

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-019-00365-0>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2019



Ali El-Armouche¹ · Paulus Kirchhof^{2,3}

¹ Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

² Institute of Cardiovascular Sciences, College of Medical and Dental Science Edgbaston, University of Birmingham, Birmingham, Großbritannien

³ Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland

Begleitmedikation bei Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen

Vor Einleitung einer Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen oder nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulanzen (NOAK) sollen Interaktionen mit der bestehenden Medikation geprüft werden

Die Einführung von oral wirksamen Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban hat die Verhinderung von Schlaganfällen und venöser Thrombose deutlich verbessert [1, 2]. Eine Behandlung mit nicht Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) wird daher als Therapie der ersten Wahl First-Line-Therapie zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern und bei der Sekundärprävention von tiefen Beinvenenthrombosen empfohlen [3, 4]. NOAKs werden in Deutschland inzwischen häufiger als Phenprocoumon verschrieben. Auch wenn die Gabe dieser Medikamente im Alltag einfach ist, gibt es einige wenige wichtige Interaktionen von NOAKs mit anderen Medikamenten im klinischen Alltag, die insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten relevant sind.

Positivempfehlungen

1. Die Reduktion von modifizierbaren Blutungsfaktoren ist ein wichtiger Bestandteil zur Reduktion des Blutungsrisikos bei NOAK-Behandlung.

2. Die Begleittherapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika und Thrombozytenfunktionshemmern soll auf das unbedingt Erforderliche reduziert werden.
3. Nach Herzinfarkt und/oder Stentimplantation, nicht jedoch nach Bypassoperation, ist eine passagere Kombinationsbehandlung mit einem P2Y12-Inhibitor und einem NOAK in vielen Fällen erforderlich.

Bei stabiler Koronarer Herzkrankheit (KHK) oder stabiler peripherer arterieller Verschlusskrankheit sind NOAKs als Monotherapie sehr effektiv in der Verhinderung von thrombotischen Ereignissen und sicherer als eine Kombinationstherapie [5]. Nach Herzinfarkt und insbesondere nach Stentimplantation ist für einige Wochen/Monate eine Kombinationstherapie mit einem NOAK und einem P2Y12-Inhibitor, in der Mehrzahl der bisher publizierten Studien vorwiegend Clopidogrel, bei vielen Patienten indiziert. Dies ist das Ergebnis von mehreren kontrollierten Studien, die in den letzten Jahren publiziert wurden [6–10]. Insbesondere die AUGUSTUS-Studie [9] belegt, dass auch in diesen Fällen Acetylsalicylsäure (ASS) oft nicht erforderlich ist. Zukünftige Daten und Erfahrungen werden Details der antithrombotischen Therapie nach Stenting in den kommenden Jahren noch weiter klären. Hierzu zählt auch die Kombinationsgabe nach Transkathe-ter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

und nach Vorhofuhr-Verschluss (LAA-Okkluder-Therapie). Details der Therapieintensität und -dauer werden am besten vom Spezialisten in Kenntnis des Koronarstatus und der Details der Intervention festgelegt.

Negativempfehlungen

NOAKs können mit fast allen weiteren Medikamenten unbedenklich kombiniert werden. Neben den Empfehlungen zur Dosisanpassung, die für die vier Substanzen jeweils leicht unterschiedlich sind, gibt es klinisch relevante „pharmakodynamische“ Interaktionen mit nichtsteroidalen Antiphlogistika und mit Plättchenhemmern sowie einige pharmakokinetische Interaktionen.

4. Die gleichzeitige Einnahme von starken P-Glykoprotein-Inhibitoren oder -Induktoren sollte vermieden werden.

NOAKs sind P-Glykoprotein-Substrate und haben ein ähnliches Interaktionspotenzial. In den Zulassungsstudien führte eine Komedikation mit starken P-Glykoprotein-Inhibitoren zu einer bis zu 2,5-fach erhöhten Exposition, eine Komedikation mit starken P-Glykoprotein-Induktoren zu einer verminderten Exposition um bis zu 50 %. In den meisten Fällen sind Präparate mit vergleichbarer Wirksamkeit verfügbar, die nicht oder nur moderat mit P-Glykoprotein interagieren. Diese sollten, wenn klinisch vertretbar, bei Patienten mit NOAK-Therapie ver-

Arzneistoff	Edoxaban	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
HIV-Protease -Inhibitoren				
TKIs (Imatinib, Crizotinib, Vandetanib, Sunitinib)				
Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut				
Azole	30 mg/Tag			
Verapamil				2x 110 mg/Tag
Amiodaron				
Dronedaron	30 mg/Tag			
Clarithromycin	30 mg/Tag			

