

Achtung bei starken CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren

# Medikamenteninteraktionen der DOAC

In den letzten Jahren haben sich die DOAC in der Therapie venöser Thromboembolien sowie auch in der Schlaganfall-Prophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern etabliert. Die Zulassungsstudien haben gezeigt, dass die DOAC sichere Therapiealternativen zu den VKA darstellen. Aufgrund ihrer Vorteile mit fixer Dosierung ohne Notwendigkeit eines Drug-Monitorings sowie dem breiten therapeutischen Fenster werden sie den VKA häufig vorgezogen, dies spiegelt sich auch in den Guidelines. Im Alltag stellt sich die Frage nach möglichen Interaktionen mit anderen Medikamenten daher immer häufiger. Antikoagulierte Patienten sind häufig älter und weisen verschiedene Komorbiditäten auf, welche medikamentös behandelt werden.

Für gewisse Medikamentengruppen sind die Interaktionen mit DOAC gut untersucht und entsprechende Empfehlungen klar formuliert worden. Auf der anderen Seite ist das Interaktionspotential von vielen Arzneistoffen nur wenig oder gar nicht untersucht. Klare Empfehlungen sind in diesen Situationen schwierig abzugeben – sie werden teilweise auch widersprüchlich formuliert. Wir haben versucht, die vorhandene Evidenz und die Empfehlungen auf eine für den Alltag brauchbare Art und Weise zusammenzufassen. Im Zweifel haben wir uns eher gegen die Kombination von DOAC mit potenziell interagierenden Medikamenten entschieden.

## Aktuell in der Schweiz zugelassene DOAC

In der Folge werden die aktuell in der Schweiz zugelassenen DOAC kurz beschrieben. Dabei listet Tabelle 1 die pharmakokinetischen Eigenschaften der DOAC auf (1).

### Dabigatran

Von den aktuell zugelassenen DOAC ist Dabigatran der einzige direkte Thrombin-(Faktor-2)-Inhibitor. Die Einnahme erfolgt in Kapselform, welche das Prodrug Dabigatran-Etexilat enthält. Dabigatran wird nicht durch CYP3A4 metabolisiert. Dabigatran-Etexilat – das Prodrug von Dabigatran – ist jedoch ein Substrat vom Efflux-Transporter P-gp. Daher kann es zu relevanten Interaktionen mit starken P-gp-Inhibitoren oder –Induktoren kommen, welche unten im Einzelnen beschrieben sind.

### Rivaroxaban

Rivaroxaban weist eine Bioverfügbarkeit auf von 80%. In der therapeutischen Dosierung muss es mit einer Mahlzeit eingenommen werden um eine optimale Resorption zu garantieren. Dieser Umstand wird in der täglichen Praxis oft vernachlässigt.

Rivaroxaban ist ein Substrat des P-gp. Es wird zu ca. zwei Drittel durch das CYP-System in der Leber metabolisiert, wobei der Abbau



Dr. med. Lucas Simeon  
Luzern



Prof. Dr. med. Walter A. Wuillemin  
Luzern

vor allem durch CYP3A4 und CYP2J2 geschieht. Der übrige Teil wird bei normaler Nierenfunktion durch die Niere eliminiert. Die Substanz interagiert somit mit Medikamenten, welche das CYP3A4, CYP2J2 wie auch das P-gp-System beeinflussen.

### Apixaban

Apixaban wird hauptsächlich via CYP3A4 metabolisiert und zu einem kleineren Anteil über andere CYP-Enzyme. Ungefähr ein Viertel wird renal ausgeschieden. Wie alle DOAC ist auch Apixaban ein Substrat des Efflux-Transporters P-gp. Damit interagiert Apixaban sowohl mit Inhibitoren als auch Induktoren von CYP3A4 und P-gp. Das Interaktionspotential entspricht in etwa demjenigen von Rivaroxaban (2).

### Edoxaban

Edoxaban ist wie das Rivaroxaban und Apixaban ein Faktor-Xa-Hemmer. Im Vergleich zu den zwei anderen Faktor-Xa-Hemmern wird es jedoch nur zu einem unwesentlichen Teil durch CYP3A4 metabolisiert. Allerdings ist es ein Substrat des P-gp, womit es bei gleichzeitiger Anwendung mit starken P-gp-Inhibitoren akkumulieren kann (3).

