

# Abschlussarbeit

## ÖÄK Diplomlehrgang Geriatric

**Wissenschaftliche Leitung:**

Prof. Dr. Franz Böhmer  
Prim. Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner

**Rückfragen:**

österreichische akademie der ärzte  
Weihburggasse 2/5  
A-1010 Wien  
Tel.: +43 1 512 63 83-40DW

## Abschlussarbeit ÖÄK Diplomkurs Geriatrie

Dr. Luka Girardi

Sandgasse 25a, 8010 Graz

15. November 2009

### Orale Antikoagulation im Alter bei Vorhofflimmerarrhythmie und nach venösen thromboembolischen Ereignissen

#### 1) Einleitung / Zusammenfassung

Die häufigsten Indikationen für die orale Antikoagulation sind chronisches oder intermittierendes Vorhofflimmern (ev. auch daraus resultierende kardiale Embolien) und venöse thromboembolische Ereignisse, weiters Z.n. anderen kardialen oder arteriellen Embolien, künstliche Herzklappen, seltener auch pAVK, oder linksventrikuläre Dysfunktion bzw. eine Cardiomyopathie. Diese Darstellung begrenzt sich auf die Vorhofflimmerarrhythmie und venöse Thromboembolien.

Bei älteren Patienten wird die orale Antikoagulation auf Grund von befürchteten Blutungsereignissen oft nicht verschrieben oder sie wird abgesetzt. Der Grund für die befürchtete Blutungsneigung sind rezidivierende Stürze oder eine bestehende Sturzgefahr, stattgehabte intrakranielle Blutung, stattgehabte gastrointestinale (GI-) Blutung, Demenz, Non-Compliance in Hinblick auf die notwendigen INR-Bestimmungen und entsprechende Medikamenteneinnahme (wegen Demenz oder aus anderen Gründen), schlecht eingestellte arterielle Hypertonie, gleichzeitige Verschreibung anderer Medikamente, die in Kombination mit OAK die Blutungsneigung erhöhen können.

Die zu diesem Thema vorliegende Literatur zeigt jedoch, dass trotz deutlich erhöhter Blutungsneigung das Nutzen-Risiko-Verhältnis meist für die OAK spricht. Vor allem bei chronischem oder intermittierendem Vorhofflimmern ist das Insultrisiko in der

Regel größer als das Blutungsrisiko. Daher muss man das Nutzen-Risiko Verhältnis beachten und Strategien zur Blutungsrisikominderung finden.

## 2) Zielsetzung

Eine literaturbasierte Darstellung des Risiko-Nutzen-Verhältnissen der oralen Antikoagulation bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern oder nach venösen thromboembolischen Ereignissen und möglicher Lösungsansätze.

## 3) Methode

An Hand der Literatursuche (MEDLINE, UpToDateOnline) wird zunächst das Blutungsrisiko dargestellt, danach das Nutzen-Risiko-Verhältnis und am Schluss die möglichen Strategien, um das Blutungsrisiko zu reduzieren.

## 4) Diskussion

### I. Indikationen

Diese Darstellung begrenzt sich auf die Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) und venöse Thromboembolien (VTE).

#### a. VHFA: Insultrisiko, Risikoreduktion durch die OAK

Die häufigste Indikation für die orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin K Antagonisten (VKA) ist die chronische oder intermittierende VHFA. Sie trägt ein beträchtliches Insultrisiko: etwa 15% aller Schlaganfälle und 30% der Schlaganfälle bei über 75-Jährigen<sup>1</sup>.

Die OAK reduziert das Schlaganfallrisiko um ca. 60% und das Todesrisiko von der Vorhofflimmerarrhythmie um ca. 25%. Die Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) reduziert das Schlaganfallrisiko dagegen um ca. 20%<sup>2</sup>.

#### b. Wie häufig wird die OAK bei VHFA verschrieben?

Die OAK wird oft nicht verschrieben, um Blutungskomplikationen zu vermeiden, nicht nur bei betagten Patienten<sup>3</sup>.

Eine schwedische Studie fand, dass nur 54% der Patienten mit VHFA die OAK bekommen haben<sup>4</sup>. Die Wahrscheinlichkeit, die OAK nicht zu bekommen, war höher bei betagten Patienten über 80 Jahren und bei paroxysmaler VHFA. Die Risikofaktoren für den Schlaganfall (Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) haben darauf keinen Einfluss gehabt.

Eine Amerikanische Studie zeigte, dass nur 25% der Patienten mit VHFA älter als 76 Jahre die OAK bekommen hatte<sup>5</sup>.

Eine Analyse der kanadischen Daten im Zeitraum 2003-2007 zeigte, dass Patienten mit VHFA, die einen Schlaganfall erlitten hatten (in 20% tödlich, in 60% mit bleibenden Folgen) vor dem Insult in nur 40% oral antikoaguliert waren und die Meisten davon nicht im therapeutischen Bereich. Somit waren nur 10% aller Patienten ausreichend antikoaguliert<sup>6</sup>.

### c. VTE: Dauer der oralen Antikoagulation

Die Behandlung der VTE - Tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) und Pulmonalarterielle Embolie (PAE) - besteht (von Ausnahmen abgesehen) zunächst in therapeutischer Dosis eines niedermolekularen Heparins (NMH) und nach einer überlappenden Einleitung eines VKA in mindestens 3-monatiger OAK. Die häufigste Ausnahme ist eine paraneoplastische VTE, die in der Regel nur mit NMH behandelt wird. Nach der initialen Therapie ist der Sinn der Antikoagulation, Rezidive zu verhindern.

Im Jahr 2008 wurden auf Basis der vorhandenen Literatur die ACCP- Richtlinien (Richtlinien vom American College of Chest Physicians, 8. Ausgabe) für die Dauer der Antikoagulation nach VTE veröffentlicht<sup>7</sup>. Für eine VTE nach einem vorübergehenden Risikofaktor werden 3 Monate empfohlen. Bei einer idiopathischen VTE sollte nach 3 Monaten die Risiko-Nutzen Evaluierung einer verlängerten Prophylaxe stattfinden. Bei einer distalen (auf Unterschenkel begrenzten) idiopathischen TVT werden nur 3 Monate empfohlen. Bei einer proximalen idiopathischen TVT wird eine Langzeitantikoagulation empfohlen, falls langfristig gute Überwachung der Antikoagulation gewährleistet ist. Bei einer zweiten idiopathischen VTE wird Langzeitantikoagulation empfohlen. Bei Patienten mit Malignomen wird für

die ersten 3-6 Monate niedermolekulares Heparin, danach NMH oder OAK empfohlen ohne zeitliche Begrenzung oder bis zur Remission.