Abb. 1 ◀ Übersicht über pharmakokinetische Interaktionspartner. Anordnung nach Ampelschema. *Rot* nicht empfohlen, *gelb* Dosisreduktion oder strenge Indikationsstellung, *grün* Kombination möglich jeweils basierend auf den Fachinformationen. Details zu Interaktionen bei HIV-Medikamenten sind unter <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> abrufbar. Modifiziert nach [11–15]

wendet werden. Wenn eine Komedikation erforderlich ist, bietet die nachfolgende Tabelle eine Übersicht der möglichen Komedikation mit Dosisreduktion unter Berücksichtigung der deutschen Fachinformationen in Form eines Ampelschemas (■ **Abb. 1**).

- NOAKs sollten bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, bei Phospholipidantikörpersyndrom und dialysepflichtigen Patienten nicht eingesetzt werden.

Auch bei hoch dosierter Therapie mit Dabigatran kommt es an mechanischen Herzklappen zu vermehrten thrombotischen Ereignissen im Vergleich zur Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) [16]. Eine weitere randomisierte Studie fand eine ähnlich verminderte Wirksamkeit von NOAKs in Vergleich zu VKA bei Patienten mit Antiphospholipidantikörpersyndrom [17]. Bei dialysepflichtigen Patienten liegen ebenfalls keine Daten zur Wirksamkeit von NOAKs vor; kontrollierte Studien laufen (z. B. AXADIA – AFNET 8 in Deutschland). Bei diesen Patienten sollten keine NOAKs verschrieben werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Paulus Kirchhof
Institute of Cardiovascular Sciences, College of Medical and Dental Science Edgbaston, University of Birmingham
Birmingham, Großbritannien
p.kirchhof@bham.ac.uk

Interessenkonflikt. A. El-Armouche weist auf folgende Beziehungen hin: Forschungs- und Vortragstätigkeit für Boehringer Ingelheim, Novartis, Bayer, Novo Nordisk, Sanofi Aventis und Berlin Chemie. P. Kirchhof erhält Unterstützung für Forschungsprojekte von der Europäischen Union, der British Heart Foundation, der Leducq Foundation, dem Medical Research Council UK, dem Deutschen Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung sowie von verschiedenen pharmazeutischen und Medizinproduktfirmen, die im Bereich Vorhofflimmern aktiv sind. PK hat in der Vergangenheit Honorare von solchen Firmen erhalten. Er ist als Erfinder auf zwei Patenten der Universität Birmingham gelistet (Atrial Fibrillation Therapy WO 2015140571, Markers for Atrial Fibrillation WO 2016012783).

Literatur

- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JJ, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383(9921):955–962
- Kirchhof P (2017) The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. *Lancet* 390(10105):1873–1887
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37(38):2893–2962
- Andrade JG, Macle L, Nattel S, Verma A, Cairns J (2017) Contemporary atrial fibrillation management: a comparison of the current AHA/ACC/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Can J Cardiol* 33(8):965–976
- Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H, Investigators A (2019) Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1904143>
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, Investigators Ws (2013) Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 381(9872):1107–1115
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Groppe S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH, Committee R-DPS, Investigators (2017) Dual anti-

- thrombotic therapy with Dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 377(16):1513–1524
8. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA (2016) Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 375(25):2423–2434
 9. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH, Investigators A (2019) Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1817083>
 10. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A (2019) Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31872-0)
 11. Fachinformation Eliquis 5 mg Tabletten, Stand Juni 2019. Bristol-Myers-Squibb, Pfizer; 2019.
 12. Fachinformation Lixiana 60 mg Filmtabletten. Stand August 2018. Daiichi Sankyo; 2019.
 13. Fachinformation Pradaxa 150 mg Hartkapseln. Stand Juni 2018. Boehringer Ingelheim; 2019.
 14. Fachinformation Xarelto 20 mg Filmtabletten. Stand August 2018. Bayer Healthcare; 2019.
 15. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haesler KG, Oldgren J, Reincke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, Group ESCSD (2018) The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 39(16):1330–1393
 16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F, Investigators R-A (2013) Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 369(13):1206–1214
 17. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, Fierro T, Gresele P, Cafolla A, De Micheli V, Ghirarduzzi A, Tosetto A, Falanga A, Martinelli I, Testa S, Barcellona D, Gerosa M, Banzato A (2018) Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 132(13):1365–1371