## Allgemeines

Im Hinblick auf Interaktionen mit DOAC lassen sich die Medikamente in drei Gruppen einteilen (siehe auch Tabelle 2):

1. Kombinationen, welche problemlos und ohne Dosisanpassung möglich sind.
2. Kombinationen, welche kontraindiziert sind oder von welchen abgeraten werden muss.
3. Kombinationen, welche unter Vorsichtsmassnahmen angewendet werden können

**TAB. 1 Pharmakokinetische Eigenschaften der DOAC**

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Wirkmechanismus	Faktor IIa-Inhibitor		Faktor Xa-Inhibitor	
Einnahme	zweimal täglich	zweimal täglich	einmal täglich	einmal täglich
Bioverfügbarkeit	ca. 7%	ca. 50%	ca. 60%	ca. 80%
Halbwertszeit	12–14 Stunden	8–15 Stunden	10–14 Stunden	5–9 Stunden
Zeit bis maximale Plasmaspiegel	0.5–2 Stunden	3–4 Stunden	1–2 Stunden	2–4 Stunden
Renale Clearance	ca. 85%	ca. 25%	ca. 50%	ca. 33%
Interaktionen	P-Glykoprotein	CYP 3A4 P-Glykoprotein	P-Glykoprotein	CYP 3A4 P-Glykoprotein

Die meistens angegebenen «Referenzwerte» entsprechen den Erfahrungswerten aus den Studien. Werden Medikamentenspiegel im Referenzbereich gemessen, kann angenommen werden, dass bezüglich Effektivität und Sicherheit der DOAC keine aussergewöhnlichen Probleme zu erwarten sind, und es kann mit dieser Dosierung weitergefahren werden.

In die zweite Gruppe fallen die starken CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren wie gewisse Azol-Antimykotika sowie starke Proteaseinhibitoren. Ebenfalls dieser Gruppe gehören die starken Induktoren von CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein an. Diese können die Plasmaspiegel und damit die Wirksamkeit der DOAC verringern (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut). Die klinische Relevanz von diesem Effekt ist unklar. Wir raten von der Kombination ab.

Die dritte Gruppe umfasst primär moderate CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren. Vor der gleichzeitigen Anwendung solcher Substanzen müssen u.a. folgende Punkte berücksichtigt werden.

- ▶ Blutungs-/Thromboembolierisiko: Bei einem hohen Blutungs- und Thromboembolierisiko kann auch eine moderate Erhöhung oder Erniedrigung der DOAC-Plasmaspiegel ein relevantes Risiko für Komplikationen darstellen. Hingegen können moderate Änderungen der DOAC-Konzentrationen bei einem nur geringen Blutungs- und Thromboembolierisiko eher toleriert werden.
- ▶ Voraussichtliche Dauer der Co-Medikation: eine zeitlich begrenzte Therapie mit einem Medikament, welches nur moderate Änderungen der Plasmaspiegel verursacht (z. B. antibiotische Therapie über einige Tage) stellt für das Blutungs- und Thromboembolierisiko ein kleineres Risiko dar als eine Dauermedikation mit einem interagierenden Medikament.
- ▶ Eine gleichzeitig vorliegende Nieren- oder Leberinsuffizienz kann das Interaktionspotenzial erheblich steigern. Bei bestehendem Interaktionsrisiko müssen diese Organfunktionen regelmässig überwacht werden.
- ▶ Auch muss bedacht werden, dass verschiedene Medikamente (z. B. NSAR, Diuretika) die Nierenfunktion verschlechtern können und somit die Gefahr einer relevanten Akkumulation der DOAC erhöhen.
- ▶ Bei einer Kombination mehrerer Medikamente mit Interaktionspotenzial wird eine Voraussage bezüglich dem Einfluss auf die Plasmaspiegel praktisch unmöglich.
- ▶ Wenn sich die Kombination mit potenziell interagierenden Medikamenten aufdrängt soll auf die Möglichkeit von DOAC-Spiegelbestimmungen zurückgegriffen werden (siehe unten).
- ▶ Im Zweifelsfall stellt die orale Antikoagulation mit VKA eine sichere und gut kontrollierbare Alternative zu den DOAC dar.