Risikofaktoren für ein VTE- Rezidiv wurden in mehreren Studien untersucht. In den ACCP-Guidelines wurden folgende als klinisch am wichtigsten zusammengefasst: proximale TVT verglichen mit Waden- TVT, Restthrombose, Z.n. früherer VTE, erhöhte D- Dimere nach Absetzen der OAK, Antiphospholipidantikörper, angeborene Thrombophilie, männliches Geschlecht<sup>7</sup>. In einer rezenten Studie wurde die sonographische Detektion einer Residualthrombose (bei erster proximaler TVT) als Grund für verlängerte OAK (9 Monate vs. 3 Monate) untersucht: Verlängerung der OAK- Dauer in Abhängigkeit vom sonographischen Befund reduzierte die Rezidivhäufigkeit.

## II. Blutungsrisiko

### a. Blutungen bei OAK

Lt. vorliegender Literatur erhöhen die VKA das Risiko einer starken Blutung (major bleeding) um 0,3-0,5%/Jahr, das Risiko einer intrazerebralen Blutung um 0,2%/Jahr<sup>8</sup>. Das Risiko einer starken Blutung ist bei geriatrischen Patienten mit OAK wegen VHFA im Vergleich mit jüngeren Patienten etwa um den Faktor 10 erhöht, etwa um den Faktor 5 die Risikoerhöhung für lebensbedrohliche und fatale Blutungen<sup>5</sup>. Eine kleinere rezente geriatrische monozentrische Studie fand bei oral antikoagulierten Patienten innerhalb von 12 Monaten in 6% eine starke Blutung<sup>9</sup>.

Die Definition der starken Blutung (major bleeding) ist nicht einheitlich, darunter werden je nach Studie verstanden: lebensbedrohliche Blutungen, Notwendigkeit einer Transfusion oder der Hospitalisation, intrakraniale und retroperitoneale Blutung.

### b. Alter

Das Alter wurde in mehreren Studien als Risikofaktor für Blutungen bei OAK festgestellt<sup>8</sup>. Das ermittelte Alter, ab dem das Blutungsrisiko deutlich ansteigt, ist zwischen 70 und 85 Jahren, je nach der untersuchten Blutungskomplikation.

Die Häufigkeit von starken Blutungen bei über 80-Jährigen war in einer Studie 13%, bei jüngeren Patienten 4,75%<sup>10</sup>. In einer Studie war das Alter über 75 Jahren mit

signifikant mehr starken Blutungen als unter 75 Jahren vergesellschaftet<sup>11</sup>. Leichte Blutungen (minor bleeding) waren dagegen bei älteren Patienten nicht häufiger als bei jüngeren. In weiteren Studien wiederum waren im Alter über 80 bzw. 85 Jahren schwere und lebensbedrohliche (v.a. intrakranielle) Blutungen häufiger<sup>12,13,14</sup>, die extrakraniellen waren häufiger ab 70 Jahren<sup>14</sup>.

### c. International normalised ratio (INR)- Einstellung

In einer Studie mit älteren Patienten erhöhte das INR > 4 das Risiko, auch dann, wenn die Pat. nur 2% der Zeit mit INR >4 antikoaguliert waren<sup>10</sup>. Eine retrospektive Studie über ältere oral antikoagulierte Patienten fand erhöhtes Risiko ab INR 3, eine andere, nicht spezifisch geriatrische, wiederum ab INR 2,6<sup>15,16</sup>.

Eine größere Streuung der INR-Werte, d. h. eine nicht stabile OAK Einstellung ist ein Zeichen erhöhten Risikos, da die Patienten immer wieder deutlich überantikoaguliert sind (eine Korrelation besteht somit auch mit der Dauer der Behandlung)<sup>17</sup>. Die Streuung der INR-Werte im Alter über 80 Jahren ist größer als bei jüngeren Patienten, in diesem Alter waren auch lebensbedrohliche, v.a. intrakranielle Blutungen häufiger<sup>13</sup>.

Obwohl es eine klare Korrelation zwischen INR- Werten und dem Blutungsrisiko gibt, ereignen sich viele, z.T. auch die meisten, Blutungen bei INR < 3. So fand eine geriatrische Studie, dass sich Blutungen in nur etwa 40% bei INR über 3 ereigneten<sup>5</sup>.

Die intrakraniellen Blutungen wurden auf Grund ihres Schweregrades bzw. ihrer Konsequenzen gesondert in Beziehung zu INR untersucht, die Berichte sind nicht einheitlich. In einer Studie mit betagten Patienten (über 75 Jahre) stieg das Risiko der Blutungen zwar mit höherem INR, die meisten intrakraniellen Blutungen ereigneten sich jedoch bei INR unter 3<sup>12</sup>. In ca. 20%, möglicherweise jedoch häufiger, wurde auch Acetylsalicylsäure (ASS) eingenommen, somit kann deren Einfluss nicht ausgeschlossen werden. Eine andere (nicht spezifisch geriatrische) Studie fand zwar auch, dass sich Blutungen bei normalem INR ereigneten, die zwei fatalen intrazerebralen Blutungen fanden jedoch bei INR über dem therapeutischen Bereich statt<sup>11</sup>.

Den Blutungen kann neben der oralen Antikoagulation eine andere, zum Zeitpunkt der Blutung nicht bekannte, Krankheit zu Grunde liegen. In einer rezenten Studie wurde bei allen Blutungen mit INR im therapeutischen Bereich (50% aller Blutungskomplikationen) eine zu Grunde liegende Pathologie identifiziert<sup>18</sup>. Bei Überantikoagulation war das in ca. 50% der Fall. Die Blutungen waren am häufigsten im weiblichen Genitale bzw. im Urogenitaltrakt und im Gastrointestinaltrakt.

Im Falle einer Überantikoagulation mit VKA ist die Zeit bis zur Normalisierung bei älteren Patienten länger als bei jüngeren<sup>19</sup>. Die Zeit ist ebenfalls länger je niedriger die Erhaltungsdosis und je höher die initiale INR. Weitere Faktoren für eine prolongierte Zeit bis zur Normalisierung sind unabhängig von anderen Faktoren eine kardiale Dekompensation und eine maligne Erkrankung.

