Hypertonie bedingten Blutungsrisikos gilt es zu beachten, dass in diesem Zusammenhang die Reduktion der diastolischen Blutdruckwerte genauso bedeutsam ist wie die der systolischen. Der systolische Blutdruck muss unter 140 mm Hg, der diastolische unter 90 mm Hg gehalten werden. Um dieses Ziel langfristig und zuverlässig zu erreichen, bedarf es unter oraler Antikoagulation engmaschiger RR-Kontrollen.

Ferner gilt es zu beachten, dass eine Zunahme der Intensität der Antikoagulation bei akuten Krankheitszuständen, die mit einer Verminderung des Serumalbuminspiegels einhergehen können, beobachtet wird. Ursächlich ist hierfür eine erhöhte Menge an freiem Warfarin, da dies bei Abfall des Serumalbumins aufgrund seiner gewöhnlich hohen Plasmaeiweissbindung vermehrt in freier Form vorliegt.

Unzureichender Einsatz der oralen Antikoagulation bei älteren Patienten

Für die höheren Altersgruppen findet sich selbst bei Risikopatienten ein äusserst restriktives Ordnungsverhalten bezüglich der oralen Antikoagulation.

In einer 1999 publizierten Studie erhielten nur 22% der Patienten mit Vorhofflimmern ohne Kontraindikationen eine orale Antikoagulation [15]. Eine 2004 veröffentlichte kanadische Arbeit erbrachte unter Patienten mit Vorhofflimmern in Langzeitpflege immerhin einen Prozentsatz von 54,8% für den Anteil der bei bestehender Indikation auch tatsächlich antikoagulierten Patienten [16].

Obwohl für sie der höchste klinische Nutzen zu erwarten wäre, werden ältere Menschen somit seltener antikoaguliert als jüngere. Die Gründe hierfür sind vielschichtig und betreffen sowohl Eigenschaften des Patienten als auch Einstellungen des behandelnden Arztes. Eine Ursache scheint aber auch im «ageism» – also dem Vorhalten von Therapien alleine aufgrund des chronologischen Alters – zu liegen.

Patientenbezogene Faktoren, welche eine Antikoagulation im Einzelfall verhindern, sind das Alter des Patienten, das Risikoverhältnis Embo-

lie zu Blutung, seine Vorgeschichte, das erwartete Risiko für Stürze, die Ablehnung einer Antikoagulation durch den Patienten sowie eine bekannte Noncompliance.

Ärzte überbewerten oftmals das Risiko einer Antikoagulation und empfinden ihre Einleitung und Überwachung als lästig und zeitaufwendig. Internisten und Kardiologen entscheiden sich dabei häufiger für eine Antikoagulation als Allgemeinärzte [17].

Tatsächliche Kontraindikationen für eine Antikoagulation finden sich nur bei etwa 14 bis 16% aller Patienten über 75 Jahren.


Empfehlungen zur Einleitung und zum Monitoring einer Antikoagulation bei älteren Menschen

Um ein erhöhtes gastrointestinales oder urologisches Blutungsrisiko eines Patienten erkennen zu können, ist die Durchführung eines Hämoculttests sowie die Untersuchung eines Urinstatus vor Einleitung einer oralen Antikoagulation zu empfehlen.

Ferner sollte insbesondere beim älteren Menschen eine Evaluation seiner intellektuell-kognitiven Fähigkeiten, seines Sturzrisikos, seines Ernährungsstatus, einschliesslich Alkoholkonsum, seiner zu erwartenden Compliance sowie seines allgemeinen Gesundheitsstatus erfolgen. Diese Einschätzung sollte soweit möglich von einem Arzt vorgenommen werden, der den Patienten langfristig betreut und auch dessen soziales Umfeld kennt. Bei einem stationären Aufenthalt ist, wenn immer möglich, der Hausarzt durch die Klinikärzte in die Therapieentscheidung zur Antikoagulation einzubeziehen.

Der Patient muss über die Indikation zur Antikoagulation, die damit verbundenen Risiken, den spezifischen Nutzen und die Notwendigkeit der Überwachung aufgeklärt werden. Wesentliche Informationen müssen im Einzelfall auch an die den Patienten versorgenden Personen weitergegeben werden, zum Beispiel das betreuende Personal im Pflegeheim, die Sozialstation etc. Die Patienten und das sie betreuende Personal müssen ferner ein Verständnis für die Beeinflussung der Antikoagulation durch Komedikation – auch durch nichtverschreibungspflichtige Medikamente –, durch Vitamine und pflanzliche Nahrungsergänzungen sowie durch Alkohol entwickeln. Sie müssen ferner über mögliche Blutungszeichen wie Hämatemesis, Melaena und Hämaturie informiert sein.

Ältere Menschen benötigen im allgemeinen geringere Warfarin-Dosen als jüngere [18]. Erniedrigte Tagesdosen können auch aufgrund eines niedrigen Körpergewichts, einer Herzinsuffizienz, einer fortgeschrittenen Lebererkrankung und aufgrund der Komedikation angezeigt sein. Gleichfalls ist Vorsicht geboten bei einer deutlichen Verringerung der oralen Nahrungszufuhr und akuten Durchfallerkrankungen.