**Spiegelbestimmungen**

Es gibt keine prospektiven Managementstudien zur Anwendung von Medikamentenspiegeln bei der Dosierung von DOAC. Dosisanpassungen anhand von Wirkstoffspiegel sind bei den DOAC nicht vorgesehen und wurden nicht studiert. In den Zulassungsstudien wurden die DOAC in fixer Dosierung verabreicht.

Wenn wir die Bestimmung von Medikamentenspiegeln empfehlen, so dient dies in erster Linie um die Gefahr einer Akkumulation zu erkennen. Bei der Beurteilung muss jedoch berücksichtigt werden, dass die DOAC-Spiegel abhängig sind vom Zeitintervall zwischen Einnahme und Blutentnahme und dass sie eine grosse interindividuelle Variabilität aufweisen. Entsprechend ist die Interpretation nicht immer einfach und muss im klinischen Gesamtkontext vorgenommen werden. Wir sind insgesamt der Meinung, dass Spiegelbestimmungen bei potenziell problematischen Interaktionen hilfreich sein können.

**Interaktionspotenzial**

Auch wenn in den letzten Jahren viel Evidenz zu den Interaktionen von DOAC mit anderen Medikamenten gewonnen wurde, ist die Datenlage zu gewissen Fragestellungen immer noch spärlich. Zudem kann von der Beeinflussung der DOAC-Plasmaspiegel nicht zwingend auf die klinische Relevanz geschlossen werden. Folglich besteht bezüglich des Interaktionspotenzials nicht überall ein klarer Konsens. Die publizierten Empfehlungen zu diesem Thema sind denn auch nicht einheitlich und nicht zwingend übereinstimmend mit der offiziellen Fachinformation.

Die vorliegende Übersicht widerspiegelt unsere Einschätzung der Datenlage sowie auch unser Vorgehen im klinischen Alltag.

**CYP3A4**

Das CYP3A4 ist ein Isoenzym des Cytochrom P450-Systems. Dabei handelt es sich um Enzyme, welche für viele metabolische Prozesse in der Leber verantwortlich sind – insbesondere auch für den Abbau von Medikamenten.

**P-Glykoprotein (Permeability Glykoprotein) Transportsystem**

P-gp ist ein Efflux-Transporter, welcher vor allem an der luminalen Epithelmembran von Dünndarm, Hepatozyten und renalen Tubuluszellen exprimiert wird. Das P-gp kann die Exposition zu Medikamenten limitieren durch Verminderung der intestinalen Absorption und Erhöhung der renalen und biliären Ausscheidung. Entsprechend können starke P-gp-Inhibitoren die Exposition verschiedener Substanzen erhöhen (4).

In der Folge werden die wichtigsten Medikamente mit Interaktionspotenzial sortiert nach Indikation beschrieben:

**Antiinfektiva**

**Azol-Antimykotika**

Die Azol-Antimykotika Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol und Voriconazol sind starke P-gp- sowie auch CYP3A4-Inhibitoren. Dadurch hemmen sie den Abbau aller DOAC und können

zu einem erheblichen Anstieg der DOAC-Plasmakonzentration führen. Die Kombination mit Dabigatran ist daher kontraindiziert. Die Kombination mit Rivaroxaban wird nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Apixaban mit Ketoconazol (400 mg einmal täglich) war die mittlere AUC von Apixaban 2-fach und die mittlere C<sub>max</sub> von Apixaban 1,6-fach erhöht. Gemäss Fachinformation kann die Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp mit Vorsicht angewendet werden. Nationale sowie internationale Expertengruppen raten jedoch von einer Kombination ab (2) (5). Gemäss Fachinformation ist auch die gleichzeitige Gabe von Edoxaban mit Azol-Antimykotika nach Dosisreduktion möglich. Allerdings waren diese Medikamente in der Edoxaban-Zulassungsstudie als Begleitmedikation verboten (6). Wir raten daher von einer entsprechenden Kombination ab.