#### d. Therapiedauer

Über den Einfluss der Therapiedauer bestehen uneinheitliche Berichte.

Zwei Studien berichteten über größeres Blutungsrisiko am Beginn der oralen Antikoagulation, im ersten Monat, bzw. innerhalb der ersten drei Monate ab der Therapieeinleitung<sup>10,14</sup>.

In anderen Studien dagegen war die Dauer der Behandlung mit größerem Blutungsrisiko korreliert, in einer Studie an Patienten über 75 Jahre ereigneten sich die meisten Blutungen mehr als ein Jahr nach Beginn der OAK<sup>5,17</sup>.

#### e. Stürze

Das Risiko intrakranieller Blutungen bei Patienten mit VHFA und Sturzneigung ist signifikant erhöht<sup>20</sup>. In einer rezenten kleineren geriatrischen monozentrischen Beobachtungsstudie bei antikoagulierten Patienten mit VHFA im Alter über 65 Jahren war die Mortalität höher bei Patienten, die stürzten<sup>9</sup>.

Jedoch profitieren die Patienten mit VHFA und weiteren Risikofaktoren von der OAK wegen des ebenfalls deutlich erhöhten Schlaganfallrisikos in dieser Population<sup>20</sup>.

In einer retrospektiven Arbeit aus dem Jahre 1999 wurden die bis dato publizierten Studien hinsichtlich Blutungsrisiko bei Stürzen statistisch analysiert. Demzufolge stellt die Sturzneigung keinen wesentlichen Blutungsrisikofaktor dar, denn ein Patient

müsste fast 300 Mal im Jahr stürzen, damit das Risiko der Blutung größer als das Insultrisiko wird<sup>21</sup>.

#### f. Zerebrale Mikroblutungen

Zerebrale Mikroblutungen können die Ursache von spontanen intrakraniellen Makroblutungen sein. Sie entstehen durch Ruptur kleiner Gefäße und sind in der Regel asymptomatisch. Ihre Häufigkeit ist direkt korreliert mit dem Alter und dem arteriellen Hypertonus<sup>22</sup>.

Studien ergaben eine erhöhte Blutungsgefahr beim Vorliegen von intrazerebralen Mikroblutungen und OAK, höherem Alter, Z.n. intrazerebraler Makroblutung oder ischämischem Insult<sup>23,24</sup>, die Korrelation der Makroblutungen mit OAK wurde jedoch nicht in mehreren Studien konstant bestätigt. Es gibt auch Hinweise, dass die TAH beim Vorliegen von Mikroblutungen die Gefahr einer intrakraniellen Blutung steigern, außerdem direkt korreliert mit dem Alter und der kortikal-subkortikalen Verteilung der Mikroblutungen<sup>25,26</sup>.

#### g. Interaktionen mit Medikamenten bzw. pflanzlichen Präparaten, Polypharmazie

Eine Übersichtsarbeit auf Basis einer Literaturrecherche aus dem Jahre 2005 berichtete über Interaktionen zwischen Warfarin und anderen Medikamenten<sup>27</sup>. Die Berichte wurden in Qualitätsgruppen eingeteilt und Kriterien für die Wahrscheinlichkeit der gemeldeten Interaktionen festgelegt. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die meiste Literatur über die Interaktionen schlechter Qualität sei. Es gibt jedoch immer wieder Berichte über Interaktionen zwischen Warfarin und einigen Medikamenten (-gruppen): Antiinfektiva, Lipidsenker, nichtsteroidale Antirheumata (NSARs) inkl. COX2-Inhibitoren, Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren, Amiodaron, Omeprazol, Fluorouracil, Cimetidin. Sie empfehlen, bei Möglichkeit, ein alternatives Medikament einzusetzen, oder bei Einsatz eines der genannten Medikamente häufiger die INR zu bestimmen. Sie kritisieren jedoch auch das Berichten von möglichen, aber eher unwahrscheinlichen Interaktionen, da auf Grund dieser Berichte trotz fehlender relevanter Interaktionen die Verschreibung beeinflusst werden kann.



Die Einnahme einiger pflanzlicher Präparate kann die Gerinnung über den Einfluss auf die Thrombozytenfunktion verändern (z.B. Ginko, Danshen, Dong Quai und Knoblauch). Da sie die Thrombozytenfunktion und nicht die plasmatische Gerinnung beeinflussen, kann der Effekt nicht über die INR überprüft werden<sup>28</sup>.

Die Polypharmazie (statistisch signifikant ab 7 Medikamenten) wurde als unabhängiger Risikofaktor für Blutungen bei oraler Antikoagulation festgestellt<sup>15</sup>.

#### h. Unzureichende Patienteninformation bzw. Incompliance

Ein wichtiger Faktor für eine gute Einstellung der OAK ist die Compliance des Patienten (regelmäßige INR- Kontrollen, genaue VKA Einnahme). Ausreichende Patienteninformation ist eine Voraussetzung dafür. Nicht ausreichende Patienteninformation wurde als ein Hauptrisikofaktor für eine Blutung bei OAK festgestellt<sup>15</sup>.

Eine kombinierte retrospektive und prospektive Studie fand keine Korrelation zwischen funktionellen, kognitiven Defekten, einer Sehschwäche oder Schwerhörigkeit mit der Blutungsrate, es wurde jedoch auch von erhöhter Blutungsrate bei Demenz berichtet<sup>9,15</sup>. In diesem Zusammenhang ist entscheidend, ob der/die PatientIn Hilfe bei Medikamenteneinnahme bekommt bzw., ob die regelmäßigen INR- Kontrollen gewährleistet sind.

#### i. Weitere Blutungsrisikofaktoren

Eine Reihe von Studien ermittelte weitere Risikofaktoren: zerebrovaskuläre Erkrankung, Alter 70+, weibliches Geschlecht, länger zurückliegende und rezente Blutung, Alkohol- oder Drogenabusus, Diabetes mellitus, Anämie, TAH, GI- Ulcera, Malignome, vaskuläre Malformationen, Leukoaraiosis<sup>11,12,29</sup>.

Die am meisten gefürchtete Blutungskomplikation bei OAK ist die intrazerebrale Blutung.

