

# Direkte Orale Antikoagulantien (DOACs): Interaktionen, Tipps und Tricks



Dr. med. L. Simeon  
Oberarzt mbF  
Abteilung Hämatologie  
Luzerner Kantonsspital



# Inhalt

- Interaktionen
  - CYP 3A4 / P-Glykoprotein
  - Allgemeine Bemerkungen
  - Diverse Medikamente
    - Antiinfektiva
    - Antiarrhythmika
    - Neurologische Medikamente
    - Andere
  - Interaktionscheck
  - Spiegelbestimmungen
  
- Tipps und Tricks
  - Einnahme
  - vergessene Dosis
  - Arbeit/Sport
  - Prophylaxe Reisthrombose
  - Menstruationsblutungen

# Aktuell zugelassene DOAC

	<b>Apixaban Eliquis®</b>	<b>Dabigatran Pradaxa®</b>	<b>Edoxaban Lixiana ®</b>	<b>Rivaroxaban Xarelto ®</b>
Tabletten pro Tag	2	2	1	1
Halbwertszeit h	<b>ca 1/2 Tag</b>			
Renale Elimination	<b>ca 30%</b>	ca 85%	ca 50%	<b>ca 30%</b>
Interaktionen	CYP 3A4 P-gp	P-gp	P-gp	CYP 3A4 P-gp