Eine Kombination von Rivaroxaban mit dem moderaten CYP3A4-Hemmer Fluconazol führt zu einem Anstieg der Rivaroxaban-Plasmakonzentration um das 1.3–1.4fache, weshalb diese Kombination wohl für alle DOAC möglich ist.

### Clarithromycin und Erythromycin

Clarithromycin und Erythromycin sind moderate P-gp-Inhibitoren wie auch moderate CYP3A4-Inhibitoren. Je nach Quelle wird Clarithromycin auch als starker CYP-Inhibitor angegeben. Bei gesunden Probanden erhöhte sich die Dabigatran-Konzentration in Kombination mit Clarithromycin um ca. 20%. Eine Dosisanpassung von Dabigatran ist nicht erforderlich. Allerdings ist bei Kombination mit anderen interagierenden Medikamenten oder bei Nierenfunktion Vorsicht geboten (1).

Die Plasmakonzentration von Rivaroxaban wird durch Clarithromycin oder Erythromycin um das 1.5, respektive 1.3fache erhöht (1). Die Kombination kann unter Berücksichtigung von Vorsichtsmassnahmen angewendet werden. In diesem Sinne kann auch die Kombination von Clarithromycin mit Apixaban ohne Dosisanpassung angewendet werden (2). Laut Protokoll der Zulassungsstudie von Edoxaban bei intermittierendem Vorhofflimmern waren Clarithromycin und Erythromycin als Komedikation nicht erlaubt (6). Gemäss Fachinformation ist die Kombination von Edoxaban mit Erythromycin nach Dosisreduktion jedoch zugelassen (1). Aus unserer Sicht kann analog auch Clarithromycin nach Edoxaban-Dosisreduktion angewendet werden.

### Proteaseinhibitoren Ritonavir, Tipranavir, Nelfinavir, Saquinavir

Diese Substanzen sind starke Hemmer des CYP3A4 sowie auch von P-gp. Daher sind sie kontraindiziert in Kombination mit Dabigatran (1). Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban mit Ritonavir führte zu einem ca. 2.5-fachen Anstieg der Plasmakonzentration. Daher sollte auch diese Kombination nicht angewendet werden (1). Gemäss Fachinformation ist eine Anwendung mit Apixaban mit Vorsicht möglich. Wie für die Azol-Antimykotika raten Experten auch hier von einer Kombination ab (2,5). Proteaseinhibitoren wie Ritonavir waren bei der Edoxaban-Zulassungsstudie als Komedikation nicht zugelassen. Aufgrund fehlender Daten bezüglich Interaktion von Proteaseinhibitoren mit Edoxaban raten wir von einer Kombination ab.

### Rifampicin

Rifampicin ist ein starker P-gp-Induktor und kann die AUC sowie den Spitzenspiegel von Dabigatran um bis zu 65% senken. Auch

die AUC von Rivaroxaban wird in Kombination mit Rifampicin bis 50% und diejenige von Apixaban um 42% gesenkt. Rifampicin 600 mg einmal täglich über 7 Tage mit täglicher Einmalgabe von Edoxaban 60 mg verringerte die AUC von Edoxaban um 35% (1). Aufgrund der Gefahr einer ineffektiven Antikoagulation bei der Therapie venöser Thromboembolien raten wir von der gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin und DOAC ab. Drängt sich eine Kombination auf, sollte Edoxaban als Antikoagulum gewählt werden. Diese Kombination ist auch gemäss Fachinformation möglich (1). Für die Thromboembolieprophylaxe beim nicht VHF und nach orthopädischen Eingriffen darf Apixaban gemäss Fachinformation angewendet werden.

### Antiarrhythmische Medikamente (AAM)

Eine der Hauptindikationen für DOAC ist die Thromboembolieprophylaxe beim nicht valvulären Vorhofflimmern. Daraus ergibt sich eine häufige Komedikation mit Antiarrhythmika.