Ein Review- Artikel hat die Risikofaktoren für eine intrazerebrale Blutung folgendermaßen zusammengefasst<sup>30</sup>:

- Sichere Risikofaktoren: Alter v.a. über 75, arterielle Hypertonie v.a. >165 systolisch, zerebrovaskuläre Erkrankung, Antikoagulationsintensität mit INR >3,5.
- Mögliche Risikofaktoren: gleichzeitige Therapie mit ASS (auch Clopidogrel mit ASS), zerebrale Amyloidangiopathie, Nikotinkonsum, Alkoholabusus.
- Indikatoren in bildgebenden Verfahren: Leukoaraiose (CT, MR), Mikroblutungen.

### III. Entscheidungsstrategien

#### a. Risikostratifizierung für den Schlaganfall

Um die Entscheidung über die Antikoagulation in einem Einzelfall zu entscheiden, muss das Blutungsrisiko und das Insultrisiko abgeschätzt werden.

Hohes Risiko bringen mit sich das Alter über 75, arterielle Hypertonie, Linksventrikeldysfunktion, Diabetes mellitus; mäßig erhöhtes Risiko sind Alter 65-75, bei Pat. unter 65 das Vorliegen von art. Hypertonie, pAVK, Herzinsuffizienz; niedriges Risiko haben Pat. unter 65 Jahren ohne weitere Risikofaktoren. Zusammengefasst sind die Risikofaktoren im sog. CHADS2-Score (Herzinsuffizienz, art. Hypertonie, Alter >75, Diabetes mellitus, Schlaganfall in der Anamnese). Die ersten vier Risikofaktoren bekommen je 1 Punkt, ein Schlaganfall 2 Punkte. Bei 0-1 Punkt wird die ASS empfohlen (bei unter 75-jährigen), bei 1 Punkt ist die OAK oder ASS möglich (individuelle Entscheidung je nach Komorbiditäten und dem Patientenwunsch), bei 2 und mehr Punkten wird die OAK mit VKA empfohlen<sup>31</sup>.

#### b. VTE- Rezidivrisiko

Die Dauer der OAK nach einer VTE mit dem entsprechenden Blutungsrisiko hängt von der Ursache ab.

Eine Studie über ältere Patienten mit einem VTE Ereignis ergab, dass ältere Patienten (über 65a) häufiger VTEs als Folge eines vorübergehenden Risikofaktors haben als jüngere Patienten; die Rezidive sind gleich häufig, aber die Blutungskomplikationen sind zwei mal so häufig bei den älteren<sup>32</sup>.

#### c. Blutungsrisikoabschätzung

Es wurden einige Blutungsrisikomodelle entwickelt. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden von 18 prädefinierten Variablen acht Blutungsrisikofaktoren identifiziert und ein mathematisches Modell entwickelt, das Blutungsrisiko zu berechnen, ausgedrückt durch einen Score<sup>33</sup>. Das Risiko wurde in 3 Gruppen je nach dem Score definiert: niedrig, mittel und hoch. Das Blutungsrisiko betrug 0,9%, 2% und 5,4%. Dem größten Blutungsrisiko von 5,4% in ihrer Kohorte stand das 7% Risiko eines Schlaganfalles bei highest risk Patienten mit Vorhofflimmern gegenüber. Eine Überarbeitung von drei vorhandenen Modellen auf Basis retrospektiver Daten aus dem Register „National Registry of Atrial Fibrillation“ ergab ein neues Modell (HEMORR2AGES), entwickelt und benannt in Anlehnung an das CHADS2-Score<sup>34</sup>. Z.n. einer Blutung bekommt 2 Punkte und jeder von den folgenden Zuständen einen Punkt: hepatische oder renale Erkrankung, Alkoholabusus (**E**thanol), **M**alignom, Alter >75 (**o**lder), Thrombozytopenie oder Thrombozytenfunktionsstörung (**r**educed platelet count of function), nicht kontrollierte arterielle **H**ypertonie, **A**nämie, **g**enetische Faktoren, gesteigertes Sturzrisiko (**e**xcessive fall risk) und Schlaganfall (**s**troke). Die Zahl der Blutungen pro 100 Patientenjahre war: 1,9 für 0 Punkte, 2,5 für 1 Punkt, 5,3 für 2 Punkte, 8,4 für 3 Punkte, 10,4 für 4 Punkte, 12,3 für 5 oder mehr Punkte.

#### d. Risiko – Nutzen Verhältnis bei OAK wegen VHFA

Einerseits ist das Blutungsrisiko bei älteren Patienten mit OAK erhöht. Die OAK bei Patienten über 75 Jahren beinhaltet ein 10%-iges Risiko einer starken Blutung, etwa 10-mal höher als bei jüngeren Patienten, das Risiko für lebensbedrohliche und fatale Blutungen ist 5-mal größer. Andererseits ist in dieser Population auch die VHFA häufiger und mit hohem Schlaganfallrisiko behaftet. Daher ist das Vorenthalten der OAK in der Regel nicht machbar, und die Bemühungen müssen sich auf die Reduktion des Blutungsrisikos konzentrieren<sup>36</sup>. In einer Studie gab es unter OAK 2,6% Schlanfälle, ohne OAK beträgt das jährliche Risiko in der untersuchten Population ca. 8%. Da der Schlaganfall in 50-70% mit Tod endet oder bleibende Schäden hinterlässt, die Blutungen in dieser Studie jedoch bis auf 2 tödliche Blutungen keine Langzeitfolgen hatten, bestand weiterhin ein Vorteil der OAK<sup>5</sup>.

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2003 fasste eine MEDLINE- Literatursuche (Zeitraum 1966-2002) nach Risikofaktoren für eine Blutung durch die OAK folgendermaßen zusammen:

Die OAK sehen sie als absolut kontraindiziert bei: gleichzeitiger chronischer NSAR-Therapie ohne zusätzliche Magenprotektion (auf die heute jedoch nicht verzichtet werden muss), Thrombozytopenie  $< 50 \text{ G/L}$ , hins. intrakranieller Blutungen eine nicht kontrollierte arterielle Hypertonie  $>160/90$  und Noncompliance hins. regelmäßiger INR- Bestimmung; relativ kontraindiziert bei Alkoholkonsum über  $60\text{ml/d}$ , chronischer NSAR Einnahme mit magenprotektiver Therapie und Aktivitäten, die zu Trauma prädisponieren (was jedoch bei geriatrischen Patienten in der Regel nicht der Fall ist); keine Kontraindikation sind: Fallneigung, altersbedingte Unfähigkeit INR zu kontrollieren, NSAR mit Magenschutz, COXibe, St.p. peptischem Ulcus und Eradikation, St.p. Insult. Bei Thrombopenie bestanden bzgl. OAK keine ausreichenden Studienergebnisse, die Autoren empfehlen jedoch bei Zahlen  $50000/\mu\text{l}$  und weniger von der OAK Abstand zu nehmen. Bei geringgradiger bis mittelgradiger Demenz muss natürlich vor Einleitung der OAK die Compliance, auch mit Hilfe von z.B. Familienangehörigen sichergestellt werden<sup>37</sup>.