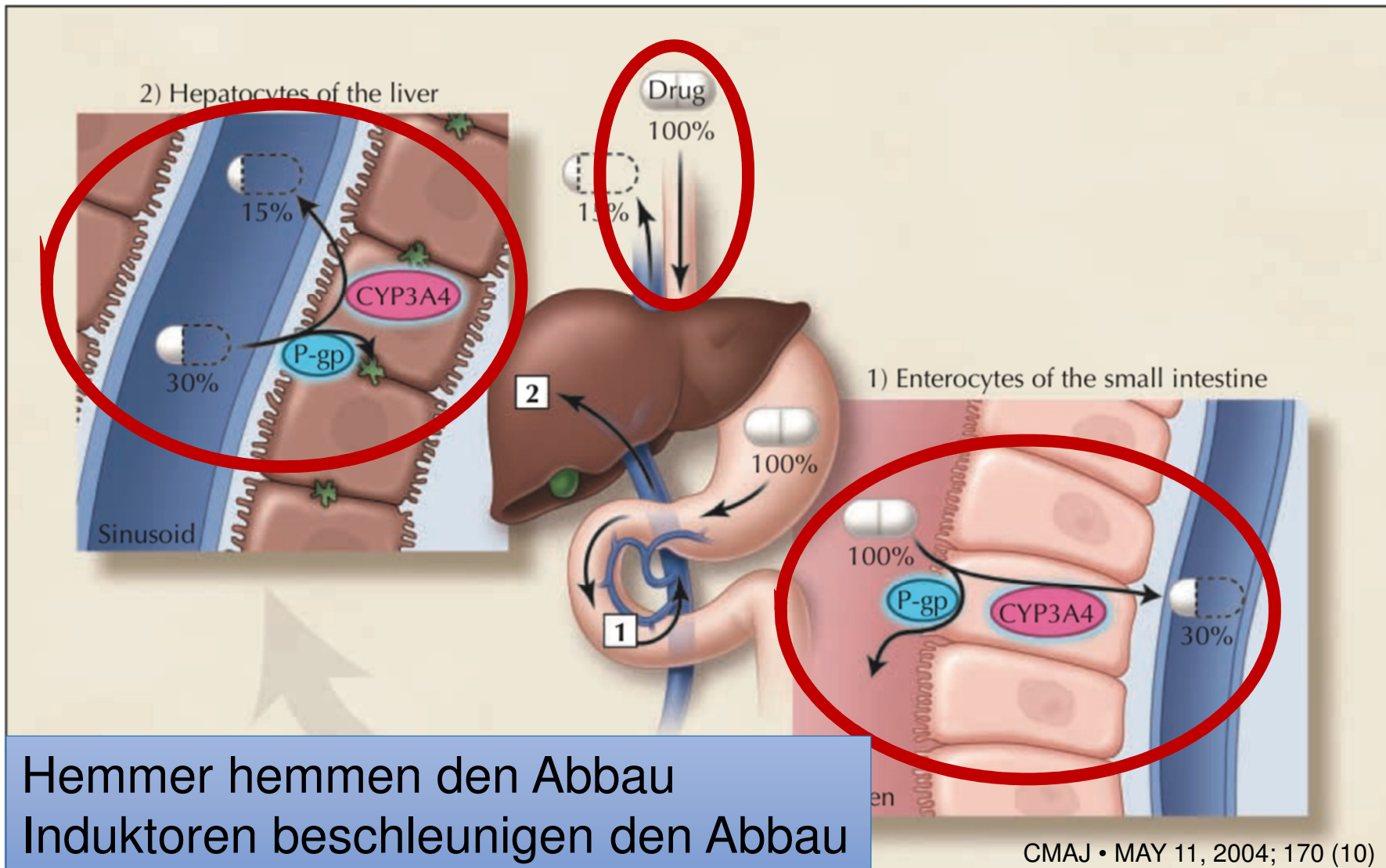
# Interaktionspotenzial

## CYP 3A4

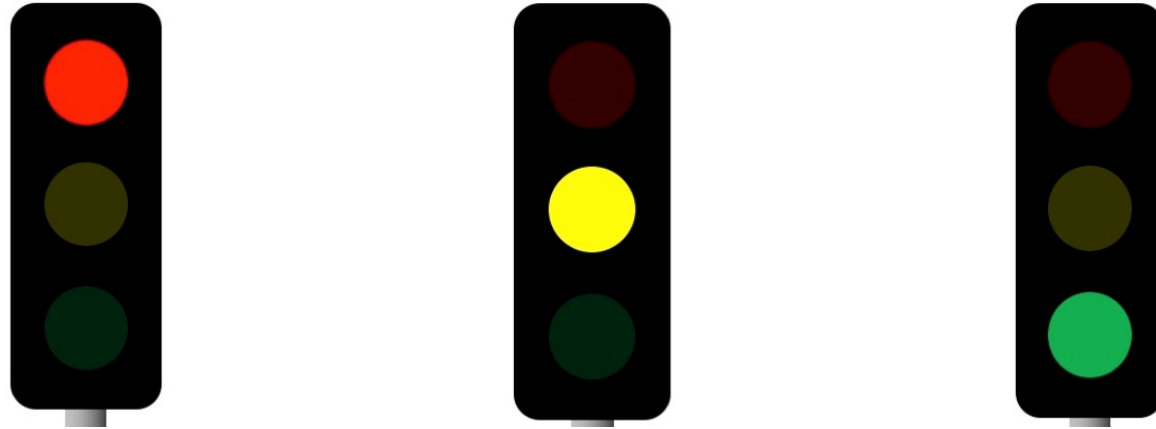
Isoenzym P450-System

## P-Glykoprotein

Efflux-Transporter



# Interaktionen: Allgemeine Bemerkungen I

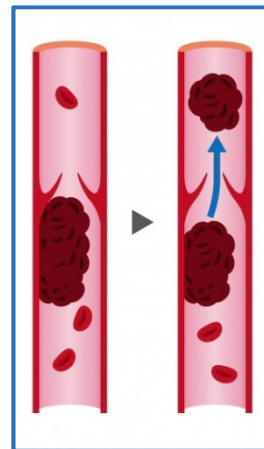
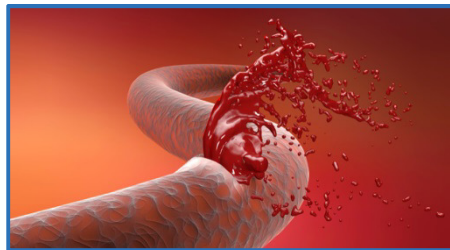


- Einschätzung oft abhängig von mehreren Faktoren
- Empfehlungen entsprechen internationalen Empfehlungen resp. Expertenmeinungen und weichen teils von der Fachinformation ab

# Interaktionen: Allgemeine Bemerkungen II



- Nierenfunktion? Leberfunktion?



# Inhalt

- Interaktionen
  - CYP 3A4 / P-Glykoprotein
  - Allgemeine Bemerkungen
  - Diverse Medikamente
    - Antiinfektiva
    - Antiarrhythmika
    - Neurologische Medikamente
    - Andere
  - Interaktionscheck
  - Spiegelbestimmungen
  
- Tipps und Tricks
  - Einnahme
  - vergessene Dosis
  - Arbeit/Sport
  - Prophylaxe Reisthrombose
  - Menstruationsblutungen

# Antiinfektiva I

## Azole

- Itra-, Keto-, Posa-, Voriconazol



- starke CYP3A4 / P-gp-Inhibitoren
- Anstieg Plasmakonzentrationen der DOAC
- **Kombination kontraindiziert / nicht empfohlen \*)**

## Proteaseinhibitoren

- Ritonavir, Tipranavir, Nelfinavir, Saquinavir



- Fluconazol kann mit DOAC kombiniert werden



Fitzgerald et al. Drug Saf, 2016.