Viele AAM sind entweder P-gp- und/oder CYP3A4-Inhibitoren, weswegen die Gefahr von Interaktionen in diesem Setting gross ist.

### Amiodarone und Verapamil

Amiodarone und Verapamil sind moderate P-gp-Inhibitoren sowie auch moderate CYP3A4-Inhibitoren. Die Verabreichung einer Einzeldosis Amiodarone 600 mg führt zu einem Anstieg des Dabigatran-Spitzenspiegels um ca. 50%. In gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Verapamil zu einer Erhöhung der AUC bis zu 143%. Dieser Effekt kann auf <20% minimiert werden, wenn Dabigatran zwei Stunden vor Verapamil eingenommen wird (7). Die Kombination von Dabigatran mit Amiodarone oder Verapamil ist nicht grundsätzlich kontraindiziert. In der Kombination soll Dabigatran jedoch mindestens zwei Stunden vorher eingenommen werden. Zudem ist bei eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten. Je nach Situation (z. B. Kombination mit weiteren interagierenden Medikamenten) sollte eine Dosisreduktion evaluiert werden.

Daten aus der ROCKET AF Studie haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Rivaroxaban mit P-gp-Inhibitoren sowie schwachen bzw. moderaten CYP3A4-Inhibitoren (u. a. Amiodaron, Verapamil) zu keinen erhöhten Blutungsraten bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung führten (1). Die Kombination ist nicht grundsätzlich kontraindiziert, sollte jedoch mit Vorsicht und bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden. Die Kombination mit Apixaban erachten wir bei normaler Nierenfunktion ebenfalls als sicher.

Verapamil erhöht die Edoxaban-Konzentration um ca. 53%, weshalb hier eine Dosisreduktion von Edoxaban empfohlen wird. In Kombination mit Amiodarone steigt die Edoxaban-Plasmakonzentration um ca. 40%, womit hier gemäss Fachinformation keine Dosisanpassung empfohlen ist (1,3). In der Zulassungsstudie von Edoxaban zur Thromboembolieprophylaxe beim nicht valvulären VHF zeigten jedoch auch Patienten unter Amiodarone welche mit niedrigdosiertem Edoxaban behandelt wurden eine signifikante Reduktion ischämischer Events im Vergleich zu Warfarin bei gleicher Blutungsinzidenz (8). Daher empfehlen wir Edoxaban in Kombination mit Amiodarone ebenfalls in reduzierter Dosis anzuwenden.

### Diltiazem

Diltiazem ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A4 und/oder P-gp. Eine Kombination mit den DOAC ist möglich.

**Dronedarone**

Dronedarone ist ein starker P-gp-Inhibitor und führt zu einem deutlichen Anstieg der Dabigatran-Plasmakonzentration. Diese Kombination ist kontraindiziert. Auch von der Kombination von Rivaroxaban und Apixaban mit Dronedaron muss daher abgeraten werden. Die Edoxaban-Konzentration steigt in Kombination mit Dronedarone um ca. 85%, weswegen gemäss Fachinformation eine Dosisreduktion empfohlen wird (1,3). Wir raten jedoch von einer Kombination ab.

**Digoxin**

Digoxin ist ein P-gp-Substrat. Es bestehen keine klinisch relevanten Interaktionen von Digoxin mit DOAC (4,9).

**Immunsuppressiva**

**Ciclosporin und Tacrolimus**

Ciclosporin und Tacrolimus sind starke CYP3A4- wie auch P-gp-Inhibitoren. Die Kombination mit Dabigatran ist kontraindiziert. Die Rivaroxaban-Plasmakonzentration wird durch Ciclosporin um ca. 50% erhöht, wobei eine Kombination bei normaler Nierenfunktion möglich ist (10,11). Zur Interaktion von Ciclosporin und Tacrolimus mit Apixaban ist eine Interventionsstudie offen (12). Solange zu dieser Fragestellung keine Daten vorhanden sind, raten wir von einer Kombination ab. Zur Kombination von Ciclosporin mit Edoxaban existieren ebenfalls keine sicheren Daten. Gemäss Fachinformation ist die Anwendung nach Dosisreduktion möglich. In der Zulassungsstudie war die Komedikation jedoch nicht erlaubt, weswegen Edoxaban aus unserer Sicht nicht mit Ciclosporin kombiniert werden sollte. Von einer Kombination von Tacrolimus mit den anti-Xa-Hemmern muss aufgrund der unsicheren Datenlage abgeraten werden.

**Neurologica**

**Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital**

Diese Medikamente sind moderate bis starke CYP3A4- wie auch P-gp-Induktoren, weshalb sie die Exposition und den antikoagulatorischen Effekt aller DOAC vermindern können. So bewirken sie zum Beispiel eine Reduktion der Rivaroxaban-Plasmakonzentration um bis zu 50% (13). Über die potenziellen Interaktionen im Allgemeinen gibt es jedoch nur wenige Daten (14). Aus diesem Grund raten wir von der Kombination mit DOAC grundsätzlich ab.

**Johanniskraut**

Johanniskraut wird oft als «natürliches, nebenwirkungsarmes Antidepressivum» (miss)-verstanden. Allerdings ist Johanniskraut ein starker P-gp-Induktor, welcher dessen Expression um das 4fache erhöhen kann (15). Es kann die Wirkstoffkonzentration von Dabigatran daher relevant senken und sollte daher nicht kombiniert werden. Auch von der Kombination mit Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban raten wir ab aufgrund einer Verringerung der entsprechenden Plasmakonzentration.

**Thrombozytenaggregationshemmer**

Die Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern mit DOAC wird vor allem in der Kardiologie bei koronaren Herzkrankheiten eingesetzt. Die Indikationsstellung liegt hier beim Kardiologen und muss individuell erfolgen. Studien zu dieser Kombination wurden seit kurzem publiziert respektive werden in den nächsten Jahren folgen. In diesem Artikel ist es nicht möglich zu diesem Thema allgemeine Empfehlungen abzugeben. Wann immer jedoch ein DOAC mit einem Thrombozytenaggregationshemmer kombiniert wird,

**TAB. 2 Empfehlungen zur Kombination von DOAC mit anderen potenziell interagierenden Medikamenten.**

**Rot:** Kombinationen, welche gemäss schweizerischem Arzneimittelkompendium kontraindiziert sind, oder von welchen wir klar abraten.  
**Gelb:** Kombinationen, welche unter Vorsichtsmassnahmen angewendet werden können (siehe Abschnitt Allgemeines sowie spezifische Erklärungen).  
**Grün:** Kombinationen weisen kein relevantes Interaktionspotenzial auf.

Substanzklasse	Wirkstoff	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	
Antinfektiva	Azol-Antimykotika: Itraconazol Ketokonazol Posaconazol Voriconazol	Rot	Rot	Rot	Rot	
	Fluconazol	Grün	Grün	Grün	Grün	
	Clarithromycin Erythromycin	Gelb	Gelb	Gelb	Gelb	
	Ritonavir Tipranavir Nelfinavir Sequinavir	Rot	Rot	Rot	Rot	
	Rifampicin	Rot	Rot	Gelb	Rot	
Antiarrhythmika	Dronedarone	Rot	Rot	Rot	Rot	
	Amiodarone Verapamil	Gelb	Gelb	Gelb	Gelb	
	Diltiazem	Grün	Grün	Grün	Grün	
	Digoxin	Grün	Grün	Grün	Grün	
Immunsuppressiva	Ciclosporin	Rot	Rot	Rot	Gelb	
	Tacrolimus	Rot	Rot	Rot	Rot	
Neurologica	Johanniskraut Phenobarbital Phenytoin Carbamazepin	Rot	Rot	Rot	Rot	
	NSAR Thrombozytenaggregationshemmer	CAVE: erhöhte Blutungsneigung, Niereninsuffizienz, Co-Medikation				

muss man sich über das potenziell erhöhte Blutungsrisiko bewusst sein und die Indikation muss streng abgewogen werden.

### Statine

Bei gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin mit DOAC sind keine klinisch relevanten Interaktionen beschrieben (1, 10).