Eine Studie untersuchte retrospektiv oral antikoagulierte Patienten (verschiedene Indikationen, der Herzklappenersatz war mit  $44\%$  vs.  $8\%$  häufiger in der Gruppe mit wiedereingeleiteter OAK), die eine spontane intrazerebrale Blutung bei INR  $1,5$  oder höher erlitten, und teilte sie in jene, die innerhalb 60 Tage wieder OAK bekommen haben (23 Pat.), und jene, die innerhalb von 60 Tagen keine OAK bekommen haben (25 Pat.)<sup>38</sup>. Sie haben die thromboembolischen und die Blutungsereignisse verglichen. In der OAK Gruppe gab es eine spontane intrazerebrale Blutung, zwei traumatische intrazerebrale und zwei extrakranielle (gastrointestinale) Blutungen, drei davon waren tödlich. In der Gruppe ohne OAK gab es 2 embolische Schlaganfälle bei VHFA, eine PAE und eine periphere arterielle Embolie; ein Fall verlief fatal. In dieser Gruppe gab es ebenfalls zwei GI- Blutungen. Beide Gruppen hatten je 2 nichtembolische ischämische Schlaganfälle. Statistisch waren die Unterschiede nicht signifikant, die Autoren meinen jedoch, dass ihre klinische Beobachtung zeigt, dass Blutungskomplikationen bei OAK seltener sind, als thromboembolische Ereignisse bei Pat. ohne OAK, die Wiedereinleitung der OAK sollte daher nicht alleine wegen des St.p. intrazerebraler Blutung ausbleiben.

Eine rezente Übersichtsarbeit fasst die Risiko-Nutzen-Überlegungen im Allgemeinen folgendermaßen zusammen. Die Blutungsrisikofaktoren werden mit dem Alter häufiger: GI- Blutung bei GI- Ulcera, Malignomen oder vaskulären Malformationen, intrakranielle Blutungen bei Leukoaraiosis, Sturzneigung, Polypharmazie. Die TAH ist jedoch lt. bisher vorliegenden Studiendaten keine adäquate Alternative zur OAK. Daher sind v.a. Strategien zur Erhöhung der Sicherheit und Effizienz der OAK notwendig<sup>39</sup>.

#### e. Alternative: TAH, Dosisreduzierte OAK bei Vorhofflimmern?

Den Vorteil der OAK vor der TAH mit ASS bei geriatrischen Patienten zeigte die BAFTA-Studie<sup>35</sup>. Das Alter der Patienten war im Durchschnitt 80 Jahre. In einer Gruppe wurden die Probanden antikoaguliert mit Warfarin, in der anderen bekamen die Probanden 75mg ASS tgl. Primäre Endpunkte waren Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch), intrakranielle Blutung und klinisch signifikante arterielle Embolie. Die Gruppe der Patienten mit Warfarin (INR 2-3) erreichte signifikant weniger primäre Endpunkte. Es gab keine Hinweise für höheres Blutungsrisiko unter OAK. Number needed to treat wurde mit 50 errechnet. Warfarin war gleich wirksam bei Patienten über 85 wie bei denen unter 85 Jahre.

Bei erhöhtem Blutungsrisiko im höheren Lebensalter lag es nahe, eine reduzierte Dosis als Alternative der Standardtherapie mit INR 2-3 zu erwägen.

An Hand älterer Studien, in denen die meisten Blutungen bei INR über 2,6 und die meisten ischämischen Ereignisse bei INR unter 1,6 auftraten empfahlen die Autoren bei Vorhofflimmern für die älteren Patienten eine INR 1,6-2,6<sup>15,16,40</sup>.

In der Prävention des ischämischen Insultes bei Hochrisikopatienten (Herzinsuffizienz, Z.n. embolischem Ereignis, systolischer Blutdruck >160 mmHg, Frauen über 75 Jahre) ist die Kombinationstherapie aus OAK (INR 1,2-1,5) mit 325mg ASS täglich der Standarddosis der oralen Antikoagulation mit INR 2-3 bei gleichem Blutungsrisiko unterlegen<sup>41</sup>.

Es wurde in der ACTIVE W Studie gezeigt, dass ASS mit Clopidogrel (duale TAH) bei Patienten im Alter 70+/-9 a mit VHFA der OAK unterlegen ist<sup>42</sup>. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da es in der Gruppe von dualer TAH signifikant mehr

ischämische Insulte und Embolien außerhalb des ZNS gab. Auch das Blutungsrisiko war in der Warfarin- Gruppe niedriger als bei ASS + Clopidogrel.

In der ACTIVE-A Studie wurde bei Patienten im Alter ca. 71+/-10a, bei denen eine OAK für nicht möglich gehalten wurde (Sturzneigung, Blutdruck über 160/100, Z.n. Blutung unter OAK, Alkoholabusus in den letzten 2 Jahren, peptisches Ulcus 6-12 Monate vor Studienbeginn, Thrombozytopenie <150G/l, Langzeittherapie mit NSAR, Unmöglichkeit regelmäßiger INR- Bestimmung, ärztlicher Eindruck, Patientenwunsch) auf ASS mit Clopidogrel oder ASS mit Placebo randomisiert<sup>43</sup>. ASS mit Clopidogrel war besser im Vergleich zu ASS und Placebo in Hinblick auf die Schlaganfallprävention (-28%), die Blutungsrate war jedoch erhöht (starke Blutung +51%, intrazerebrale Blutung + 87%).

Vor kurzem wurde gezeigt, dass die Effizienz der TAH in Schlaganfallprävention bei VHFA mit zunehmendem Alter abnimmt, die Effizienz der OAK jedoch bestehen bleibt. Trotz zunehmenden Blutungsrisikos mit dem Alter war die OAK wegen der Schlaganfallprävention insgesamt von Vorteil<sup>44</sup>.