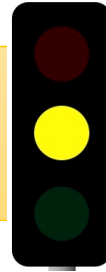
Steffel, J., W. Wuillemin, Konsensus-Statement Einsatz von Apixaban. 2015

Giugliano, R.P., et al. N Engl J Med, 2013.



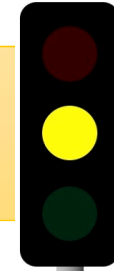
## Antiinfektiva II

Clarithromycin  
Erythromycin



- moderate CYP3A4 / P-gp-Inhibitoren
- Dabigatran +20%
- **Kombination möglich mit Vorsicht**

Rifampicin

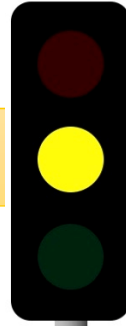


- **Starker P-gp-Induktor**
- Dabigatran - 65%
- Rivaroxaban - 50%
- Apixaban - 42%
- Edoxaban - 35%
- **Kombination möglich mit Vorsicht**

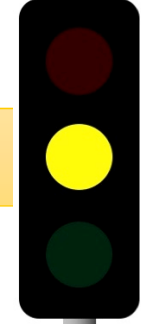
Schweiz. Arzneimittelkompendium  
Fitzgerald et al. Drug Saf, 2016.  
Giugliano et al. N Engl J Med, 2013.

# Antiarrhythmika

Amiodarone



Verapamil (Isoptin)



- moderate P-gp- sowie CYP3A4-Inhibitoren
- möglich wenn
  - normale Nierenfunktion
  - Dabigatran: Einnahme zwei Stunden vor Amiodarone/Verapamil
  - Edoxaban: Dosisreduktion
  - Apixaban/Rivaroxaban ohne Dosisreduktion

Schweiz. Arzneimittelkompendium

Bounameaux et al, Drugs, 2014

Hartter et al, Br J Clin Pharmacol, 2013

Steffel et al, Eur Heart J, 2015

# Antiarrhythmika

Digoxin

- Substrat von P-gp



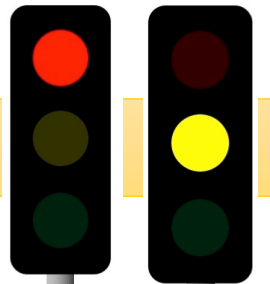
Diltiazem

- Substrat von CYP3A4



Dronedarone

- starker P-gp-Inhibitor



Schweiz. Arzneimittelkompendium

Bounameaux et al, Drugs, 2014

Mendell et al, Am J Cardiovas Drugs, 2013

Celikyurt et al, Drug Saf, 2017

# Neurologica

## Antiepileptica

- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital
- moderate bis starke CYP3A4 / P-gp-Induktoren



## Johanniskraut

- starker P-gp-Induktor



- Relevante Reduktion Plasmaspiegel bis 50%
- **Kombination kontraindiziert / nicht empfohlen \*)**

Stollberger et al, Epilepsy Res, 2016  
Hennessy et al, Br J Clin Pharmacol, 2002

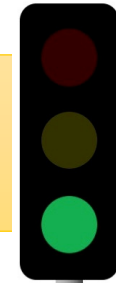
## Andere

### Protonenpumpen-Hemmer



- Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban: keine Interaktion
- Dabigatran: Einnahme 2 Stunden vor PPI

### Statine



- keine Interaktionen

Schweiz. Arzneimittelkompendium  
Heidbüchel et al, EHRA Practical Guide 2013  
Connolly et al, N Engl J Med, 2009

# Inhalt

- Interaktionen
  - CYP 3A4 / P-Glykoprotein
  - Allgemeine Bemerkungen
  - Diverse Medikamente
    - Antiinfektiva
    - Antiarrhythmika
    - Neurologische Medikamente
    - Andere
  - Interaktionscheck
  - Spiegelbestimmungen
  
- Tipps und Tricks
  - Einnahme
  - vergessene Dosis
  - Arbeit/Sport
  - Prophylaxe Reisthrombose
  - Menstruationsblutungen

# Beispiele Interaktionscheck

Geben Sie einen Namen, Wirkstoff oder eine potentielle Indikation ein

Suche



Identa



Interaktionen



Favoriten



Optionen



Hilfe

Home

Interaktionscheck

Produkte (2)