### Antazida

Arzneimittel, welche den pH-Wert des Magens erhöhen, können zu einer verminderten Resorption von Dabigatran führen. So wurde bei gleichzeitiger Behandlung von Dabigatran und Pantoprazol eine Verringerung der AUC beobachtet. Dabigatran sollte daher 2 Stunden vor einer Antazida-Medikation eingenommen werden (1). Ein Einfluss auf die antithrombotische Wirksamkeit wurde in der Phase-III-Studie RE-LY jedoch nicht beobachtet (16).

Antazida beeinflussen die Plasmakonzentration von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban nicht.

Dr. med. Lucas Simeon<sup>1</sup>

Prof. Dr. med. Walter A. Willemin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Hämatologie, Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern 16  
lucas.simeon@luks.ch

<sup>2</sup> Universität Bern, 3000 Bern

**+** **Interessenskonflikte:** Die Autoren haben in Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte angegeben. Die Abteilung Hämatologie wird mit Forschungs- bzw. Fortbildungsgrants von Bayer, BMS, Böhlinger Ingelheim, Daiichi Sankyo, Novo Nordisk und Pfizer unterstützt.

### Literatur:

- Schweiz. Arzneimittelkompendium.
- Fitzgerald, J.L. and L.G. Howes, Drug Interactions of Direct-Acting Oral Anticoagulants. *Drug Saf*, 2016. 39(9): p. 841-5.
- Bounameaux, H. and A.J. Camm, Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs*, 2014. 74(11): p. 1209-31.
- Mendell, J., et al., Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013. 13(5): p. 331-42.
- Steffel, J. and W. Willemin, Konsensus-Statement zum Einsatz von Apixaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern. *Universimed Cross Media Content GmbH*, 2015.
- Giugliano, R.P., et al., Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013. 369(22): p. 2093-104.
- Hartter, S., et al., Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa(R)) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2013. 75(4): p. 1053-62.
- Steffel, J., et al., Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*, 2015. 36(33): p. 2239-45.
- Celikyurt, I., et al., Safety and Interactions of Direct Oral Anticoagulants with Antiarrhythmic Drugs. *Drug Saf*, 2017.
- Heidbuchel, H., et al., European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013. 15(5): p. 625-51.
- Willemin, W., Anwendung von Rivaroxaban. *Arbeitsgruppe RivaMoS*, 2015.
- Drug Interaction Study of Apixaban With Cyclosporine and Tacrolimus (ACT).
- Mueck, W., et al., Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet*, 2011. 50(10): p. 675-86.
- Stollberger, C. and J. Finsterer, Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*, 2016. 126: p. 98-101.
- Hennessy, M., et al., St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*, 2002. 53(1): p. 75-82.
- Connolly, S.J., et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009. 361(12): p. 1139-51.

### Take-Home Message

- ◆ DOAC lassen sich mit den meisten Medikamenten sicher kombinieren
- ◆ Vor jeder Kombination von DOAC mit anderen Medikamenten soll ein Interaktionscheck durchgeführt werden
- ◆ Die Kombination mit starken CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren respektive Induktoren sind kontraindiziert, respektive werden nicht empfohlen
- ◆ Die Kombination mit moderaten CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren, respektive Induktoren kann unter Vorsichtsmassnahmen (Thrombose-/Blutungsrisiko, Nieren-/Leberfunktion, Komedikation, Dauer der Anwendung, etc.) angewendet werden
- ◆ Drängt sich die Kombination eines DOAC mit einem potenziell interagierenden Medikament auf, sollten Medikamentenspiegelbestimmungen durchgeführt werden
- ◆ Im Zweifelsfall stellt die orale Antikoagulation mit VKA eine sichere und gut kontrollierbare Alternative zu den DOAC dar.

### Glossar

AAM: Antiarrhythmische Medikamente  
DOAC: Direkte orale Antikoagulanzen  
GFR: Glomeruläre Filtrationsrate  
NSAR: Nicht steroidale Antirheumatica  
P-gp: P-Glykoprotein  
TZ: Thrombinzeit  
VHF: Vorhofflimmern  
VKA: Vitamin-K Antagonisten