INR 2-3 wurde für die VHFA als die Dosis mit dem günstigsten Verhältniss zwischen Insultprävention und Blutungsrisiko ermittelt<sup>45</sup>. Bei höherer Variabilität der INR Werte im Alter wären wahrscheinlich viele Werte unter 1,6, falls mittleres INR von 2 angestrebt wäre. Zusätzliche TAH mit ASS hätte das gleiche Risiko wie die Standard- OAK mit INR 2-3, aber mit geringerer Wirksamkeit.

Die duale TAH ist in der Wirksamkeit der Insultprävention besser als eine reine ASS Therapie, andererseits jedoch bei sogar höherem Blutungsrisiko der oralen Antikoagulation in der Schlaganfallprävention unterlegen. Die Patienten in ACTIVE-W und ACTIVE-A Studien hatten ähnliche Charakteristika. Nur eine Minderheit hatte ein erhöhtes Blutungsrisiko nach definierbaren Kriterien. Ein Großteil der Patienten in ACTIVE-A wurde eingeschlossen, da eine OAK nach persönlichem Eindruck des behandelnden Arztes nicht möglich war, oder weil die Patienten eine OAK nicht wollten. Daher kann die duale TAH nicht als Alternative bei erhöhter Blutungsneigung gewertet werden, sondern nur dann erwogen werden, wenn ein Patient die orale Antikoagulation wegen der Notwendigkeit von INR- Bestimmungen ablehnt, bzw. diese nicht durchführbar sind<sup>46</sup>.

f. Dosisreduktion der OAK bei VTE?

Die PREVENT Studie zeigte, dass die OAK in reduzierter Dosis (INR 1,5-2) in der Sekundärprevention der VTE besser ist als Placebo, jedoch ist sie lt. ELATE Studie der OAK im Bereich INR 2-3 unterlegen und zwar ohne Reduktion der Blutungsgefahr<sup>47,48</sup>. Als Risikofaktoren für eine Blutung bestätigten sich die anfangs definierten Faktoren: Alter über 65, St.p. Insult, St.p. peptischem Ulcus, St.p. GI-Blutung, Niereninsuffizienz, Lebererkrankung, Thrombozytopenie, TAH.

Vom Autor der PREVENT Studie wurde betont, dass beide Studien nicht für die Überprüfung der Blutungshäufigkeit angelegt wurden und diese Frage daher nicht beantwortet werden kann. Auch in einer rezenten Übersichtsarbeit wird daher für Patienten mit signifikantem Blutungsrisiko die niedriger Dosierte OAK mit INR 1,5-2 als eine mögliche Option für langfristige Antikoagulation erwähnt<sup>49</sup>.

Die ACCP- Richtlinien von 2008 empfehlen bei Patienten, die einen „starken Wunsch“ äußern, weniger häufig die INR zu kontrollieren, nach den initialen 3 Monaten mit INR 2-3 für die Zeit danach den Ziel INR Bereich von 1,5-1,9 und seltenere Kontrollen.

#### g. Management der OAK bei älteren Patienten

Je weniger streng die OAK- Einstellung ist, desto häufiger sind die Blutungskomplikationen, dies erklärt sich i.e.L. durch häufigere INR- Werte deutlich über dem Zielbereich von INR 2-3<sup>8,50</sup>. Im Alter sinkt die notwendige Erhaltungsdosis der VKA, die Dosis ist am niedrigsten bei älteren Frauen<sup>51</sup>.

Um die Wirksamkeit der OAK und Vermeiden von Komplikationen zu gewährleisten, ist ein adäquates Management durch niedergelassene Ärzte oder Ambulanzen notwendig. Ein vor kurzem erschienener Bericht aus Italien beschreibt die dortige gesetzliche Lösung, welche beinhaltet: Patienteninformation über die Indikation, INR, Risiken, Interaktionen mit Nahrung und Medikamenten; standardisierte Ausbildung der behandelnden Ärzte; Organisation der Blutabnahmen; INR- Bestimmungen sowie schriftliche Berichte über INR bzw. die OAK-Dosis und die nächste geplante INR-Bestimmung<sup>52</sup>.

Es wurde in einer Review - Arbeit auf Basis der Literatur über INR- Selbstmessung in Bezug auf thromboembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen bis 2006 (Cochrane Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE) berichtet, dass die Selbstmessung die Mortalität sowohl auf der Seite der thromboembolischen Komplikationen wie auch auf der Seite der Blutungskomplikationen um ein Drittel senkt<sup>53</sup>. Die Patienten, die nicht nur die INR selbst gemessen haben (die Dosis wurde jedoch von einem Arzt verschrieben), sondern auch die Dosis entsprechend einer Anleitung adaptiert haben, hatten eine höhere Reduktion der thromboembolischen Ereignisse und der entsprechenden Mortalität, aber eine geringere Reduktion der Blutungskomplikationen. Somit schließen die Autoren aus ihrer Metaanalyse, dass das Selbstmonitoring die Qualität der OAK Einstellung verbessert, jedoch nicht bei allen Patienten anwendbar ist, und daher die geeigneten Patienten identifiziert und entsprechend geschult werden müssen.

Ein retrospektiver Vergleich (1996-2003) von zwei Kontrollmodellen - Selbstmessung und telefonische Dosisadaptation gegen ambulante Kontrolle mit Messung und Dosisadaptation, jeweils durchgeführt von klinischen Pharmakologen in einer Antikoagulationsambulanz – zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede<sup>54</sup>.

Es konnte bei Patienten im Alter von 60 Jahren und älter gezeigt werden, dass bei den 99 Patienten in der Gruppe, die die OAK nach entsprechender Einschulung selbst adaptierte kein Tod mit der Antikoagulation in Zusammenhang stand, während bei den 96 konventionell kontrollierten Patienten (bei niedergelassenen Ärzten oder in Ambulanzen) 3 Tode mit der Antikoagulation in Verbindung gebracht wurden<sup>55</sup>.

Eine Analyse veröffentlichter Studien aus der MEDLINE hinsichtlich der Zeit innerhalb des therapeutischen Bereiches von INR 1,8-3,5 ergab, dass die Qualität der OAK-Einstellung besser war, wenn die Antikoagulation in Ambulanzen oder im Rahmen von Studien als in niedergelassenen Praxen eingestellt wurde. Die Einstellung war bei Selbstmessungen besser<sup>56</sup>.