Beim älteren Patienten empfiehlt es sich, eine orale Antikoagulation niedrig dosiert zu beginnen. Dies gilt insbesondere für den ambulanten Bereich. Regelmässige Kontrollen der INR sind zwingend erforderlich. Diese sollten in der Startphase bis zum Erreichen stabiler Werte wöchentlich, später wenigstens alle vier Wochen erfolgen. Wiederholte Dosisanpassungen sind in der Mehrzahl aller Fälle zur Sicherstellung einer adäquaten Antikoagulation erforderlich. Diese ist insbesondere bei Verordnung neuer Medikamente in Betracht zu ziehen (Tab. 6 ). Auf eine ausgeglichene Ernährung ohne Extreme muss geachtet werden. In Einzelfällen kann auch eine selbständige häusliche Bestimmung der INR in das Monitoring der Patienten einbezogen werden.

Bei Umstellungen der Komedikation sind mögliche Interaktionen zu berücksichtigen. Häufigere

Kontrollen der INR in den ersten Wochen können sinnvoll sein. Die Verordnung von unselektiven NSAR sollte unterbleiben oder zumindest eine Ulkusprophylaxe mit einem Protonenpumpenhemmer in Erwägung gezogen werden.

Umstellungen des Herstellerpräparates sollten vermieden werden, insbesondere dann, wenn damit eine veränderte Dosis pro Tablette verbunden ist.

Auf eine ausgeglichene Ernährung ist zu achten. Patienten sollten grundsätzlich die empfohlene tägliche Zufuhr von 65 bis 80 Mikrogramm Vitamin K anstreben. Nach Ansichten zahlreicher Autoren ist jedoch die Einhaltung einer Diät mit festgeschriebenem Vitamin-K-Gehalt weder notwendig noch gut praktikabel.

Es gilt jedoch, Exzesse in der Ernährung zu vermeiden. Insbesondere sollte keine plötzliche Bevorzugung grüner Gemüse – einschliesslich Spinat – den Speiseplan bestimmen. Andernfalls besteht die Gefahr inkonstanter oder fallender INR-Werte.

Durch Zu- oder Abnahme des Körpergewichts kann sich die täglich erforderliche Einnahmehöhe an Warfarin oder Phenprocoumon verändern. Da diese Verschiebungen jedoch in den meisten Fällen langsam verlaufen werden, sollten sie im Rahmen der routinemässigen INR-Kontrollen entdeckt und die Tabletteneinnahme angepasst werden können.

Situationen, die einen Übergang von der Heimbetreuung zur Krankenhausbehandlung beziehungsweise in umgekehrter Richtung beinhalten, erweisen sich oftmals als sensible Phasen für Ausschläge der Intensität der Antikoagulation. Diese Übergänge dürften in Zukunft auch aufgrund des Zwangs zu einer weiteren Verkürzung der stationären Verweildauer zusätzliche Bedeutung erlangen.

Eine vielversprechende Perspektive in der Antikoagulation des älteren Menschen wird die Einführung des oralen direkten Thrombininhibitors Ximelagatran bedeuten. Nach den vorliegenden Studien ist mit dieser Substanz eine sichere Antikoagulation auch ohne engmaschige Kontrollen möglich [19].

Tabelle 6. Medikamenteninteraktionen mit Warfarin.

Erhöhung der Wirksamkeit	Herabsetzung der Wirksamkeit	keine Wechselwirkung
<i>Antibiotika</i>		
Cotrimoxazol	Nafcillin	
Erythromycin	Rifampicin	
Fluconazol	Griseofulvin	
Isoniazid		
Metronidazol		
Miconazol		
<i>Herz</i>		
Amiodaron	Colestyramin	Atenolol
Propranolol		Metoprolol
<i>ZNS</i>		
	Barbiturate	Fluoxetin
	Carbamazepin	
	Chlordiazepoxid	
<i>Magen-Darm-Trakt</i>		
Cimetidin	Sucralfat	Antacida
Omeprazol		Psyllium
		Famotidin
		Nizatidin
		Ranitidin
		Pantoprazol
<i>NSAR</i>		
Phenylbutazon		Ketorolac
Piroxicam		Naproxen
Sulfinpyrazon		

Literatur

- Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2001;119 (1 suppl):1S–370S.
- Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham Study. Stroke 1991;22:983.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154:1449–57.
- Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 1997;157:1237–40.
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1995;333:5–10.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low intensity, fixed dose, warfarin plus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trials. Lancet 1996;348:633–8.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000;83:657–60.
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991;151:933–8.
- Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by

prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000;118:1680–4.

- 10 Schellong SM, Schwarz T. Differentialtherapie der tiefen Beinvenenthrombose. *Internist* 2002;43:36–46.
- 11 The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. AGS Clinical Practice Committee. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:1112–3.
- 12 Wehinger C, Stöllberger C, Länger T, Schneider B, Finsterer J. Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 2001;32:2246–52.
- 13 Hutten BA, Lensing AWA, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly – a systematic review. *Drugs & Aging* 1999; 14:303–12.
- 14 Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Medicine* 1993;153:1557–62.
- 15 Mead GE, Wardlaw JM, Lewis SC, McDowall M, Dennis MS. The influence of randomized trials on the use of anticoagulants for atrial fibrillation. *Age and Aging*;1999;28:441–6.
- 16 Lau E, Bungard TJ, Tsuyuki RT. Stroke prophylaxis in institutionalized elderly patients with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:428–33.
- 17 Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160:41–6.
- 18 Wynne HA, Kamali F, Edwards C, et al. Effect of aging upon warfarin dose requirements: a longitudinal study. *Age Aging* 1996;25:429–31.
- 19 Executive Steering Committee on behalf of the SSPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691–8.

Korrespondenz:

Dr. med. Jürgen Bauer
Medizinische Klinik 2
(Innere Medizin – Geriatrie)
Klinikum Nürnberg
Lehrstuhl für Innere Medizin
Universität Erlangen-Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Strasse 1
D-90419 Nürnberg
bauer_j@klinikum-nuernberg.de