XARELTO Filmtabl 20 mg

Rivaroxaban



ERYTHROCIN Gran 500 mg

Erythromycin



Interaktionen (1)

Faktor-Xa-Inhibitoren - Makrolid-Antibiotika

Verstärkte Wirkungen der Faktor-Xa-Inhibitoren - erhöhtes Blutungsrisiko

Produkt hinzufügen



## Drug Interaction Checker

UpToDate<sup>®</sup>

[Language](#) | [Hilfe](#)

Willkommen, Luzerner Kantone [Anmelden](#)

[Inhalt](#) | [Patientenschulung](#) | [Neuigkeiten](#) | [Praxisrelevante News](#) | [Rechner](#) | [Arzneimittelwechselwirkungen](#)

### Lexicomp<sup>®</sup> Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

#### ITEM LIST

[Clear List](#)

[Analyze](#)

[Dabigatran Etexilate](#)

[Phenytoin](#)

<b>X</b> Avoid combination	<b>C</b> Monitor therapy	<b>A</b> No known interaction
<b>D</b> Consider therapy modification	<b>B</b> No action needed	<a href="#">More about Risk Ratings</a> ▾

#### 1 Result

▾

[Print](#)

**X** [Dabigatran Etexilate](#)  
[Phenytoin \(P-glycoprotein/ABCB1 Inducers\)](#)

**DISCLAIMER:** Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature and manufacturer's most current product information), and changing medical practices.



# Spiegelbestimmungen

- 57-jähriger Patient
- Epilepsie seit dem Kindesalter unter Phenytoin
- Sinusvenenthrombose & Thrombophilie
- Rivaroxaban möglich (einfachere Anwendung)?

Letzter Einsender LU (Luzerner Kantonsspital Luzern) - HAEMATOLOGIE

[Auftragsnummer]	[10785600]
Auftragsdatum	06.02.2018 10:00
<u>Abnahmedatum</u>	06.02.2018 09:50
Laboreingang	06.02.2018 10:01

Verfahren  
[Wertebereich][Einheit][Material]

Diverses

Xarelto (Rivaroxaban) [ng/mL] [grün - Citrat-Blut]	✓ T 74.0
--	----------

Spitzenspiegel  $\approx$  250 ng/ml  
(160-360 ng/ml)

Konsequenz: Antikoagulation mit Marcoumar

## Beispiel: Frau T. S. 1945

- ED periphere LE 12/2015, Rivaroxaban 20mg/d
- Rifampicin ab 05.04.2016 wg Lymphknoten-Tbc
- **Umstellung auf Marcoumar notwendig?**

	Normalwert	Einheit	18.04.2016 12:20 Auftraggeber: HAEMAT 2604186160	11.04.2016 10:25 Auftraggeber: HAEMAT 2604116111	05.04.2016 10:45 Auftraggeber: HAEMAT 2604056090
<b>Gerinnungsstatus</b>					
Thromboplastinzeit (Quick)	70 - 100	%	85	90	61 -
INR			1,1	1,1	1,3
a-PTT	29 - 41	Sek.	45 +	46 +	52 +
Fibrinogen nach Clauss	1.5 - 3.5	g/L	4,9 +	5,1 +	4,1 +
Thrombinzeit	< 21.0	Sek.	17,2	17,5	17,6
<b>Hämostase Diverses</b>					
D-Dimer LIA-Test	< 500	ng/ml			
Xarelto-Spiegel (Rivaroxaban)		ng/ml	109 *	132 *	307 *

Konsequenz: «prophylaktische» Antikoagulation für noch 2 Monate mit Rivaroxaban

## Spiegelbestimmungen: Fazit

- Spiegelbestimmungen sind in unsicheren Situationen sinnvoll
  - Am LUKS möglich für Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban
- Es gibt keine «Zielspiegel» sondern nur Erfahrungswerte
- Bei zeitlich limitierter Interaktion (z.B. Antibiotikatherapie): Kurzzeitige Umstellung auf niedermolekulare Heparine (z.B. Fragmin)
- Im Zweifelsfall ist Marcoumar immer noch eine gute und sichere Alternative