Im Jahre 2003 wurde ein Consensusdokument bzgl. der Selbstmessung und Selbstmanagement der oralen Antikoagulation erarbeitet<sup>57</sup>. Die Autoren stellen fest, dass spezialisierte Programme des OAK Managements die Therapiekontrolle verbessern (Zeit im INR Zielbereich länger, weniger Blutungen, kosteneffektiv) und auch bei Selbstmanagement als erreichbare Ansprechpartner notwendig sind, Selbstmessungen und Selbstdosierung das Management noch weiter vereinfachen können, kosteneffektiv sind, die Lebensqualität höher ist, jedoch ausreichendes



Patiententraining und Training of trainers Basisvoraussetzungen für solche Programme sind.

#### h. NMH statt OAK nach VTE

Mehrere Studien haben die Alternative Behandlung mit NMH statt OAK nach VTE Ereignis untersucht (bei Nicht-Karzinompatienten)<sup>8</sup>. Eine Metaanalyse zeigte einen Trend zu weniger Blutungen bei NMH sowie niedrigeres Risiko einer VTE, beides statistisch jedoch nicht signifikant. Die analysierten Studien benutzten verschiedene NMH Dosierungen, von prophylaktischer bis zur vollen therapeutischen Dosis. Die Autoren der Metaanalyse meinen, dass eine „mittlere Dosis“ für weitere Untersuchungen am ehesten erfolgversprechend sein sollte<sup>58</sup>.

#### i. Sturzprävention

Ein rezentes Cochrane-Review fasste über 100 Studien über Sturzprävention zusammen<sup>59</sup>.

Zu den möglichen Strategien der Sturzprävention gehören: Vitamin D-Substitution nur bei bestehendem Vitamin D-Mangel, Ausschleichen von Medikamenten, die Stürze fördern (Psychopharmaka), Kataraktoperation.

### 5) Schlussfolgerungen

Die OAK ist eine wirksame Therapie, um embolische Ereignisse bei der VHFA bzw. VTE-Rezidive zu verhindern. Die Standard-Einstellung mit INR 2-3 hat sich in mehreren Studien als der wirksamste Therapiebereich erwiesen, mit dem besten Risiko-Nutzen Verhältniss. Ein Verzicht auf die OAK kann bei VHFA arterielle und bei VTE venöse Embolien mit hoher Morbidität und Mortalität nach sich ziehen. Es wurde in mehreren Studien das Risiko-Nutzen-Verhältnis untersucht und bewiesen, dass in aller Regel die OAK besser ist, als der Verzicht auf diese Therapie.

Allerdings ist die OAK mit signifikantem Blutungsrisiko verbunden. Bei geriatrischen Patienten ist das Risiko aus verschiedenen Gründen erhöht. Das Alter ab 75, noch

deutlicher ab dem 80. Lebensjahr wurde als ein unabhängiger Risikofaktor identifiziert.

Häufige Komorbiditäten (zerebrovaskuläre Erkrankung, intrazerebrale Mikroblutungen, Diabetes mellitus, nicht eingestellte arterielle Hypertonie >160 syst., Stürze) sowie die Polypharmazie (z.B. NSAR) erhöhen ebenfalls die Gefahr intrakranieller Blutungen.

INR Werte über dem therapeutischen Bereich von INR 2-3 bzw. eine stärkere Streuung der INR Werte sind mit höherem Blutungsrisiko vergesellschaftet. Die Berichte unterscheiden sich etwas in der Höhe des INR-Wertes, ab dem das Blutungsrisiko signifikant ansteigt (INR 2,6 - 4). Betonen muss man jedoch, dass sich Blutungen auch bei normalem INR ereignen. Zwei weitere Probleme mit der Überantikoagulation im Alter sind, dass die Streuung der INR-Werte im Alter ansteigt und, dass im Falle einer Überantikoagulation die älteren Patienten bei gleicher Maßnahme (Pausieren der VKA) länger überantikoaguliert bleiben.

Gute Einstellung der OAK (INR 2-3) ist somit bei älteren Patienten schwieriger zu erreichen, aber umso wichtiger, um Blutungen zu verhindern.

Regelmäßige INR-Kontrollen können für die geriatrischen Patienten eine Belastung darstellen, dabei ist gerade bei diesen Patienten auf Grund stärkerer INR Variabilität und anderen Medikamenten sowie Änderungen in Medikation eine häufige Kontrolle wichtig. In diesem Zusammenhang ist eine ausreichende Patienteninformation und gegebenenfalls der betreuenden Personen zwecks entsprechender Compliance zu unterstreichen.

Adäquate Organisation der Kontrollen ist als Risikomanagement wichtig. Selbstmessungen der INR sind für viele Patienten eine praktische Alternative zu INR-Bestimmungen in Ambulanzen. In Falle von geriatrischen Patienten sind Selbstmessungen und Selbstdosierungen oft jedoch nicht möglich. Falls jedoch eine andere entsprechend eingeschulte Person die Durchführung übernehmen kann, können auch geriatrische Patienten davon profitieren.

In Bezug auf die möglichen Interaktionen mit anderen verschriebenen Medikamenten oder over-the-counter Präparaten ist vor allem eine genaue Anamnese hervorzuheben. Die Polypharmazie (ab 7 Medikamenten) ist ein unabhängiger Blutungsrisikofaktor. Pflanzliche Präparate, aber auch die ASS werden vielfach ohne ärztliche Verordnung eingenommen und können sich auf die Blutungsneigung

auswirken. Sollte eine Kombination der OAK mit TAH oder NSARs (auch kurzfristig) notwendig sein, muss eine Magenschleimhautprotektion erfolgen.

Stürze erhöhen das Blutungsrisiko und müssen daher in die Entscheidung über die Antikoagulation einfließen. Lt. bisherigen Studien ist das Blutungsrisiko bei Sturzneigung jedoch geringer als der Nutzen der OAK bei VHFA.

Da die Therapiedauer ein Risikofaktor ist und die Dauer der VTE-Rezidivprophylaxe von der Ursache abhängig ist, sollte bei VTE-Ereignissen eine genaue Beurteilung über die Ursache erfolgen. Nach VTE Ereignissen ist bei zu hohem Blutungsrisiko bei der OAK auch eine längerfristige NMH-Therapie eine mögliche Alternative.

Eine VKA Dosisreduktion wurde zwar von einigen Autoren sowohl bei Antikoagulation wegen VHFA wie auch bei VTE-Rezidivprophylaxe als Möglichkeit erwähnt, es besteht jedoch die Gefahr, dass die Wirksamkeit nicht mehr gegeben ist.

