

FORTBILDUNG

Arzneimittelinteraktionen

Stolpersteine der oralen Antikoagulation

Auf dem Gebiet der Antikoagulation – insbesondere beim nicht valvulären Vorhofflimmern – gab es in den letzten Jahren durch die Einführung der nicht Vitamin K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) laufend Neuigkeiten. Die neuen Medikamente versprechen eine deutliche Vereinfachung der Antikoagulation im Vergleich zur schwierigen Einstellung mit Vitamin K-Antagonisten (VKA). Wurde die Antikoagulation tatsächlich einfacher? Wo liegen die Stolpersteine?



Dans le domaine de l'anticoagulation – surtout dans la fibrillation auriculaire non valvulaire – par l'introduction des anticoagulants oraux non-dépendant de la vitamine K (NOAC) il y avait constamment des nouvelles ces dernières années. Les nouveaux médicaments promettent une simplification considérable de l'anticoagulation par rapport au réglage difficile avec les anticoagulants dépendant de la vitamine K (AVK). L'anticoagulation était-elle effectivement plus facile? Quels sont les obstacles?



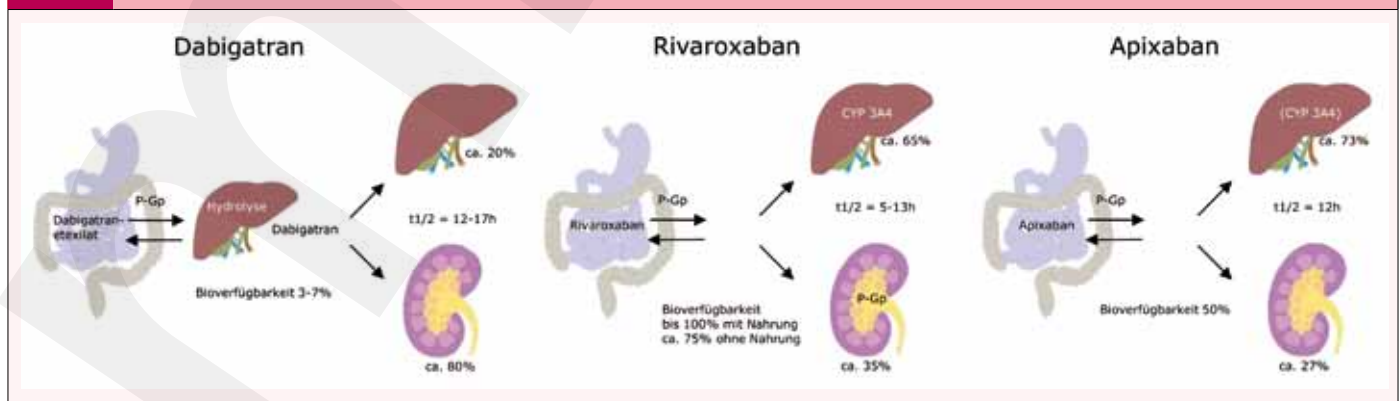
Dr. med. Michael J. Schindler
Baden



Prof. Dr. med. Jürg H. Beer
Baden

Vorhofflimmern ist eine häufige Erkrankung, wobei die Prävalenz mit dem Alter zunimmt (ca. 1–2% in der Gesamtbevölkerung, 5–15% bei über 80 Jährigen) (1). Diese Patienten sind einem erhöhten Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ausgesetzt. Die Antikoagulation dieser Patienten ist eine effektive präventive

ABB. 1 Metabolismus der NOAK, modifiziert und vereinfacht nach EHRA Guidelines Heidbuchel et al. (2)



TAB. 1 Auswirkung verschiedener Medikamente auf NOAK-Plasmaspiegel (Area under the curve, AUC)

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Amiodaron	P-Gp Konkurrenz	+12–60%	Mässiger Effekt	Kein Effekt	Kleiner Effekt, cave GFR < 50 ml/min
Antazida (PPI, H2B)	GI-Absorption	-12–30%	Fehlende Daten	Kein Effekt	Kein Effekt
Atorvastatin	P-Gp Konkurrenz und CYP3A4 Inhibition	+18%	Mässiger Effekt	Kein Effekt	Kein Effekt
Chinidin	P-Gp Konkurrenz	+50%	Mässiger Effekt	+80% (Dosisreduktion um 50%)	+50%
Clarithromycin; Erythromycin	P-Gp Konkurrenz und CYP3A4 Inhibition	+15–20%	Fehlende Daten	Fehlende Daten	+30–54%
Cyclosporin	P-Gp Konkurrenz	Fehlende Daten	Fehlende Daten	Fehlende Daten	+50%
Digoxin	P-Gp Konkurrenz	Kein Effekt	Fehlende Daten	Kein Effekt	Kein Effekt
Diltiazem	P-Gp Konkurrenz (und schwache CYP3A4 Inhibition)	Kein Effekt	+40%	Fehlende Daten	Kleiner Effekt, cave GFR < 50 ml/min
Dronedaron	P-Gp und CYP3A4 Inhibitor	+70-100%	Fehlende Daten	+85% (Dosisreduktion um 50%)	Fehlende Daten
Fluconazol	Mässige CYP3A4 Inhibition	Fehlende Daten	Mässiger Effekt	Fehlende Daten	+42% (bei systemischer Applikation)
HIV Protease Inhibitoren (z.B. Ritonavir)	P-Gp Konkurrenz und Induktion, CYP3A4 Inhibition	Keine Daten	Starke Erhöhung	Fehlende Daten	bis +150%
Ketokonazol; Itrakonazol; Voriconazol	P-Gp Konkurrenz und CYP3A4 Inhibition	+140–150%	+100%	Fehlende Daten	bis +160%
Rifampicin; Johanniskraut; Phenytoin; Carbamazepin	P-Gp und CYP3A4 Induktion	-66%	-54%	-35%	bis -50%
Verapamil	P-Gp Konkurrenz (und schwache CYP3A4 Inhibition)	+12–180%	Mässiger Effekt	+53% (Dosisreduktion um 50%)	Kleiner Effekt, cave GFR < 50 ml/min
Alter ab 80 Jahren oder Alter ab 75 Jahren	Plasmaspiegelerhöhung			Fehlende Daten	
Gewicht unter 60kg	Plasmaspiegelerhöhung				
Nierenfunktion (siehe nachfolgender Artikel)	Plasmaspiegelerhöhung				
Erhöhtes Blutungsrisiko	je nach indiv. Blutungssituation				

Rot: Kontraindiziert
 Orange: Dosisreduktion empfohlen (z.B. Dabigatran 2x110mg/d, Rivaroxaban 1x15mg/d, Apixaban 2x2.5mg/d).
 Gelb: Dosisreduktion erwägen, wenn 2 "gelben" Faktoren vorliegen.
 Grau: Keine Daten bis jetzt, Empfehlung basiert auf Pharmakokinetik. Therapiemonitoring empfohlen.

modifiziert nach EHRA* (2)

Massnahme, wobei ca. ¼ der Schlaganfälle verhindert werden können. Als Preis dafür steigt die Blutungsgefahr aber an (Tab. 2). Insbesondere doppelt oder dreifach blutverdünte Patienten sind einem deutlich höheren Risiko ausgesetzt (Faustregel Blutungsgefahr verdoppelt sich auch).

Die Einstellung der NOAK erscheint einiges einfacher im Vergleich zu den herkömmlichen VKA. Nimmt der Patient jedoch mehrere Medikamente gleichzeitig, was oft der Realität im klinischen Alltag entspricht, wird es schnell kompliziert. Es bestehen Stolpersteine, über die Arzt und Patient fallen können. Einige führen über Wirkstoffkonzentrationserhöhung zu vermehrten Blutungen (z.B. Dronedaron), andere über -reduktion zu einer verminderten Wirksamkeit (z.B. Johanniskraut). Wieder andere erhöhen unspezifisch das Blutungsrisiko, da sie bereits einen eigenen blutverdünnenden Effekt haben.

Stolpersteine Medikamentenkombinationen

Die bisher in der Schweiz zugelassenen Medikamente der NOAK-Gruppe sind Dabigatran (RELY Studie), Rivaroxaban (ROCKET-AF

Studie) und Apixaban (ARISTOTLE Studie) – erst in Japan zugelassen ist Edoxaban (ENGAGE Studie). Die drei letzteren stellen direkte Faktor-Xa-Inhibitoren dar, Dabigatran ist ein direkter Thrombininhibitor. Es gibt auch hier einige wichtige Unterschiede (z.B. renale Clearance), welche zu beachten sind - und sich bei einigen Medikamenteninteraktionen manifestieren.

Viele mögliche komplexe Mehrfachkombinationen wurden in Studien (noch) nicht abschliessend geklärt. Einige besondere Kombinationen sollten aber vermieden werden bzw. verstärkte Aufmerksamkeit erhalten.

Grundsätzlich werden die NOAK im Darm aufgenommen und in der Leber metabolisiert (Abb. 1). Im Metabolismus der NOAK spielt pathophysiologisch die Resekretion im Gastrointestinaltrakt eine wichtige Rolle, d.h. die Aufnahme in die Zelle und Wiederauscheidung aus dieser über das P-Glykoprotein (P-Gp). Rivaroxaban wird zusätzlich auch über das P-Gp in der Niere aktiv ausgeschieden. Wird dieser Mechanismus gehemmt, erfolgt eine Erhöhung des Medikamentenspiegels im Blut. Dasselbe gilt für die Verstoffwechslung über das Leberenzym CYP3A4, welches für die NOAK wie auch

TAB. 2A HAS-BLED Score (8)	
HAS-BLED Score	Punkte
Hypertonie	1
Abnormale Leber-/Nierenwerte	je 1
Stroke	1
Blutung	1
Labiler INR	1
Elderly (ab 65 Jahren)	1
Drugs (NSAR, Plättchenhemmer, Alkohol)	je 1

TAB. 2B Blutungsrate (8)	
HAS-BLED Score	Blutungsrate (%/Jahr)
0	1.13%
1	1.02%
2	1.88%
3	3.74%
4	8.70%
5	12.50%
	nach Pisters et al. (8)

TAB. 3A CHA2DS2-VASc Score (9, 10)	
CHA2DS2-VASc Score	Punkte
Congestive Heart Failure (EF <35%)	1
Hypertonie	1
Age ab 75 Jahren	2
Diabetes mellitus	1
Stroke	2
Vaskuläre Krankheit (KHK, pAVK)	1
Age 65–74 Jahre	1
Sex category (weiblich)	1

TAB. 3B Schlaganfallsrate (9, 10)		
CHA2DS2-VASc Score	Schlaganfallsrate	(%/Jahr)
1	1.3%	2.01%
2	2.2%	3.71%
3	3.2%	5.92%
4	4.0%	9.27%
5	6.7%	15.26%
6	9.8%	19.78%
7	9.6%	21.50%
8	6.7%	22.38%
9	15.2%	23.64%
	nach Lip et al. (9)	nach Olesen et al. (10)

für viele weitere Medikamente eine wichtige Komponente im Stoffwechsel darstellt und Grundlage möglicher Interferenzen ist (Tab. 3).

Bei Antiarrhythmika ist besondere Vorsicht geboten, da diese mit dem P-Gp interagieren. Verapamil zum Beispiel kann den Plasmaspiegel von Dabigatran deutlich erhöhen (variabel, bis zu 180%), deshalb sollte dieses Antiarrhythmikum nur mit der geringeren Dabigatrandosis (110 mg 2x/d) verabreicht werden, falls nicht darauf verzichtet werden kann. Auf Dronedaron sollte ganz verzichtet werden (ca. 100% Erhöhung). Amiodaron erhöht zwar leicht den Spiegel, eine Anpassung soll aber nur bei weiteren Kombinationen erfolgen (Tab. 3) (2, 3). Auf eine Kombination von NOAK mit Azol-Antimykotika (z.B. Ketokonazol) sowie Protease Inhibitoren zur HIV Therapie sollte aufgrund der Interaktion mit P-Gp und CYP3A4-Inhibition komplett verzichtet werden.

Klassische Induktoren von CYP3A4 sind Rifampicin oder Johanniskraut, deren Kombination mit NOAK eine verminderte Wirksamkeit zur Folge haben kann.

Wichtig auch zu merken: NOAK werden zwar über p-Gp und CYP-Enzyme metabolisiert, hemmen diese aber selbst nicht. Somit können NOAKs mit anderen CYP Substraten kombiniert werden, ohne dass deren Wirkung relevant verändert wird (z.B. Midazolam, Atorvastatin und weitere) (2).

Stolpersteine Plättchenhemmer

Die Thrombozytenaggregationshemmer steigern die Blutungsgefahr in Kombination mit einer OAK (4). Die neuen Plättchenhemmer Prasugrel und Ticagrelor sollten aufgrund ihrer erhöhten Blutungsgefahr möglichst nicht mit einer OAK kombiniert werden, weder mit den NOAK noch mit den VKA (5). Die „älteren“ Plättchenhemmer Aspirin cardio und Clopidogrel dürfen mit einer OAK verwendet werden.

Bei Patienten mit frisch eingelegten Stents ist eine – zumindest vorübergehende – doppelte bzw. eine Dreifachantikoagulation häufig nicht zu vermeiden. Unter dem Gesichtspunkt des deutlich erhöhten Risikos für eine Blutung soll diese Zeit so lange wie nötig, aber so kurz wie möglich gehalten werden. Die neueste Generation der Medikamenten beschichteten Stents (DES), welche aktuell routinemässig eingesetzt werden, erlaubt nun eine deutliche Verkürzung, nämlich eine minimal einmonatige Tripleantikoagulation, wobei die Entscheidung stark von der klinischen Situation abhängt (6). Ein runder Tisch mit Kardiologen, Internisten, evtl. weiteren Spezialisten sowie Hausarzt und Patient kann den verschiedenen Ansprüchen gerecht werden und die beste Lösung für den individuellen Patienten hervorbringen.

In jedem Fall sollte bei einer Tripleantikoagulation die Blutungsgefahr insofern reduziert werden, als dass man einen INR zwischen 2.0 und 2.5 anstrebt oder bei den NOAK die tiefere Dosis wählt (Dabigatran 110mg zweimal tgl. bzw. Rivaroxaban 15 mg einmal tgl.). Zusätzlich empfiehlt sich eine Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor zur Reduktion der GI-Blutungen.

Die Umsetzung der Dauer hängt stark von der Blutungsgefahr (HAS-BLED Score, Tab. 2a/b) sowie vom Risiko für thromboembolische Ereignisse (CHA2DS2-VASc Score, Tab. 3a/b) ab. Zur jährlichen Schlaganfallsrate in Abhängigkeit des CHADS Vasc scores gibt es 2 relevante Studien, wobei die erste nach Lip et al. (9) die Häufigkeit wohl etwas unterschätzt, insbesondere im Hochrisikobereich, aufgrund der kleinen Fallzahlen. Bei allen Patienten mit hohem Blutungsrisiko (HAS-BLED Score mind. 3) sollte nach einem Monat

Tripleantikoagulation erwogen werden, ob nicht einer der beiden Plättchenhemmer weggelassen werden kann. Dies gilt unabhängig vom Stenttyp und der klinischen Situation, als dieser eingelegt wurde, sowie auch unabhängig von der Art des Antikoagulans (6). Es kann in speziellen Fällen bei sehr hoher Blutungsgefahr auch eine primäre Zweiertherapie mit einzig Clopidogrel zusätzlich zur OAK erwogen werden (7). NOAK oder VKA werden hier als gleichwertig betrachtet, obwohl man beachten muss, dass bisher einfach noch keine Daten gegen eine Verwendung der NOAK gesprochen haben.

Ist die Blutungsgefahr gemäss HAS-BLED Score nicht sehr gross, d.h. bis 2 Punkte, ist die Risikoabwägung im klinischen Kontext empfohlen. Nach einem ACS (Acute coronary syndrome) wird generell eine etwas längere Mehrfachantikoagulation empfohlen. Eine Tripletherapie sollte für 6 Monate weitergeführt werden, bevor auf eine Zweiertherapie umgestellt wird. Dies im Gegensatz zur sogenannten stabilen koronaren Herzkrankheit, wo bereits nach 1 Monat bei den Stents der neuesten Generation auf eine Zweiertherapie umgestellt werden kann. In beiden Situationen ist die Zweiertherapie – sei es mit Aspirin cardio oder Clopidogrel – möglichst für ein Jahr fortzusetzen, bevor auf die alleinige Therapie mit (N)OAK reduziert werden kann (6).

Stolpersteine NSAR, Ernährung

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) erhöhen das Blutungsrisiko eines antikoagulierten Patienten. Das Risiko scheint etwa 1.5 bis 2 mal erhöht zu sein. Dies entspricht in etwa derselben Erhöhung der Blutungsgefahr, wie sie unter einer Zweiertherapie mit OAK und Aspirin cardio auftritt. Die schweren Blutungen sind sogar eher noch erhöht unter NSAR Therapie. Unter NOAK und VKA sind die Werte in etwa vergleichbar (11). Ein gezieltes Nachfragen nach „over the counter“ Medikamenten ist deshalb wichtig, da NSAR zum Teil rezeptfrei abgegeben und grosszügig eingenommen werden.

Anders bei der Ernährung. Während der Effekt der Vitamin K Antagonisten stark von der Ernährung abhängt (Vit.K ist z.B. in grösseren Mengen im Sauerkraut, aber auch im Spinat oder Fenchel enthalten), ist die Wirkung der NOAK von Vit. K unabhängig. Einzig Rivaroxaban sollte mit dem Essen eingenommen werden, da es so eine fast hundertprozentige Bioverfügbarkeit erreicht, nüchtern nur ca. 75% (12). Auf eine Dosisanpassung bei Dabigatran unter Einnahme eines Säureblockers (PPI oder H2-Blocker) kann verzichtet werden trotz der leicht verminderten Bioverfügbarkeit, da kein klinischer Effekt nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der aber bereits sehr niedrigen Bioverfügbarkeit (nur 3–7%) von Dabigatran kann

Literatur:

1. Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Eur Heart J 2010;31(19):2369-429
2. Heidbuchel H et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. European Heart Rhythm Association. Europace 2013;15(5):625-51
3. Liesenfeld KH et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatranetexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost 2011;9:2168-75
4. Hansen ML et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Int Med 2010;170(16):1433-41
5. Saraffo N et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. J Am Coll Cardiol 2013;61(20):2060-6
6. Windecker S et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35(37):2541-619

eine kleine Änderung der Aufnahme oder Verstoffwechslung mit einer grossen Änderung der Wirksamkeit einhergehen (13).

Somit wurde durch die Einführung der NOAK die Blutverdünnung bei Patienten ohne lange Medikamentenlisten sicherlich erleichtert. Bei komplexen, multimorbiden Patienten haben die Stolpersteine durch die erweiterten Wahl-Möglichkeiten und Kombinationen der Antikoagulation aber klar zugenommen.

Dr. med. Michael J. Schindler, Prof. Dr. med. Jürg H. Beer

Medizinische Klinik Kantonsspital Baden AG, 5404 Baden
hansjuerg.beer@ksb.ch

Links: ESC Guidelines : www.escardio.org, www.noacforaf.eu

Dank geht an: Frau Dr. N. Bonetti, Frau Dr. E. Laube, R. Zulauf

Interessenkonflikt: Prof. Dr. med. Jürg H. Beer war Berater und Referent für Bayer, Boehringer, BMS, Pfizer, Daiichi Sankyo sowie Astra Zeneca und hat Unterstützung von Bayer, Boehringer, Pfizer und Astra Zeneca bekommen.

Take-Home Message

- ◆ Compliance, Blutungsrisiko und Leber-/Nierenparameter regelmässig reevaluieren und, wenn nötig, OAK anpassen. Initial mindestens halbjährliche Kontrollen bei NOAK, zusätzlich bei klinischen Situationen mit mutmasslicher Organdysfunktion.
- ◆ Kombinationen von (N)OAK mit Plättchenhemmern oder NSAR „so kurz wie möglich, so lange wie nötig“. NOAK in der kleineren Dosis verwenden bzw. INR zwischen 2.0 und 2.5 anstreben. Interdisziplinäre Entscheidungsfindung für den individuellen Patienten.
- ◆ OAK-Ausweis dem Patienten mitgeben, NOAK sind kein Aspirin.
- ◆ Cave: bei Kombinationen mit Antiarrhythmika, Antimykotika und Anti-HIV Medikamenten Interaktionen checken!

Message à retenir

- ◆ Il faut régulièrement réévaluer l'adhérence, le, risque de saignement et les paramètres rénaux et hépatiques et si nécessaire adapter l'anticoagulation orale. Avec les NOACs initialement les inspections devraient être faites au moins tous les six mois, en plus dans les situations cliniques avec dysfonctionnement d'organes présumé.
- ◆ Utiliser les combinaisons de (N)OAC avec des antiplaquetaires aussi court que possible, mais aussi longtemps que nécessaire. Appliquer les NOACs dans de les plus petites doses, viser un l'INR entre 2,0 et 2,5. Décision interdisciplinaire pour le patient individuel.
- ◆ Rendre la carte d'OAC au patient, les NOACs ne sont pas l'aspirine.
- ◆ CAVE: vérifier les interactions en combinaison avec des médicaments anti-arythmiques, les antifongiques et les médicaments anti-VIH.

7. Dewilde WJ et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anti-coagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381(9872):1107-15
8. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100
9. Lip GY 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 2010;137(2):263-72
10. Olesen JB1 et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;313:342:d124
11. Davidson BL et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. JAMA Intern Med. 2014;174(6):947-53
12. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91
13. Blech S et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug Metab Dispos 2008;36:386-99