**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
<b>Antiiinfektiva</b>	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
<b>Antiarrhythmika</b>	Dronedarone	Rot	Rot	Gelb	Rot
	Amiodarone Verapamil	Gelb	Gelb	Gelb	Gelb
	Diltiazem	Grün	Grün	Grün	Grün
	Digoxin	Grün	Grün	Grün	Grün
<b>Immunsuppressiva</b>	Ciclosporin	Rot	Rot	Rot	Gelb
	Tacrolimus	Rot	Rot	Rot	Rot
<b>Neurologica</b>	Johanniskraut Phenobarbital Phenytoin Carbamazepin	Rot	Rot	Rot	Rot
	<b>NSAR Thrombozyten- aggregations-hemmer</b>				
	CAVE: erhöhte Blutungsneigung, Niereninsuffizienz, Co-Medikation				

# Inhalt

- Interaktionen
  - CYP 3A4 / P-Glykoprotein
  - Allgemeine Bemerkungen
  - Diverse Medikamente
    - Antiinfektiva
    - Antiarrhythmika
    - Neurologische Medikamente
    - Andere
  - Interaktionscheck
  - Spiegelbestimmungen
  
- Tipps und Tricks
  - Einnahme
  - vergessene Dosis
  - Arbeit/Sport
  - Prophylaxe Reisthrombose
  - Menstruationsblutungen

# Tipps und Tricks zur Einnahme

- Einnahme unabhängig von Nahrungsaufnahme
  - **Ausnahme:** Rivaroxaban in therapeutischer Dosis (15mg/20mg)
    - Einnahme mit Nahrung da Resorption sonst 20-30% tiefer
- Patienten mit Magensonde:
  - Apixaban/Edoxaban/Rivaroxaban können vermörsert werden
- Dabigatran: Kapseln dürfen nicht aufgebrochen werden. (Bioverfügbarkeit sonst +75%)

Simeon, Therapeut. Umschau, 2016.

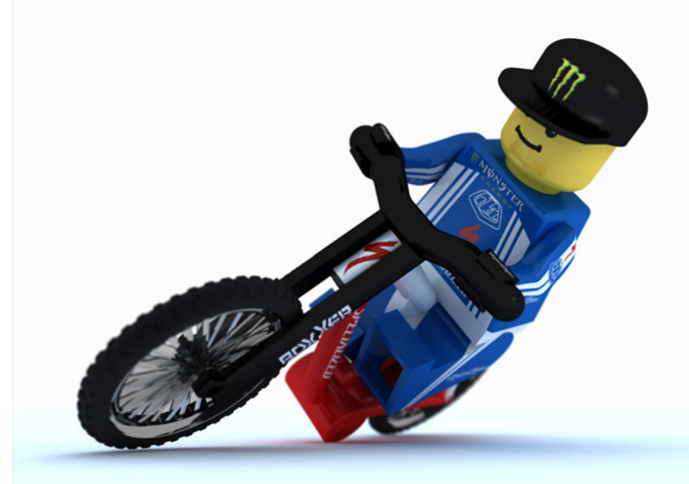
Duchin, Clin Pharmacokinet, 2018.

# Tipps und Tricks: vergessene Dosis

- Einnahme 1x pro Tag
  - unverzügliche Einnahme der vergessenen Tbl
  - am nächsten Tag, Einnahme zur üblichen Zeit
- Einnahme 2x pro Tag
  - unverzügliche Einnahme der vergessenen Tbl
  - Ausser wenn Intervall zur nächsten Tablette weniger als 6 Stunden
- Kein überschreiten der maximalen Tagesdosis

Simeon, Therapeut. Umschau, 2016.

# Tipps und Tricks: DOAC und Arbeit/Sport



- Präparat mit 1x täglicher Dosierung bevorzugen
- Einnahme am Abend →  
tiefer Plasmaspiegel zum Zeitpunkt eines  
potenziellen Unfalls am Folgetag



# DOAC und Prophylaxe der Reisetrombose



- Indikation: längere Autoreisen und Flugreisen (Interkontinental)
- off-label Situation sowohl für niedermolekulare Heparine wie auch DOAC
- Einsatz von DOAC in prophylaktischer Dosis ist eine praktikable Lösung

# Menstruationsblutungen unter DOAC

- Allgemein häufig unter Antikoagulation
- Behandlungsmöglichkeiten:
  - Indikation der Antikoagulation überprüfen
  - Gynäkologische Evaluation
  - Hormonelle Therapie
  - Tranexamsäure (Cyklokapron) 1gr 3x/Tag für 4 Tage ab Tag 1 der Menstruationsblutung
  - Wechsel zu einem anderen Präparat
    - Dabigatran
  - Dosisreduktion während der Menstruation
    - nach Behandlungsdauer > 3 Monate

Boonyawat et al, Blood, 2017.

# Take Home Messages Interaktionen

- DOAC lassen sich mit den meisten Medikamenten sicher kombinieren
- Interaktionscheck vor jeder Kombination mit anderen Medikamenten
- Kombination mit starken CYP3A4-/P-gp-Inhibitoren/Induktoren sind kontraindiziert, respektive werden nicht empfohlen
- Kombination mit moderaten CYP3A4-/P-gp-Inhibitoren/Induktoren unter Vorsichtsmassnahmen (Thrombose-/Blutungsrisiko, Nieren-/Leberfunktion, Komedikation, Dauer der Anwendung, etc.) möglich
- Medikamentenspiegelbestimmungen in unsicheren Situationen
- Im Zweifelsfall orale Antikoagulation mit Marcoumar, da sicher und gut kontrollierbar

# wenn's blutet unter DOAC - grundsätzliches

	leichte Blutung	akute, schwere Blutung
<b>diagnostisch</b>	Anamnese bezüglich Zeitpunkt der letzten NOAC-Einnahme. Temporäres pausieren der NOAC-Therapie. Abklärungen hinsichtlich Medikamenteninteraktionen, möglicher Akkumulation (z.B. bei Niereninsuffizienz), Co-Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern.	
	Blutbild, Quick, aPTT, Thrombinzeit, Fibrinogen	
		Spiegelbestimmung <sup>1)</sup>

1) Falls keine Wirkstoffspiegelbestimmung verfügbar ist, schliesst in der Notfallsituation eine **normale Thrombinzeit** eine relevante Dabigatran-Wirkung aus.

1) Falls keine spezifische Wirkstoffspiegelbestimmung verfügbar ist, schliesst in der Notfallsituation **ein normaler Anti-Faktor Xa-Test** eine relevante Wirkung aus.

# Dabigatran

therapeutisch

leichte Blutung

akute, schwere Blutung

symptomatische Massnahmen, mechanische Kompression

evtl. Tranexamsäure (Cyklokapron®)

Initialdosis 2000 mg p.o. oder 1000 mg i.v.

dann 8-stündlich 1000 mg p.o. oder 500 mg i.v.

CAVE: Vorsicht bei Hämaturie

Auslassen der nächsten Dosis. Eine Unterbrechung der Antikoagulation ist in der Regel nicht notwendig.

bei Persistenz oder lebensbedrohlicher Blutung:

Praxbind (Idarucizumab) 5g einmalig

- 2x2.5g/50ml über je 5-10 Min oder
- 2x Bolusinjektion nacheinander

Das Medikament ist aktuell i.R. eines Compassionate Use Programms in 16 grossen Kliniken in der Schweiz verfügbar. Eine baldige Marktzulassung wird erwartet.

Thrombozyten-Transfusion bei Thrombozytenzahl < 50 G/L

bei Persistenz: Einsatz von Fresh Frozen Plasma, Novoseven® evaluieren.

Bei kontrollierter Blutung im Verlauf: Evaluation prophylaktische Antikoagulation.

Pausieren/Absetzen der Antikoagulation in Abhängigkeit der Blutungskomplikation und Indikation zur Antikoagulation.

# anti-FXa-Hemmer

	leichte Blutung	akute, schwere Blutung
therapeutisch	symptomatische Massnahmen, mechanische Kompression	
		Aktivkohle, falls Zeitpunkt der Tabletteneinnahme < 2 Stunden symptomatische Massnahmen, u.a. Ec-Transfusionen
	evtl. Tranexamsäure (Cyklokapron®) - Initialdosis 2000 mg p.o. oder 1000 mg i.v. - dann 8-stündlich 1000 mg p.o. oder 500 mg i.v. CAVE: Vorsicht bei Hämaturie	
	Auslassen der nächsten Dosis. Eine Unterbrechung der Antikoagulation ist in der Regel nicht notwendig.	Einsatz von Prothrombinkomplex-Konzentraten (z.B. Beriplex® 37–50 E/kg KG) oder Fresh Frozen Plasma (FFP).  Thrombozyten-Transfusion bei Thrombozytenzahl < 50 G/L  Im Falle lebensbedrohlicher Blutungen Einsatz von rekombinantem Faktor VII evaluieren (Novoseven® 60-90 µg/kg).  Bei kontrollierter Blutung im Verlauf: Evaluation prophylaktische Antikoagulation.
		Pausieren/Absetzen der Antikoagulation in Abhängigkeit der Blutungskomplikation und Indikation zur Antikoagulation.