## 6) Literaturangabe

1. Fitzmaurice DA, Hobbs FD: Anticoagulant management in Patients with atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2009 35(6): 534-537
2. Hart et al.: Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146: 857-867
3. Pisters et al.: Use and Underuse of Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Old and New Paradigms. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:554-559
4. Friberg et al.: Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J* 2006; 27(16): 1954-1964
5. Johnson et al.: People Aged Over 75 in Atrial Fibrillation on Warfarin: The Rate of Major Hemorrhage and Stroke in More Than 500 Patient-Years of Follow-Up. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 655-659
6. Gladstone et al.: Potentially Preventable Strokes in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation Who are Not Adequately Anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235-240
7. Kearon et al.: Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest* 2008; 133: 454S-545S
8. Schulman et al.: Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. *Chest* 2008; 133: 257S-298S

9. Jacobs et al.: Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009 7(3): 159-166
10. Hylek et al.: Major hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation, *Circulation* 2007;115;2689-2696
11. Pengo et al.: Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation and Risk of Bleeding. *Thromb Haemost* 2001; 85:418-422
12. Fang et al.: Advanced Age, Anticoagulation Intensity, and Risk for Intracranial Hemorrhage among Patients Taking Warfarin for Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 41: 745-752
13. Fihn et al.: The Risk for and Severity of Bleeding Complications in Elderly Patients Treated with Warfarin: *Ann Intern Med* 1996; 124:970-979
14. Fang et al.: Age and the Risk of Warfarin-Associated Hemorrhage: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation Study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1231-1236
15. Kagansky et al.: Safety of Anticoagulation Therapy in well-informed older Patients; *Arch Intern Med* 2004; 164:2044
16. Yasaka et al.: Optimal Intensity of International Normalized Ratio in Warfarin Therapy for Secondary Prevention of Stroke in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183-1188
17. Casals et al.: Bleeding Risk Factors in Chronic Oral Anticoagulation With Acenocoumarol, *Am J Hematol* 2000; 63: 192-196
18. Lavitola et al.: Bleeding during Oral Anticoagulant Therapy: Warning Against a Greater Hazard. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Aug;93(2):174-179
19. Hylek et al.: Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001; 135(6): 393-400
20. Gage et al.: Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005; 118(6): 612-617
21. Man-Son-Hing et al.: Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999 12;159(7):677-685

22. Roob et al.: MRI evidence of past cerebral microbleeds in an healthy elderly population; *neurology* 1999 Mar 23;52(5):991-4, Viswanathan et al.: Cerebral Microhemorrhage. *Stroke* 2006;37:550-555
23. Lee et al.: Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009 Jan 13; 72(2):171-176
24. Nishikawa et al.: Cerebral microbleeds in patients with intracerebral hemorrhage are associated with previous cerebrovascular diseases and white matter hyperintensity, but not with regular use of antiplatelet agents. *Neurol. Med. Chir.* 2009;49(8):333-338
25. Vernooij et al.: Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol* 2009 Jun; 66(6):714-720
26. Soo et al.: Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol* 2008 Nov; 255(11):1679-1686
27. Holbrook et al.: Systematic Overview of Warfarin and its Drug and Food Interactions; *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095-1106
28. Fugh-Berman, Herb-drug interactions: *Lancet* 2000; 355:134-138
29. Shireman et al.: Development of a Contemporary Bleeding Risk Model for Elderly Warfarin Recipients, *Chest* 2006;130;1390-1396
30. Hart et al.: Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36(7): 1588-1593
31. Lip et al.: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002; 325: 1022-1025
32. Spencer et al.: Venous thromboembolism in the elderly, *Thromb Haemost* 2008;100:780-788
33. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF: Development of a Contemporary Bleeding Risk Model for Elderly Warfarin Recipients, *Chest* 2006; 130;1390-1396
34. Gage et al.: Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006 ;151 : 713-719
35. Mant et al.: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503
36. Torn et al.: Risks of Oral Anticoagulant Therapy With increasing Age, *Arch Intern Med* 2005; 165:1527-1532

37. Man-Son-Hing et al.: Anticoagulant Related Bleeding in Older Persons With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 2003; 163:1580-1586
38. Classen et al.: Restarting Anticoagulation Therapy After Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage, *Arch Neurol.* 2008; 65(10). 1313-1318
39. Hylek: Antithrombotic Prophylaxis in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Semin Thromb Haemost* 2009; 35: 548-553
40. Lip et al.: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002; 325: 1022-1025
41. Blackshear et al.: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638
42. The ACTIVE Writing Group: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367: 1903-1912
43. ACTIVE Investigators: Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl j Med* 2009; 360: 2066-2078
44. van Walraven et al.: Effect of Age on Stroke Prevention Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2009; 40(1): 1410-1416
45. Hylek et al.: An Analysis Of The Lowest Effective Intensity Of Prophylactic Anticoagulation For Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-546
46. Verheugt: Who is ineligible for warfarin in atrial fibrillation? *Lancet* 2009; 374: 510-511
47. Ridker et al.: Long Term, Low Intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism; *N Eng J Med* 2003; 348: 1425-1434
48. Kearon et al.: Comparison of Low-Intensity Warfarin Therapy with Conventional-Intensity Warfarin Therapy for long-Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism; *N Eng J Med* 2003; 249:631-639
49. Robert-Ebadi et al.: Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Ageing* 2009;4: 165-177
50. Casais et al.: Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. *Am J Hematol* 2000; 63:192-196

51. Garcia et al.: Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005; 127(6): 2049-2056
52. Prisco et al.: Different Models for Oral Anticoagulation Management May Be Applied Provided That Minimal Assistance Criteria Are Fulfilled: An Italian Experience. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:568-573
53. Heneghan et al.: Self-monitoring of oral anticoagulation. a systematic review and meta-analysis; *Lancet* 2006; 367: 404-411
54. Witkowsky et al.: Outcomes of Oral Anticoagulant Therapy managed by Telephone vs In-Office Visits in an Anticoagulation Clinic Setting; *Chest* 2006; 130; 1385-1389
55. Siebenhofer et al.: Self-management of oral anticoagulation reduces major outcomes in the elderly; *Thromb Haemost* 2008;100:1089-1098
56. van Walraven et al.: Effect of Study Setting on Anticoagulation Control, A systematic Review and Metaregression; *Chest* 2006, 129; 1155-1166
57. Ansell et al.: Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Intern J Cardiol* 2005; 99: 37-45
58. Iorio et al.: Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2003;1(9):1906-1913
59. Gillespie et al.: Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2, Art. No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub2