

RISIKEN UNTER NEUEN ORALEN ANTIKOAGULANTIEN



Arzneimitteltherapiesicherheit

Als Mittel der Wahl zur oralen Antikoagulation stehen bereits seit mehr als 50 Jahren Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon zur Verfügung. Das aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite notwendige engmaschige Monitoring des INR-Wertes versuchte man mit der Entwicklung neuer oraler Antikoagulantien (NOAKs) zu umgehen. Welche Risiken die Therapie mit NOAKs birgt und welche Interaktionen Sie unbedingt beachten müssen, erfahren Sie in diesem Artikel.

Vor der Einleitung einer Antikoagulation muss grundsätzlich neben dem Thromboembolierisiko durch die Grunderkrankung immer auch das pharmakologisch induzierte Blutungsrisiko beurteilt werden. Besonders gefährdet sind intrakranielle Blutungen.

Häufigstes Anwendungsgebiet einer Antikoagulation ist die Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit chronischem oder rezidivierendem Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren. Im September 2011 wurde mit Dabigatran (Pradaxa®) der erste Vertreter der NOAKs zur Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien zugelassen. In den letzten Jahren folgten Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®), die nun ebenfalls in dieser Indikation eingesetzt werden können. Zwar entfällt bei allen drei Wirkstoffen die Kontrolle des INR-Wertes, trotzdem bergen NOAKs ein erhebliches Risiko für thromboembolische Ereignisse oder schwerwiegende Blutungen, wenn das Ausmaß ihrer Wirkung durch andere Arzneistoffe beeinflusst wird.

Pharmakodynamische Interaktionen

Nichtsteroidale Antirheumatika wie Acetylsalicylsäure (ASS) und Diclofenac werden aufgrund ihrer zuverlässigen entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkung sehr häufig eingesetzt. Durch COX-Hemmung

bewirken diese Arzneistoffe allerdings auch eine verminderte Thrombozytenaggregation, die je nach Dauer und Dosierung zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt.

Bei 20 bis 30 Prozent der Antikoagulations-Patienten entwickelt sich zusätzlich zum Vorhofflimmern ein akutes Koronarsyndrom oder eine ischämische Herzkrankheit, die eine perkutane koronare Intervention erfordert. Diese Krankheitsbilder stellen eine Indikation für die duale Thrombozytenaggregationshemmung dar, zum Beispiel mit ASS und Clopidogrel. Unter einer antithrombotischen Tripeltherapie muss mit einem bis zu vierfach erhöhten Blutungsrisiko gerechnet werden. Aus diesem Grund sollte der kombinierte Einsatz nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter engmaschiger Überwachung sowie zeitlich begrenzt erfolgen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt aufgrund der mangelnden Erfahrungen mit NOAKs eine Tripeltherapie nur mit Phenprocoumon.

Pharmakokinetische Interaktionen mit Dabigatran

Dabigatran wird als Prodrug (Dabigatranetexilat) eingesetzt, das zunächst mittels Esterase-katalysierter Hydrolyse im Plasma und in der Leber in die Wirkform umgewandelt wird. Dabigatran wirkt als reversibler Thrombin-Inhibitor, der nicht über CYP-Enzyme metabolisiert, sondern unverändert renal ausgeschieden wird. Aufgrund dieses Eliminationsweges muss mit keinen Interaktionen über CYP-Enzyme gerechnet werden. Stattdessen sollte die Nierenfunktion unbedingt vor der Therapie, danach mindestens einmal jährlich, überprüft werden. Bei mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30 bis 50ml/min) kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl < 30ml/min) ist Dabigatran kontraindiziert.

Dabigatranetexilat wird über den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp) vom Blut ins Darmlumen eliminiert. So führt die gleichzeitige Anwendung starker P-gp-Inhibitoren (siehe Tabelle) zu mehrfach erhöhten Dabigatran-Plasmaspiegeln und ist kontraindiziert. Bei Kombinationen mit mäßigen

P-gp-Inhibitoren wird eine engmaschige Überwachung auf Blutungsanzeichen empfohlen, gegebenenfalls kann eine Dosisreduktion erwogen werden. Der Einsatz von P-gp-Induktoren verursacht entsprechend eine verringerte Dabigatran-Wirkung und sollte vermieden werden.

Pharmakokinetische Interaktionen mit Rivaroxaban/Apixaban

Rivaroxaban und Apixaban sind direkte Faktor-Xa-Inhibitoren. Beide Substanzen werden zu einem Teil über CYP3A4 metabolisiert. Zusätzlich erfolgt die Elimination beider Wirkstoffe über das Transportprotein P-gp. Dementsprechend führt die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban/Apixaban und starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren zu mehrfach erhöhten Plasmaspiegeln und einem gesteigerten Blutungsrisiko und ist daher kontra-

indiziert. Bei der Kombination mit Arzneistoffen, die entweder CYP3A4 oder P-gp inhibieren oder eine schwächere Hemmwirkung aufweisen, wird eine mäßige Erhöhung der Plasmakonzentration erwartet. Die gleichzeitige Gabe sollte unter Vorsicht erfolgen. Induktoren an CYP3A4 beziehungsweise P-gp bewirken eine verminderte Wirksamkeit von Rivaroxaban/Apixaban und sollten gemieden werden.

Da Rivaroxaban/Apixaban nur zum Teil renal eliminiert werden, ist die Anwendung bei Patienten mit mäßiger (CrCl 30-50ml/min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15-29ml/min) mit Vorsicht noch möglich.

Zusammenfassung

Auf den ersten Blick bieten NOAKs im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten durch den Wegfall des not-

wendigen Monitorings praktische Vorteile. Bei genauerer Betrachtung zeigen sich allerdings auch Risiken durch das hohe Interaktionspotenzial mit anderen Arzneistoffen. Darüber hinaus ist eine Abschätzung der Wirkstärke mangels zuverlässiger, standardisierter Monitoring-Methoden (INR-Werte sind unter einer NOAK-Therapie nicht aussagekräftig) schwierig. Eine weitere Herausforderung liegt im Umgang mit Überdosierungen oder akuten Blutungen, da nach wie vor für alle drei NOAKs kein spezifisches Antidot verfügbar ist. Berücksichtigt man die Ergebnisse der Studien, die wir bereits ausführlich diskutiert haben (siehe www.kvb.de in der Rubrik *Praxis/Verordnungen/Arzneimittel im Blickpunkt*), behalten bewährte Alternativen wie Phenprocoumon sicher auch künftig einen hohen Stellenwert.

Katharina Kreitmeyr (KVB)

Interaktionen der einzelnen NOAKs mit CYP3A4- beziehungsweise P-gp-Inhibitoren und -Induktoren				
	Inhibitoren	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Dronedaron Ketoconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol	P-gp (stark) CYP3A4 (stark)	kontraindiziert	kontraindiziert	kontraindiziert
HIV-Proteaseinhibitoren (zum Beispiel Ritonavir)	CYP3A4 P-gp (stark)	kontraindiziert	kontraindiziert	kontraindiziert
Ciclosporin Tacrolimus	P-gp (stark)	kontraindiziert	mit Vorsicht	mit Vorsicht
Amiodaron Chinidin Verapamil Ticagrelor	P-gp (mäßig)	mit Vorsicht	mit Vorsicht	mit Vorsicht
Clarithromycin Erythromycin	P-gp (mäßig) CYP3A4 (mäßig)	mit Vorsicht	mit Vorsicht	mit Vorsicht
Diltiazem Fluconazol	P-gp (schwach) CYP3A4 (mäßig)		mit Vorsicht	mit Vorsicht
	Induktoren	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Rifampicin Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Johanniskraut	P-gp CYP3A4	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen

Tabelle 1

Quelle: KVB