

Julian Marji

Dr. med.

Explorative Studie zur Untersuchung von Frailty als klinischem Marker für die Plasmakonzentrationen der direkten oralen Antikoagulantien

Fach/Einrichtung: Geriatriisches Zentrum am Universitätsklinikum Heidelberg

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen M. Bauer

Seit mehr als 10 Jahren werden direkte orale Antikoagulantien zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowie nach einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie eingesetzt. Die Nicht-Unterlegenheit dieser Medikamentengruppe in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien gegenüber Vitamin-K-Antagonisten wurde durch die entsprechenden Zulassungsstudien nachgewiesen. Ein erheblicher Anteil der Patienten, die in der klinischen Praxis eine Indikation für eine Behandlung mit einem direkten oralen Antikoagulant aufweisen, ist der älteren Population mit Frailty-Syndrom zuzuordnen.

Frailty ist ein geriatrisches Syndrom, das mit verminderten funktionellen Reserven im Bereich verschiedener Organsysteme einhergeht und sich somit auch auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Medikamenten auswirken könnte. Durch Veränderung von deren Verteilung, Metabolismus und Elimination erscheinen erhöhte Plasmakonzentrationen der direkten oralen Antikoagulantien in dieser vulnerablen Patientengruppe möglich. Die Sicherheit dieser Medikamentengruppe bei betagten Patienten mit Frailty wurde im Rahmen der jeweiligen Zulassungsstudien nur unzureichend untersucht. Die vorliegende Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Frailty-Status und steady-state Konzentrationen (Plasmatalepiegel) von vier direkten oralen Antikoagulantien (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran und Edoxaban). Vier unterschiedliche Frailty-Assessments - Physical phenotype nach Fried, Short Physical Performance Battery, Frailty-Index und die FRAIL Scale - und einige funktionelle Parameter (Ganggeschwindigkeit, Handkraft) wurden hinsichtlich ihrer Eignung zur Vorhersage der Plasmatalepiegel analysiert.

Diese explorative Studie haben insgesamt 42 Patienten mit regelmäßiger Einnahme eines der vier direkten oralen Antikoagulantien erfolgreich abgeschlossen. Bei jedem Patienten erfolgte die Evaluation des Frailty-Status mittels der oben erwähnten Assessments. In maximal sieben

Tagen Abstand zum Frailty-Assessment erfolgte nach Sicherstellung eines Steady-states der Plasmakonzentrationen die Bestimmung eines Plasmatalspiegels. Begleitend dazu wurde zur Berechnung der Kreatinin-Clearance ein Kreatinin-Spiegel abgenommen.

Mit zunehmendem Alter stiegen die dosisnormalisierten Talspiegel in der Apixaban-Studienpopulation (n = 22) moderat signifikant an, nicht jedoch mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied dosisnormalisierter Talspiegel zwischen den drei Fried-Kategorien „robust“, „pre-frail“ und „frail“ (p = 0,012). Patienten der Kategorie „frail“ hatten im Mittel ca. 2,5-fach höhere Talspiegel als robuste Teilnehmer (p = 0,009). Teilnehmer, bei denen eines (p = 0,018) oder zwei (p = 0,013) der beiden Fried-Kriterien „Ganggeschwindigkeit“ und „Handkraft“ erfüllt waren, wiesen höhere Apixaban-Talspiegel als Patienten ohne ein positives Kriterium. In der Gruppe „pre-frail“ waren die mittleren Talspiegel der 5 mg Dosisgruppe, in der Gruppe „frail“ die mittleren Talspiegel der 2,5 und 5 mg Dosisgruppe tendenziell höher als die in der Fachinformation publizierten zu erwartenden mittleren Referenzwerte.

Ein signifikanter, moderater Anstieg der dosisnormalisierten Talspiegel zeigte sich auch mit abnehmender Punktzahl in der „Short Physical Performance Battery“ sowie mit abnehmender Ganggeschwindigkeit. Gleichmaßen wurden für den Frailty-Index und die FRAIL Scale mit zunehmendem Frailty-Status ansteigende Talspiegel beobachtet. Diese Korrelationen waren jedoch schwächer und ohne statistische Signifikanz. Insbesondere der Physical Phenotype nach Fried et al., die „Short Physical Performance Battery“ und die Parameter Ganggeschwindigkeit und Handkraft könnten geeignet sein, um geriatrische Patienten mit einem Risiko für erhöhte Apixaban-Talspiegel zu identifizieren. Ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen ist vorstellbar, bedarf jedoch noch der Bestätigung in größeren Studienkollektiven.

In der Rivaroxaban-Studienpopulation (n = 14) stiegen die Talspiegel tendenziell mit zunehmendem Alter ohne statistische Signifikanz, jedoch zeigten sich für keines der vier Frailty-Assessments signifikante Korrelationen mit den Plasmatalspiegeln. Zwischen den Fried-Kategorien „pre-frail“ und „frail“ konnten keine Unterschiede mittlerer dosisnormalisierter Talspiegel beobachtet werden, wobei keine „robusten“ Teilnehmer eingeschlossen werden konnten.