

Unabhängiges  
Informationsblatt



Gegründet von  
H. Herxheimer, M. Schwab,  
H.-W. Spier  
Herausgeber  
Wolf-Dieter Ludwig,  
Jochen Schuler

Schriftleitung  
Dietrich von Herrath, Matthias Hammerer,  
Wolf-Dieter Ludwig, Thomas Schneider,  
Gisela Schott, Jochen Schuler  
Mitarbeiter/in  
Josefa Lehmknecht, Wolfgang Oelkers

Jahrgang 56  
Nr. 3  
Berlin  
März 2022

www.der-arzneimittelbrief.de

## Pharmakokinetische Arzneimittel- interaktionen mit direkten oralen Antikoagulanzen [CME]

**Zusammenfassung:** Der Metabolismus der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) kann durch andere Arzneimittel beeinflusst und dadurch ihre Wirksamkeit verstärkt oder abgeschwächt werden. Mögliche Folgen sind Blutungen oder nicht vermiedene Thromboembolien. Derartige Interaktionen betreffen beispielsweise Amiodaron und die Kalziumantagonisten Verapamil und Diltiazem, aber auch einige Nahrungsmittel. Da bei der Therapie mit DOAK die Stärke der Gerinnungshemmung üblicherweise nicht gemessen wird, ist eine erhöhte klinische Aufmerksamkeit geboten, besonders, wenn weitere Arzneimittel verordnet werden. Bei jeder Verordnung von DOAK sollte – zu Beginn bzw. bei neuer Verordnung anderer Arzneimittel – neben dem klinischen Monitoring auch eine Prüfung auf mögliche Arzneimittelinteraktionen erfolgen.

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) haben in ihrem Metabolismus zwei kritische Schnittstellen mit anderen Arzneimitteln: zum einen am Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP) in Zellen des Gastrointestinaltrakts, der Leber und den proximalen Nierentubuli und zum anderen am hepatozellulären Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4).

Der direkte Thrombin-(Faktor IIa)-Inhibitor Dabigatran und der Faktor Xa-Antagonist Edoxaban sind Substrate von PGP, und die beiden Faktor Xa-Antagonisten Apixaban und Rivaroxaban sind sowohl Substrate von PGP als auch von CYP3A4 (s. Tab. 1). Hemmstoffe von PGP und/oder CYP3A4 können die Plasmaspiegel von DOAK erhöhen und somit das Blutungsrisiko unter der Antikoagulation erhöhen. Andererseits können starke Induktoren von PGP und CYP3A4, wie beispielsweise Rifampicin oder Carbamazepin, die Plasmaspiegel von DOAK senken. Dadurch kann das Therapieziel – Vermeiden von Thromboembolien – verfehlt werden.

Die European Heart Rhythm Association (EHRA) rät in dem lesenswerten „Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation“ generell von einer Kombination von DOAK mit starken Inhibitoren oder Induktoren von PGP und/oder CYP3A4 ab bzw. zu Vorsicht und einem intensiveren Monitoring der Therapie (1).

Zu den PGP-Inhibitoren zählen Antiarrhythmika, wie Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, und die Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Verapamil und Diltiazem, die bei Vorhofflimmern häufiger gemeinsam mit DOAK verordnet werden. Die gleichzeitige Einnahme des PGP-Inhibitors Amiodaron führt zu höheren Plasmaspiegeln von Dabiga-

## Inhalt

Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen mit direkten oralen Antikoagulanzen . . . . .	17
Vitamin D-Therapie bei COVID-19: bei begrenzten Daten weiterhin keine Hinweise auf günstigeren Verlauf . . . . .	19
Roxadustat zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz . . . . .	20
Kein Zusatznutzen für Onasemrogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie – anwendungsbegleitende Datenerhebung geplant . . . . .	21
Screening auf asymptomatisches Vorhofflimmern: bisher keine Evidenz für klinisch relevanten Nutzen . . . . .	22
Große Metaanalyse zur Statin-Unverträglichkeit: Prävalenz und Risikofaktoren . . . . .	23

Dosisangaben ohne Gewähr.

tran (+12 bis +60%) und von Edoxaban (+40%) und Verapamil, ein Inhibitor von PGP und CYP3A4, erhöht die Plasmaspiegel von Dabigatran um 12-180%, von Edoxaban um 53% und von Rivaroxaban um 40% (1). Weitere Medikamente und Nahrungsmittel mit pharmakokinetischem Interaktionspotenzial auf der Ebene von PGP und CYP3A4 sind in Tab. 2 dargestellt. Zu den starken CYP3A4-Inhibitoren zählt auch Ritonavir, das als „pharmakokinetischer Booster“ in dem bei einer akuten SARS-CoV2-Infektion zuletzt vermehrt eingesetzten Paxlovid® enthalten ist (vgl. 4). Die klinische Bedeutung vieler anderer pharmakokinetischer Interaktionen ist jedoch häufig unklar.

Wissenschaftler aus den Niederlanden und Belgien haben daher eine Metaanalyse zu diesem Thema durchgeführt (2). Sie suchten nach Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern, in denen die Wirksamkeit von DOAK geprüft wurde und aus denen zu entnehmen war, ob sie gleichzeitig mit Inhibitoren oder Induktoren von PGP und/oder CYP3A4 behandelt wurden, oder nicht (Kontrollen). Endpunkte dieser Metaanalyse waren schwere Blutungen (intrakranielle Blutungen und/oder gastrointestinale Blutungen) als Hinweis auf eine Wirkverstärkung sowie thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall, systemische Embolie) als Hinweis auf eine unzureichende antikoagulatorische Wirkung. Zudem wurde die Gesamtmortalität ausgewertet.

Nach der Primärsuche in Pubmed und Embase, dem Titel- und Abstract-Screening und dem Lesen von 54 Publikationen im Volltext verblieben 15 geeignete Studien für die Metaanalyse: Posthoc-Analysen von 10 randomisierten kontrollierten Studien und 5 nicht-interventionelle Kohortenstudien. Für die Risikoberechnung wurden die Daten von 21.711 Personen mit DOAK plus PGP und/oder CYP3A4-Inhibitoren verglichen mit 306.421 Personen mit DOAK ohne diese Inhibitoren.